



Universidad de Valladolid



TRABAJO FIN DE MÁSTER

CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN DE HEPTAFULVENOS Y AZAHEPTAFULVENOS CON ILUROS DE AZUFRE: UNA NUEVA HERRAMIENTA PARA LA PREPARACIÓN DE ESTRUCTURAS POLICÍCLICAS QUIRALES

Autora:

María Estilita Molinero Alario

Tutor: José María Andrés García

2024

Índice

1. Introducción	9
1.1. Iluros de azufe	10
1.2. Utilización de iluros de azufre en reacciones enantioselectivas	12
1.3. Cicloadiciones de alto orden con azaheptafulvenos y heptafulvenos	15
2. Objetivos y plan de trabajo.....	20
2.1. Síntesis de azaheptafulvenos y heptafulvenos	22
2.2. Síntesis de sales de sulfonio y de iluros de azufre	22
2.3. Preparación de sulfuros bifuncionales aquirales y quirales	22
2.4. Estudio de la reactividad de iluros de azufre estabilizados con azaheptafulvenos y heptafulvenos.....	23
2.5. Estudio de la reacción de azaheptafulvenos y heptafulvenos con α - bromocarbonilos en medio básico y catalizada por sulfuros.....	24
3. Resultados y discusión	25
3.1. Síntesis de azaheptafulvenos y heptafulvenos	25
3.2. Síntesis de sulfuros bifuncionales utilizados como organocatalizadores	25
3.3. Síntesis de sales de sulfonio y de iluros de azufre	27
3.4. Cicloadiciones de alto orden con azaheptafulvenos.....	29
3.4.1. Reacciones con iluros de azufre	29
3.4.2. Reacciones con sales de sulfonio.....	37
3.4.3. Reacciones con 2-bromoacetofenona.....	40
3.4.4. Reacciones con 2-bromoacetofenona catalizadas por sulfuros	41
3.5. Cicloadiciones de alto orden con heptafulvenos	45
3.5.1. Reacciones con iluros de azufre	45
3.5.2. Reacciones con las sales de sulfonio y 2-bromoacetofenona.....	48
3.5.3. Reacciones con 2-bromoacetofenona catalizadas por sulfuros	50
4. Conclusiones.....	54

5. Experimental	55
6. Bibliografía	79
7. Supporting information	81
7.1. NMR Spectra for New Compounds	81
7.2. HPLC profiles	111
7.3. Crystallographic Data	115

Abstract

The higher-order [8+1]-cycloaddition reaction of sulfur ylides derived from 2-bromoacetophenone with N-sulfonyl azaheptafulvenes has been studied, providing a facile access to a series of functionalized cycloheptatriene-fused azetidine derivatives with low chemical yield but high diastereoselectivity. On the other hand, the reaction of the same substrates with the sulfur ylide derived from 2-bromopinacolone leads through a [2+1]-cycloaddition, to a cyclopropane-fused dihydroazaheptafulvene derivative in good yield as the sole diastereoisomer. The reaction of barbiturate-derived heptafulvene with sulfur ylide derived from 2-bromoacetophenone provides the unexpected [10+1]-cycloadduct with solvent-dependent diastereoselectivity and moderate yield. This reaction can be also carried out enantioselectively using a chiral sulfide as an organocatalyst.

Key words: higher-order cycloaddition; sulfur ylides; azaheptafulvenes; heptafulvenes; sulfides; asymmetric organocatalysis

Resumen

Se ha estudiado la reacción de cicloadición de alto orden [8+1] de iluros de azufre derivados de 2-bromoacetofenona con N-sulfonil azaheptafulvenos, que proporciona de manera fácil una serie de derivados de azetidina fusionados con cicloheptatrieno funcionalizados con bajo rendimiento químico, pero con elevada diastereoselectividad. En cambio, la reacción de los mismos sustratos con el iluro de azufre derivado de 2-bromopinacolona conduce a través de una cicloadición [2+1] a un derivado de dihidroazaheptafulveno fusionado con ciclopropano con buen rendimiento y como único diastereoisómero. Por otra parte, la reacción del heptafulveno derivado de barbitúrico con el iluro de azufre derivado de 2-bromoacetofenona proporciona un inesperado cicloaducto [10+1] con una diastereoselectividad que depende del disolvente y rendimiento moderado. Esta reacción se puede llevar a cabo también de manera enantioselectiva utilizando un sulfuro quirral como organocatalizador.

Palabras clave: cicloadiciones de alto orden; iluros de azufre; azaheptafulvenos; heptafulvenos; sulfuros; organocatálisis asimétrica.

Abreviaturas y acrónimos

Ac	Acetilo
Ác.	Ácido
Aprox	Aproximado
Aq	Acuoso
Ar	Arilo
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BOP	Hexafluorofosfato de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio
°C	Grado(s) centígrado(s)
c	Concentración
Catal.	Catalizador
COSY	Correlation spectroscopy
DCE	1,2-Dicloroetano
DCM	Diclorometano
DIPEA	Diisopropiletilamina
Disolv.	Disolvente
DMSO	Dimetil sulfoxido
dr	Diastereomeric ratio (<i>Relación de diastereoisómeros</i>)
ee	Exceso enantiomérico
Equiv	Equivalente(s)
Er	Enantiomeric ratio (<i>Relación de enantiómeros</i>)
ESI	Electrospray ionization (<i>Ionización por electrospray</i>)
Et	Etilo
g	Gramo(s)
GEA	Grupo electroaceptor
h	Hora(s)
HMBC	Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (<i>Cromatografía líquida de alta resolución</i>)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (<i>Espectrometría de masas de alta resolución</i>)
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Hz	Hertzio(s)
<i>i</i>-Pr	Isopropilo
<i>J</i>	Constante de acoplamiento
λ	Longitud de onda
M	Molaridad
Me	Metilo
MeCN	Acetonitrilo
mg	Miligramo(s)
MHz	Megahercio(s)
Min.	Minutos
mL	Mililitro(s)
mmol	Milimol(es)
mol	Mol(es)
mol%	Tanto por cien molar
mmol	Milimol(es)

Ms	Mesilo
MS 4Å	Tamiz molecular 4Å (<i>Molecular Sieves</i>)
m/z	Relación masa/carga
Nd	No determinado
NHC	Carbeno(s) N-heterocíclico(s)
nm	Nanómetro(s)
NMR/RMN	Nuclear Magnetic Resonance (<i>Resonancia magnética nuclear</i>)
Ns	Nosilo
QTOF	Cuadruple Time Of Flight (<i>Cuadrupolo de tiempo de vuelo</i>)
Ph	Fenilo
PTC	Catálisis de transferencia de fase
ppm	Parte(s) por millón
R	Sustituyente
Rdto	Rendimiento
Sat	Saturada
t	Tiempo
ta	Temperatura ambiente
<i>t</i>-Bu	<i>terc</i> -butilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
THT	Tetrahidrotiofeno
TLC	Cromatografía en capa fina (<i>Thin Layer Chromatography</i>)
TMS	Tetrametilsililo
tR	Tiempo de retención (<i>Retention time</i>)
Ts	Tosilo
UV	Ultravioleta

1. Introducción.

El desarrollo de nuevas transformaciones químicas, simples y sintéticamente eficientes es una respuesta a la fuerte demanda de nuestra sociedad, que pretende mantener el ritmo actual de progreso sin comprometer la sostenibilidad. Los catalizadores son herramientas fundamentales en la química sintética porque permiten realizar transformaciones que de otro modo serían inaccesibles, a menudo con una excelente selectividad y una mínima generación de residuos. La **catálisis asimétrica**¹ es una estrategia eficiente que permite la transferencia de la información quiral de un catalizador a los productos de reacción, idealmente con elevados niveles de enantiocontrol. La **organocatálisis enantioselectiva**, por la que el Prof. B. List y el Prof. D. W. C. MacMillan recibieron el Premio Nobel de Química 2021, es un enfoque que permite la preparación selectiva compuestos enantioenriquecidos mediante el empleo de moléculas orgánicas quirales como catalizadores. Una ventaja de la organocatálisis es la gran variedad de estructuras quirales disponibles en la reserva quiral, que permiten llevar a cabo transformaciones con elevada regio-, diastéreo- y enantioselectividad. Esto resulta de especial interés en el descubrimiento de nuevos fármacos, ya que un aumento de la complejidad molecular (fragmentos sp^3 , presencia de estereocentros) se correlaciona con el éxito de un compuesto para llegar a un ensayo clínico y convertirse en fármaco.² Sin embargo, algunos núcleos estructurales, como las estructuras heteropolicíclicas parcialmente saturadas, están aun escasamente representadas en fármacos comerciales y en bibliotecas de detección, probablemente debido a la falta de métodos sintéticos eficientes. Por este motivo, es fundamental ampliar las herramientas utilizadas en transformaciones sintéticas asimétricas con nuevas metodologías que permitan la preparación de dichas estructuras.

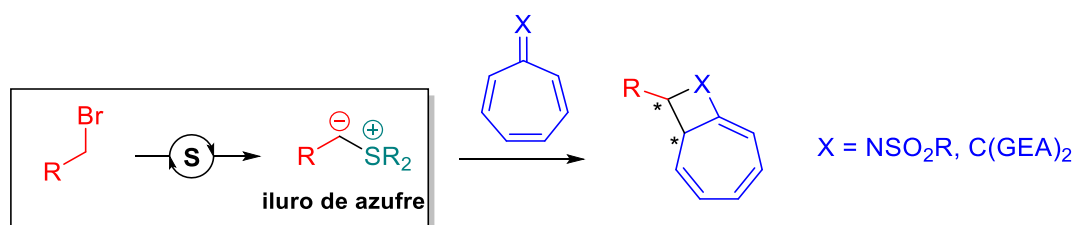
Bajo el término general "organocatálisis asimétrica", se engloban diferentes modos de activación mecanística que se han estudiado exhaustivamente durante su relativamente corta existencia, tales como la aminocatálisis, la catálisis con ácidos de Brønsted, la catálisis mediante enlaces de hidrógeno, la catálisis con carbenos N-heterocíclicos (NHC) y la catálisis de transferencia de fase (PTC). La catálisis

¹ Review: A. Garg, D. Rendina, H. Bendale, T. Akiyama, I. Ojima. *Front. Chem.* **2024**, 12:1398397.

² Reviews: (a) T. T. Talele. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 13291. (b) X.-P. Zeng, Z.-Y. Cao, Y.-H. Wang, F. Zhou, J. Zhou. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7330. (c) Y. Liu, S.-J. Han, W.-B. Liu, B. M. Stoltz. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 740.

asimétrica con fosfinas,³ donde la fosfina es el centro catalítico, en lugar de un ligando como en la catálisis con metales de transición, puede incluirse en el término más general "catálisis con bases de Lewis" y se ha convertido en una poderosa metodología para acceder a moléculas quirales. Sin embargo, otras bases de Lewis, como los **sulfuros** (o tioéteres), han sido muy poco utilizadas en el ámbito de la organocatálisis asimétrica a pesar de haber demostrado su potencial.⁴

Debido a esto, el objetivo inicial de este trabajo es el estudio de transformaciones catalizadas por sulfuros quirales que permitan acceder de manera enantioselectiva a estructuras policíclicas quirales, incluidos carbociclos y heterociclos de 4 eslabones. Para ello, exploraremos la generación catalítica de iluros de azufre para su uso en cicloadiciones de alto orden con azaheptafulvenos y fulvenos (Figura 1).



Esquema 1

1.1. Iluros de azufre.

Staudinger definió por primera vez en la década de 1920 a un **iluro** como una molécula dipolar neutra que contiene un átomo cargado negativamente, generalmente un carbanión, unido a un heteroátomo con una carga formal positiva. No obstante, su empleo no se popularizó hasta la década de los años 1950 y 1960, gracias a Georg Wittig que obtuvo el premio Nobel en 1979 por su trabajo sobre la utilización de iluros de fosfonio en la síntesis de alquenos.⁵

La química de los iluros de azufre, descubiertos por primera vez en 1930 por Ingold y Jessop,⁶ fue desarrollada posteriormente por A.W. Johnson,⁷ y popularizada

³ Reviews: (a) H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049. (b) H. Ni, W.-L. Chan, Y. Lu. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344.

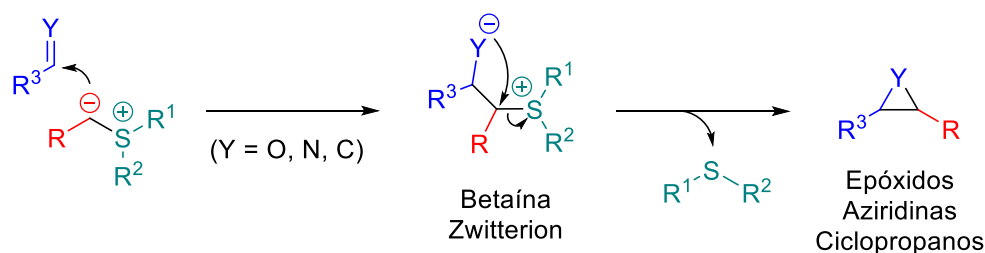
⁴ Reviews: (a) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5841. (b) M. Mondal, S. Connolly, S. Chen, S. Mitra, N. J. Kerrigan. *Organics* **2022**, *3*, 320. (c) M. Hayashi, A. C. B. Burtoloso. *Catalysts* **2023**, *13*, 689.

⁵ G. Wittig, G. Geissler. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.

⁶ C. K. Ingold, J. A. Jessop. *J. Chem. Soc.* **1930**, 713.

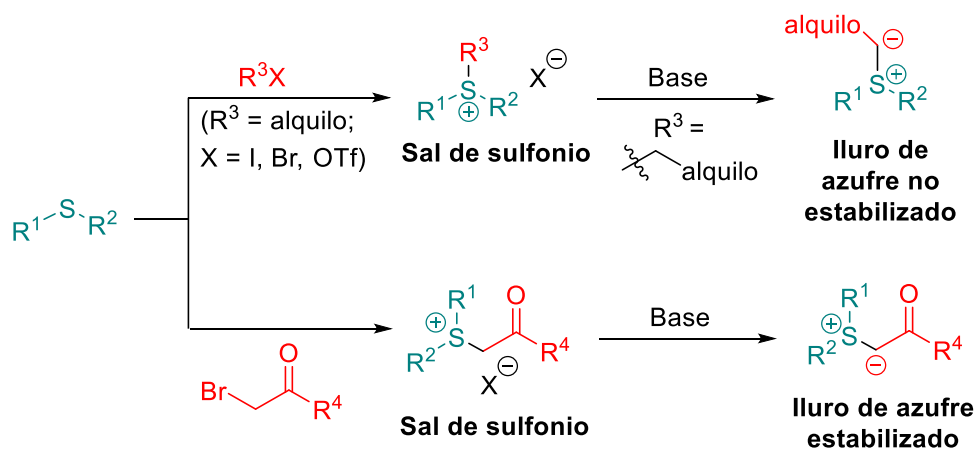
⁷ A. W. Johnson, R. B. LaCount. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 417.

más ampliamente por Corey y Chaykovsky.⁸ Su trabajo sobre el uso de iluros de azufre en la síntesis de epóxidos, aziridinas y ciclopropanos se ha convertido sin duda en uno de los ejemplos más conocidos de la aplicación de la química de los iluros de azufre (Esquema 2). Desde entonces, sus usos se han ampliado para mostrar su capacidad para actuar como parte integral en reacciones de cicloadición, reacciones de anulación y reacciones de reordenamiento.



Esquema 2

Los iluros de azufre se pueden clasificar a su vez como "estabilizados" o "no estabilizados" (Esquema 3). Los iluros estabilizados tienen un grupo aceptor de electrones en el carbono nucleofílico que puede deslocalizar la densidad electrónica del carbanión. Estos iluros son generalmente estables y tienen una vida media mayor que sus análogos no estabilizados. Por el contrario, los iluros de azufre no estabilizados no tienen grupos capaces de deslocalizar la carga aniónica y, generalmente, son generados *in situ* y utilizados a bajas temperaturas. Aunque estos últimos son más difíciles de manejar, su reactividad mejorada en contraste con sus análogos estabilizados es una ventaja importante para los químicos sintéticos.



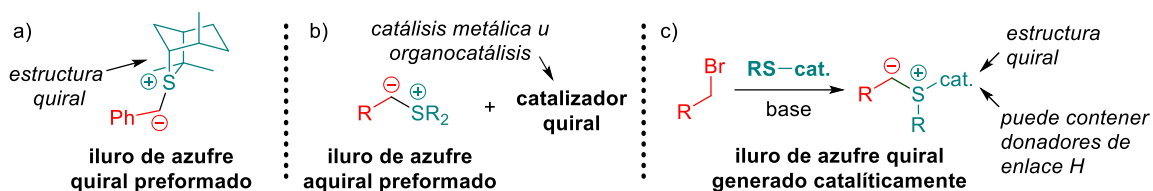
Esquema 3

⁸ E. J. Corey, M.J. Chaykovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353.

La preparación de iluros de azufre no estabilizados se puede realizar mediante el tratamiento de la sal de sulfonio con una base suficientemente fuerte, como NaH o KHMDS. Los iluros de azufre estabilizados se preparan normalmente mediante la reacción de un sulfuro con un α -bromocarbonilo en presencia de una base como K_2CO_3 o KOH.

1.2. Utilización de iluros de azufre en reacciones enantioselectivas.

Los iluros de azufre se han utilizado ampliamente en reacciones de ciclación enantioselectivas, tales como la epoxidación, la aziridinación y la ciclopropanación.⁹ Estas transformaciones se pueden llevar a cabo de acuerdo con tres estrategias diferentes (Esquema 3).

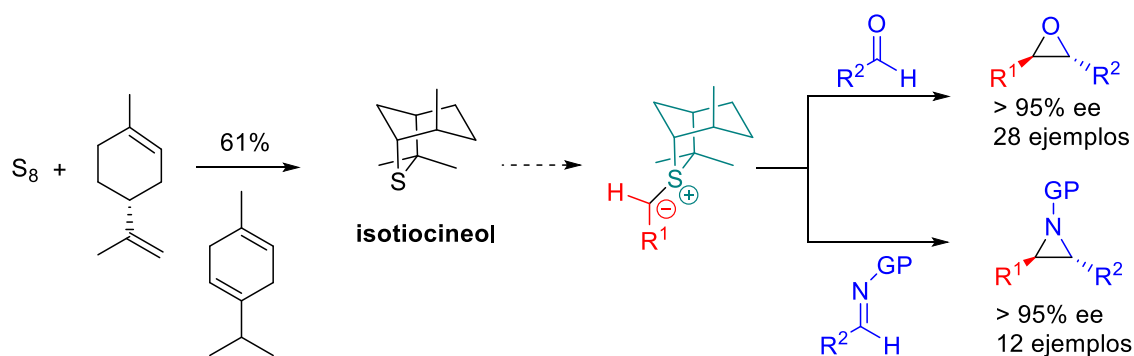


Esquema 3. Estrategias utilizadas en la formación de ciclos con iluros de azufre.

La primera y más desarrollada, emplea iluros de azufre quirales preformados como reactivos estequiométricos,¹⁰ lo que supone la formación de grandes cantidades de sulfuros quirales como subproductos (Esquema 3a). Aggarwal^{10c} ha llevado a cabo la epoxidación asimétrica de aldehídos y la aziridinación de iminas utilizando cantidades estequiométricas de un iluro de azufre derivado del **isotiocineol**, un sulfuro quiral que se sintetiza en un solo paso a partir de azufre elemental, γ -terpineno y limoneno con un rendimiento del 61% (Esquema 4).

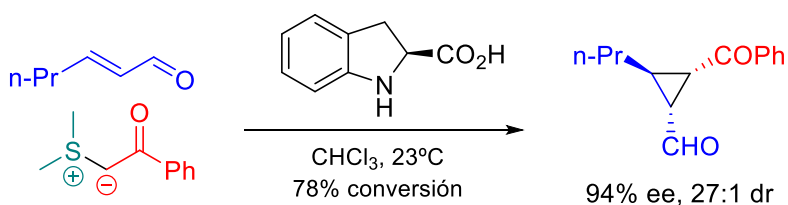
⁹ (a) A.-H. Li, L.-X. Dai, V.K. Aggarwal. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341. (b) V.K. Aggarwal, C.L. Winn. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 611.

¹⁰ Algunos ejemplos: (a) X.-M. Deng, P. Cai, S. Ye, X.-L. Sun, W.-W. Liao, K. Li, Y. Tang, Y.-D. Wu, L.-X. Dai. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9730. (b) M. Hansch, O. Illa, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1657. (c) O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. C. Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11951.



Esquema 4

La segunda estrategia combina iluros de azufre aquirales preformados con catalizadores quirales (Esquema 3b).¹¹ MacMillan¹² describe la reacción de ciclopropanación enantioselectiva de aldehídos α,β -insaturados con iluros de azufre estabilizados en la que utiliza un aminoácido quiral como aminocatalizador (Esquema 5). De esta manera prepara derivados de ciclopropano quirales con buenos rendimientos químicos y elevada diastereo-y enantioselectividad.



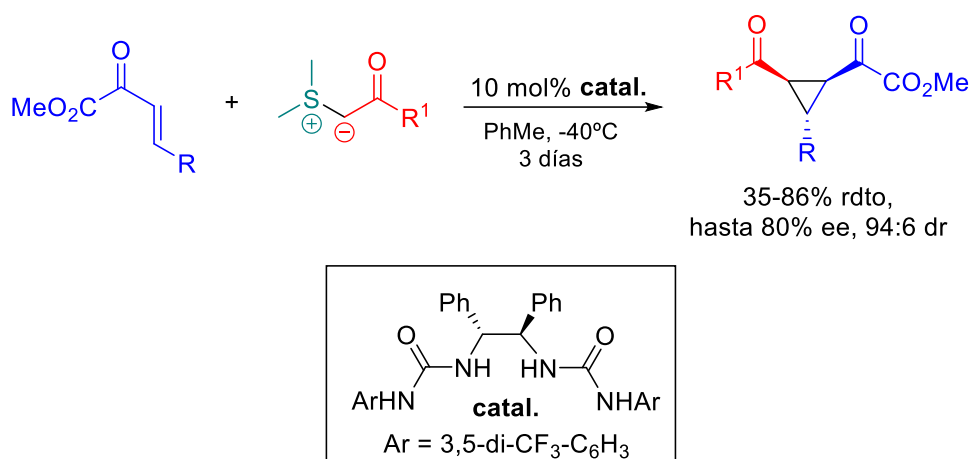
Esquema 5

En 2011, el grupo de Xiao¹³ describe la ciclopropanación asimétrica de α -cetoésteres β,γ -insaturados con iluros de azufre estabilizados, catalizada por una urea quiral con un eje de simetría C_2 (Esquema 6). El estudio mecanístico que realiza propone que la elevada estereoinducción conseguida se debe al efecto cooperativo del catalizador donador de enlaces de hidrógeno.

¹¹ Review: L.-Q. Lu, T.-R. Li, Q. Wang, W.-J. Xiao. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 4135.

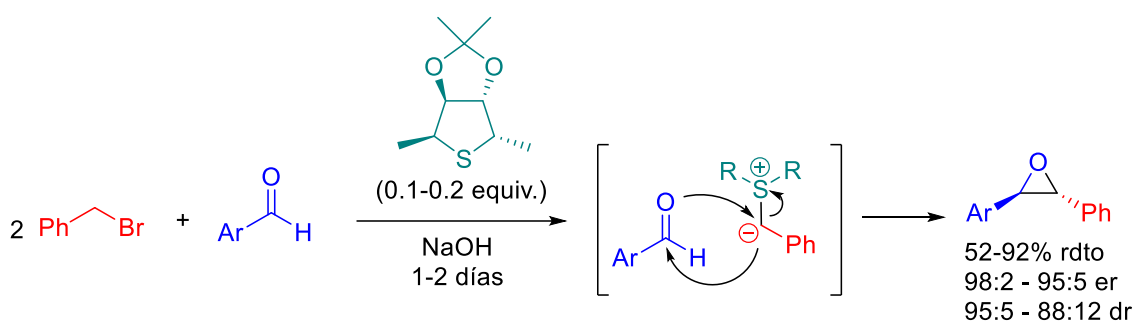
¹² R. K. Kunz and D. W. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.

¹³ Y. Cheng, J. An, L.-Q. Lu, L. Luo, Z.-Y. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 281.



Esquema 6

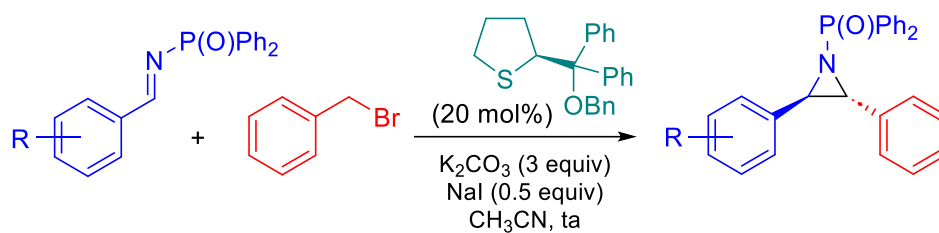
La tercera estrategia, la más deseable y mucho menos estudiada, consiste en la generación de manera catalítica de iluros de azufre quirales mediante la reacción de cantidades catalíticas de sulfuro quiral con haluros en presencia de una base (Esquema 3c). Esta estrategia se ha utilizado con éxito en la epoxidación de aldehídos y aziridinación de aldiminas.¹⁴ Por ejemplo, Metzner^{14a} utiliza un tiolano 2,5-disustituido con un eje de simetría C_2 como catalizador en la epoxidación asimétrica catalítica de aldehídos con iluros de sulfonio (Esquema 7).



Esquema 7

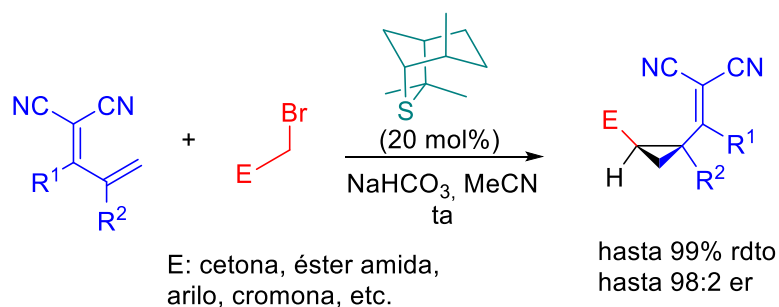
Chein^{14c} ha descrito también la aziridinación catalítica asimétrica de bromuro de bencilo e iminas a través de la reacción imino Corey-Chaykovsky utilizando el benciléter del (tiolan-2-il)diarilmetanol como organocatalizador con excelente enantioselectividad (Esquema 8).

¹⁴ Algunos ejemplos: (a) M. Davoust, J.-F. Brière, P.-A. Jaffrès, P. Metzner. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4166. (b) Y. Gui, J. Li, C.-S. Guo, X.-L. Li, Z.-F. Lu, Z.-Z. Huang, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2483. (c) M.-T. Huang, H.-Y. Wu, R.-J. Chein. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1101. (d) H.-Y. Wu, C.-W. Chang, R.-J. Chein. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5788.



Esquema 8

Más recientemente han aparecido también ejemplos de ciclopropanación de alquenos.¹⁵ Li ha descrito la ciclopropanación catalítica altamente regio-, diastereo- y enantioselectiva de dienos deficientes en electrones con bromuros catalizada por un sulfuro quiral (Esquema 9).^{15a} De esta manera, sintetiza una gran variedad de vinilciclopropanos con un estereocentro cuaternario con rendimientos de hasta el 99 % y relaciones enantioméricas de hasta 98:2.



Esquema 9

Este último enfoque permite la reducción de los desechos de azufre y la incorporación de grupos donadores de enlace de hidrógeno, lo que puede abrir nuevas vías de reactividad.

1.3. Cicloadiciones de alto orden con azaheptafulvenos y heptafulvenos.

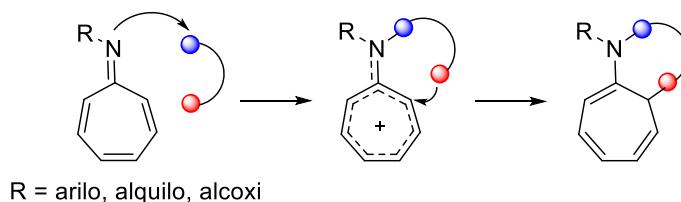
Las reacciones de cicloadición clásicas son una herramienta frecuentemente utilizada en la preparación de estructuras carbo- y heterocíclicas, que presentan una elevada economía atómica y que a menudo muestran una eficiencia y selectividad extraordinarias.

¹⁵ (a) Q.-Z. Li, X. Zhang, R. Zeng, Q.-S. Dai, Y. Liu, X.-D. Shen, H.-J. Leng, K.-C. Yang, J.-L. Li. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3700. (b) Y.-C. Guo, K.-W. Chiu, R.-J. Chein. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 559.

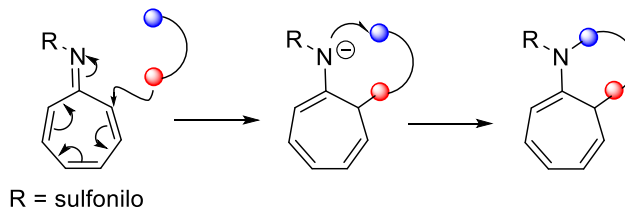
A pesar de su éxito, las **cicloadiciones de alto orden (HOC)**,¹⁶ que involucran más de 6 electrones π , suponen un gran desafío, especialmente en términos de selectividad. Los problemas de periselectividad que presentan se han resuelto en parte con el uso de sustratos con cierto grado de preorganización estructural, como los derivados del heptafulveno.

Las cicloadiciones de alto orden que involucran a sistemas troponoides son una herramienta muy eficaz para la preparación directa de compuestos policíclicos de interés,¹⁷ en las que se puede utilizar azaheptafulveno como un componente 8π apropiado para su empleo en reacciones de cicloadición $[8+n]$. La reactividad de los azaheptafulvenos depende en gran medida del grupo protector del nitrógeno. Los azaheptafulvenos que llevan un grupo electrodonador (GED) arilo, alquilo o alcoxi en la posición 8, reaccionan habitualmente vía-HOMO en reacciones de ciclación en cascada desencadenadas por la adición nucleófila del átomo de nitrógeno del 8-azaheptafulveno (Esquema 10a). En cambio, los azaheptafulvenos sustituidos por un grupo electroceptor (GEA) como el sulfonilo, reaccionan vía-LUMO, en un proceso iniciado por el ataque de un nucleófilo externo a la posición α del azaheptafulveno, seguido de una ciclación intramolecular para completar la cicloadición $[8+n]$ (Esquema 10b).

(a) Reacción de cicloadición $[8+n]$ de azaheptafulvenos HOMO-reactivos.



(b) Reacción de cicloadición $[8+n]$ de azaheptafulvenos LUMO-reactivos.

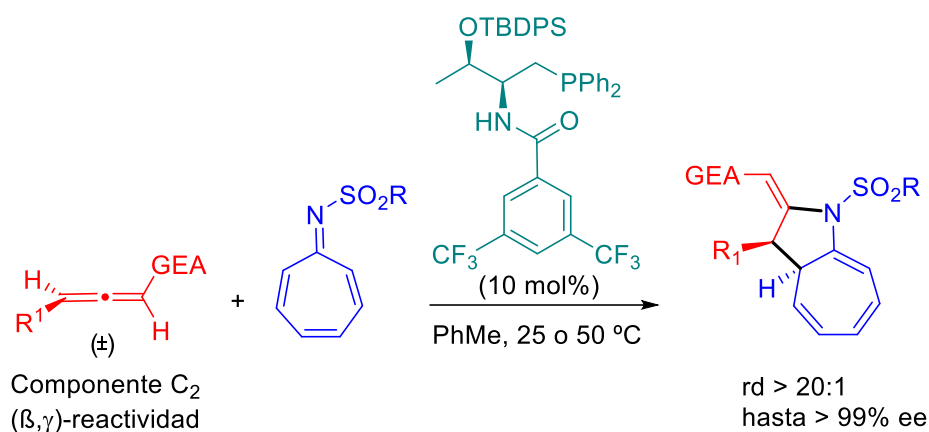


Esquema 10

¹⁶ (a) N. I. Jessen, D. McLeod, K. A. Jørgensen. *Chem* **2022**, 8, 20. (b) S. Frankowski, M. Romaniszyn, A. Skrzynska, Ł. Albrecht. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 2120. (c) D. McLeod, M. K. Thøgersen, N. I. Jessen, K. A. Jørgensen, C. S. Jamieson, X.-S. Xue, K. N. Houk, F. Liu, R. Hoffmann. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 3488. (d) T. A. Palazzo, K. A. Jørgensen. *Tetrahedron* **2018**, 74, 7381.

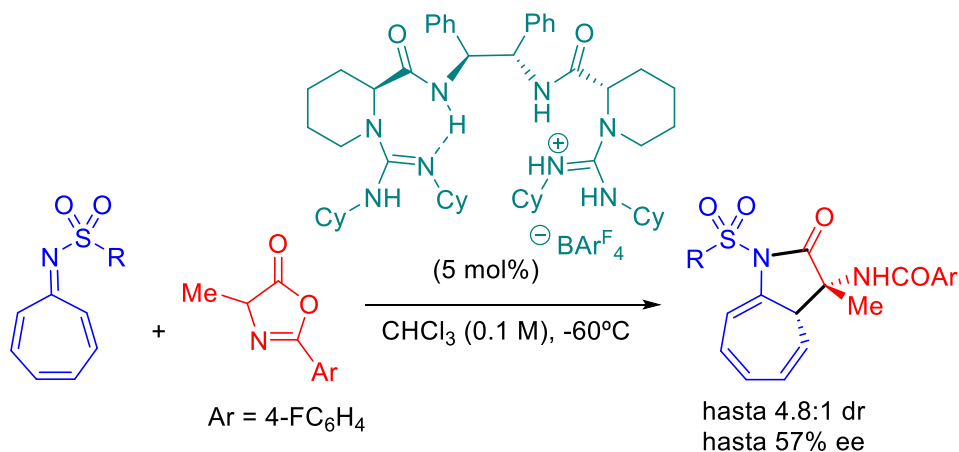
¹⁷ (a) X. Chen, M. K. Thøgersen, L. Yang, R. F. Lauridsen, X.-S. Xue, K. A. Jørgensen, K. N. Houk. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 934. (b) M. Romaniszyn, L. Sieroń, Ł. Albrecht, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 5296.

A diferencia de la primera estrategia, más desarrollada, los estudios realizados con azaheptafulvenos que reaccionan vía LUMO son todavía escasos; sólo se han desarrollado con éxito cuatro ejemplos de reacciones de cicloadición [8+n]. En 2020, el grupo de Manzano y Vicario describió por vez primera la cicloadición [8+2] asimétrica de N-sulfonyl azaheptafulvenos con amidas alénicas γ -sustituidas catalizada por una amidofosfina quiral (Esquema 11).¹⁸



Esquema 11

Posteriormente, el grupo de Liu y Su ha llevado a cabo la cicloadición enantioselectiva organocatalizada [8+2] de azlactonas con N-sulfonyl azaheptafulvenos, promovida por la hemisal de un ion bisguanidinio, que transcurre con una estereoselectividad moderada (Esquema 12).¹⁹

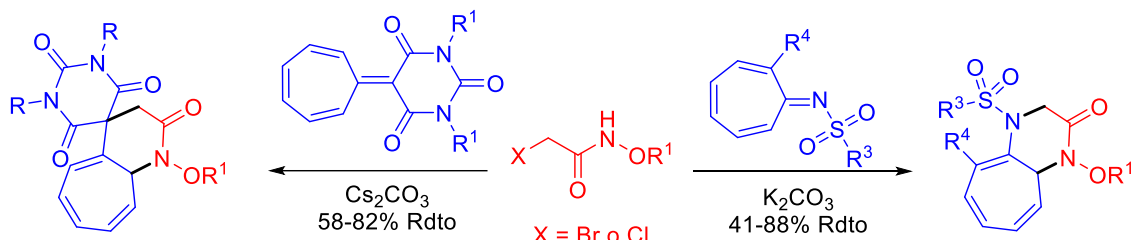


Esquema 12

¹⁸ R. Manzano, A. Romaniega, L. Prieto, E. Díaz, E. Reyes, U. Uria, L. Carrillo, J. L. Vicario. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4721.

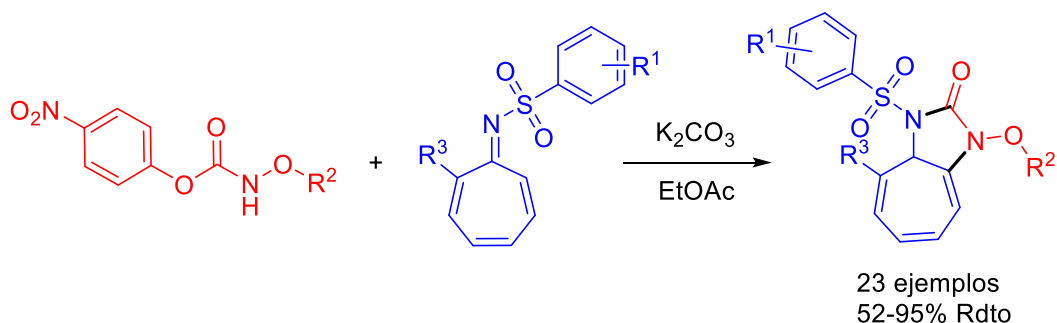
¹⁹ J. Li, Y. Mo, L. Yan, X. Feng, Z. Su, X. Liu. *CCS Chem.* **2022**, 4, 650.

El grupo de Wu y Xie ha descrito también las cicloadiciones [8+3] de N-sulfonil azaheptafulvenos y heptafulvenos con α -halohidroxamatos, catalizadas por diferentes bases, que proporcionan de manera directa piperidinonas y piperazinonas fusionadas con cicloheptatrienos con rendimientos químicos que varían entre moderados y excelentes (Esquema 13).²⁰



Esquema 13

Más recientemente, el mismo grupo ha descrito la reacción de cicloadición [8+2], también mediada por base, de carbamatos con N-sulfonil azaheptafulvenos que conduce, de manera fácil, a la obtención de una serie de derivados de imidazolidin-2-ona fusionados con cicloheptatrieno con buenos rendimientos químicos que varían entre 52–95 % (Esquema 14).²¹



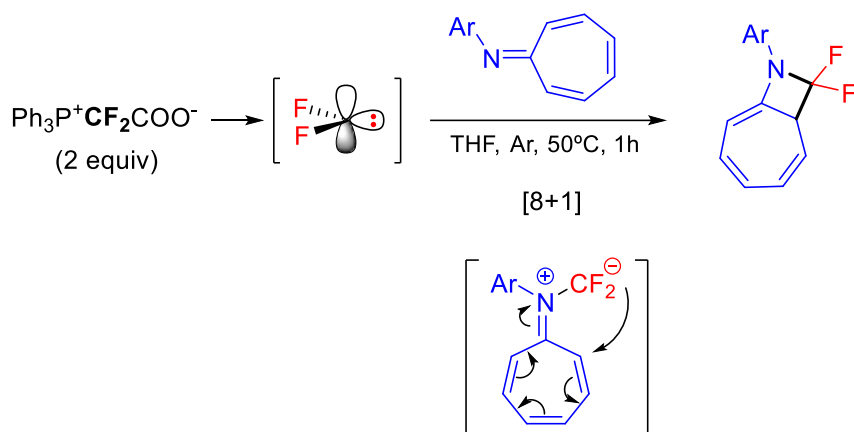
Esquema 14

Yang y col.²² han descrito el primer ejemplo de cicloadición [8+1] de un azaheptafulveno N-aril sustituido con un difluorocarbano, generado in situ, que proporciona azetidinas *gem*-difluoradas fusionadas con un cicloheptatrieno con buenos rendimientos químicos (Esquema 15).

²⁰ L. Xie, L. Hu, P. Wu, Y. Zhao, G. Li, J. Cui, Z. Gao, L. Wu, S. Nie. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202200202.

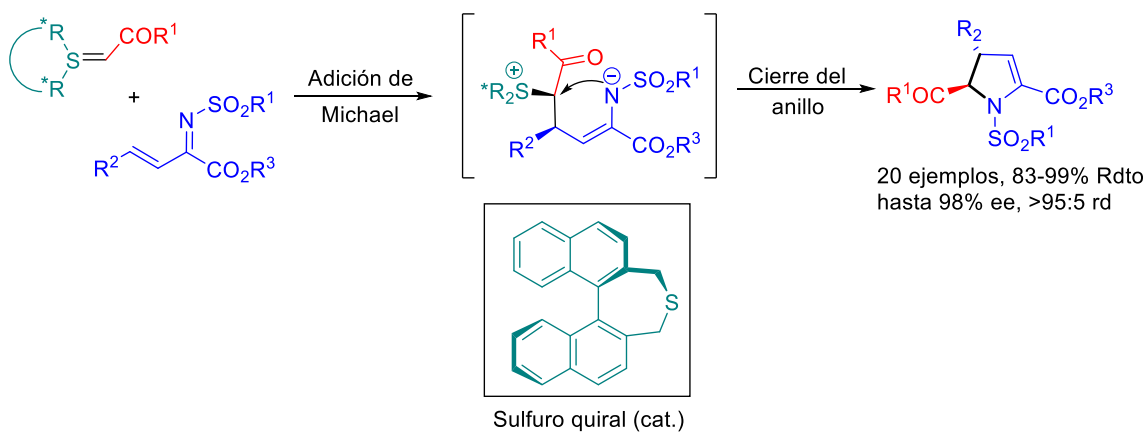
²¹ Z. Wang, W. Liu, X. Xu, Y. Shi, G. Tian, P. Wu, X. Li, L. Wu, L. Xie. *ChemistrySelect* **2023**, 8, e202302543.

²² Y. Jia, Y. Yuan, J. Huang, Z.-X. Jiang, Z. Yang. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2670.



Esquema 15

No existe en la literatura ningún ejemplo de reactividad de iluros de azufre con fulvenos y azaheptafulvenos. En cambio, sí está descrita la reacción de iluros de azufre quirales preformados con N-sulfonil iminas insaturadas para formar pirrolinas a través de una cicloadición [4+1] (Esquema 16).²³ Estos resultados indican que el sulfuro quiral puede liberarse mediante la formación de un enlace C-N en una reacción de tipo S_N2, por lo que la capacidad del sulfuro como grupo saliente será crucial para la regeneración del catalizador.

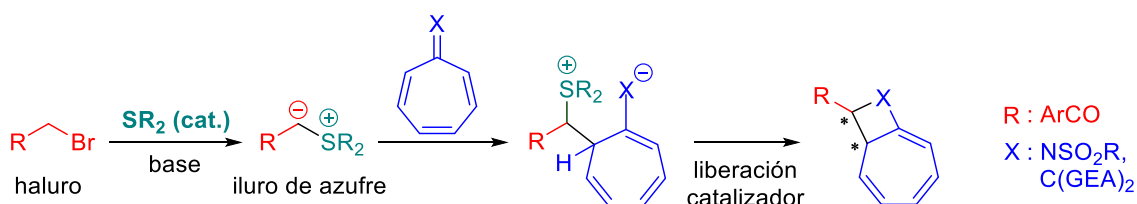


Esquema 16

²³ L.-Q. Lu, J.-J. Zhang, F. Li, Y. Cheng, J. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4495.

2. Objetivos y plan de trabajo

Como hemos comentado en la introducción, se desconoce el empleo de iluros de azufre en cicloadiciones de alto orden (HOC). Por ese motivo, el objetivo inicial de este TFM es el estudio de la reacción de iluros de azufre, generados de manera catalítica, con derivados de azaheptafulveno y fulveno, esperando que conduzca a la formación de azetidinas fusionadas con un cicloheptatrieno (Esquema 1). En un primer paso, la adición del iluro de azufre al derivado de heptafulveno desencadenará un reordenamiento de los electrones π que fijará una carga negativa en el grupo X del derivado de heptafulveno, permitiendo así la formación de la estructura bicíclica y la liberación del sulfuro completando el ciclo catalítico.



Esquema 1

Los aductos que se esperan obtener contienen la subestructura de (hetero)biciclo[5.2.0]nonatrieno, que se parece mucho a la estructura central de las lumicolchicinas, metabolitos de la colchicina utilizados como control de la actividad del fármaco (Figura 2).

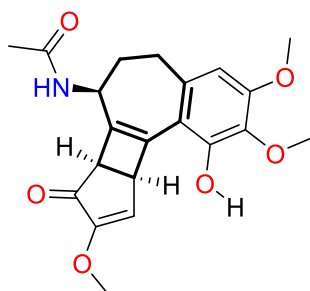


Figura 2

Inicialmente, utilizaremos tetrahidrotiofeno (THT) como organocatalizador para comprobar la posibilidad de llevar a cabo la reacción de manera catalítica, para posteriormente utilizar los sulfuros quirales ya descritos en la bibliografía (isotiocineol, (2R,5R)-dimetiltiolano) en las HOC enantioselectivas.

Dada la gran eficiencia conocida de los organocatalizadores que actúan mediante la formación de enlaces de hidrógeno (ureas, amidas) y la basicidad de Lewis comentada del átomo de azufre de los sulfuros quirales, nos planteamos también la preparación de nuevos organocatalizadores bifuncionales con un grupo aril- o alquilsulfuro como base de Lewis y un resto amino NH como donador de enlaces de hidrógeno (Figura 2).

Estrategia de unión bifuncional

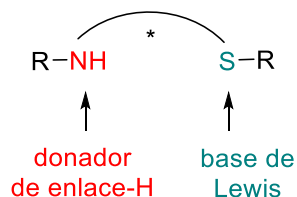


Figura 2

Para ello sintetizaremos nuevos aminosulfuros derivados de α -amino ácidos, aquirales y quirales, para su utilización como organocatalizadores (Figura 3). Los diferentes puntos activos en la estructura del catalizador (base de Lewis, donador de enlace H y esqueleto quiral) son fácilmente modificables y se espera que afecten la actividad y selectividad del catalizador.

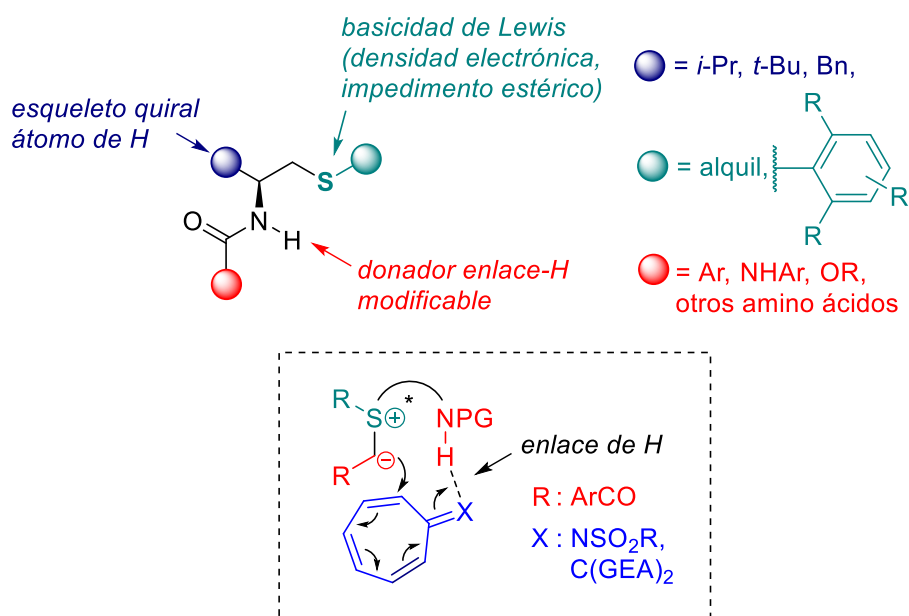
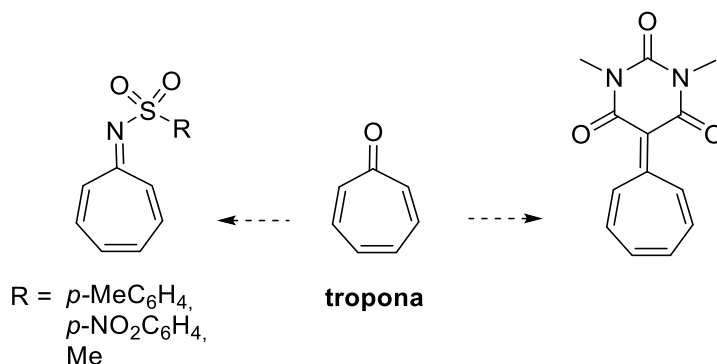


Figura 3

Para alcanzar estos objetivos hemos elaborado el siguiente plan de trabajo:

2.1. Síntesis de azaheptafulvenos y heptafulvenos.

La síntesis de los N-sulfonil azaheptafulvenos y del heptafulveno derivado de barbitúrico, utilizados como productos de partida, se realizará a partir de la tropona, preparada a su vez mediante oxidación de cicloheptatrieno con dióxido de selenio, utilizando los procedimientos descritos en la literatura (Esquema 1).



Esquema 1

2.2. Síntesis de sales de sulfonio y de iluros de azufre.

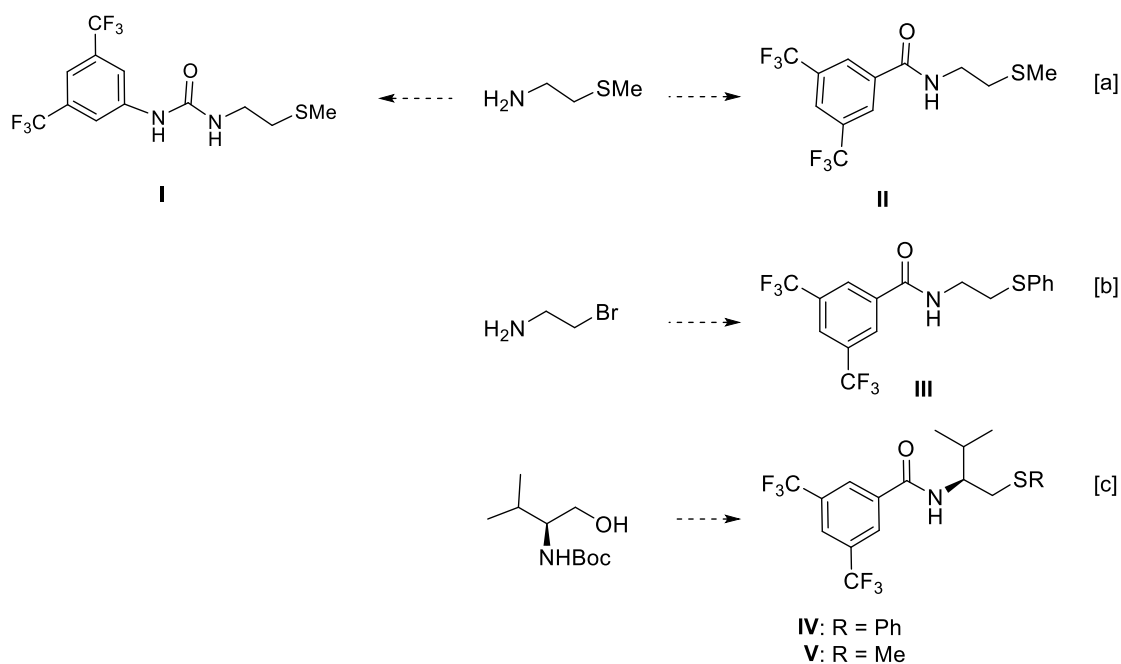
La síntesis de los bromuros de las sales de sulfonio se realizará mediante reacción de los correspondientes α -bromocarbonilos con tetrahidrotiofeno (THT) en acetona. Éstos se transformarán en iluros de azufre estabilizados por diferentes grupos electroaceptores mediante reacción con las bases adecuadas (Esquema 2).



Esquema 2

2.3. Preparación de sulfuros bifuncionales aquirales y quirales.

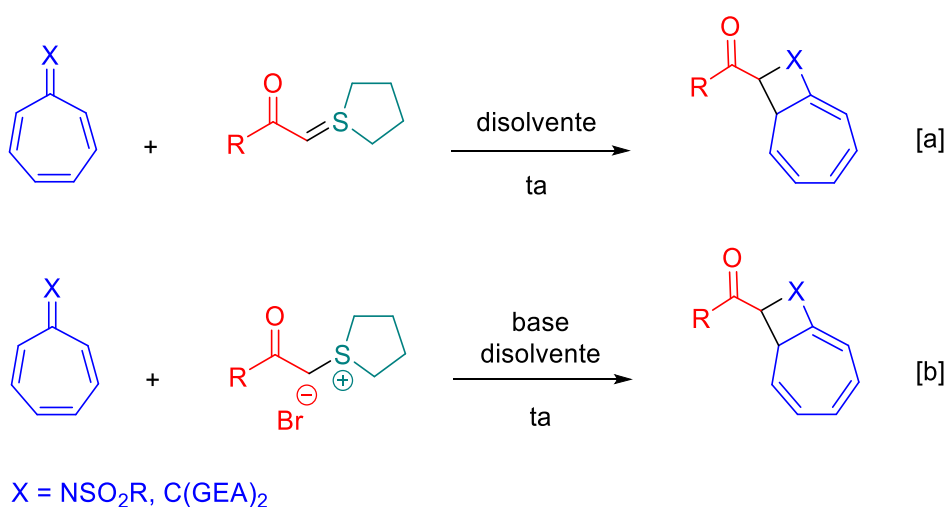
Inicialmente prepararemos los sulfuros bifuncionales aquirales (**I-III**), diferentemente sustituidos, utilizando como productos de partida 2-bromoetilamina y 2-metiltioetilamina, tal y como se describe en el Esquema 3 ([a] y [b]). Posteriormente, llevaremos a cabo la síntesis de los sulfuros bifuncionales quirales derivados de la L-valina (**IV** y **V**), utilizando como producto de partida Boc-L-valinol (comercial) (Esquema 3, [c]).



Esquema 3

2.4. Estudio de la reactividad de iluros de azufre estabilizados con azaheptafulvenos y heptafulvenos.

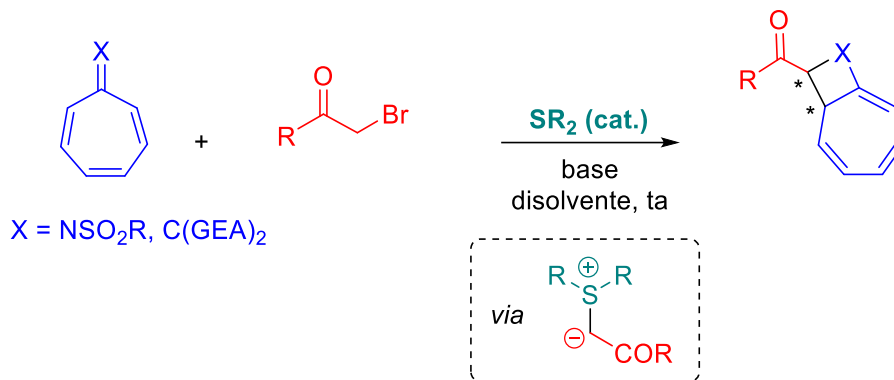
En este apartado, estudiaremos inicialmente la reactividad de los azaheptafulvenos y heptafulvenos con iluros de azufre preformados para determinar los productos que se forman y la influencia de las condiciones de reacción (disolvente, estequiometría) (Esquema 4, [a]). También estudiaremos la reactividad de los mismos sustratos con iluros de azufre generados *in situ* mediante reacción de los bromuros de las sales de sulfonio con una base adecuada (Esquema 4, [b]).



Esquema 4

2.5. Estudio de la reacción de azaheptafulvenos y heptafulvenos con α -bromocarbonilos en medio básico y catalizada por sulfuros.

En este apartado estudiaremos la reacción de azaheptafulvenos y heptafulvenos con iluros de azufre generados de manera catalítica mediante reacción de α -bromocarbonilos con sulfuros (Esquema 5).



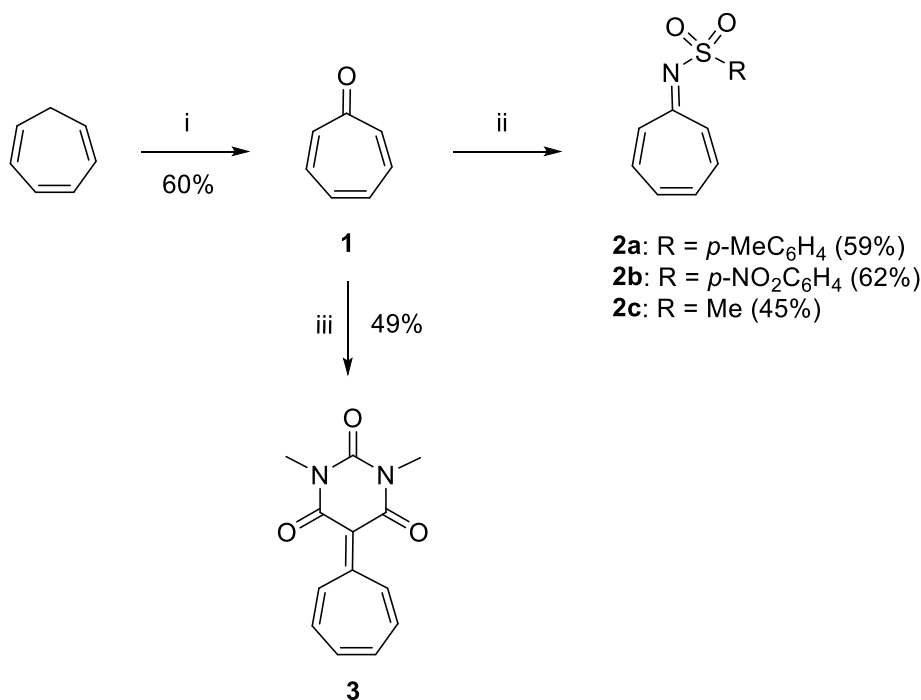
Esquema 5

En primer lugar, utilizaremos THT y sulfuros bifuncionales aquirales como organocatalizadores para determinar las condiciones óptimas de reacción. Posteriormente, intentaremos hacer el proceso enantioselectivo empleando un sulfuro quiral. Para conseguirlo, utilizaremos como catalizadores sulfuros quirales ya descritos en la bibliografía (isotiocineol, (2*R*,5*R*)-dimetiltilolano) y los sulfuros bifuncionales derivados de α -amino ácidos preparados en nuestro grupo.

3. Resultados y discusión.

3.1. Síntesis de azaheptafulvenos y heptafulvenos.

La síntesis de la tropona (**1**) de partida se realizó mediante oxidación de cicloheptatrieno con dióxido de selenio, según el procedimiento descrito en la literatura,²⁴ con un rendimiento del 60% (Esquema 1). Esta se transformó en los N-sulfonyl azaheptafulvenos **2a-c** mediante condensación con las correspondientes sulfonamidas en 1,2-dicloroetano en presencia de tetracloruro de titanio, como ácido de Lewis, y trietilamina como base, con rendimientos entre moderados y buenos.¹⁸ Por otra parte, la síntesis del heptafulveno derivado de barbitúrico se llevó a cabo mediante reacción de la tropona con ácido 1,3-dimetilbarbitúrico en anhídrido acético a reflujo con un rendimiento del 49%.²⁰

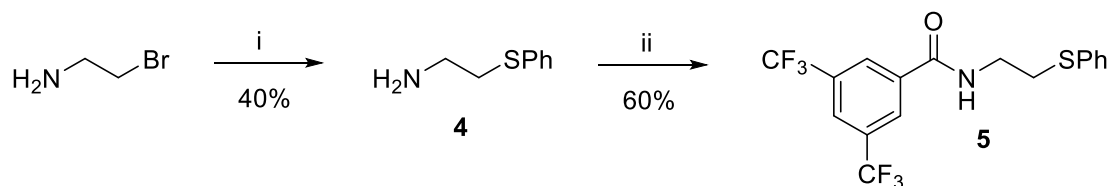


Esquema 1. *Reactivos y condiciones:* (i) SeO₂ (1.25 equiv), KH₂PO₄ (2.1 equiv), dioxano/H₂O (10:1), 90 °C. (ii) H₂NSO₂R (1 equiv), TiCl₄ (1.1 equiv), NEt₃ (2.2 equiv), 1,2-DCE, 0 °C, luego reflujo (12h). (iii) Ác. *N,N'*-dimetilbarbitúrico (1 equiv), Ac₂O, reflujo, 0.5h.

3.2. Síntesis de sulfuros bifuncionales utilizados como organocatalizadores.

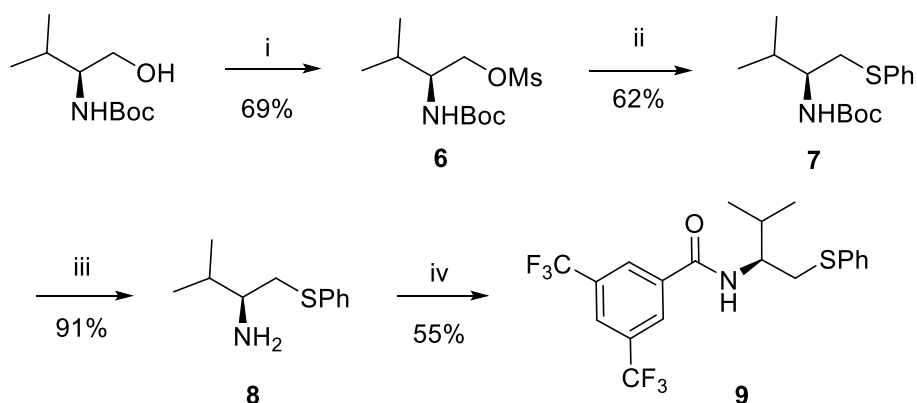
²⁴ K. R. Dahnke, L. A. Paquette, *Org. Synth.* **1993**, 71, 181.

La síntesis del fenilsulfuro bifuncional aquiral **5** se realizó en dos etapas según el procedimiento descrito en el Esquema 2. La reacción de 2-bromoetilamina con tiofenol en diclorometano a temperatura ambiente en presencia de trietilamina proporcionó 2-(feniltio)etilamina (**4**) con un rendimiento del 40%.²⁵ Su reacción posterior con ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico en presencia de hexafluorofosfato de ((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)oxi)tris(dimetilamino)fosfonio (BOP)²⁶ como agente activante y trietilamina proporcionó la benzamida **5** con buen rendimiento químico.



Esquema 2. *Reactivos y condiciones:* (i) Et_3N (2.1 equiv), PhSH (1 equiv), DCM, ta. (ii) ácido 3,5- bis(trifluorometil)benzoico (1 equiv), Et_3N (2 equiv), BOP (1.3 equiv), THF, 0 °C hasta ta.

La síntesis del sulfuro bifuncional quiral **9**, derivado de la L-valina se recoge en el Esquema 3. La reacción de Boc-L-valinol (comercial) con cloruro de metanosulfonyl en DCM proporcionó el mesilato **6**. El grupo mesilo (Ms) se substituyó a continuación por el anión tiolato derivado del tiofenol, conduciendo al Boc-aminosulfuro **7**.²⁷ Seguidamente el grupo *tert*-butoxicarbonilo se eliminó utilizando ácido trifluoroacético (TFA) y el aminosulfuro primario resultante se condensó con el ácido 3,5-bis(trifluorometil)benzoico, utilizando el procedimiento descrito en la preparación de **5**, obteniendo el compuesto deseado **9**.



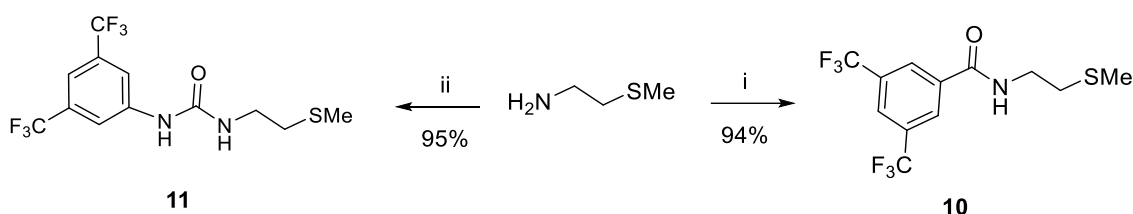
²⁵ B. Soliman, N. Wang, G. Zagotto, S. Pockes. *Arch Pharm Chem Life Sci.* **2019**, 352, 1900107.

²⁶ B. Castro, J.R. Dormoy, G. Evin, C. Selve. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 14, 1219.

²⁷ J. Granander, R. Sott, G. Hilmersson. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 439.

Esquema 3. *Reactivos y condiciones:* (i) Et₃N (1.2 equiv), MsCl (1.2 equiv), DCM, 0 °C hasta ta. (ii) NaH (1.1 equiv), PhSH (1.1 equiv), THF, 0 °C hasta ta. (iii) 1. TFA (6 equiv), DCM, ta. 2. NaOH 10%, DCM, ta. (iv) ácido 3,5- bis(trifluorometil)benzoico (1 equiv), Et₃N (2 equiv), BOP (1.3 equiv), THF, 0 °C hasta ta.

La síntesis de los metilsulfuros bifuncionales parte de la 2-metiltioetilamina, que se condensa con el ácido 3,5- bis(trifluorometil)benzoico, igual que en la formación de los sulfuros **5** y **9**, para obtener la amida **10** con un buen rendimiento químico. Para la preparación de la urea **11** se hace reaccionar la 2-metiltioetilamina con el isocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo en diclorometano.



Esquema 4. *Reactivos y condiciones:* (i) ácido 3,5- bis(trifluorometil)benzoico (1 equiv), Et₃N (2 equiv), BOP (1,3 equiv), THF, 0 °C hasta ta. (ii) Isocianato de 3,5- bis(trifluorometil)fenilo (1 equiv), DCM, 0 °C hasta ta.

3.3. Síntesis de sales de sulfonio y de iluros de azufre.

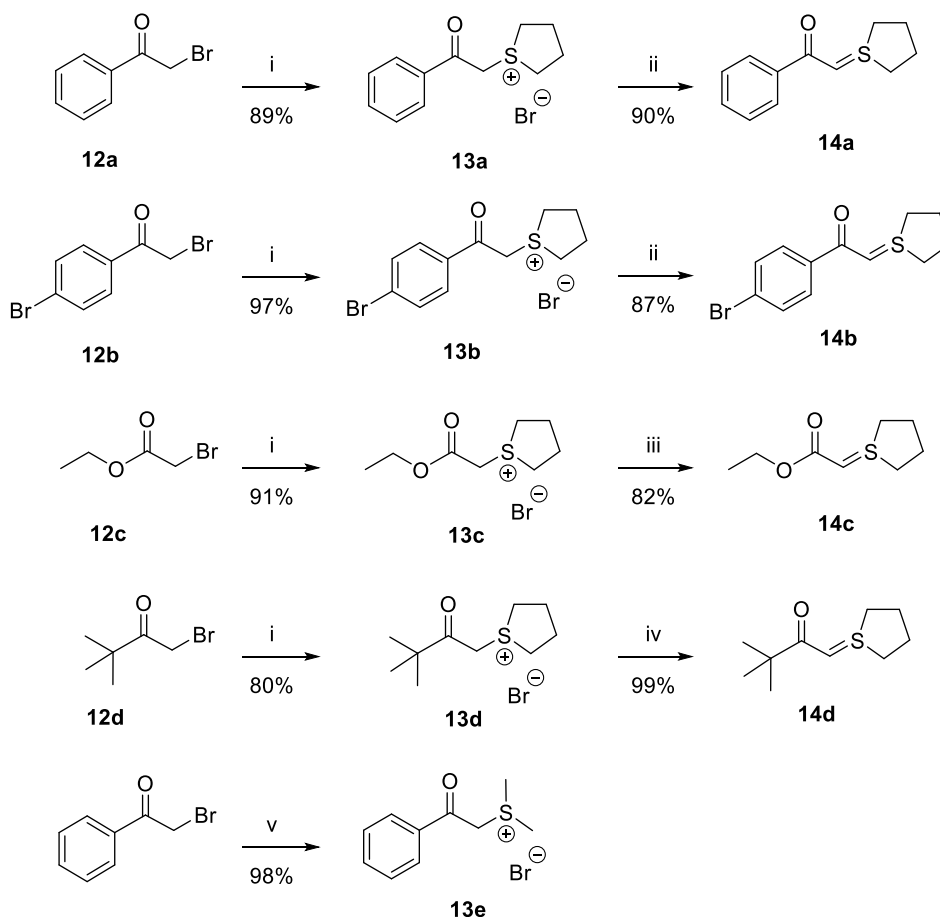
Aunque el objetivo último del trabajo es llevar a cabo el estudio de las reacciones de cicloadición de alto orden de azaheptafulvenos y fulvenos con iluros de azufre generados en presencia de cantidades catalíticas de sulfuros, para la realización de experimentos de control realizamos la síntesis de los bromuros de algunas sales de sulfonio e iluros de azufre estabilizados por diferentes grupos electroaceptores (Esquema 5).

La síntesis del iluro de azufre **14a**, estabilizado con un grupo benzoilo, se llevó a cabo mediante reacción de 2-bromoacetofenona (**12a**) con tetrahidrotiofeno (THT) en acetona, seguida de tratamiento de la sal de sulfonio **13a**, aislada mediante filtración, con hidróxido sódico.²⁸ De manera análoga se prepararon la sal de sulfonio **13b** y el iluro **14b** utilizando como producto de partida la 4'-bromo-2-bromoacetofenona (**12b**). El iluro de azufre **14c**, estabilizado por un grupo etoxicarbonilo, se sintetizó a partir de bromoacetato de etilo (**12c**) mediante un procedimiento ligeramente modificado

²⁸ F. Qiu, Z. Wang, D. Zhao, L. Zeng, C. Zhang, H. Zhu, J. Zhang, J. Shao. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 10810.

respecto del descrito para **14a-b**.²⁹ Finalmente, se preparó la sal de sulfonio **13d** mediante reacción de 1-bromopinacolona (**12d**) con THT, que se transformó en el iluro **14d** por tratamiento con NaH en THF con rendimiento cuantitativo.

A efectos comparativos se sintetizó también la sal de sulfonio **13e**, dimetil-sustituida, mediante reacción de la 2-bromoacetofenona con dimetilsulfuro.

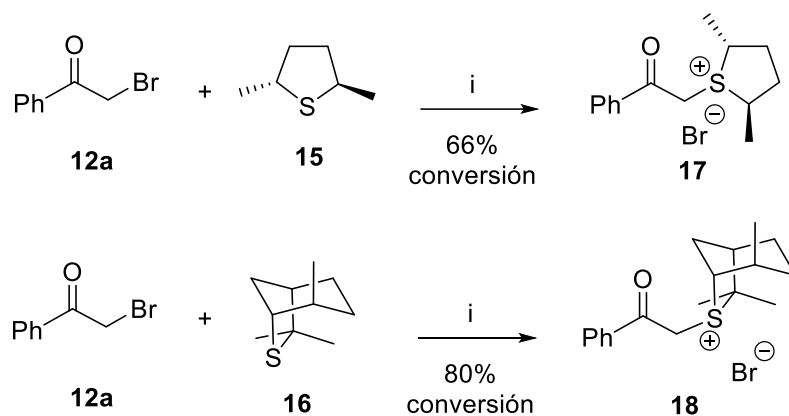


Esquema 5. Reactivos y condiciones: (i) THT (1.2 equiv), acetona, ta. (ii) NaOH (1.5 equiv), DCM-H₂O, ta. (iii) NaOH 12,5M, K₂CO₃ (aq) sat, CHCl₃, 0 °C hasta ta. (iv) NaH (1.1 equiv.), THF, ta. (v) Me₂S (1 equiv), acetona, ta.

También hemos estudiado la preparación de los bromuros de las sales de sulfonio quirales **17** y **18** mediante reacción de 2-bromoacetofenona con los sulfuros (2*R*,5*R*)-2,5-dimetiltiolano (**15**), sintetizado en nuestro grupo según el procedimiento descrito en la literatura,³⁰ e **isotiocineol** (**16**), comercial, desarrollado por Aggarwall³¹ (Esquema 6).

²⁹ H. Nambu, Y. Onuki, N. Ono, K. Tsugeb, T. Yakura. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 6539.

³⁰ (a) S. Otten, R. Fröhlich, G. Haufe. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 189. (b) K. Julienne, P. Metzner. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4532.



Esquema 6. *Reactivos y condiciones:* (i) 1. Sulfuro quiral (2 equiv), acetona, ta, 72h. 2. Sulfuro quiral (2 equiv), acetona, ta, 24h.

La reacción de 2-bromoacetofenona con (2*R*,5*R*)-2,5-dimetiltiolano (2 equiv) en acetona a temperatura ambiente proporcionó el bromuro de la sal de sulfonio **17** después de 72h con una conversión del 53%. Adicionamos otros 2 equivalentes de sulfuro quiral y a las 96h la conversión se incrementó hasta el 66%. En las mismas condiciones de reacción se preparó el bromuro de la sal de sulfonio **18** a partir del isotiocineol con una conversión final del 80%. Intentos de aislar ambas sales mediante precipitación mediante la adición de éter dietílico o hexano resultaron fallidos.

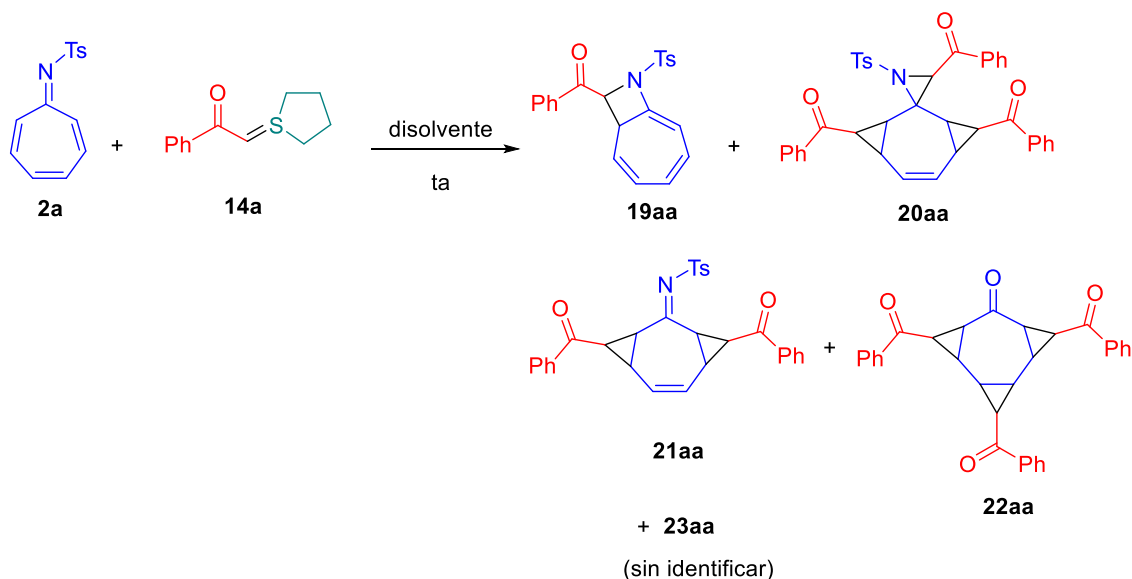
3.4. Cicloadiciones de alto orden con azaheptafulvenos.

3.4.1. Reacciones con iluros de azufre.

Inicialmente, estudiamos la reactividad de los azaheptafulvenos con los iluros de azufre preformados para comprobar la viabilidad de la reacción. Como modelo elegimos la reacción de la imina tosilada **2a** con el iluro de azufre estabilizado con un grupo benzoilo **14a** para optimizar las condiciones de reacción (Tabla 1).

³¹ O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. C. Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11951.

Tabla 1. Optimización de la reacción del azaheptafulveno **2a** con el iluro de azufre **14a**.



Entrada ^a	14a (n° equiv)	Disolvente	t (h)	19aa:20aa:21aa:22aa ^b	19aa (%) ^c
1	1.2	PhMe	12	70:30:0:0 ^d	12
2	2.4	PhMe	3	60:40:0:0	22
3	2.4	MeCN	3	40:40:0:20	20
4 ^e	2.4	MeCN	6	60:40:0:0	18
5	2.4	EtOAc	6	50:5:40:5 ^f	14
6	2.4	DCE	6	34:28:38:0 ^f	11
7	2.4	THF	6	42:0:22:36 ^f	12

^aReacción llevada a cabo con la imina **2a** (0.1 mmol) e iluro de azufre **14a** en 1 mL de disolvente a ta. ^bDeterminado mediante análisis de ¹H-RMN de la masa de reacción. ^cRendimiento aislado. ^dAdemás, se formó el subproducto **23aa** en una proporción 2:1 respecto de **19aa**. ^eReacción realizada a 0 °C. ^fSe formó el subproducto **23aa** en una proporción equimolar respecto de **19aa**.

La reacción de **2a** con 1.2 equiv del iluro **14a** en tolueno a temperatura ambiente (entrada 1) proporcionó después de 12h una mezcla 70:30 del derivado de azetidina fusionado con cicloheptatrieno **19aa**, producto de una cicloadición [8+1], y de la aziridina **20aa**, resultado de la reacción con 3 equivalentes de iluro, ambos como únicos diastereoisómeros. El compuesto **19aa** se aisló con muy bajo rendimiento químico (12%) debido a la formación de otro producto secundario no identificado (**23aa**), en proporción aprox. 2:1 respecto de **19aa** y a la presencia de restos del material de partida

(2a). Cuando la reacción se llevó a cabo en las mismas condiciones con un mayor exceso de iluro (2.4 equiv) la reacción se completó en 3h aislando la azetidina **19aa** con un rendimiento algo superior (22%, entrada 2). El análisis de ¹H-RMN de la masa de reacción nos permitió comprobar la formación de una mezcla 60:40 de **19aa** y **20aa** y la desaparición del producto secundario indeseado **23aa**, aunque en la integral de la región aromática seguían sobrando muchos hidrógenos.

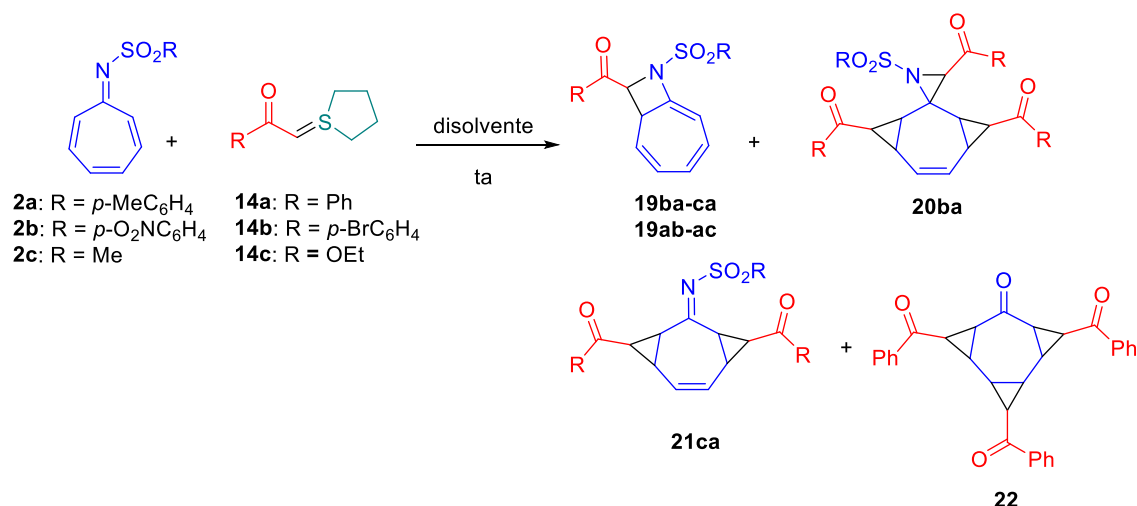
El ensayo posterior realizado con 2.4 equiv. de iluro en acetonitrilo (entrada 3) proporcionó después de 3h de reacción una mezcla equimolar de **19aa** y de **20aa** junto a un nuevo producto **22aa**, no detectando de nuevo la formación de **23aa**. Este nuevo producto se identificó como la cicloheptanona resultado de la ciclopropanación [2+1] de los tres dobles enlaces C=C del azaheptafulveno e hidrólisis posterior de la imina debida a la presencia de trazas de agua en el disolvente. Cuando esta misma reacción se realizó a 0 °C, se obtuvo una mezcla 60:40 de **19aa** y **20aa** (entrada 4). De ambas reacciones se aisló la azetidina **19aa** con rendimientos del 20 y 18%, respectivamente.

Seguidamente realizamos ensayos adicionales con 2.4 equiv. de iluro en otros disolventes (DCE, THF, EtOAc) (entradas 5-7), obteniendo en todos los casos mezclas de reacción todavía más complejas. En acetato de etilo, se obtuvo una mezcla 50:40 de **19aa** y de la imina **21aa**, otro nuevo producto resultado de la ciclopropanación de dos de los dobles enlaces C=C del heptafulveno, junto a una cantidad equimolar del subproducto **23aa** y trazas de **20aa** y **22aa** (entrada 5). En dicloroetano (entrada 6) se obtuvo una mezcla 34:28:38 de **19aa**, **20aa** y **21aa**, junto a, de nuevo, una cantidad equimolar de **23aa**. Una mezcla de reacción también compleja se obtuvo en THF (entrada 7), donde además de **23aa**, se obtuvo una mezcla aprox. 2:1 de **19aa** y de **21aa**, junto a de nuevo una cantidad importante del producto **22aa**.

La estructura de todos estos productos se estableció a partir de la determinación de su masa exacta mediante espectrometría de masas y mediante estudios de RMN de protón y carbono (COSY, HSQC, HMBC).

A continuación, estudiamos el alcance de esta reacción haciendo reaccionar otros N-sulfonil azaheptafulvenos diferentemente sustituidos (**2a-c**) con 2 equivalentes de los iluros de azufre estabilizados **14a-c** en tolueno y/o acetonitrilo a temperatura ambiente. Los resultados de los ensayos realizados se recogen en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacción de los azaheptafulvenos **2a-c** con los iluros de azufre **14a-c**.



Entrada ^a	2	14	Disolvente	t (h)	19:20:21:22 ^b	19 (%) ^c	20 (%) ^c	21 (%) ^c
1	2b	14a	PhMe	3	40:28:0:32	18	11	-
2	2b	14a	MeCN	3	30:35:0:35	12	14	-
3	2c	14a	PhMe	6	50:0:50:0	16	-	15
4	2c	14a	MeCN	5	37:0:63:0	12	-	18
5	2a	14b	PhMe	3	nd	33	-	-
6	2a	14c	PhMe	12	nd	20	-	-

^aReacción llevada a cabo con la imina **2** (0.1 mmol) e iluro de azufre **14** (2 equiv) en 1 mL de disolvente a ta. ^bDeterminada mediante análisis de ¹H-RMN de la masa de reacción.

^cRendimiento aislado.

La reacción de la N-nosil imina **2b** con 2 equiv. de iluro en tolueno proporcionó después de 3h de reacción una mezcla 40:28:32 de los derivados **19ba**, **20ba** y **22** (entrada 1). Cuando la misma reacción se realizó en acetonitrilo (entrada 2), se observó un ligero incremento de la formación de la aziridina **20ba** a costa de una disminución de la azetidina **19ba**.

La reacción de la imina mesilada **2c**, con 2 equiv. de iluro en tolueno proporcionó después de 6h de reacción una mezcla equimolar de la azetidina **19ca** y de la imina **21ca**, no detectándose en este caso cantidad alguna de la aziridina **20ca** ni del derivado de cicloheptanona **22** (entrada 3). De nuevo, en acetonitrilo se incrementó la proporción de **21ca/19ca** hasta aprox. 2/1 (entrada 4).

Finalmente, la reacción de la imina tosilada **2a** con los iluros de azufre **14b** y **14c** en tolueno, condujo al aislamiento de las azetidinas **19ab** y **19ac** con rendimientos entre moderados y bajos, respectivamente (entradas 5 y 6).

En todas las reacciones realizadas se obtuvo como producto de reacción los aductos **19ba-ca** y **19ab-ac** con bajo rendimiento químico (12-33%) pero siempre como únicos diastereoisómeros. La estructura de los aductos **19aa** y **19ab** se pudo confirmar mediante difracción de rayos X de sendos monocristales obtenidos mediante cristalización por difusión líquido-vapor (Figuras 1 y 2). Se puede observar en ambas estructuras una disposición relativa *trans* de los átomos de hidrógeno de los estereocentros C7 y C8 del ciclo de 4 eslabones.

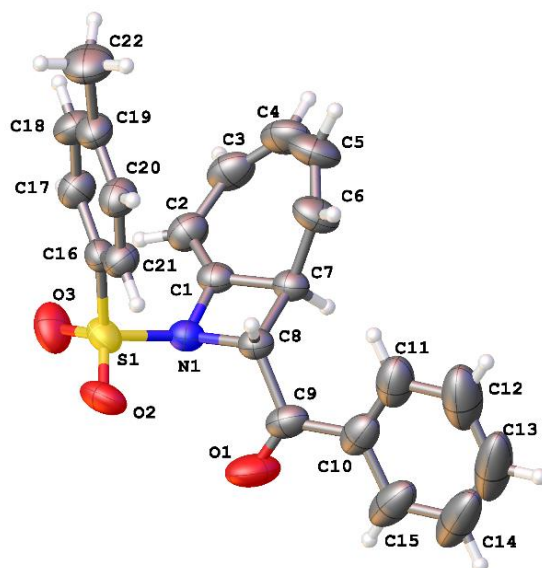


Figura 1. Estructura de rayos X de **19aa**.

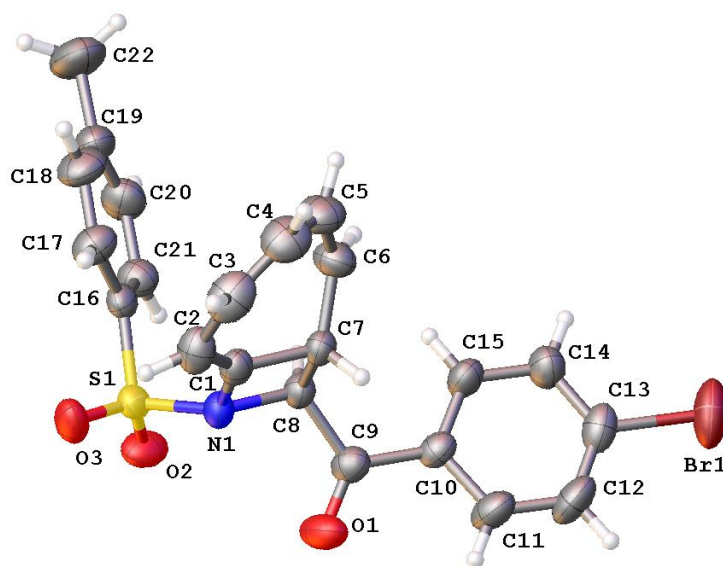
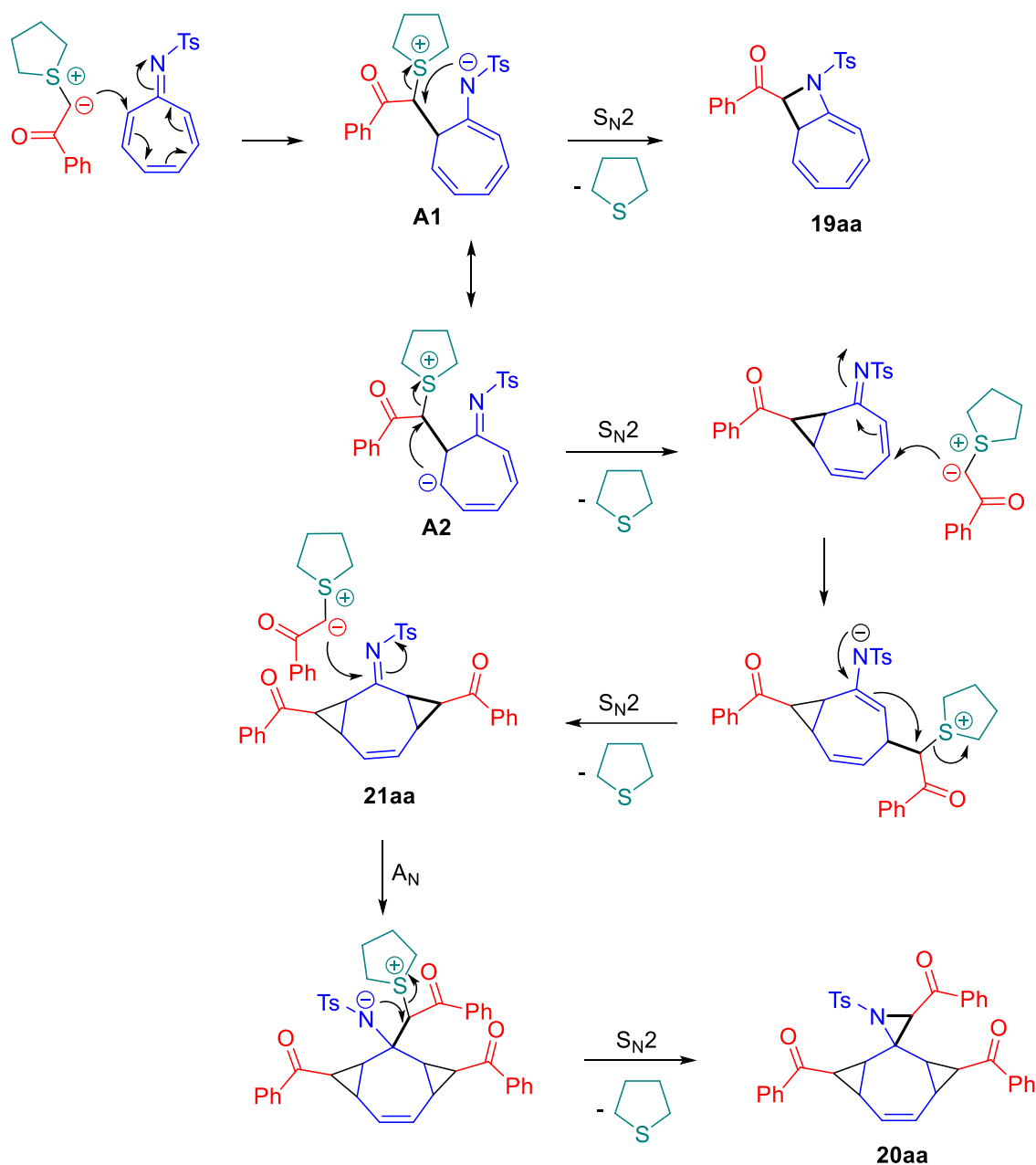


Figura 2. Estructura de rayos X de **19ab**.

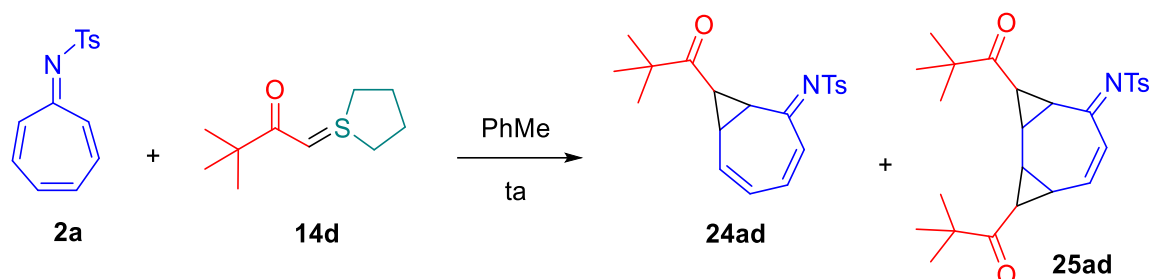
De acuerdo con los antecedentes conocidos y los resultados experimentales obtenidos, en el Esquema 7 se propone un posible mecanismo de reacción que explica la formación de los compuestos obtenidos en estas reacciones. La adición nucleofílica inicial del iluro de azufre a la posición α del azaheptafulveno, pobre en electrones, conduce al intermedio **A1**. Éste experimenta seguidamente una sustitución S_N2 intramolecular que proporciona la azetidina **19aa**, producto de una N-alquilación. El intermedio **A1** está en resonancia con **A2** que puede evolucionar a través de una S_N2 intramolecular hacia la formación de un anillo de ciclopropano mediante una C-alquilación. La imina α,β y γ,δ -insaturada formada puede experimentar a su vez la adición conjugada en la posición β de otra molécula de iluro seguida de otra S_N2 intramolecular para formar el aducto **21aa**. Por último, el grupo imina de **21aa** puede reaccionar con una tercera molécula de iluro mediante la secuencia A_N seguida de una N-alquilación intramolecular para formar la aziridina **20aa**.



Esquema 7

Sorprendentemente, la reacción del azaheptafulveno **2a** con 2 equivalentes del iluro de azufre **14d**, preparado a partir de la 1-bromopinacolona, proporcionó después de 6h de reacción una mezcla aproximadamente 2:1 de las N-tosilimas **24ad** y **25ad**, no detectando cantidad alguna de la azetidina **19ad**. Ambas iminas se aislaron como únicos diastereoisómeros, y con rendimientos químicos del 45% y 22%, respectivamente (Tabla 3, entrada 1). La formación del producto **25ad**, resultado de una doble ciclopropanación, se pudo minimizar reduciendo la cantidad del iluro **14d** a 1.2 equivalentes (entrada 2).

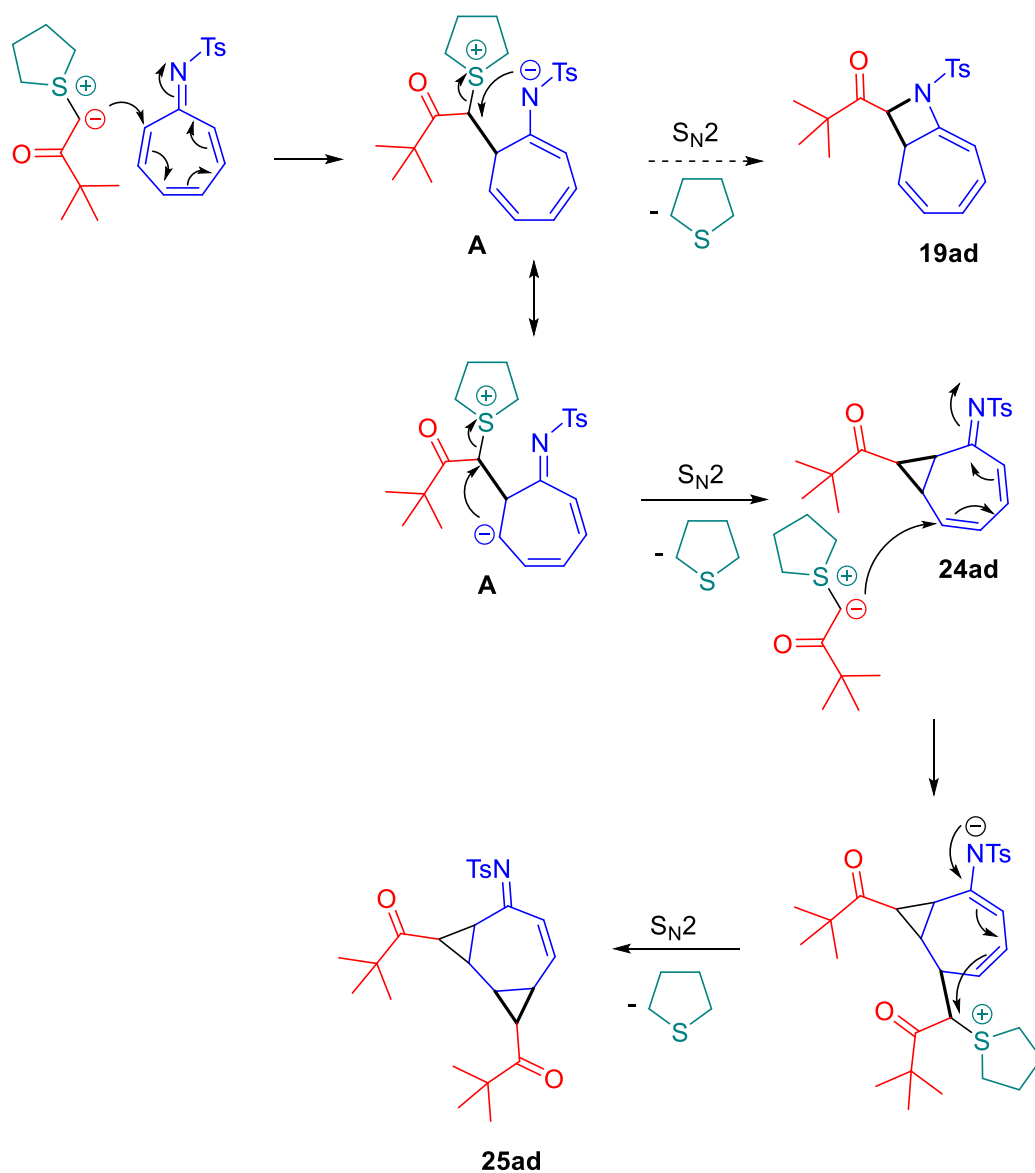
Tabla 3. Estudio de la reacción del azaheptafulveno **2a** con el iluro **14d**.



Entrada ^a	14d (n° equiv)	t (h)	24ad/25ad ^b	25ad (%) ^c	25ad (%) ^c
1	2	5	66/34	45	22
2	1.2	24	85/15	54	9

^aReacción llevada a cabo con la imina **2a** (0.1 mmol) e iluro de azufre **14d** en 1 mL de tolueno a ta. ^bDeterminado mediante ¹H-RMN de la masa de reacción. ^cRendimiento aislado.

La formación de ambos productos, resultado de la ciclopropanación [2+1] de uno o dos de los dobles enlaces C=C del azaheptafulveno se puede explicar a través del mecanismo propuesto en el Esquema 8. La justificación de la prevalencia en este caso de la C-alquilación frente a la N-alquilación del intermedio inicial **A** está pendiente de estudio.

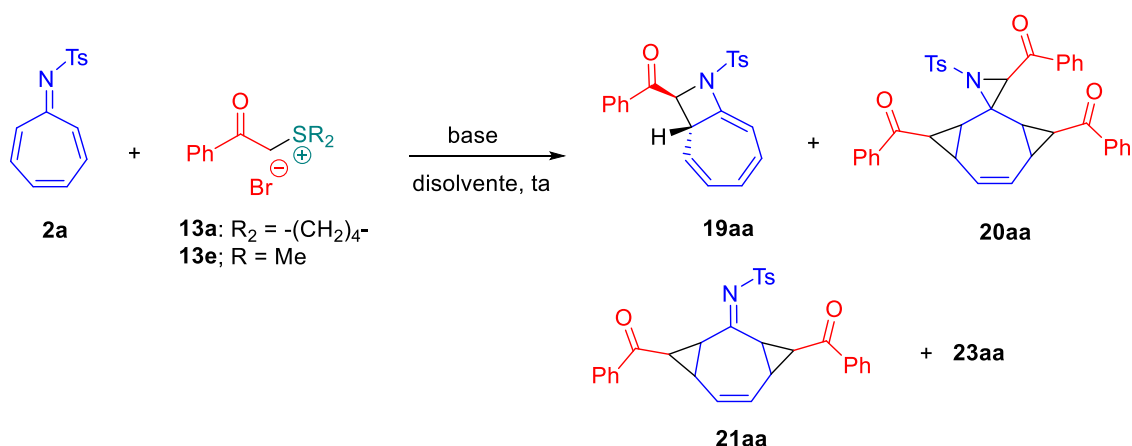


Esquema 8

3.4.2. Reacciones con sales de sulfonio.

En este apartado estudiamos la reacción del azaheptafulveno **2a** con el iluro de azufre generado *in situ* mediante la reacción del bromuro de sulfonio **13a** con diferentes bases. Los resultados del estudio realizado se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Optimización de las condiciones de reacción con la sal de sulfonio **13a**.



Entrada ^a	13	Base	Disolv.	t (h)	19aa:20aa:21aa ^b	19aa (%) ^c
1	13a	K ₂ CO ₃	MeCN	2	60:40:0	18
2 ^d	13a	K ₂ CO ₃	MeCN	24	45:32:23	12
3	13a	NaHCO ₃	MeCN	24	-	-
4	13a	DIPEA	MeCN	5	42:26:32	16
5	13a	K ₂ CO ₃	PhMe	22	42:0:58 ^e	6
6	13a	Na ₃ PO ₄ ·12H ₂ O	DCM	12	-	-
7	13e	K ₂ CO ₃	MeCN	5	42:16:42	11

^aReacción llevada a cabo con imina **2a** (0.1 mmol), bromuro de sulfonio **13a** (2 equiv) y base (2.2 equiv) en 1 mL de disolvente a ta. ^bDeterminado mediante ¹H-RMN. ^cRendimiento aislado.

^dReacción realizada a -32 °C durante 8h y dejada remontar posteriormente a temperatura ambiente. ^eAdemás, se formó el subproducto **23aa** en una proporción 2:1 respecto de **19aa**.

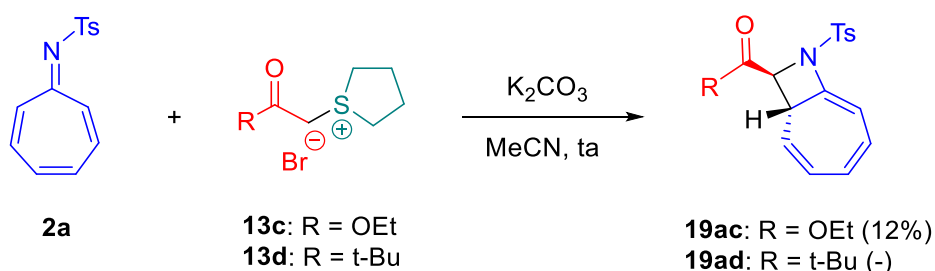
El primer ensayo lo realizamos en acetonitrilo, disolvente polar que favorece la disolución de las bases inorgánicas y que minimizaba la formación del subproducto **23aa** en la reacción con el iluro, utilizando 2 equiv de la sal de sulfonio y 2.2 equiv de K₂CO₃ (entrada 1). En esas condiciones a las 2h se consumió el producto de partida, obteniéndose una mezcla 60:40 de **19aa** y de **20aa**, de la que se aisló la azetidina **19aa** con un rendimiento del 18%. Un ensayo adicional realizado en acetonitrilo a -32 °C (entrada 2) no supuso mejora alguna, pues la reacción apenas evolucionó a esa temperatura después de 8h y se tuvo que dejar alcanzar temperatura ambiente durante la noche. El análisis de ¹H-RMN de la masa de reacción reveló la formación de una mezcla más compleja de productos de la que se separó **19aa** con un rendimiento inferior (12%). La reacción en acetonitrilo tampoco funcionó cuando empleamos NaHCO₃

como base en lugar de K_2CO_3 (entrada 3), recuperando el producto de partida intransformado después de 24h a temperatura ambiente. La reacción se puede llevar a cabo también en acetonitrilo sustituyendo el carbonato potásico por una base orgánica como la diisopropiletilamina (DIPEA), obteniendo el aducto **19aa** con un rendimiento algo inferior al identificarse en la mezcla de reacción tres compuestos (comparar entradas 4 y 1).

El ensayo realizado con 2 equiv de la sal de sulfonio **13a** en tolueno utilizando K_2CO_3 como base (entrada 5), proporcionó la azetidina **19aa** a nivel de trazas, debido a la formación en este disolvente del subproducto **23aa** indeseado como producto mayoritario junto a una mezcla 42:58 de **19aa** y de **21aa**. La reacción tampoco funcionó cuando utilizamos $Na_3PO_4 \cdot 12H_2O$ como base en diclorometano (entrada 6).

Para estudiar la influencia del sulfuro como grupo saliente en la reacción, realizamos un último ensayo con 2 equiv de la sal de sulfonio dimetil-sustituida **13e** y K_2CO_3 como base en acetonitrilo, no consiguiendo mejora alguna en el rendimiento de **19aa** (entrada 7). Sí se observa una disminución de la proporción del producto **20aa** y un incremento de la de **21aa** (comparar entradas 2 y 7).

Finalmente, realizamos reacciones adicionales con el azaheptafulveno **2a** y 2 equiv de las sales de sulfonio **13c** y **13d** en MeCN, utilizando en ambos casos K_2CO_3 como base (Esquema 9).



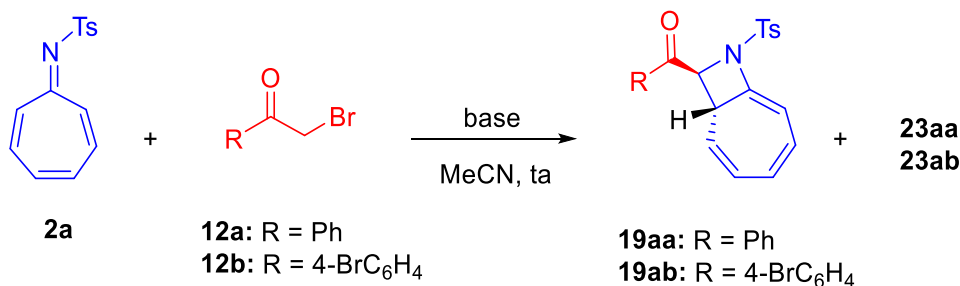
Esquema 9

El ensayo realizado con la sal de sulfonio **13c**, sustituida por un grupo etoxicarbonilo, proporcionó el aducto **19ac** con un rendimiento del 12%. En cambio, la reacción llevada a cabo con la sal de sulfonio **13d**, sustituida por un grupo *terc*-butilcetona, resultó fallida después de 24h de reacción a temperatura ambiente. Parece ser que el K_2CO_3 no es una base suficientemente fuerte para formar el iluro de azufre **14d**.

3.4.3. Reacciones con 2-bromoacetofenona.

Como el objetivo del trabajo final es llevar a cabo estas reacciones empleando cantidades catalíticas de sulfuro, en este apartado realizamos algunos experimentos de control en acetonitrilo utilizando como nucleófilo el enolato de la 2-bromoacetofenona. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Experimentos de control realizados con derivados de 2-bromoacetofenona.



Entrada	Bromoacetofenona (n° equiv)	Base (n° equiv)	t (h)	19/23 ^b	Rdto (%) ^c
1	12a (2)	K ₂ CO ₃ (2.2)	24	70/30	34
2	12a (2)	NaHCO ₃ (2.2)	24	-	0
3	12b (2)	K ₂ CO ₃ (2.2)	20	63/37	26

^aReacción llevada a cabo con imina **2a** (0.1 mmol) y 2 equivalentes de 2-bromoacetofenona en 1 mL de MeCN a ta. ^bDeterminado mediante ¹H-RMN. ^cRendimiento aislado.

El ensayo inicial realizado con K₂CO₃ como base proporcionó después de 24h de reacción una mezcla 70/30 de la azetidina **19aa** y del subproducto **23aa** (entrada 1).³² La purificación de la masa de reacción permitió el aislamiento de **19aa** como único diastereoisómero y con un rendimiento del 34%, superior a los conseguidos hasta el momento con los correspondientes iluro y sal de sulfonio. De nuevo, el ensayo realizado con una base más débil como NaHCO₃ resultó fallido después de 24h de reacción a temperatura ambiente (entrada 2). La reacción con la 4'-bromo-2-bromoacetofenona en las mismas condiciones de reacción condujo a la azetidina **19ab** con un rendimiento del 26% después de su purificación mediante cromatografía en columna (entrada 3).

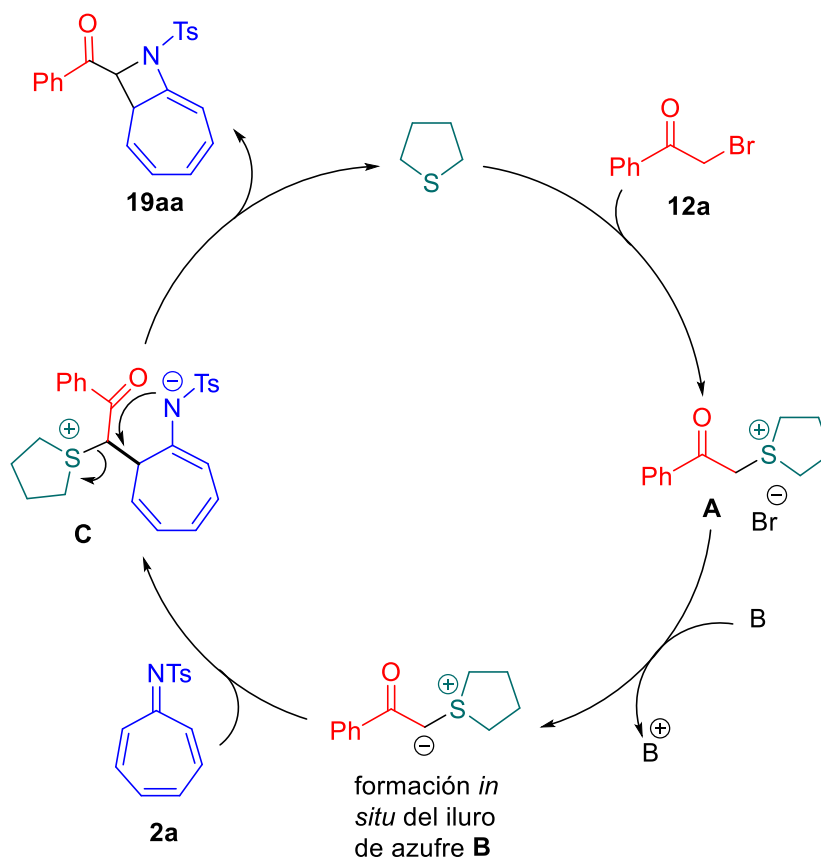
³² A las 3h la conversión era sólo del 38% frente a la conversión total conseguida a las 2h con la sal de sulfonio **13a** en las mismas condiciones de reacción (entrada 1, Tabla 4).

No se observó la formación de productos de ciclopropanación [2+1] de los dobles enlaces C=C y C=N del azaheptafulveno en estas reacciones realizadas con 2-bromoacetofenona.

3.4.4. Reacciones con 2-bromoacetofenona catalizadas por sulfuros.

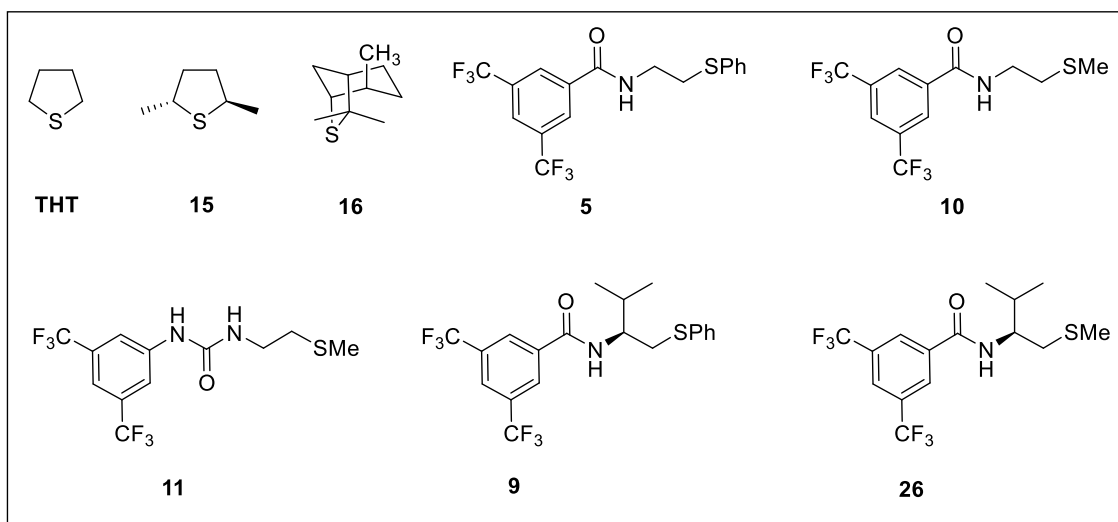
En este apartado estudiamos la posibilidad de llevar a cabo la reacción de los azaheptafulvenos con 2-bromoacetofenona en presencia de una base y de cantidades catalíticas de sulfuro.

En el Esquema 10 se propone un posible ciclo catalítico para esta reacción de cicloadición [8+1] catalizada por tetrahidrotiofeno (THT). La 2-bromoacetofenona **12a** se transforma inicialmente en el bromuro de la sal de sulfonio **A** mediante reacción con el THT. Ésta se convierte *in situ* en el iluro de azufre intermedio **B** en presencia de la base empleada. A continuación, el azaheptafulveno **2a**, deficiente en electrones, es atacado por iluro de azufre **B** para formar el intermedio **C**, que experimenta una S_N2 intramolecular que libera la azetidina **19aa** y el sulfuro utilizado como catalizador.



Esquema 10

Tabla 6. Estudio de la reacción de cicloadición [8+1] del azaheptafulveno **2a** con 2-bromoacetofenona catalizada por sulfuros.



Entrada^a	Bromoacetofenona	Sulfuro	t (h)	19 (%)^b	er^c
1	12a	THT	24	19aa (14)	-
2	12a	15	24	19aa (24)	50:50
3	12a	16	24	19aa (14)	51:49
4	12a	5	24	19aa (32)	-
5	12a	10	24	19aa (29)	-
6	12a	11	24	19aa (22)	-
7	12a	9	24	19aa (21)	50:50

8	12a	26	24	19aa (20)	52:48
9	12f	10	24	19af (25)	-

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de **2a** con 2-bromoacetofenona (2 equivalentes) y K₂CO₃ (2.2 equiv) en MeCN (0.1 mL) a ta. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante HPLC quiral.

El ensayo inicial en el que utilizamos THT como sulfuro condujo después de 24h de reacción a temperatura ambiente a la azetidina **19aa** como único diastereoisómero con un rendimiento del 14% (entrada 1). Los ensayos siguientes realizados con los sulfuros quirales (2*R*,5*R*)-2,5-dimetiltiolano (**15**) e isotiocineol (**16**) proporcionaron el producto deseado con rendimientos químicos del 24 y 14%, respectivamente (entradas 2 y 3). El análisis de HPLC quiral de ambos reveló que ambos productos eran racémicos.

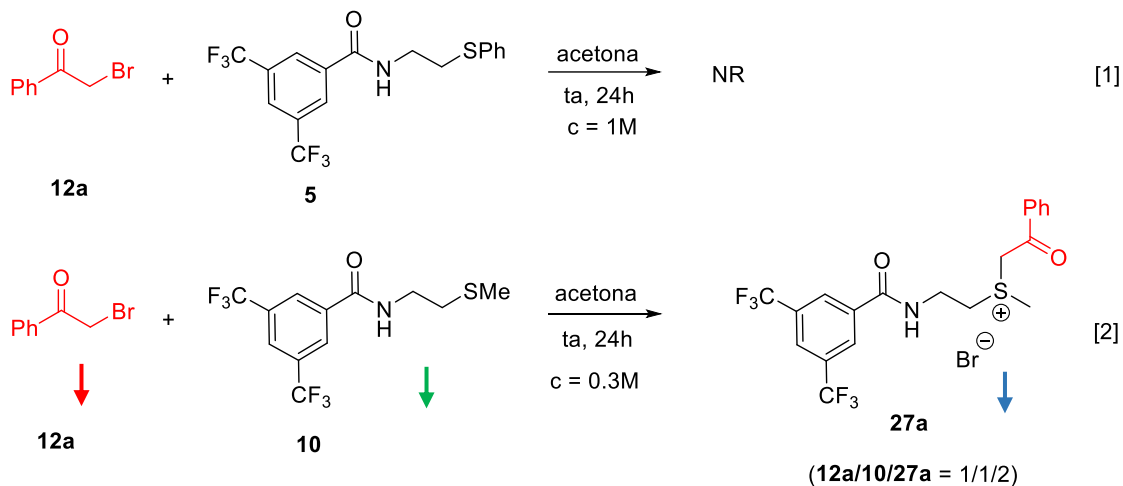
A continuación, realizamos ensayos adicionales con los sulfuros bifuncionales aquirales **5**, **10** y **11** sintetizados previamente (entradas 4-6) consiguiendo con las benzamidas **5** y **10** rendimientos algo superiores al conseguido con la urea **11** en el producto obtenido. También realizamos ensayos con los sulfuros bifuncionales quirales **9** y **26**, derivados de la L-valina (entradas 7 y 8). En ambos casos se obtuvo el aducto **19aa** con rendimientos cercanos al 20% y de nuevo cuasi-racémicos.

Un último ensayo realizado con la *p*-metoxibromoacetofenona (**12f**), catalizada por el sulfuro bifuncional **10**, proporcionó el nuevo aducto **19af** con un rendimiento del 25% (entrada 9).

Dada la ausencia de enantioselectividad observada en las reacciones realizadas con los sulfuros quirales, realizamos una serie de pruebas adicionales, intentando buscar una explicación a los resultados obtenidos.

La reacción de la 2-bromoacetofenona (**12a**) con una cantidad equimolar del sulfuro bifuncional **5** en acetona (1M) no proporcionó el bromuro de la sal de sulfonio esperada después de 24h de reacción a temperatura ambiente (Esquema 11, ec. [1]). En cambio, su reacción con una cantidad equimolar del sulfuro bifuncional **10** en acetona 0.3M proporcionó el bromuro de la sal de sulfonio **27a** con una conversión del 67% a las 24h (Esquema 11, ec. [2]) (Figura 3). De estos resultados se infiere que los sulfuros bifuncionales **5** y **9**, S-fenil sustituidos, no catalizan estas reacciones de cicloadición,

debido a la menor nucleofilia del átomo de azufre, transcurriendo éstas vía enolato de la bromoacetofenona.



Esquema 11

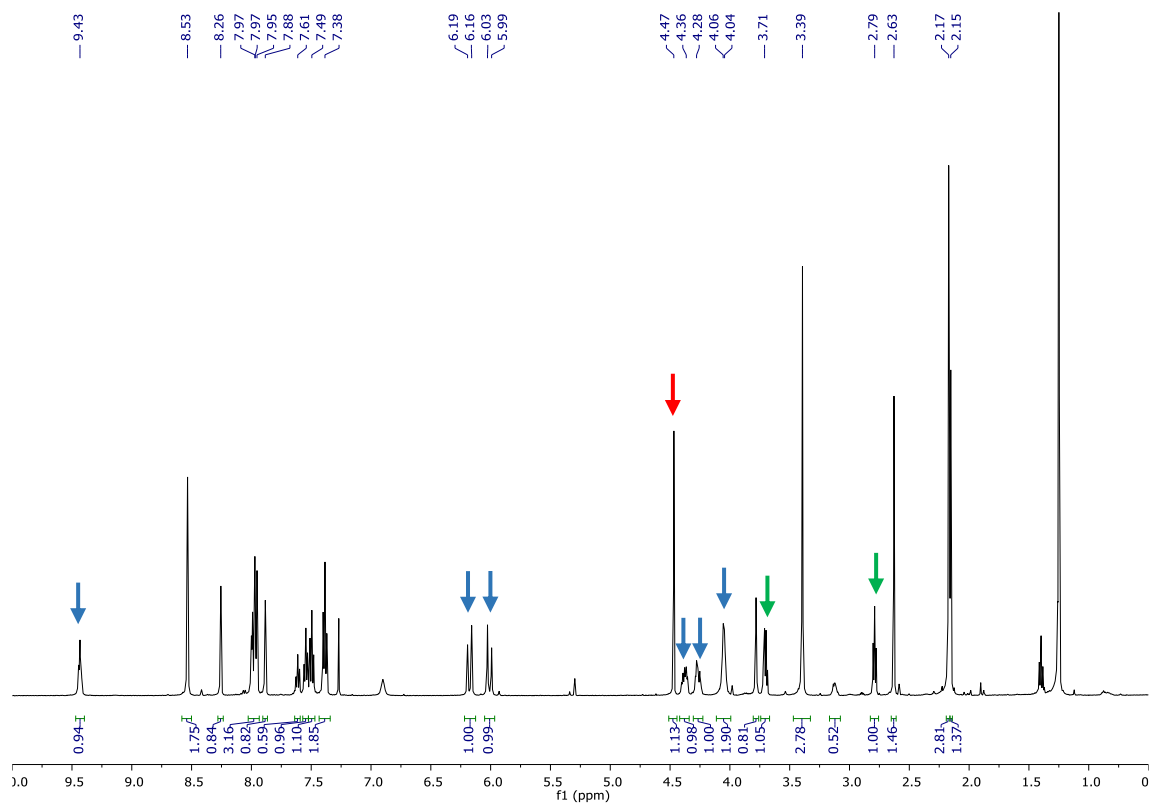
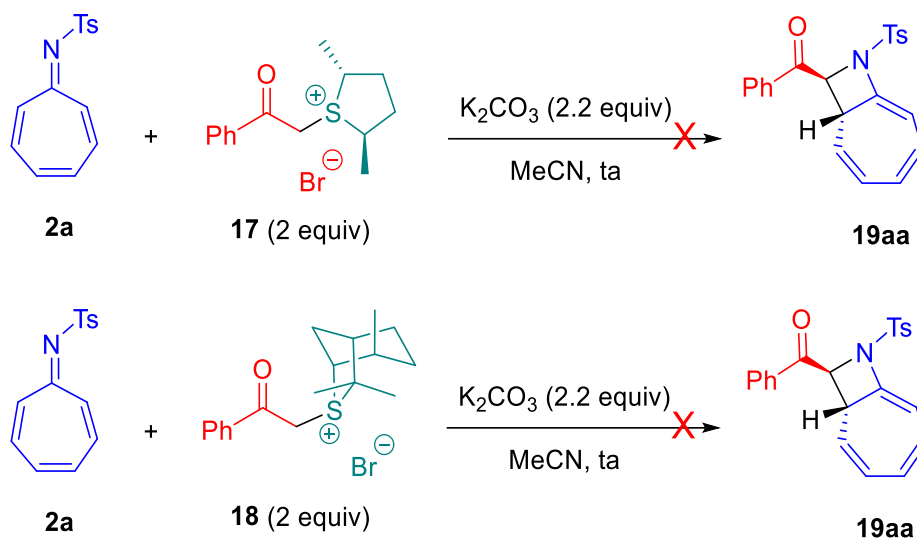


Figura 3

Para confirmar o explicar la ausencia de inducción quiral observada en las reacciones catalizadas por los sulfuros quirales **15** y **16**, nos planteamos llevar a cabo esas reacciones utilizando como reactivos los bromuros de las sales de sulfonio quirales **17** y **18** preparadas en el apartado 3.3 (Esquema 12). Dada la imposibilidad de aislar las

sales de sulfonio comentada en dicho apartado, empleamos directamente las mezclas de reacción obtenidas que contienen respectivamente un 20 y un 34% de 2-bromoacetofenona. Sorprendentemente, después de 24h de reacción no se aisló cantidad alguna del aducto **19aa** en ambas reacciones. Este resultado parece indicar que las reacciones llevadas a cabo con cantidades catalíticas de ambos sulfuros, estéricamente impedidos, no van vía iluro de azufre sino vía enolato de la 2-bromoacetofenona, lo que explica que los productos obtenidos sean racémicos.



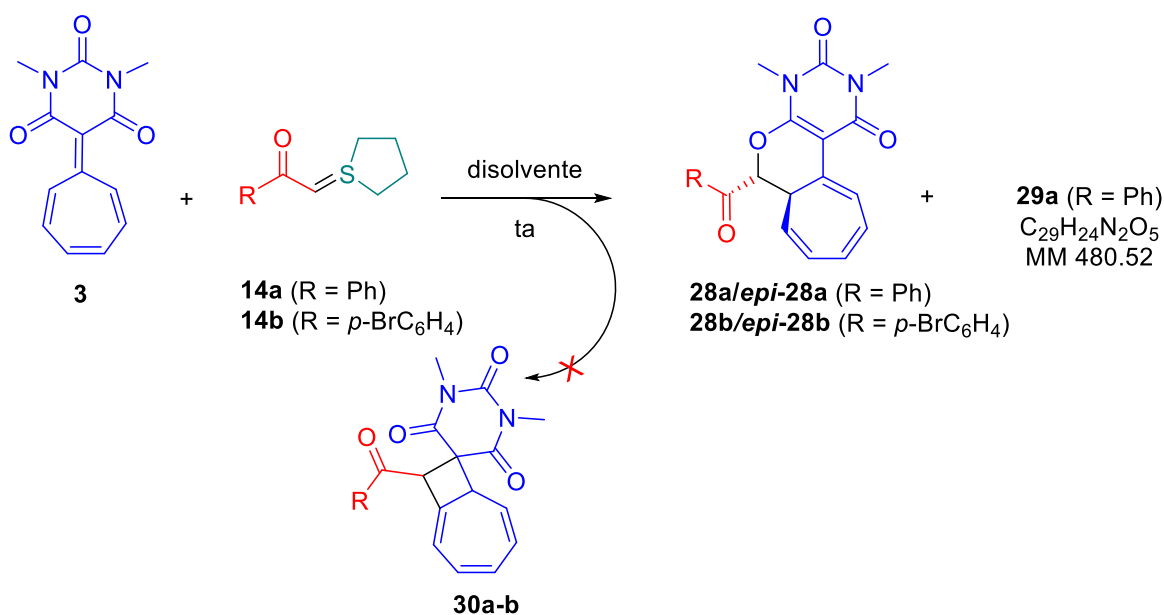
Esquema 12

3.5. Cicloadiciones de alto orden con heptafulvenos.

3.5.1. Reacciones con iluros de azufre.

De nuevo, comenzamos estudiando la reacción del heptafulveno derivado del ácido barbitúrico **3** con el iluro de azufre **14a** para comprobar la viabilidad de la misma y optimizar las condiciones de reacción (Tabla 7).

Tabla 7. Optimización de la reacción del heptafulveno **3** con los iluros de azufre **14a-b**.



Entrada ^a	Iluro (n° equiv)	R	Disolv.	t (h)	28/29 ^b	28: <i>epi</i> -28 ^b	28 (%) ^c
1	14a (2)	Ph	PhMe	3	2/1	67:33	28a (32)
2	14a (2)	Ph	MeCN	3	1/1	70:30	28a (20)
3	14a (2)	Ph	1,2-DCE	3	6/5	80:20	28a (15)
4	14b (2)	<i>p</i> -BrC ₆ H ₄	PhMe	5	6/5	40:60	28b (20)

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de **3** e iluro de azufre (0.2 mmol) en 1 mL de disolvente a ta. ^bDeterminada mediante ¹H-RMN. ^cRendimiento aislado.

La reacción del heptafulveno **3** con 2 equivalentes del iluro de azufre **14a** en tolueno a temperatura ambiente (entrada 1) condujo después de 3h al aducto **28a** como mezcla 67:33 de los diastereoisómeros **28a:epi-28a**, con un rendimiento combinado del 32%. Junto a este producto se aisló un subproducto (**29a**) en proporción aproximada 1:2, de masa molecular 480.52, determinada mediante espectrometría de masas, que parece ser el producto de la reacción del heptafulveno **3** con dos moléculas de iluro de azufre, cuya estructura no hemos conseguido elucidar (ver Supporting Information). El compuesto **28a** obtenido como producto mayoritario resultó ser el resultado de una cicloadición [10+1], en lugar del ciclobutano esperado **30a**, producto de una cicloadición [8+1]. La estructura propuesta justifica el elevado valor de desplazamiento

químico observado en ^1H -RMN del metino en α del grupo benzoilo para ambos diastereoisómeros (δ 6.29 (s) para **28a** y δ 5.77 (d, $J = 3.5$ Hz) para *epi*-**28a**).

Ensayos realizados en otros disolventes (MeCN, DCE) proporcionaron el aducto **28a** con una mayor diastereoselectividad (hasta dr 80:20 en acetonitrilo) pero con menor rendimiento químico, debido a la formación del subproducto indeseado **29a** en una proporción casi equimolar (entradas 2 y 3).

La reacción de **3** con 2 equiv del iluro de azufre **14b** en tolueno a temperatura ambiente proporcionó de manera análoga el aducto **28b** con un rendimiento del 20% y como una mezcla 40:60 de diastereoisómeros (entrada 4). La recrystalización de esa mezcla de diastereoisómeros de hexano-acetato de etilo permitió aislar el diastereoisómero mayoritario *epi*-**28b** puro. Su estructura se pudo determinar mediante difracción de rayos X (ver Figura 4 e Información Suplementaria). En ella se observa que en este diastereoisómero los hidrógenos de los estereocentros en los carbonos C1 y C14 están en disposición relativa *cis*.

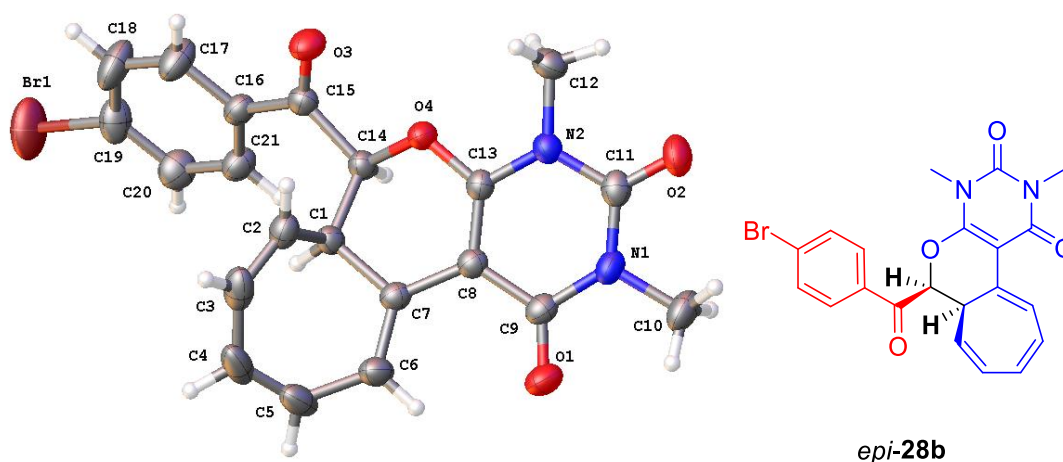
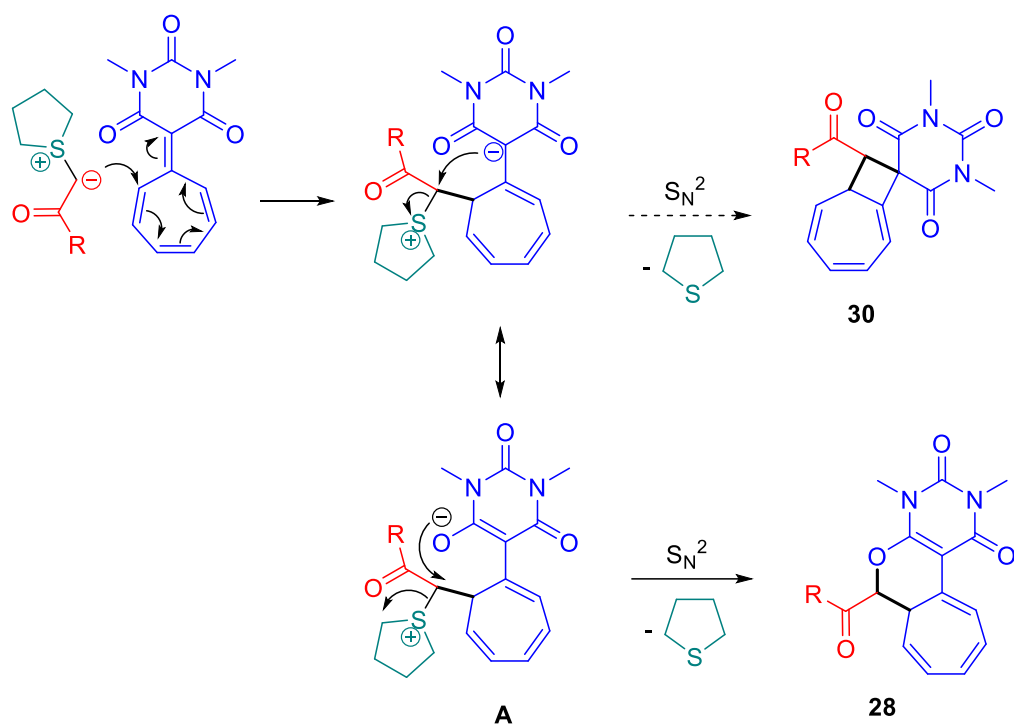


Figura 4. Estructura de rayos X de *epi*-**28b**.

En el Esquema 13 se propone un mecanismo que explica la formación del aducto **28** obtenido a través de la cicloadición [10+1]. La primera etapa consiste en el ataque del iluro de azufre a la posición α del heptafulveno para formar el enolato **A**. En una segunda etapa este enolato interviene en una reacción $\text{S}_{\text{N}}2$ intramolecular que conduce al producto final. En este caso la O-alkilación está favorecida frente a la C-alkilación, que conduciría al aducto **30**, debido probablemente a la formación de un ciclo de 6 eslabones, más estable.

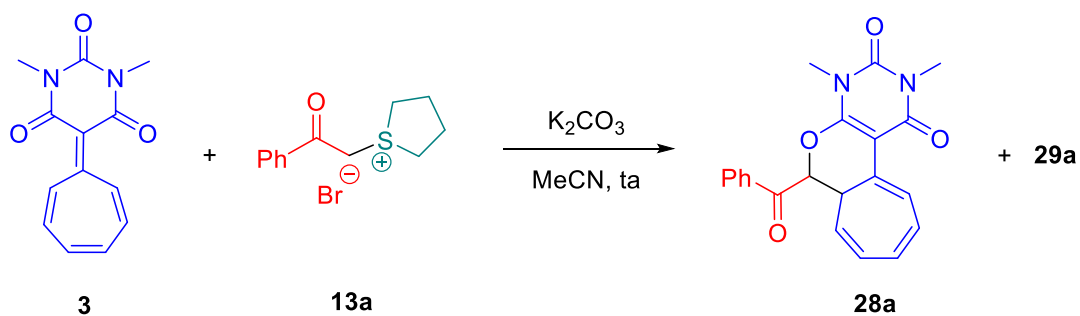


Esquema 13

3.5.2. Reacciones con las sales de sulfonio y 2-bromoacetofenona.

En este apartado realizamos una serie de experimentos de control utilizando en primer lugar el bromuro de la sal de sulfonio **13a** (Tabla 8).

Tabla 8. Experimentos de control con la sal de sulfonio **13a**.



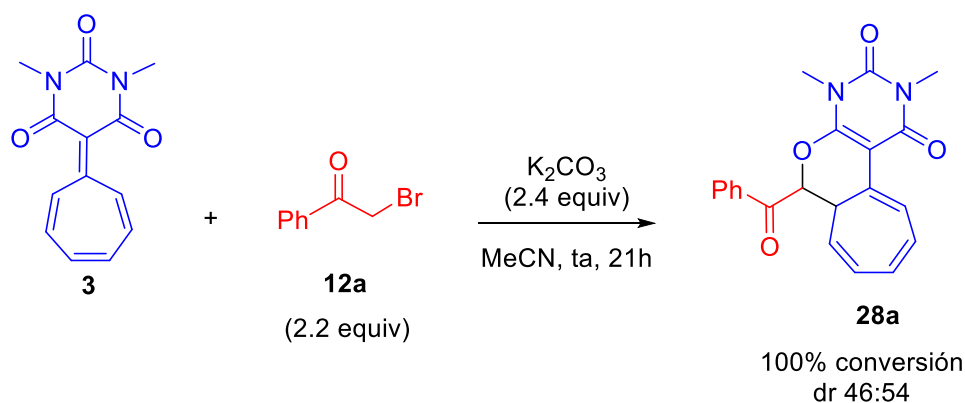
Entrada ^a	13a (nº equiv)	K_2CO_3 (nº equiv)	Conversión ^b	t (h)	28a/29a^b	28a:epi-28a^b
1	2.2	2.4	100	3	60/40	55:45
2	1.2	1.4	100	5	100/0	54:46

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de **3**, sal de sulfonio **13a**, K_2CO_3 en MeCN (1 mL) a ta.

^bDeterminado mediante $^1\text{H-RMN}$.

La reacción del heptafulveno **3** con 2.2 equiv de la sal de sulfonio **13a** y 2.4 equiv de K_2CO_3 en acetonitrilo a temperatura ambiente condujo después de 3h a la obtención de una mezcla de **28a** y del subproducto **29a** en proporción 60/40 (entrada 1). El producto **28a** se aisló como una mezcla 55:45 de los diastereoisómeros **28a** y *epi*-**28a**, inferior a la conseguida en la reacción llevada a cabo con el iluro **14a** en acetonitrilo (ver entrada 2, Tabla 7). En cambio, la reacción de **3** con sólo 1.2 equiv de la sal de sulfonio **13a** y 1.4 equiv de K_2CO_3 en las mismas condiciones proporcionó el aducto **28** como único producto de reacción y con una dr 54:46 (entrada 2). Este resultado pone de manifiesto la necesidad de no emplear un exceso de sal de sulfonio o de iluro para evitar la formación del subproducto indeseado **29a**.

La reacción del heptafulveno **3** con 2.2 equiv de 2-bromoacetofenona y 2.4 equiv de K_2CO_3 en acetonitrilo a temperatura ambiente apenas evolucionó después de 3 horas. Necesitó de 21 horas de reacción para proporcionar como único producto el aducto **28a** como mezcla 46:54 de diastereoisómeros (Esquema 14). No se observó en este caso la formación de cantidad alguna del subproducto **29a** a pesar de utilizar un exceso de 2-bromoacetofenona, lo que indica que éste sólo se forma en la reacción con el iluro.



Esquema 14

El análisis de los resultados obtenidos pone de manifiesto que el medio básico de reacción, utilizado en las reacciones con la sal de sulfonio y la bromoacetofenona, favorece la formación del diastereoisómero *epi*-**28a**, probablemente el más estable. Para comprobarlo pusimos a reaccionar una mezcla 80:20 de **28a**/*epi*-**28a** con 2 equiv de K_2CO_3 en acetonitrilo a temperatura ambiente. El espectro de 1H -RMN realizado a las 48h mostró la completa isomerización de **28a** en *epi*-**28a** (Figura 5).

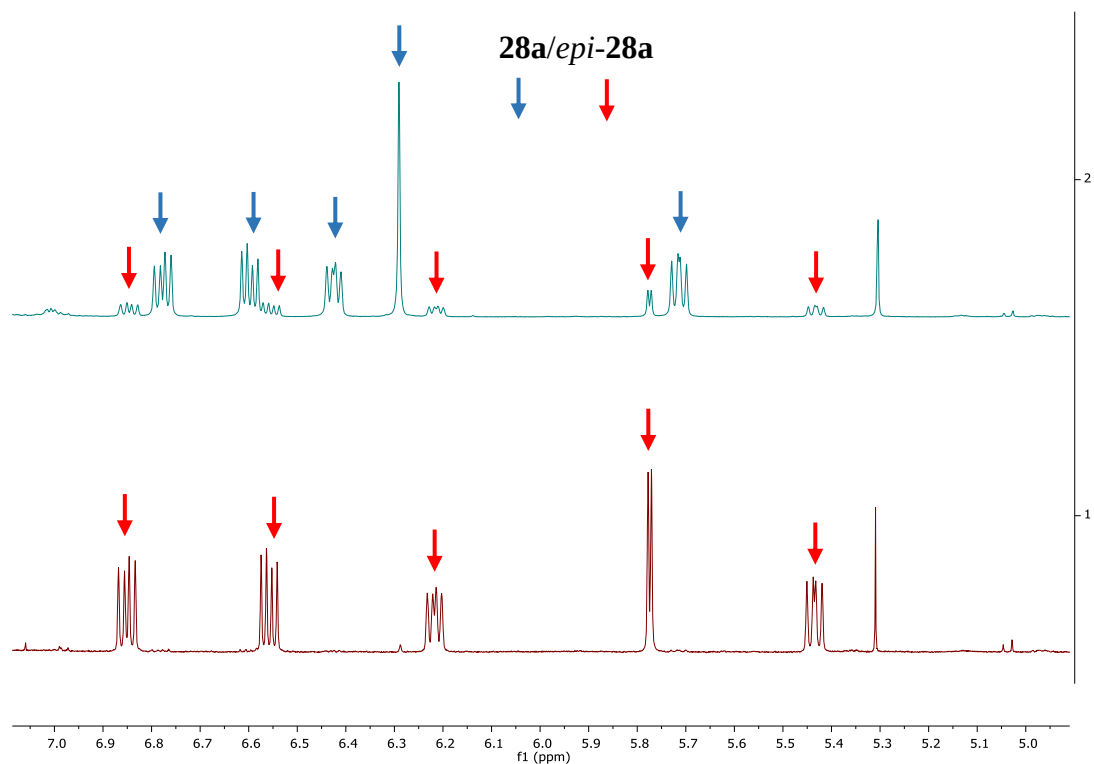
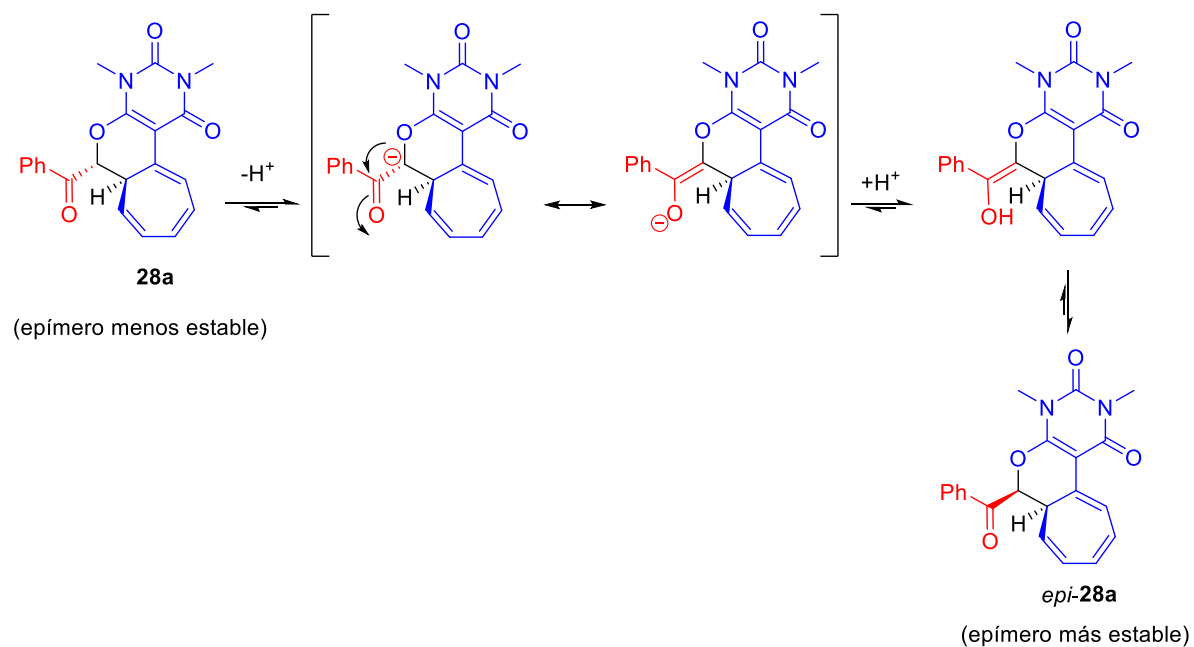


Figura 5

Un posible mecanismo que explica la isomerización observada de **28a** a *epi*-**28a** a través del enol, catalizada por base, se propone en el Esquema 15.

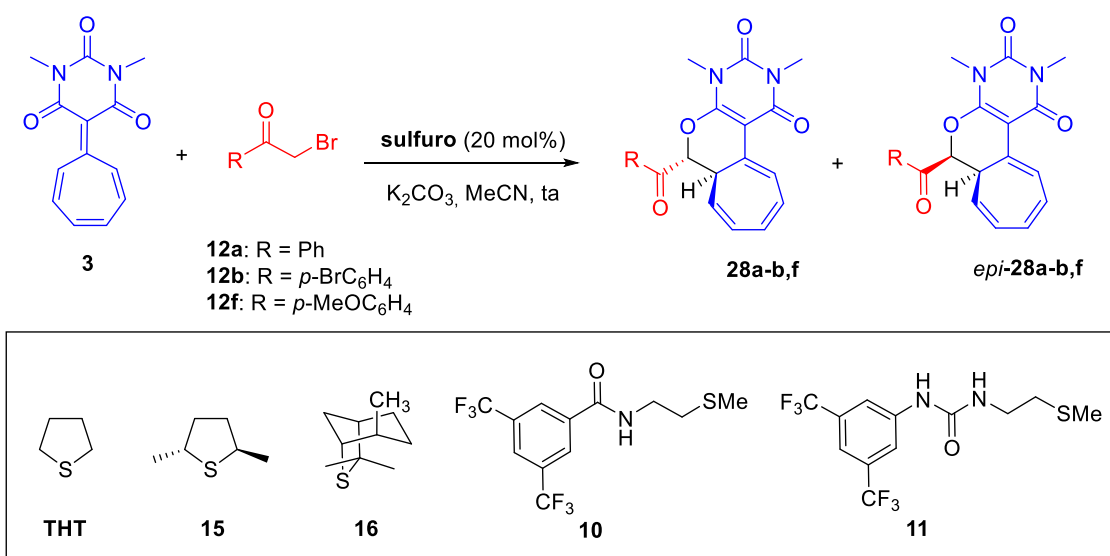


Esquema 15

3.5.3. Reacciones con 2-bromoacetofenona catalizadas por sulfuros.

En este apartado estudiamos la reacción del heptafulveno **3** con 2-bromoacetofenona en medio básico (K_2CO_3) y en presencia de cantidades catalíticas de diferentes sulfuros aquirales y quirales. Todos los ensayos se realizaron inicialmente con 1.2 equiv de 2-bromoacetofenona, para minimizar la formación del subproducto **29a**, y a una concentración 1M del heptafulveno **3** para favorecer la formación de la sal de sulfonio y, en consecuencia, el ciclo catalítico. Los resultados obtenidos en los ensayos realizados están recogidos en la Tabla 9.

Tabla 9. Estudio de la reacción del heptafulveno **3** con derivados de 2-bromoacetofenona (**12a-c**) catalizada por sulfuros.



Entrada ^a	12	Sulfuro	K_2CO_3 (n ^o equiv)	t (h)	3 (%)	28 (%) ^b	28/ <i>epi</i> -28 ^c	er ^d 28/ <i>epi</i> -28
1	12a	THT	1.2	24	0	30	50:50	-
2	12a	THT	2.4	24	0	30	50:50	-
3	12a	15	1.2	48	55	22	20:80	nd 6:94
4	12a	16	1.2	24	60	28	50:50	75:25 62:38
5	12a	10	1.2	24	40	40	51:49	-
6	12a	11	1.2	24	48	34	45:55	-
7 ^e	12a	15	2.2	46	0	30	36:64	43:57 22:78
8 ^e	12b	15	2.2	48	0	29	35:65	nd 35:65
9 ^e	12f	15	2.2	48	0	15	22:78	nd

^aReacción llevada a cabo con 0.1 mmol de **3**, 2-bromoacetofenona (1.2 equivalentes), sulfuro (0.02 mmol) y K₂CO₃ (1.2 equiv) en MeCN (0.1 mL) a ta. ^bRendimiento aislado. ^cDeterminado mediante ¹H-RMN. ^dDeterminado mediante HPLC quiral. ^eReacción realizada con 2 equiv de bromoacetofenona.

Los ensayos iniciales realizados con THT como sulfuro y K₂CO₃ como base (1.2 y 2.4 equiv, entradas 1 y 2) proporcionaron después de 24h de reacción (conversión completa) el aducto **28a** deseado con un rendimiento del 30% y como una mezcla equimolar de los dos posibles diastereoisómeros. El empleo de 2.4 equiv de base no supuso mejora alguna ni en el rendimiento químico ni en la diastereoselectividad de la reacción.

La reacción catalizada por el (2*R*,5*R*)-2,5-dimetiltiolano (**15**) no se completó después de 48h de reacción (55% de producto de partida intransformado, entrada 3). El producto **28a** se aisló con un rendimiento de sólo el 22% aunque con una mayor relación diastereomérica (dr 20:80) debido a la epimerización del diastereoisómero menos estable en medio básico, favorecida por el mayor tiempo de reacción. El análisis de HPLC quiral permitió determinar una relación enantiomérica de 94:6 para el diastereoisómero mayoritario (*epi*-**28a**).

Un resultado similar se obtuvo en el ensayo realizado con el sulfuro quiral isotiocineol (**16**) (entrada 4). A las 24h quedaba un 60% de producto de partida intransformado. El análisis de HPLC de la mezcla equimolar de diastereoisómeros obtenida indica que esta reacción transcurre con menor enantioselectividad (er 75:25 y er 62:38 para **28a** y *epi*-**28a**, respectivamente).

La misma baja conversión se observó en los ensayos realizados con los sulfuros bifuncionales aquirales **10** y **11** (entradas 5 y 6), quedando a las 24h de reacción un 40% y un 48% de producto de partida sin reaccionar, respectivamente. En ambos casos se obtuvo de nuevo el aducto **28a** como una mezcla casi equimolar de diastereoisómeros.

Para mejorar la conversión decidimos realizar pruebas adicionales (entradas 7-9) en las que utilizamos un mayor exceso (2 equiv) de las bromoacetofenonas **12a**, **12b** y **12f**, y un 20% del sulfuro quiral **15**, esperando que, al tratarse de un proceso catalítico, la proporción de iluro se mantenga siempre baja y no se forme el subproducto **29**. Todas las reacciones se dejaron 48h para favorecer la formación del diastereoisómero *epi*-**28**. El ensayo realizado con 2 equiv de **12a** (entrada 7) proporcionó después de 46h de

reacción el aducto **28a** como una mezcla 36:64 de diastereoisómeros con un rendimiento aislado del 30% (100% conversión). El análisis de HPLC quiral reveló una disminución de la relación enantiomérica del diastereoisómero mayoritario *epi*-**28a** (er 78:22) respecto de la conseguida en la reacción con 1.2 equiv de **12a** (comparar entradas 3 y 7). Un resultado similar, se observó en la reacción realizada con 2 equiv. de la 4'-bromo-2-bromoacetofenona (**12b**), aunque en este caso la relación enantiomérica conseguida para el diastereoisómero mayoritario (*epi*-**28b**) fue inferior (er 35:65, entrada 8). Finalmente, la reacción de **3** con la 4'-metoxi-2-bromoacetofenona (**12f**) proporcionó el aducto **28f** como mezcla 22:78 de diastereoisómeros con rendimiento sin optimizar de sólo el 15% (entrada 9).

La menor enantioselectividad observada en estos últimos ensayos realizados con 2 equiv. de 2-bromoacetofenona puede deberse a la competencia con la reacción directa del heptafulveno con la bromoacetofenona, favorecida por la mayor proporción de ésta, que transcurre de manera no enantioselectiva.

4. Conclusiones.

1. La reacción de cicloadición [8+1] de iluros de azufre derivados de 2-bromoacetofenona con N-sulfonil azaheptafulvenos proporciona de manera fácil derivados de azetidina fusionados con cicloheptatrieno de manera diastereoselectiva, aunque con bajo rendimiento químico. Este bajo rendimiento químico se debe a la formación de subproductos de la ciclopropanación [2+1] de los dobles enlaces C=C y C=N del azaheptafulveno, cuya proporción depende del disolvente utilizado.
2. La reacción de los azaheptafulvenos con el iluro de azufre derivado de 2-bromopinacolona en tolueno proporciona, a través de una cicloadición [2+1] un derivado de dihidroazaheptafulveno fusionado con ciclopropano con buen rendimiento químico y como único diastereoisómero. Para evitar la formación de productos de diciclopropanación en esta reacción hay que evitar utilizar un exceso de iluro de azufre.
3. La reacción del heptafulveno derivado de barbitúrico con el iluro de azufre derivado de 2-bromoacetofenona proporciona el producto resultado de la cicloadición [10+1] en lugar del derivado de ciclobutano fusionado con cicloheptatrieno esperado. La reacción transcurre con un rendimiento moderado y una diastereoselectividad que depende del disolvente empleado.
4. Esta última reacción se puede llevar a cabo también de manera enantioselectiva haciendo reaccionar el heptafulveno derivado de barbitúrico con 2-bromoacetofenona en presencia de K_2CO_3 como base y utilizando un sulfuro quirral como organocatalizador.

5. Experimental

General

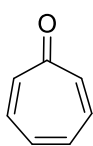
^1H NMR (500 MHz, 400 MHz) and ^{13}C NMR (126 MHz, 101 MHz) spectra were recorded in CDCl_3 , CD_3OD or $\text{DMSO}-d_6$ as solvent (Laboratory of Instrumental Techniques, University of Valladolid). Chemical shifts for protons are reported in ppm from TMS with the residual CHCl_3 resonance as internal 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 = broad signal), coupling constants in Hertz, and integration. 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. HRMS-QTOF mass spectra were obtained on a Bruker Maxis Impact spectrometer in the Laboratorio de Técnicas Instrumentales (LTI). Single crystal X-ray diffraction studies were performed on an Oxford Diffraction Super Nova diffractometer with an Atlas CCD area detector. The aid in the X-ray diffraction determinations provided by Prof. J. A. Miguel is acknowledged.

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 an F_{254} indicator and visualized by either UV irradiation or by staining with phosphomolybdic acid solution.

Chiral HPLC analysis was performed on a Hewlett-Packard 1090 Series II instrument equipped with a quaternary pump, using a CHIRALCEL OD analytical column (250 x 4.6 mm). UV detection was monitored at 254 nm.

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

Cyclohepta-2,4,6-trien-1-one (1).²⁴



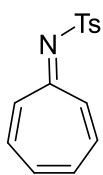
A 500 mL flask, equipped with a reflux condenser and mechanical stirrer was charged with 10 g (0.74 mol) of potassium dihydrogen phosphate, 25 mL of water, and 250 mL of dioxane. With vigorous mechanical stirring, 32 g (0.35 mol) of cycloheptatriene was added, followed by 40 g (0.359 mol) of selenium dioxide. The mixture was heated to 90°C and maintained with vigorous stirring for 20 h. After the black suspension was cooled to room temperature, water (125 mL) was added, and the mixture was filtered over Celite. The solution was divided into two halves, and each was extracted with DCM (2 x 400 mL). Each organic extract was washed with saturated NaHCO_3 solution (60 mL) and the solvent was removed under reduced pressure. The combined, crude, black oil was purified by flash chromatography using Hexane/EtOAc 3:1 as the eluent to give the tropone **1** as a pale yellow oil (22 g, 0.21 mmol, 60 % yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.11 (m, 2H, Har), 7.08-7.01 (m, 2H, Har), 7.01-

6.95 (m, 2H, Har) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 188.29 (CO), 142.20 (CHar), 136.24 (CHar), 134.81 (CHar) ppm.

General procedure for synthesis of azaheptafulvenes.

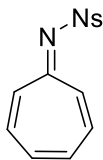
Tropone **1** (1.16 mL, 12.0 mmol, 1.0 equiv.) was added to a suspension of the corresponding sulfonamide (12.0 mmol, 1.0 equiv.) in 1,2-dichloroethane (50 mL), and the mixture was cooled to 0 °C. Titanium (IV) chloride (1.45 mL, 13.2 mmol, 1.1 equiv.) was added slowly at 0 °C, and triethylamine (3.7 mL, 26.4 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 DCM (50 mL) and water (100 mL), and filtered through a pad of celite to remove insoluble solids. The phases were then separated and the aqueous layer was extracted with DCM (3 $\times$ 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO_4 , filtered and evaporated. The residue was then purified by flash chromatography.

N-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (**2a**).¹⁸



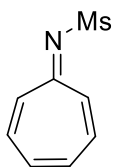
Following the general procedure, **2a** was prepared by reaction of tropone (1.16 mL, 12.0 mmol) with 4-methylbenzenesulfonamide (2.06 g, 12.0 mmol, 1.0 equiv.) and purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 40:1) affording **2a** as a yellow solid (1.83 g, 7.1 mmol, 59% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Har), 7.61 (br s, 2H, Har), 7.28 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz, Har), 7.25-7.15 (m, 2H, Har), 7.10-6.95 (m, 2H, Har), 2.40 (s, 3H, CH₃) ppm. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 170.5 (CNTs), 143.0 (Car), 139.5 (Car), 139.0 (Car), 136.8 (br s, CHar), 129.4 (CHar), 126.9 (CHar), 21.6 (CH₃) ppm.

N-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-4-nitrobenzenesulfonamide (**2b**).¹⁸



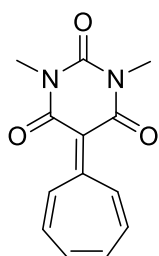
Following the general procedure, **2b** was prepared by reaction of tropone (0.58 mL, 6.0 mmol) with 4-nitrobenzenesulfonamide (1.03 g, 6.0 mmol, 1.0 equiv.) and purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 50:1) affording **2b** as a yellow solid (1.08 g, 3.72 mmol, 62% yield). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.34 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Har), 8.19 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, Har), 7.69 (s, 2H, Har), 7.39-7.28 (m, 2H, Har), 7.23-7.17 (m, 2H, Har) ppm.

N-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)methanesulfonamide (**2c**).¹⁸



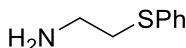
Following the general procedure, **2c** was prepared by reaction of tropone (0.58 mL, 6.0 mmol) with methanesulfonamide (570 mg, 6 mmol, 1.0 equiv) and purified by flash chromatography (DCM/MeOH, 200:1 to 100:1) affording **2c** as a yellow solid (495 mg, 2.7 mmol, 45% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.24-6.84 (m, 2H, Har), 7.23-7.09 (m, 2H, Har), 7.08-6.93 (m, 2H, Har), 3.06 (s, 3H, CH₃) ppm.

5-(Cyclohepta-2,4,6-trien-1-ylidene)-1,3-dimethylpyrimidine-2,4,6(1H,3H,5H)-trione (**3**).²⁰



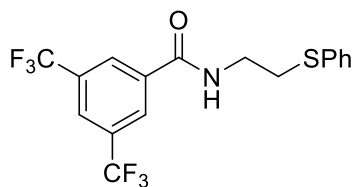
A solution of tropone **1** (320 mg, 3 mmol) and 1,3-dimethylbarbituric acid (471 mg, 3 mmol, 1 equiv.) in Ac₂O (6 mL) was heated under reflux for 0.5 h. After the reaction completed, the mixture was concentrated in vacuo and the resulting residue was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 4:1) to give compound **3** as a red solid (357 mg, 1.46 mmol, 49% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.20 (dd, J = 11.7, 1.0 Hz, 2H, Har), 7.42 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Har), 7.35-7.29 (m, 2H, Har), 3.37 (s, 6H, CH₃) ppm.

2-(Phenylthio)ethan-1-amine (**4**).²⁵



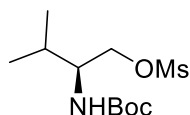
Thiophenol (440 mg, 4.0 mmol) and 2-bromoethylaniline hydrobromide (820 mg, 4.0 mmol) were dissolved in DCM (15 mL). Afterward, a solution of Et₃N (1.2 mL, 8.5 mmol, 2.1 equiv.) in DCM (3 mL) was added and the reaction was stirred for 48 h at rt. The mixture was then washed with water (3 x 15 mL), and the organic phase separated and dried with MgSO₄. The solvent was evaporated under reduced pressure and the product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH 97:3) to give compound **4** (244 mg, 1.6 mmol, 40% yield) as a yellow oil. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.34 (m, 2H, Har), 7.32-7.26 (m, 2H, Har), 7.24-7.17 (m, 1H, Har), 3.03 (t, J = 6.3 Hz, 2H, CH₂), 2.92 (m, 2H, CH₂) ppm.

N-(2-(Phenylthio)ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (5).



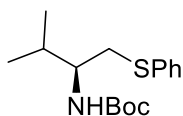
A 100 mL round-bottomed flask was charged with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (206 mg, 0.8 mmol) and put under nitrogen atmosphere and on an ice bath. Then the flask was charged with anhydrous triethylamine (0.22 mL, 1.6 mmol, 2 equiv.) and anhydrous THF (10 mL). On another flask, aminosulfide **4** (122 mg, 0.8 mmol) was dissolved in anhydrous THF (10 mL), and then added to the first flask. Finally, the BOP reagent (460 mg, 1.03 mmol, 1.3 equiv.) and 6 mL of anhydrous THF were added. The mixture was stirred overnight and then concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 10:1) to afford benzamide **5** as a white solid (190 mg, 0.44 mmol, 60% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 2H, Har), 8.02-7.97 (m, 1H, Har), 7.42 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H, Har), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.18 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Har), 6.80 (s, 1H, NH), 3.74 (q, J = 6.0 Hz, 2H, CH₂NH), 3.23 (dd, J = 6.7, 5.7 Hz, 2H, CH₂SPh) ppm. ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (CO), 136.2 (Car), 134.7 (Car), 132.1 (q, J = 33.9 Hz, Car), 129.9 (CHar), 129.3 (CHar), 127.3 (d, J = 3.3 Hz, CHar), 126.9 (CHar), 125.1 (p, J = 3.4 Hz, CHar), 122.86 (q, J = 273.0 Hz, CF₃), 40.1 (CH₂NH), 33.3 (CH₂SPh) ppm.

(S)-2-((tert-Butoxycarbonyl)amino)-3-methylbutyl methanesulfonate (6).³³



Et₃N (0.42 mL, 3.01 mmol, 1.2 equiv.) was added to Boc-L-valinol (510 mg, 2.51 mmol) in DCM (20 mL) at 0 °C under nitrogen followed by methanesulfonyl chloride (0.23 mL, 3.01 mmol, 1.2 equiv.). The mixture was stirred at 20 °C for 4 h, then washed with water (30 mL), citric acid solution (1M, 30 mL) and brine (30 mL), dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to yield compound **6** (485 mg, 1.72 mmol, 69% yield) as a white solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 4.64 (d, J = 9.4 Hz, 1H, NH), 4.27 (d, J = 4.5 Hz, 2H, MsOCH₂), 3.65 (m, 1H, CHN), 3.04 (s, 3H, CH₃), 1.95-1.81 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.04-0.92 (m, 6H, CH(CH₃)₂) ppm.

tert-Butyl (S)-(3-methyl-1-(phenylthio)butan-2-yl)carbamate (7).²⁷

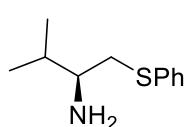


Thiophenol (0.20 mL, 1.89 mmol, 1.1 equiv.) was added slowly to an ice cooled suspension of sodium hydride (60% in mineral oil, 75.6 g,

³³R. C. F. Jones, C. C. M. Law, M. R. J. Elsegood. *Arkivoc* **2013**, 81.

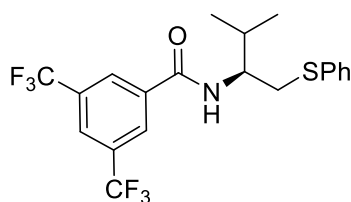
1.89 mmol, 1.1 equiv.) in dry THF (4 mL). The mixture was allowed to slowly reach room temperature and after one hour a solution of crude (S)-**6** (485 mg, 1.72 mmol, 1.0 equiv.) in dry THF (4 mL) was added slowly over 30 min. The mixture was stirred at room temperature overnight. Then, water (3 mL) was added, the mixture concentrated under reduced pressure and the residue extracted with DCM (3 × 3 mL). The combined organic extract was dried over MgSO₄, the solvent was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 15:1) yielding a white solid (314 mg, 1.06 mmol, 62% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, J = 7.1 Hz, 2H, Har), 7.33-7.26 (m, 2H, Har), 7.23-7.16 (m, 1H, Har), 4.58 (d, J = 7.8 Hz, 1H, NH), 3.67 (td, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H, CHN), 3.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂SPh), 1.94 (dq, J = 13.2, 6.7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.44 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.93 (dd, J = 12.5, 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂) ppm.

(S)-3-Methyl-1-(phenylthio)butan-2-amine (8).²⁷



To a solution of Boc-aminosulfide **7** (314 mg, 1.06 mmol, 1 equiv.) in DCM (2 mL), TFA (0.5 mL, 6.5 mmol) was added and the mixture was then stirred overnight. The mixture was concentrated in vacuo. The residue was dissolved in DCM (25 mL) and then a solution of 10% NaOH (15 mL) was added. The pH of the mixture was checked, adding more NaOH until basic. The aqueous phase was extracted with DCM (3 x 7mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated in vacuo, yielding pure compound **8** as a yellow oil (187 mg, 0.96 mmol, 91% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.30 (m, 2H, Har), 7.30-7.21 (m, 2H, Har), 7.20-7.12 (m, 1H, Har), 3.21-3.10 (m, 1H, CHNH), 2.76-2.64 (m, 2H, CH₂SPh), 1.76-1.64 (m, 1H, CH(CH₃)₂), 1.45 (s, 2H, NH₂), 0.91 (dd, J = 7.9, 6.8 Hz, 6H, CH(CH₃)₂) ppm.

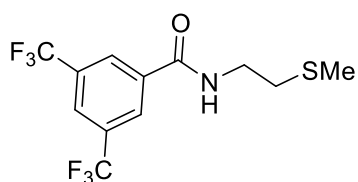
(S)-N-(3-Methyl-1-(phenylthio)butan-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (9).



A 100 mL round-bottomed flask was charged with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (248 mg, 0.96 mmol, 1 equiv.) and put under nitrogen atmosphere and on an ice bath. Then the flask was charged with anhydrous triethylamine (0.27 mL, 1.92 mmol, 2 equiv.) and 11 mL of anhydrous THF. On another flask, aminosulfide **8** (187 mg, 0.96 mmol) was dissolved in anhydrous THF (11 mL), and then added to the first flask. The BOP reagent (552 mg, 1.25 mmol, 1.3 equiv.) and

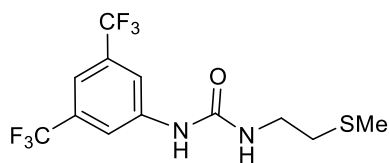
anhydrous THF (7.5 mL) were added. The mixture was stirred overnight, concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 15:1) to afford benzamide **9** as a white solid (231 mg, 0.53 mmol, 55% yield). $[\alpha]_D^{25} = +42.2$ ($c = 0.4$, CHCl_3). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.01 (s, 2H, Har), 7.97 (s, 1H, Har), 7.39 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H, Har), 7.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, Har), 7.12 (dt, $J = 7.9, 4.0$ Hz, 1H, Har), 6.17 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, NH), 4.28-4.19 (m, 1H, CHNH), 3.37-3.30 (m, 1H, CH₂SPh), 3.27-3.18 (m, 1H, CH₂SPh), 2.11 (dq, $J = 13.3, 6.7$ Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, CH(CH₃)₂) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 164.3 (CO), 136.5 (Car), 135.8 (Car), 132.0 (q, $J = 33.9$ Hz, Car), 129.8 (CHar), 129.2 (CHar), 127.1 (d, $J = 3.2$ Hz, CHar), 126.7 (CHar), 124.9 (dt, $J = 7.8, 3.9$ Hz, CHar), 19.9 (q, $J = 273.1$ Hz, CHar) 55.7 (HNCH₂), 36.7 (CH₂SPh), 31.0 (C(CH₃)₂), 19.4 (CH₃), 18.8 (CH₃) ppm.

N-(2-(Methylthio)ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (10).



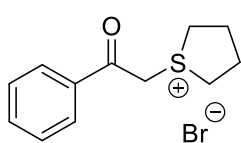
A 100 mL round-bottomed flask was charged with 3,5-bis(trifluoromethyl)benzoic acid (413 mg, 1.6 mmol, 1 equiv.) and put under nitrogen atmosphere and on an ice bath. Then the flask was charged with anhydrous triethylamine (0.45 mL, 3.2 mmol, 2 equiv.) and anhydrous THF (20 mL). On another flask, 2-(methylthio)ethan-1-amine (146 mg, 1.6 mmol) was dissolved in 19 mL of anhydrous THF, and then added to the first flask. The BOP reagent (920 mg, 3.2 mmol, 1.3 equiv.) and 12 mL of anhydrous THF were added. The mixture was stirred overnight under nitrogen atmosphere. The mixture was concentrated in vacuo and purified by flash chromatography (Hexane/EtOAc 10:1) to afford benzamide **10** as a white solid (497 mg, 1.5 mmol, 94% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 2H, Har), 8.02 (s, 1H, Har), 6.76 (s, 1H, NH), 3.72 (dt, 2H, $J = 12.6, 5.7$ Hz, CH₂NH), 2.80 (dd, 2H, $J = 6.2, 5.8$ Hz, CH₂SMe), 2.17 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 164.7 (CO), 136.5 (Car), 132.2 (q, $J = 33.8$ Hz, Car), 127.4 (q, $J = 3.8$ Hz, CHar), 125.0 (p, $J = 3.7$ Hz, CHar), 122.9 (q, $J = 273.0$ Hz), 38.3 (HNCH₂), 33.6 (CH₂S), 14.9 (CH₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. For $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_6\text{NOS}$ 332.0538; Found 332.0545.

1-(3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-(methylthio)ethyl)urea (**11**).



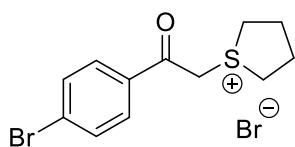
To a solution of 2-(methylthio)ethan-1-amine (0.15 mL, 1.6 mmol) in DCM (1.5 mL) under nitrogen atmosphere and on an ice bath was added 1-isocyanato-3,5-bis(trifluoromethyl)benzene (0.28 mL, 1.6 mmol, 1 equiv.) dropwise. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature and filtered to afford the urea **11** as a white solid (527 mg, 1.52 mmol, 95% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 2H, Har), 7.48 (s, 1H, Har), 7.44 (s, 1H, NHCar), 5.61 (t, J = 5.7 Hz, 1H, NHCH₂), 3.52 (q, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂NH), 2.76-2.65 (dt, 2H, J =, CH₂SMe), 2.11 (s, 3H, CH₃) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 155.3 (CO), 140.3 (Car), 132.2 (q, J = 33.4 Hz, Car), 123.07 (q, J = 272 Hz, CF₃), 118.7 (d, J = 4.0 Hz, CHar), 116.0 (dt, J = 7.7, 3.6 Hz, CHar), 38.4 (CH₂NH), 34.28 (CH₂S), 14.9 (CH₃) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₁₂H₁₃F₆N₂OS 347.0647; Found 347.0658.

1-(2-Oxo-2-phenylethyl)tetrahydro-1*H*-thiophen-1-ium bromide (**13a**).³⁴



Tetrahydrothiophene (0.36 mL, 4.0 mmol) was added to a solution of 2-bromoacetophenone (804 mg, 4.0 mmol) in acetone (0.8 mL). After the mixture had been stirred at room temperature for 5 h, the residue was filtered and washed with acetone and Et₂O, to afford the salt **13a** as a white solid (1.02 g, 3.55 mmol, 89% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CD₃OD) δ 8.11-8.05 (m, 2H, Har), 7.77-7.72 (m, 1H, Har), 7.63-7.57 (m, 2H, Har), 4.85 (s, 2H, OCCH₂), 3.76-3.67 (m, 2H, CH₂), 3.66-3.58 (m, 2H, CH₂), 2.49-2.39 (m, 2H, CH₂), 2.39-2.27 (m, 2H, CH₂) ppm.

1-(2-(4-Bromophenyl)-2-oxoethyl)tetrahydro-1*H*-thiophen-1-ium bromide (**13b**).³⁴

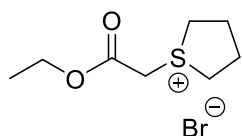


Tetrahydrothiophene (0.32 mL, 3.0 mmol) was added to a solution of 2,4'-dibromoacetophenone (833 mg, 3.0 mmol) in acetone (0.8 mL). After the mixture had been stirred at room temperature for 16 h, the residue was filtered and washed with acetone and Et₂O, to afford the salt **13b** as a white solid (1.06 g, 2.99 mmol, 97% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Har), 7.67 (d, J = 9.1 Hz, 2H, Har), 4.42 (s,

³⁴ N. Wang, Y. Jia, H. Qin, Z.-X. Jiang, Z. Yang. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7378.

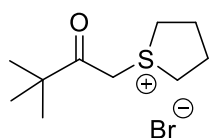
2H, OCCH₂), 4.13-4.00 (m, 2H, SCH₂), 3.86 (s, 2H, SCH₂), 2.77-2.66 (m, 2H, CH₂), 2.46-2.31 (m, 2H, CH₂) ppm.

1-(2-Ethoxy-2-oxoethyl)tetrahydro-1*H*-thiophen-1-ium bromide (13c).³⁵



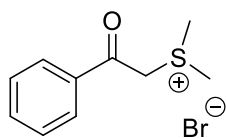
Tetrahydrothiophene (0.43 mL, 4.8 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of ethyl 2-bromoacetate (668 mg, 4.0 mmol) in acetone (0.7 mL). After the mixture had been stirred at room temperature for 16 h, the residue was filtered and washed with acetone and Et₂O, to afford the salt **13c** as a white solid (927 mg, 3.63 mmol, 91% yield). ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD) δ 5.08 (s, 2H, OCCH₂), 4.28 (q, J = 7.1 Hz, 1H, OCH₂), 4.13-3.96 (m, 2H, SCH₂), 3.85 (dt, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H, SCH₂), 2.61-2.41 (m, 4H, CH₂CH₂), 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H, CH₃) ppm.

1-(3,3-Dimethyl-2-oxobutyl)tetrahydro-1*H*-thiophen-1-ium bromide (13d).²⁹



Tetrahydrothiophene (0.32 mL, 3.6 mmol, 1.2 equiv.) was added to a solution of 1-bromopinacolone (833 mg, 3.0 mmol) in acetone (0.8 mL). After the mixture had been stirred at room temperature for 16 h, the residue was filtered and washed with acetone and Et₂O, to afford the salt **13d** as a white solid (0.88 g, 2.4 mmol, 80% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (s, 2H, OCCH₂), 3.80 (m, 4H, CH₂S), 2.63-2.49 (m, 2H, CH₂), 2.40-2.27 (m, 2H, CH₂), 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃) ppm.

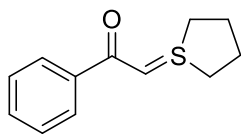
Dimethyl(2-oxo-2-phenylethyl)sulfonium bromide (13e).²⁸



To a 10 mL flask were added 2-bromoacetophenone (796 mg, 4 mmol), dimethyl sulfide (0.3 mL, 4 mmol, 1 equiv.) and acetone (1.6 mL). The mixture was stirred at 20 °C for 12 h, filtrated to afford the bromine salt **13e** as a white solid (1.02 g, 3.9 mmol, 98% yield). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Har), 7.83-7.74 (m, 1H, Har), 7.63 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Har), 5.56 (s, 2H, CH₂S), 3.00 (s, 6H, CH₃) ppm.

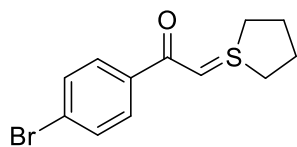
³⁵ E. T. Ledingham, C.J. Merritt, C. J. Sumby, M. K. Taylor, B. W. Greatrex. *Synthesis*, **2017**, 49, 2652.

1-Phenyl-2-(tetrahydro-1 λ^4 -thiophen-1-ylidene)ethan-1-one (**14a**).²⁸



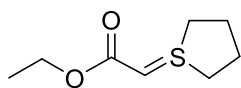
The bromine salt **13a** (500 mg, 1.74 mmol) was suspended in dichloromethane. NaOH (105 mg, 2.61 mmol, 1.5 equiv.) dissolved in H₂O (1 mL) was added dropwise at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 30 min, extracted with DCM, and dried over MgSO₄. The organic phase was removed under vacuum to afford compounds **14a** as an orange solid (323 mg, 1.57 mmol, 90% yield). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (dd, *J* = 6.4, 3.1 Hz, 2H, Har), 7.34 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 3H, Har), 4.34 (s, 1H, =CH), 3.69-3.58 (m, 2H, CH₂S), 3.16-3.05 (m, 2H, SCH₂), 2.83-2.68 (m, 2H, CH₂), 2.09-1.94 (m, 2H, CH₂) ppm.

1-(4-Bromophenyl)-2-(tetrahydro-1 λ^4 -thiophen-1-ylidene)ethan-1-one (**14b**).²⁹



Saturated aqueous K₂CO₃ (1.1 mL) and aqueous NaOH (12.5 M, 0.22 mL) were added to a solution of sulfonium salt **13b** (750 mg, 2.05 mmol) in CHCl₃ (2 mL) at 0 °C. After stirring at this temperature for 10 min, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for an additional 30 min. The mixture was diluted with DCM (5 mL) and filtered through a Celite pad, and the filter cake was rinsed with DCM (20 mL). The filtrate was concentrated in vacuo, affording the ylide **14b** as a white solid (509 mg, 1.8 mmol, 87% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (ddd, *J* = 8.6, 2.9, 1.9 Hz, 2H, Har), 7.36 (ddd, *J* = 8.6, 3.9, 1.9 Hz, 2H, Har), 4.23 (s, 1H, CH=S), 3.52-3.40 (m, 2H, CH₂S), 3.04 (dt, *J* = 12.1, 6.0 Hz, 2H, CH₂S), 2.69-2.54 (m, 2H, CH₂), 1.99-1.84 (m, 2H, CH₂) ppm.

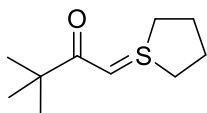
Ethyl 2-(tetrahydro-1 λ^4 -thiophen-1-ylidene)acetate (**14c**).²⁹



Saturated aqueous K₂CO₃ (1.3 mL) and aqueous NaOH (12.5 M, 0.27 mL) were added to a solution of sulfonium salt **13c** (650 mg, 2.55 mmol) in CHCl₃ (2.5 mL) at 0 °C. After stirring at this temperature for 10 min, the reaction mixture was warmed to room temperature and stirred for an additional 30 min. The mixture was diluted with CH₂Cl₂ (6.5 mL) and filtered through a Celite pad, and the filter cake was rinsed with CH₂Cl₂ (25 mL). The filtrate was concentrated in vacuo, affording the ylide **14c** as a white solid (365 mg, 2.09 mmol, 82% yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.00 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, OCH₂), 3.21 (s, 1H, CH₂S), 3.03 (s, 1H, CH₂S),

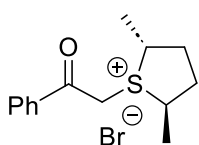
2.96-2.83 (s, 1H, $\text{CH}=\text{S}$), 2.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.87 (dd, $J = 12.3, 3.7$ Hz, 1H, CH_2), 1.19 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH_3) ppm.

3,3-Dimethyl-1-(tetrahydro-1 λ^4 -thiophen-1-ylidene)butan-2-one (**14d**).²⁹

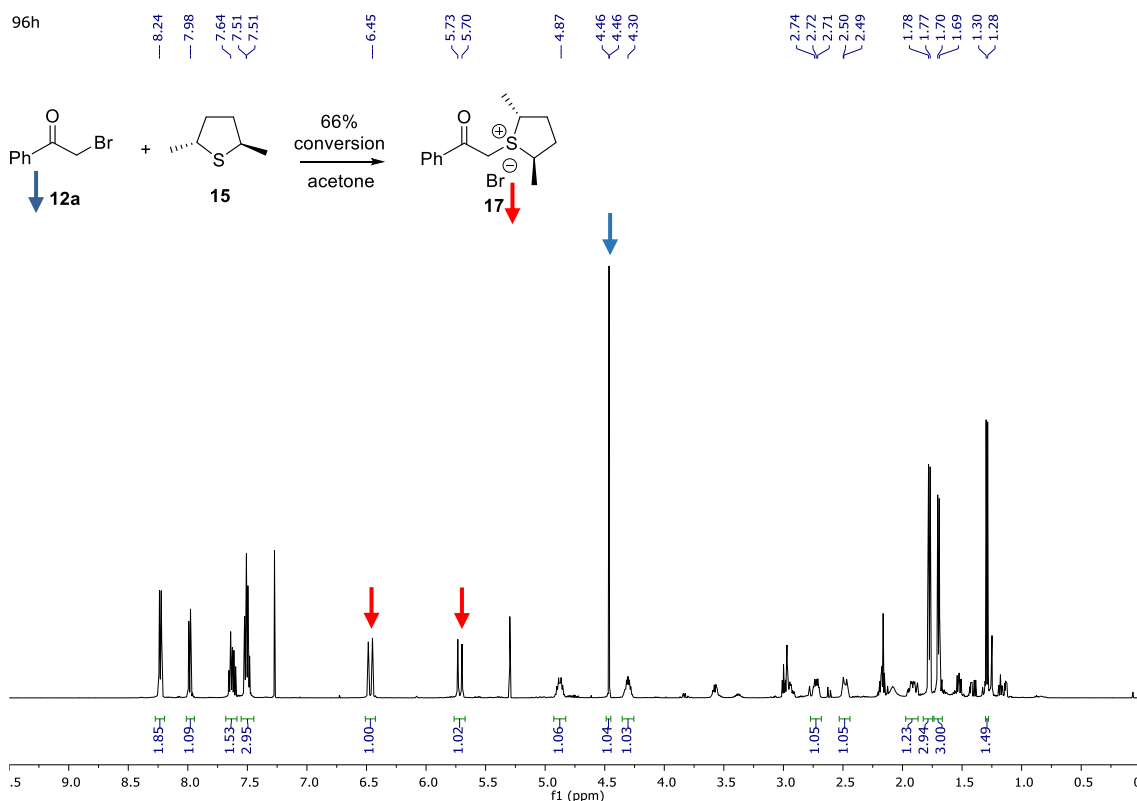


Sulfonium salt **13d** (522 mg, 2.0 mmol) was added to a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil) (88 mg, 2.2 mmol) in THF (5 mL) at room temperature. After stirring at this temperature for 12 h, the reaction mixture was filtered through a Celite pad and the filter cake was rinsed with CH_2Cl_2 (10 mL). The filtrate was concentrated in vacuo, affording the ylide **14d** (369 mg, 1.98 mmol, 99% yield) as a pale yellow solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.75 (s, 1H, $\text{CH}=\text{S}$), 3.49-3.42 (m, 2H, CH_2S), 2.96 (dt, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 2H, CH_2S), 2.74-2.64 (m, 2H, CH_2), 1.92 (td, $J = 7.2, 1.8$ Hz, 2H, CH_2), 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm.

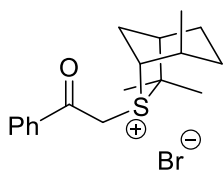
(2*R*,5*R*)-2,5-Dimethyl-1-(2-oxo-2-phenylethyl)tetrahydro-1*H*-thiophen-1-ium bromide (**17**).



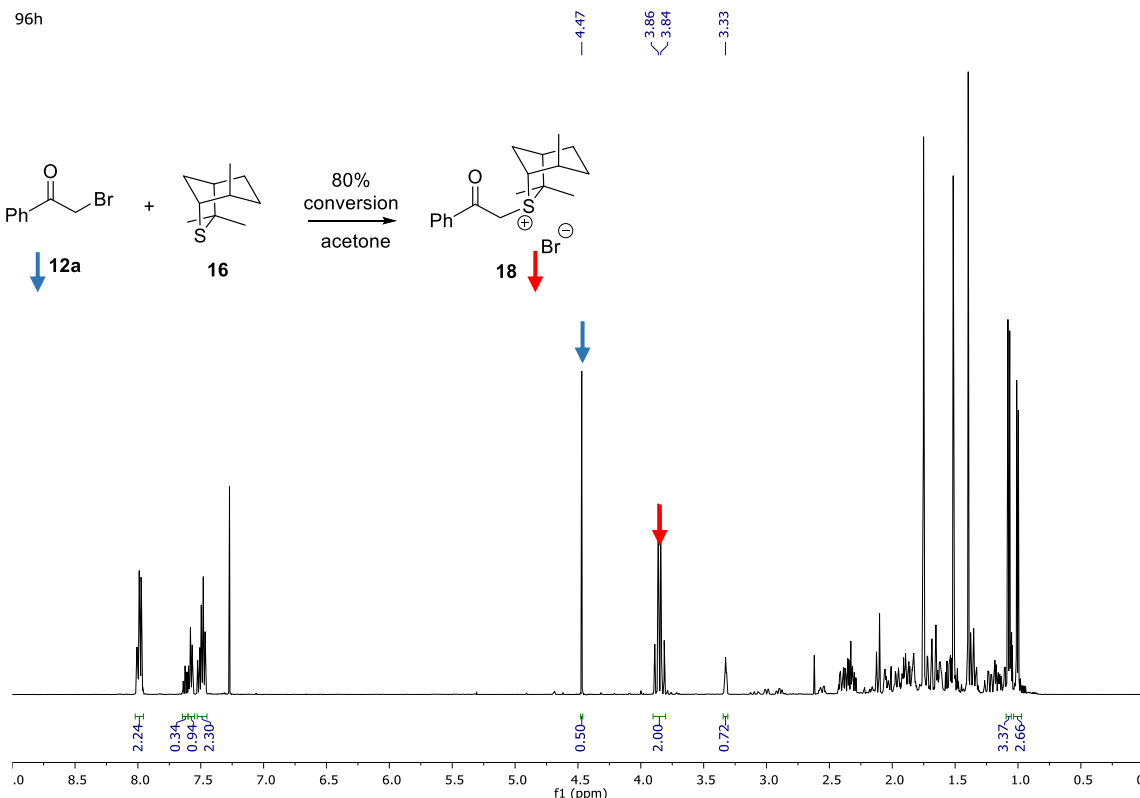
(2*R*,5*R*)-2,5-dimethylthiolane (**15**) (92 mg, 0.8 mmol, 2 equiv.) was added to a solution of 2-bromoacetophenone (80 mg, 0.4 mmol) in acetone (0.1 mL). After the mixture had been stirred at room temperature for 72 h a conversion of 66% was observed by ^1H -NMR.



(1*R*,4*R*,5*R*,6*R*)-4,7,7-trimethyl-6-(2-oxo-2-phenylethyl)-6-thiabicyclo[3.2.1]octan-6-ium bromide (18).



Isothiocineole (136 mg, 0.8 mmol, 2 equiv.) was added to a solution of 2-bromoacetophenone (80 mg, 0.4 mmol) in acetone (0.1 mL). After the mixture had been stirred at room temperature for 72 h a conversion of 80% was observed by $^1\text{H-NMR}$.³⁶



General procedure for the high order cycloaddition with azaheptafulvenes.

Reactions with sulfur ylides.

A solution of the azaheptafulvene (0.1 mmol, 1 equiv.) and the sulfur ylide (2 equiv.) in 1 mL of toluene was stirred at room temperature until the consumption of the azaheptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

Reactions with sulfonium salts.

³⁶ The formation of **18** in MeCN was also studied: isothiocineole (21 mg, 0.12 mmol) was added to a solution of 2-bromoacetophenone (21 mg, 0.12 mmol) in MeCN (0.1 mL). After the mixture had been stirred at room temperature for 24 h a conversion of 68% was observed by $^1\text{H-NMR}$.

A solution of the azaheptafulvene (0.1 mmol, 1 equiv.), the sulfonium salt (2 equiv.) and K_2CO_3 (1.2 equiv.) in 1 mL of MeCN was stirred at room temperature until the consumption of the azaheptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

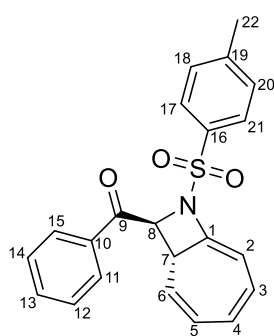
Reactions with 2-bromoacetophenone.

A solution of the azaheptafulvene (0.1 mmol, 1 equiv.), 2-bromoacetophenone (2 equiv.) and K_2CO_3 (1.2 equiv.) in 0.1 mL of MeCN was stirred at room temperature until the consumption of the azaheptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

Sulfide-catalyzed reactions.

A solution of the azaheptafulvene (0.1 mmol, 1 equiv.), 2-bromoacetophenone (2 equiv.), K_2CO_3 (2.2 equiv.) and sulfide (20 mol%) in 0.1 mL of MeCN was stirred at room temperature until the consumption of the azaheptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

Phenyl((1R*,9S*)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)methanone (19aa).

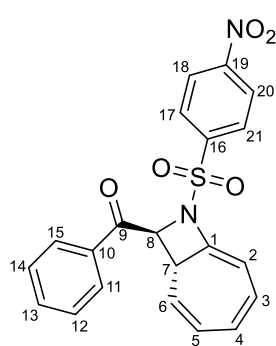


According to the general procedure with sulfur ylides product **19aa** was obtained by reaction of sulfur ylide **14a** (50 mg, 0.24 mmol, 2.4 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **19aa** as a pale yellow solid (8 mg, 0.022 mmol, 22% yield). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.95 (d, J = 7.3 Hz, 2H, H11; H15), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H17; H21), 7.64 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H13), 7.52 (t, J = 7.7 Hz, 2H, H14; H12), 7.34 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H18; H20), 6.38 (dd, J = 11.4, 6.5 Hz, 1H, H3), 6.11 (m, 1H, H4), 6.09 (m, 1H, H2), 5.99 (ddd, J = 9.3, 6.4, 2.5 Hz, 1H, H5), 5.18 (m, 1H, H8), 5.17 (m, 1H, H6), 3.35 (dddd, J = 4.4, 2.1 Hz, 1H, H7), 2.46 (s, 3H, H22) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 192.5 (C9), 144.8 (C19), 136.2 (C1),

134.1 (C13), 133.8 (C16), 133.1 (C10), 129.6 (C18, C20), 129.0 (C12, C14), 128.4 (C11, C15), 128.3 (C3), 128.1 (C17, C21), 127.9 (C5), 125.1 (C4), 116.3 (C2), 103.1 (C6), 71.4 (C8), 42.6 (C7), 21.7 (C22) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. For $C_{22}H_{19}NNaO_3S$ 400.0978; Found 400.0982.

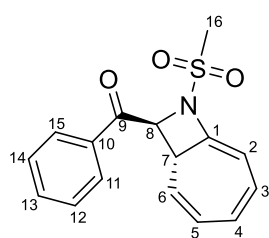
HPLC (Table 6, entry 8): CHIRALCEL OD column, hexane/*i*-PrOH 90:10, 0.5 mL/min, λ = 254 nm, mayor enantiomer t_r = 25.1 min, minor enantiomer t_r = 33.5 min (**er 52:48**).

((1*R,9*S**)-8-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)(phenyl) methanone (19ba).**



According to the general procedure with sulfur ylides product **19ba** was obtained by reaction of sulfur ylide **14a** (41 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) with the azaheptafulvene **2b** (29 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 6:1 as eluent) afforded compound **19ba** as a pale yellow solid (7 mg, 0.018 mmol, 18% yield). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (m, 2H, H18; H20), 8.17 (m, 2H, H17; H21), 7.91 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H, H11; H15), 7.67 (t, J = 7.5 Hz, 1H, H13), 7.54 (t, J = 7.8 Hz, 2H, H12; H14), 6.38 (dd, J = 11.2, 6.4 Hz, 1H, H3), 6.15 (dd, J = 11.2, 6.5 Hz, 1H, H2), 6.09 (m, 1H, H5), 6.06 (m, 1H, H4), 5.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H8), 5.35 (m, 1H, H6), 3.42 (m, 1H, H7) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 192.0 (C9), 150.6 (C19), 142.9 (C16), 135.6 (C1), 134.5 (C13), 133.2 (C10), 129.2 (C17, C21), 128.4 (C5), 128.3 (C3), 128.2 (C15, C11), 125.7 (C4), 124.2 (C18, C20), 116.6 (C6), 102.9 (C2), 72.5 (C8), 42.6 (C7) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. For $C_{21}H_{16}N_2NaO_5S$ 431.0672; Found 431.0683.

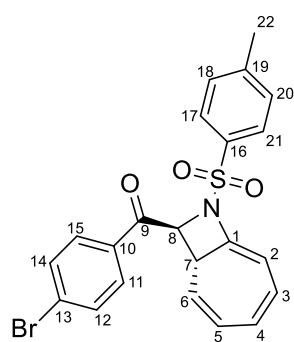
((1*R,9*S**)-8-(Methylsulfonyl)-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)(phenyl)methanone (19ca).**



According to the general procedure with sulfur ylides product **19ca** was obtained by reaction of sulfur ylide **14a** (41 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) with the azaheptafulvene **2c** (18 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1 as eluent) afforded compound **19ca** as a pale yellow solid (5 mg, 0.016 mmol, 16% yield). **¹H NMR** (500

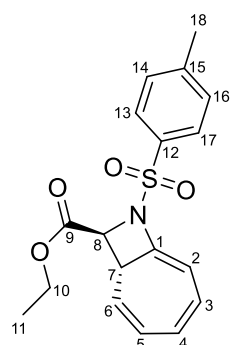
MHz, CDCl₃) δ 7.96 (dt, J = 8.5, 1.6 Hz, 2H, H11; H15), 7.68 (m, 1H, H13), 7.59 – 7.55 (m, 2H, H12; H14), 6.38 (ddd, J = 11.2, 6.5, 0.8 Hz, 1H, H3), 6.18 (m, 1H, H5), 6.12 (dd, J = 11.4, 6.6 Hz, 1H, H4), 5.96 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H, H2), 5.65 (d, J = 5.4 Hz, 1H, H8), 5.60 (dd, J = 10.0, 1.9 Hz, 1H, H6), 3.50 (m, 1H, H7), 3.32 (s, 3H, H16) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 193.4 (C9), 136.5 (C1), 134.4 (C13), 133.3 (C10), 129.2 (C12, C14), 128.7 (C3), 128.5 (C5), 128.2 (C11, C15), 124.5 (C4), 116.9 (C6), 101.6 (C2), 72.8 (C8), 42.5 (C7), 41.1 (C16) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. For C₁₆H₁₆NO₃S 302.0845; Found 302.0851.

(4-Bromophenyl)((1*R,9*S**)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)methanone (19ab).**



According to the general procedure with sulfur ylides product **19ab** was obtained by reaction of sulfur ylide **14b** (57 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **19ab** as a pale yellow solid (15 mg, 0.033 mmol, 33% yield). **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H11; H15), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H17; H21), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 2H, H12; H14), 7.30 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H18; H20), 6.35 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 1H, H3), 6.12-6.03 (m, 2H, H4; H2), 5.96 (ddd, J = 9.3, 6.5, 2.4 Hz, 1H, H5), 5.09 (m, 1H, H6), 5.04 (d, J = 5.1 Hz, 1H, H8), 3.31 (m, 1H, H7), 2.42 (s, 3H, H22) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 191.9 (C9), 144.9 (C19), 136.0 (C1), 132.9 (C16), 132.6 (C13), 132.4 (C12, C14), 129.9 (C11, C15), 129.7 (C18, C20), 129.5 (C10), 128.3 (C3), 128.1 (C17, C21), 128.0 (C5), 125.2 (C4), 116.1 (C6), 103.3 (C2), 71.3 (C8), 42.5 (C7), 21.7 (C22) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : [M+Na]⁺ Calcd. For C₂₂H₁₈BrNNaO₃S 478.0083; Found 478.0078.

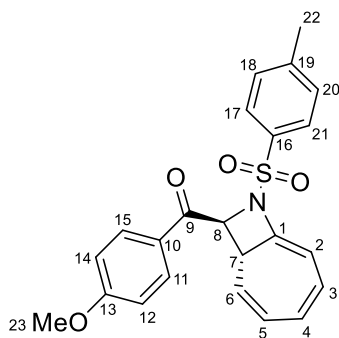
Ethyl (1*R,9*S**)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-triene-9-carboxylate (19ac).**



According to the general procedure with sulfur ylides product **19ac** was obtained by reaction of sulfur ylide **14c** (35 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **19ac** as a pale yellow solid (9 mg, 0.020 mmol, 20% yield). **¹H NMR** (500 MHz,

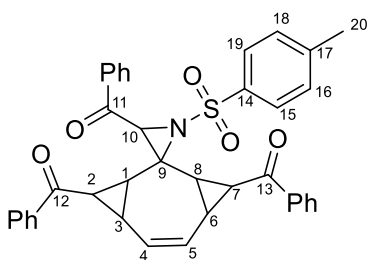
CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H13; H17), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H14; H16), 6.34 (dd, J = 11.5, 6.4 Hz, 1H, H3), 6.11 – 6.04 (m, 2H, H4; H2), 5.87 (ddd, J = 9.5, 6.5, 2.6 Hz, 1H, H5), 4.94 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H6), 4.28 (q, J = 6.9 Hz, 2H, H10), 4.19 (d, J = 4.5 Hz, 1H, H8), 3.42 (m, 1H, H7), 2.43 (s, 3H, H18), 1.32 (m, 3H, H11) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 168.4 (C9), 144.9 (C15), 136.4 (C1), 132.1 (C12), 129.6 (C14, C16), 128.2 (C13, C17), 127.9 (C3), 127.2 (C5), 125.4 (C4), 117.1 (C6), 103.3 (C2), 66.9 (C8), 62.1 (C10), 42.2 (C7), 21.7 (C18), 14.1 (C11) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. For C₁₈H₂₀NO₄S 346.1108; Found 346.1111.

(4-Methoxyphenyl)((1*R,9*S**)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)methanone (19af).**



According to the general procedure of sulfide-catalyzed reactions, product **19af** was obtained by reaction of the azaheptafulvene **2a** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) with 2-bromo-4'-methoxyacetophenone (46 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.), K₂CO₃ (30 mg, 0.22 mmol, 2.2 equiv.) and catalyst **10** (6.6 mg, 0.02 mmol, 20% mol) in MeCN. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1 as eluent) afforded compound **19af** as a pale yellow solid (10 mg, 0.025 mmol, 25% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H11; H15), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H, H18; H20), 7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H, H17; H21), 6.99 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H12; H14), 6.38 (ddd, J = 11.4, 6.5, 0.8 Hz, 1H, H3), 6.14-6.07 (m, 2H, H2; H4), 5.99 (m, 1H, H5), 5.18 (m, 1H, H6), 5.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H, H8), 3.91 (s, 3H, H23), 3.36 (m, 1H, H7), 2.46 (s, 3H, H22) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 191.0 (C9), 164.3 (C13), 144.7 (C19), 136.4 (C1), 133.2 (C16), 130.8 (C11, C15), 129.6 (C17, C21), 128.3 (C3), 128.1 (C18, C20), 127.8 (C5), 126.8 (C10), 125.0 (C4), 116.4 (C6), 114.3 (C12, C14), 103.0 (C2), 71.3 (C8), 55.6 (C23), 42.7 (C7), 21.7 (C22) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : [M+H]⁺ Calcd. For C₂₃H₂₂NO₄S 408.1264; Found 408.1264.

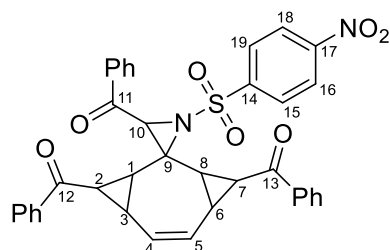
(1-Tosylspiro[aziridine-2,2'-tricyclo[6.1.0.0^{3,5}]nonan]-6'-en-3,4',9'-triyl)tris(phenylmethanone) (20aa).



Product **20aa** was isolated as subproduct in the reaction of sulfur ylide **14a** (99 mg, 0.48 mmol, 2.4 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (52 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in

MeCN. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) and recrystallization afforded compound **20aa** as a pale yellow solid (7 mg, 0.011 mmol, 6% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H, Har), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Har), 7.90 (dd, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H, Har), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.2 Hz, 2H, H15; H19), 7.67 (tt, J = 7.0, 1.2 Hz, 1H, Har), 7.58 (dd, J = 14.1, 6.2 Hz, 3H, Har), 7.46 (q, J = 7.4, 6.4, 1.4 Hz, 3H, Har), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Har), 7.26 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 2H, H16; H18), 5.93 (ddd, J = 11.1, 6.9, 1.6 Hz, 1H, H5), 5.68 (dd, J = 11.2, 2.8 Hz, 1H, H4), 4.52 (s, 1H, H10), 3.90 (t, J = 5.0 Hz, 1H, H7), 3.04 (dd, J = 5.4, 4.3 Hz, 1H, H2), 2.86 (dd, J = 9.2, 4.9 Hz, 1H, H8), 2.49 (m, 3H, H20), 2.44 (m, 1H, H6), 2.29 (dddd, J = 8.4, 5.3, 2.9, 1.5 Hz, 1H, H3), 1.86 (dd, J = 8.1, 4.3 Hz, 1H, H1) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 197.5 (C12), 196.6 (C13), 189.3 (C11), 144.7 (C14), 137.5 (Car), 137.2 (Car), 136.9 (C17), 135.4 (Car), 134.0 (CHar), 133.0 (CHar), 129.7 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (C16, C18), 128.5 (C5), 128.4 (C15, C19), 128.3 (CHar), 128.3 (CHar), 127.8 (CHar), 125.6 (C4), 54.9 (C9), 52.3 (C10), 33.5 (C8), 33.4 (C7), 32.3 (C2), 30.8 (C1), 28.1 (C6), 28.0 (C3), 21.7 (C20) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+Na]⁺ Calcd. For C₃₈H₃₁NNaO₅S 636.1815; Found 636.1813.

(1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)spiro[aziridine-2,2'-tricyclo[6.1.0.0^{3,5}]nonan]-6'-en-3,4',9'-triyl)tris(phenylmethanone) (20ba).



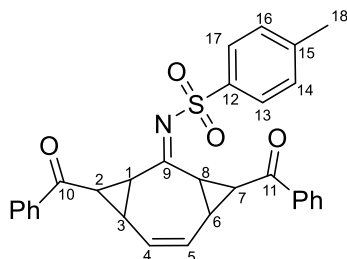
Product **20ba** was isolated as subproduct in the reaction of sulfur ylide **14a** (50 mg, 0.24 mmol, 2.4 equiv.) with the azaheptafulvene **2b** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in MeCN. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **20ba**

as a yellow oil (9 mg, 0.014 mmol, 14% yield). **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ 8.45 (d, J = 8.9 Hz, 2H, H16; H18), 8.33 (s, 2H, H15; H19), 8.11 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.91 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Har), 7.79 (dd, J = 8.4, 1.3 Hz, 2H, Har), 7.69 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Har), 7.63 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Har), 7.59 (m, J = 8.4, 7.1 Hz, 2H, Har), 7.57 (m, 1H, Har), 7.49 (dd, J = 8.3, 7.3 Hz, 2H, Har), 7.36 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H, Har), 6.03 (ddd, J = 11.1, 6.8, 1.4 Hz, 1H, H5), 5.76 (dd, J = 11.2, 2.7 Hz, 1H, H4), 4.64 (s, 1H, H10), 3.94 (t, J = 5.0 Hz, 1H, H7), 3.05 (m, 1H, H2), 2.87 (dd, J = 9.2, 4.8 Hz, 1H, H8), 2.48 (ddd, J = 9.2, 6.7, 5.2 Hz, 1H, H6), 2.29 (m, 1H, H3), 1.88 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H, H1) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 197.1 (C12), 196.2 (C13), 188.3 (C11), 150.5 (C17), 145.6 (C14), 137.4 (Car), 137.0 (Car), 134.9 (CHar), 134.5 (CHar), 133.6

(CHar), 133.3 (CHar), 129.1 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (C15, C19), 128.6 (C5), 128.5 (CHar), 128.3 (CHar), 128.2 (CHar), 128.1 (CHar), 125.7 (C4), 124.3 (C16, C18), 56.3 (C9), 53.5 (C10), 33.4 (C7), 33.2 (C8), 32.1 (C2), 30.2 (C1), 28.1 (C6), 27.6 (C3) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+H]^+$ Calcd. For $C_{37}H_{29}N_2O_7S$ 645.1690; Found 645.1684.

N-(4,9-Dibenzoyltricyclo[6.1.0.0^{3,5}]non-6-en-2-ylidene)-4

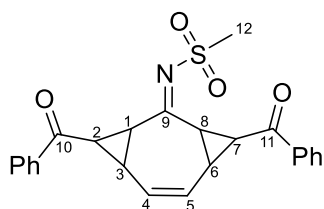
methylbenzenesulfonamide (21aa).



Product **21aa** was isolated as subproduct in the reaction of sulfur ylide **14a** (99 mg, 0.48 mmol, 2.4 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (52 mg, 0.2 mmol, 1 equiv.) in EtOAc. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **21aa** as

a yellow oil (9 mg, 0.018 mmol, 9% yield). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Har), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Har), 7.86 (d, J = 8.3 Hz, 2H, H13; H17), 7.67 – 7.60 (m, 2H, Har), 7.53 (dt, J = 24.1, 7.6 Hz, 4H, Har), 7.32 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H14; H16), 5.93 (dd, J = 10.6, 5.5 Hz, 1H, H4), 5.88 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 1H, H5), 3.77 (t, J = 5.2 Hz, 2H, H7; H10), 3.53 (m, 1H, H8), 2.92 (dd, J = 8.5, 3.6 Hz, 1H, H1), 2.55 (dq, J = 10.9, 5.3 Hz, 2H, H3; H6), 2.44 (s, 3H, H18) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 195.7 (C10), 195.6 (C11), 180.8 (C9), 143.9 (C12), 137.8 (Car), 136.8 (C15), 133.6 (CHar), 129.4 (C14, C16), 128.8 (CHar), 128.7 (CHar), 128.3 (CHar), 127.5 (C5), 127.3 (C12, C17), 127.1 (C4), 40.1 (C1), 34.6 (C8), 34.1 (C7), 33.2 (C10), 28.4 (C6), 27.9 (C3), 21.6 (C18) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[M+Na]^+$ Calcd. For $C_{30}H_{25}NNaO_4S$ 518.1396; Found 518.1400.

N-(4,9-Dibenzoyltricyclo[6.1.0.0^{3,5}]non-6-en-2-ylidene)methanesulfonamide (21ca).

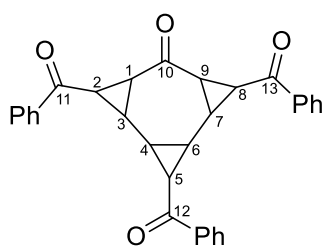


Compound **21ca** was isolated in the reaction of sulfur ylide **14a** (50 mg, 0.24 mmol, 2.4 equiv.) with the azaheptafulvene **2c** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in MeCN. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **21ca** as a yellow oil (8 mg, 0.018 mmol,

18% yield). **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (ddd, J = 16.6, 8.4, 1.3 Hz, 4H, Har), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Har), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Har), 7.59 – 7.49 (m, 4H, Har), 5.93 (dd, J = 11.2, 5.2 Hz, 1H, H4), 5.87 (dd, J = 11.2, 4.1 Hz, 1H, H5), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 1H, H2), 3.66 (t, J = 5.2 Hz, 1H, H7), 3.39 (dd, J = 9.4, 5.2 Hz, 1H, H8), 3.11 (s,

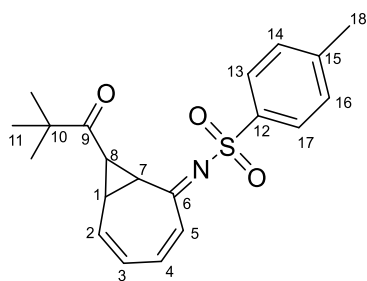
3H, H12), 2.96 (dd, $J = 9.7, 4.9$ Hz, 1H, H1), 2.53 (ddt, $J = 16.2, 9.3, 5.0$ Hz, 2H, H3; H6) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 195.53 (C10), 195.50 (C11), 181.6 (C9), 136.82 (Car), 136.80 (Car), 133.8 (CHar), 133.5 (CHar), 128.9 (CHar), 128.8 (CHar), 128.4 (CHar), 127.6 (C5), 127.0 (C4), 42.8 (C12), 39.9 (C1), 34.3 (C8), 34.0 (C2), 33.1 (C7), 28.3 (C3), 28.2 (C6) ppm. HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{24}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ 420.1264; Found 420.1266.

(8-Oxotetracyclo[7.1.0.0.2,4.0.5,7]decane-3,6,10-triyl)tris(phenylmethanone) (22aa).



Compound **22aa** was isolated as subproduct in the reaction of sulfur ylide **14a** (50 mg, 0.24 mmol, 2.4 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in THF. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **22aa** as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 8.10-8.06 (m, 4H, Har), 8.02-7.97 (m, 2H, Har), 7.66-7.57 (m, 3H, Har), 7.56-7.47 (m, 6H, Har), 3.41 (t, $J = 4.9$ Hz, 2H, H2; H10), 3.32 (dd, $J = 10.3, 4.9$ Hz, 2H, H1; H9), 2.75 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H5), 1.99 (dd, $J = 10.3, 4.8$ Hz, 2H, H3; H7), 1.86 (dt, $J = 5.3, 1.2$ Hz, 2H, H4; H6) ppm. ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 198.1 (C10), 197.4 (C12), 196.7 (C11, C13), 137.1 (Car), 136.9 (Car), 133.6 (CHar), 133.4 (Car), 128.8 (CHar), 128.4 (CHar), 128.1 (CHar), 41.4 (C1, C9), 33.3 (C5), 28.8 (C2, C8), 28.0 (C4, C6), 23.4 (C3, C7) ppm. HRMS (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{31}\text{H}_{25}\text{O}_4$ 461.1747; Found 461.174.

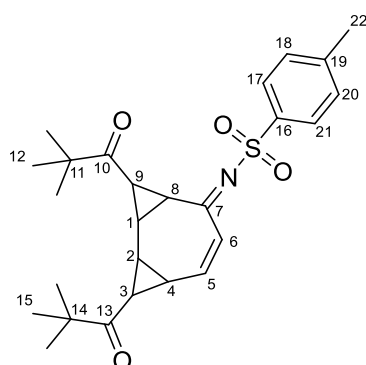
(E)-4-Methyl-N-(8-pivaloylbicyclo[5.1.0]octa-3,5-dien-2-ylidene) benzenesulfonamide (24ad).



According to the general procedure with sulfur ylides product **24ad** was obtained by reaction of sulfur ylide **14d** (22 mg, 0.12 mmol, 1.2 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **24ad** as a pale yellow solid (19 mg, 0.054 mmol, 54% yield). ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H13; H17), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H14; H16), 7.10 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, H5), 6.60 – 6.48 (m, 2H, H2; H4), 5.99 (dd, $J = 11.5, 7.4$ Hz, 1H, H3), 3.12 (ddd, $J = 9.0, 5.5, 1.5$ Hz, 1H, H7), 3.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H, H8), 2.43 (s, 3H, H18),

2.41 (m, 1H, H1), 1.17 (s, 9H, H11) ppm. **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ 210.6 (C9), 175.0 (C6), 143.5 (C15), 139.1 (C2), 138.4 (C12), 135.2 (C4), 129.4 (C14, C16), 127.1 (C13, C17), 124.8 (C3), 123.4 (C5), 55.9 (C7), 44.4 (C10), 35.2 (C1), 31.0 (C8), 25.9 (C11), 21.6 (C18) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₂₀H₂₄NO₃S 358.1471; Found 358.1478.

N-(3,9-Dipivaloyltricyclo[6.1.0.0^{2,4}]non-6-en-5-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25ad).



Compound **25ad** was isolated as subproduct in the reaction of sulfur ylide **14d** (37 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) with the azaheptafulvene **2a** (26 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 8:1 as eluent) afforded compound **25ad** as a pale yellow solid (10 mg, 0.022 mmol, 22% yield).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H17; H21), 7.33 (d, J = 8.1 Hz, 2H, H18; H20), 6.76 (d, J = 12.5 Hz, 1H, H6), 6.56 (dd, J = 12.6, 7.6 Hz, 1H, H5), 3.23 (m, 1H, H9), 2.50 (dd, J = 10.4, 5.3 Hz, 1H, H3), 2.47 (m, 1H, H8), 2.44 (s, 3H, H22), 2.35 (dd, J = 9.0, 4.6 Hz, 1H, H1), 2.28 (dt, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H, H2), 1.93 (td, J = 8.3, 4.8 Hz, 1H, H4), 1.22 (s, 18H, H12; H15) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ 211.4 (C13), 210.4 (C10), 178.6 (C7), 143.8 (C19), 141.1 (C5), 138.1 (C16), 129.5 (C18, C20), 127.2 (C17, C21), 121.4 (C6), 44.1 (C11, C14), 39.6 (C3), 37.7 (C1), 35.3 (C8), 33.7 (C9), 31.2 (C2), 28.6 (C4), 26.0 (C12, C15), 21.6 (C22) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: [M+H]⁺ Calcd. For C₂₆H₃₄NO₄S 456.2203; Found 456.2207.

General procedure for the high order cycloaddition with heptafulvenes.

Reactions with sulfur ylides.

A solution of the heptafulvene **3** (0.1 mmol, 1 equiv.) and the sulfur ylide (2 equiv.) in 1 mL of toluene was stirred at room temperature until the consumption of the heptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

Reactions with sulfonium salts.

A solution of the heptafulvene **3** (0.1 mmol, 1 equiv.), the sulfonium salt (2.2 equiv.) and K₂CO₃ (2.4 equiv.) in 1 mL of MeCN was stirred at room temperature until the consumption of the heptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

Sulfide catalyzed reactions.

A solution of the heptafulvene **3** (0.1 mmol, 1 equiv.), 2-bromoacetophenone (1.2 equiv.), K₂CO₃ (1.2 equiv.) and sulfide (20 mol%) in 0.1 mL of MeCN was stirred at room temperature until the consumption of the heptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

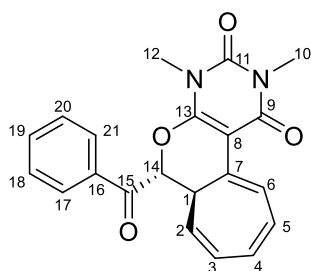
Reactions with 2-bromoacetophenone.

A solution of the heptafulvene **3** (0.1 mmol, 1 equiv.), 2-bromoacetophenone (2.2 equiv.) and K₂CO₃ (2.2 equiv.) in 0.1 mL of MeCN was stirred at room temperature until the consumption of the heptafulvene (monitoring by TLC). After solvent removal under reduced pressure, the crude mixture was purified by flash column chromatography to afford the corresponding product.

6-Benzoyl-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-d]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (**28a**).

According to the general procedure compound **28a** was obtained by reaction of sulfur ylide **14a** (41 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) with the heptafulvene **3** (25 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1 as eluent) afforded the mixture of diastereoisomers **28a/epi-28a** as a pale yellow solid (12 mg, 0.032 mmol, 32% combined yield) which were separated by recrystallization.

(6*R**,6*aR**)-6-benzoyl-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-d]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (**28a**).

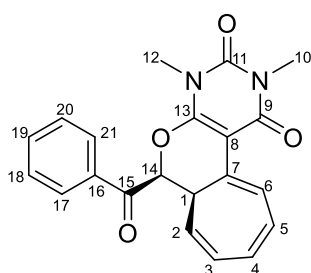


Colorless solid. ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H₆), 7.77 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 2H, H₁₇; H₂₁), 7.61 (t, J = 7.4 Hz, 1H, H₁₉), 7.47 (dd, J = 8.3, 7.4 Hz, 2H, H₁₈, H₂₀), 6.78 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H, H₅), 6.60 (dd, J =

11.1, 5.5 Hz, 1H, H4), 6.43 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H, H3), 6.29 (s, 1H, H14), 5.72 (dd, $J = 8.9, 6.4$ Hz, 1H, H2), 3.56 (s, 3H, H12), 3.38 (s, 3H, H10), 2.19 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H1) ppm. **^{13}C NMR** (126 MHz, CDCl_3) δ 192.6 (C15), 161.4 (C9), 156.2 (C13), 150.1 (C11), 134.4 (C19), 132.9 (C5), 129.1 (C18, C20), 128.7 (C4), 128.4 (C17, C21), 128.1 (C16), 127.2 (C3), 119.5 (C2), 118.3 (C6), 115.6 (C7), 89.8 (C8), 82.5 (C14), 39.9 (C1), 29.5 (C12), 28.1 (C10) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 385.1159; Found 385.1165.

HPLC (Table 9, entry 4): CHIRALCEL OD column, hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, mayor enantiomer $t_r = 11.2$ min, minor enantiomer $t_r = 13.2$ min (er 75:15).

(6*S,6*aR**)-6-Benzoyl-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (*epi*-28a).**



Colorless solid. **^1H NMR** (500 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.85 (m, 3H, H6; H17; H21), 7.67 – 7.60 (m, 1H, H19), 7.49 (dd, $J = 8.3, 7.4$ Hz, 2H, H18; H20), 6.84 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, H5), 6.58 – 6.53 (m, 1H, H4), 6.22 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H3), 5.77 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, H14), 5.43 (dd, $J = 9.1, 6.5$ Hz, 1H, H2), 3.57 (s, 3H, H12), 3.40 (s, 3H, H10), 2.24 – 2.20 (m, 1H, H1) ppm. **^{13}C NMR** (101 MHz, CDCl_3) δ 191.9 (C15), 161.5 (C9), 156.7 (C13), 149.8 (C11), 134.4 (C19), 134.0 (C5), 131.9 (C4), 129.6 (C16), 129.1 (C18, C20), 128.1 (C17, C21), 127.1 (C3), 117.7 (C2), 117.6 (C6), 115.3 (C7), 90.2 (C8), 80.2 (C14), 40.8 (C1), 29.4 (C12), 28.2 (C10) ppm. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{NaO}_4$ 385.1159; Found 385.1165.

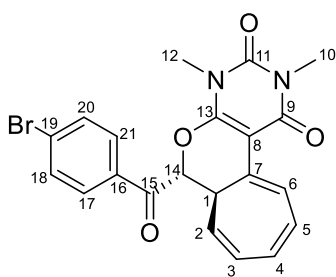
HPLC (Table 9, entry 3): CHIRALCEL OD column, hexane/*i*-PrOH 80:20, 1 mL/min, $\lambda = 254$ nm, minor enantiomer $t_r = 19.3$ min, mayor enantiomer $t_r = 36.9$ min (er 6:94).

6-(4-Bromobenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (28b).

According to the general procedure compound **28b** was obtained by reaction of heptafulvene **3** (25 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) with 2,4'-dibromoacetophenone (55 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.), K_2CO_3 (30 mg, 0.22 mmol, 2.2 equiv.) and sulfide **15** (2.3 mg, 0.02

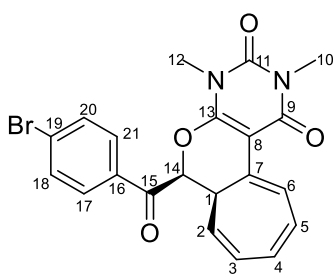
mmol, 0.2 equiv) in MeCN (0.1 mL). Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1 as eluent) afforded the mixture of diastereoisomers **28b/epi-28b** as a pale yellow solid (13 mg, 0.029 mmol, 29% combined yield) which were separated by recrystallization.

(6*R,6*aR**)-6-(4-Bromobenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano [2,3-d]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (28b).**



Colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, J = 6.3 Hz, 1H, H6), 7.62 (d, J = 9.2 Hz, 2H, H17; H21), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H18; H20), 6.78 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H, H5), 6.61 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H, H4), 6.42 (dd, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H, H3), 6.24 (s, 1H, H14), 5.70 (dd, J = 8.9, 6.4 Hz, 1H, H2), 3.55 (s, 3H, H12), 3.37 (s, 3H, H10), 2.12 (d, J = 6.4 Hz, 1H, H1) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 191.8 (C15), 161.3 (C9), 156.1 (C13), 150.0 (C11), 132.9 (C19), 132.5 (C18, C20), 131.5 (C5), 129.9 (H17, H21), 129.8 (C16), 128.8 (C4), 127.3 (C3), 119.4 (C2), 118.4 (C6), 115.4 (C7), 89.7 (C8), 82.3 (C14), 39.8 (C1), 29.6 (C12), 28.2 (C10) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ 441.0444; Found 441.0445.

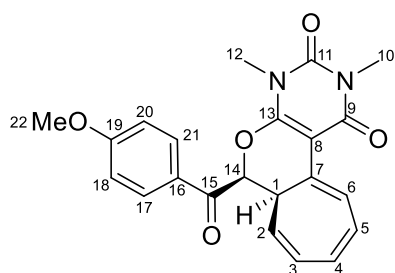
(6*S,6*aR**)-6-(4-Bromobenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano [2,3-d]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (epi-28b).**



Colorless solid. $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (d, J = 6.2 Hz, 1H, H6), 7.75 (d, J = 8.6 Hz, 2H, H17; H21), 7.63 (d, J = 8.5 Hz, 2H, H18; H20), 6.85 (dd, J = 11.0, 6.3 Hz, 1H, H5), 6.56 (dd, J = 11.0, 5.6 Hz, 1H, H4), 6.21 (dd, J = 9.1, 5.5 Hz, 1H, H3), 5.72 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H14), 5.38 (dd, J = 9.1, 6.5 Hz, 1H, H2), 3.55 (s, 3H, H12), 3.38 (s, 3H, H10), 2.16 (dd, J = 6.5, 3.2 Hz, 1H, H1) ppm. $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) δ 191.1 (C15), 161.4 (C9), 156.5 (C13), 149.7 (C11), 132.7 (C19), 132.5 (C18, C20), 132.0 (C5), 129.8 (C16), 129.6 (C4), 129.5 (C17, C21), 127.2 (C3), 117.8 (C6), 117.5 (C7), 115.0 (C2), 90.2 (C8), 80.1 (C14), 40.7 (C1), 29.5 (C12), 28.2 (C10) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ Calcd. For $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_4\text{S}$ 441.0444; Found 441.0445.

HPLC (Table 9, entry 8): CHIRALCEL OD column, hexane/i-PrOH 80:2, 1 mL/min, λ = 254 nm, minor enantiomer t_r = 23.4 min, mayor enantiomer t_r = 30.3 min (**er** 35:65).

(6*R,6*aR**)-6-(4-Methoxybenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6*a*-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-*d*] pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (*epi*-**28f**).**



According to the general procedure compound **28f** was obtained by reaction of heptafulvene **3** (25 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) with 4'-methoxy-2-bromoacetophenone (55 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.), K_2CO_3 (30 mg, 0.22 mmol, 2.2 equiv.) and sulfide **15** (2.3 mg, 0.02 mmol, 0.2 equiv) in MeCN (0.1 mL).

Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1 as eluent) afforded the mixture of diastereoisomers **28f/epi-28f** as a pale yellow solid (5 mg, 0.015 mmol, 15% combined yield). Recrystallization from Hexane/EtOAc afforded pure *epi*-**28f** as colorless solid. **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.89 (d, J = 9.0 Hz, 2H, H18; H20), 6.96 (d, J = 8.8 Hz, 2H, H17; H21), 6.87 (dd, J = 10.9, 6.4 Hz, 1H), 6.58 (dd, J = 10.8, 5.6 Hz, 1H, H5), 6.23 (dd, J = 8.6, 5.5 Hz, 1H, H3), 5.74 (d, J = 3.5 Hz, 1H, H14), 5.47 (dd, J = 9.9, 8.3 Hz, 1H, H2), 3.89 (s, 3H, H22), 3.58 (s, 3H, H12), 3.41 (s, 3H, H10), 2.22 (dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 1H, H1) ppm.

Compound 29a

Compound **29a** was isolated as subproduct in the reaction of sulfur ylide **14a** (41 mg, 0.2 mmol, 2 equiv.) with the azaheptafulvene **3** (24 mg, 0.1 mmol, 1 equiv.) in toluene. Purification by flash column chromatography (Hexane/EtOAc 4:1 as eluent) afforded compound **29a** as a colorless solid. **¹H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (dd, J = 7.8, 0.7 Hz, 2H), 7.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 6.9, 1.5 Hz, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.86 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 3.64 (dd, J = 16.4, 7.3 Hz, 1H), 3.56 (dd, J = 16.6, 5.0 Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 2.98 (s, 3H) ppm. **¹³C NMR** (126 MHz, $CDCl_3$) δ 199.2 (s), 198.4 (s), 170.6 (s), 168.1 (s), 150.4 (s), 146.0 (s), 139.5 (s), 138.5 (s), 136.9 (s), 133.3 (s), 132.7 (s), 130.0 (s), 128.7 (s), 128.5 (s), 128.3 (s), 128.0 (s), 127.4 (s), 125.4 (s), 121.7 (s), 65.4 (s), 63.3 (s), 43.2 (s), 41.6 (s), 29.7 (s), 29.3 (s), 28.6

(s) ppm. **HRMS** (ESI-QTOF) m/z: $[M+Na]^+$ Calcd. For $C_{29}H_{24}N_2NaO_5$ 503.1577;
Found 503.1569.

6. Bibliografía

1. Review: A. Garg, D. Rendina, H. Bendale, T. Akiyama, I. Ojima. *Front. Chem.* **2024**, 12:1398397.
2. Reviews: (a) T. T. Talele. *J. Med. Chem.* **2020**, 63, 13291. (b) X.-P. Zeng, Z.-Y. Cao, Y.-H. Wang, F. Zhou, J. Zhou. *Chem. Rev.* **2016**, 116, 7330. (c) Y. Liu, S.-J. Han, W.-B. Liu, B. M. Stoltz. *Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 740.
3. Reviews: (a) H. Guo, Y. C. Fan, Z. Sun, Y. Wu, O. Kwon. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 10049. (b) H. Ni, W.-L. Chan, Y. Lu. *Chem. Rev.* **2018**, 118, 9344.
4. Reviews: (a) E. M. McGarrigle, E. L. Myers, O. Illa, M. A. Shaw, S. L. Riches, V. K. Aggarwal. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5841. (b) M. Mondal, S. Connolly, S. Chen, S. Mitra, N. J. Kerrigan. *Organics* **2022**, 3, 320. (c) M. Hayashi, A. C. B. Burtoloso. *Catalysts* **2023**, 13, 689.
5. G. Wittig, G. Geissler. *Liebigs Ann. Chem.* **1953**, 580, 44.
6. C. K. Ingold, J. A. Jessop. *J. Chem. Soc.* **1930**, 713.
7. A. W. Johnson, R. B. LaCount. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 417.
8. E. J. Corey, M. J. Chaykovsky. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 1353.
9. (a) A.-H. Li, L.-X. Dai, V. K. Aggarwal. *Chem. Rev.* **1997**, 97, 2341. (b) V. K. Aggarwal, C. L. Winn. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 611.
10. Algunos ejemplos: (a) X.-M. Deng, P. Cai, S. Ye, X.-L. Sun, W.-W. Liao, K. Li, Y. Tang, Y.-D. Wu, L.-X. Dai. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 9730. (b) M. Hansch, O. Illa, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal. *Chem. Asian J.* **2008**, 3, 1657. (c) O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. C. Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11951.
11. Review: L.-Q. Lu, T.-R. Li, Q. Wang, W.-J. Xiao. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, 46, 4135.
12. R. K. Kunz and D. W. MacMillan. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 3240.
13. Y. Cheng, J. An, L.-Q. Lu, L. Luo, Z.-Y. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 281.
14. Algunos ejemplos: (a) M. Davoust, J.-F. Brière, P.-A. Jaffrès, P. Metzner. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 4166. (b) Y. Gui, J. Li, C.-S. Guo, X.-L. Li, Z.-F. Lu, Z.-Z. Huang. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 2483. (c) M.-T. Huang, H.-Y. Wu, R.-J. Chein. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1101. (d) H.-Y. Wu, C.-W. Chang, R.-J. Chein. *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 5788.
15. (a) Q.-Z. Li, X. Zhang, R. Zeng, Q.-S. Dai, Y. Liu, X.-D. Shen, H.-J. Leng, K.-C. Yang, J.-L. Li. *Org. Lett.* **2018**, 20, 3700. (b) Y.-C. Guo, K.-W. Chiu, R.-J. Chein. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 559.
16. (a) N. I. Jessen, D. McLeod, K. A. Jørgensen. *Chem* **2022**, 8, 20. (b) S. Frankowski, M. Romaniszyn, A. Skrzynska, Ł. Albrecht. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 2120. (c) D. McLeod, M. K. Thøgersen, N. I. Jessen, K. A. Jørgensen, C. S. Jamieson, X.-S. Xue, K. N. Houk,

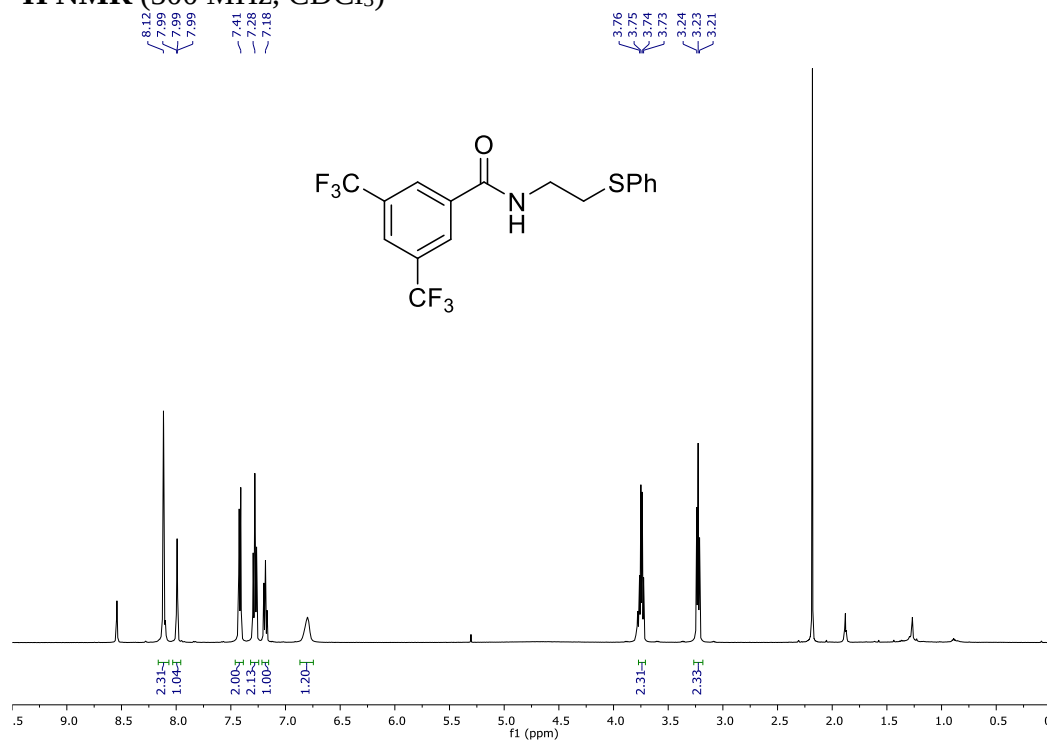
- F. Liu, R. Hoffmann. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 3488. (d) T. A. Palazzo, K. A. Jørgensen. *Tetrahedron* **2018**, 74, 7381.
17. (a) X. Chen, M. K. Thøgersen, L. Yang, R. F. Lauridsen, X.-S. Xue, K. A. Jørgensen, K. N. Houk. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 934. (b) M. Romaniszyn, L. Sieroń, Ł. Albrecht, *J. Org. Chem.* **2022**, 87, 5296.
 18. R. Manzano, A. Romaniega, L. Prieto, E. Díaz, E. Reyes, U. Uria, L. Carrillo, J. L. Vicario. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4721.
 19. J. Li, Y. Mo, L. Yan, X. Feng, Z. Su, X. Liu. *CCS Chem.* **2022**, 4, 650
 20. L. Xie, L. Hu, P. Wu, Y. Zhao, G. Li, J. Cui, Z. Gao, L. Wu, S. Nie. *Asian J. Org. Chem.* **2022**, 11, e202200202.
 21. Z. Wang, W. Liu, X. Xu, Y. Shi, G. Tian, P. Wu, X. Li, L. Wu, L. Xie. *ChemistrySelect* **2023**, 8, e202302543.
 22. Y. Jia, Y. Yuan, J. Huang, Z.-X. Jiang, Z. Yang. *Org. Lett.* **2021**, 23, 2670.
 23. L.-Q. Lu, J.-J. Zhang, F. Li, Y. Cheng, J. An, J.-R. Chen, W.-J. Xiao. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 4495.
 24. K. R. Dahnke, L. A. Paquette. *Org. Synth.* **1993**, 71, 181.
 25. B. Soliman, N. Wang, G. Zagotto, S. Pockes. *Arch Pharm Chem Life Sci.* **2019**, 352, 1900107.
 26. B. Castro, J.R. Dormoy, G. Evin, C. Selve. *Tetrahedron Lett.* **1975**, 14, 1219.
 27. J. Granander, R. Sott, G. Hilmersson. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 439.
 28. F. Qiu, Z. Wang, D. Zhao, L. Zeng, C. Zhang, H. Zhu, J. Zhang, J. Shao. *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 10810.
 29. H. Nambu, Y. Onuki, N. Ono, K. Tsugeb, T. Yakura. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 6539.
 30. (a) S. Otten, R. Fröhlich, G. Haufe. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 189. (b) K. Julienne, P. Metzner. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4532.
 31. O. Illa, M. Namutebi, C. Saha, M. Ostovar, C. C. Chen, M. F. Haddow, S. Nocquet-Thibault, M. Lusi, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11951.
 33. R. C. F. Jones, C. C. M. Law, M. R. J. Elsegood. *Arkivoc* **2013**, 81.
 34. N. Wang, Y. Jia, H. Qin, Z.-X. Jiang, Z. Yang. *Org. Lett.* **2020**, 22, 7378.
 35. E. T. Ledingham, C.J. Merritt, C. J. Sumby, M. K. Taylor, B. W. Greatrex. *Synthesis*, **2017**, 49, 2652.

7. Supporting information

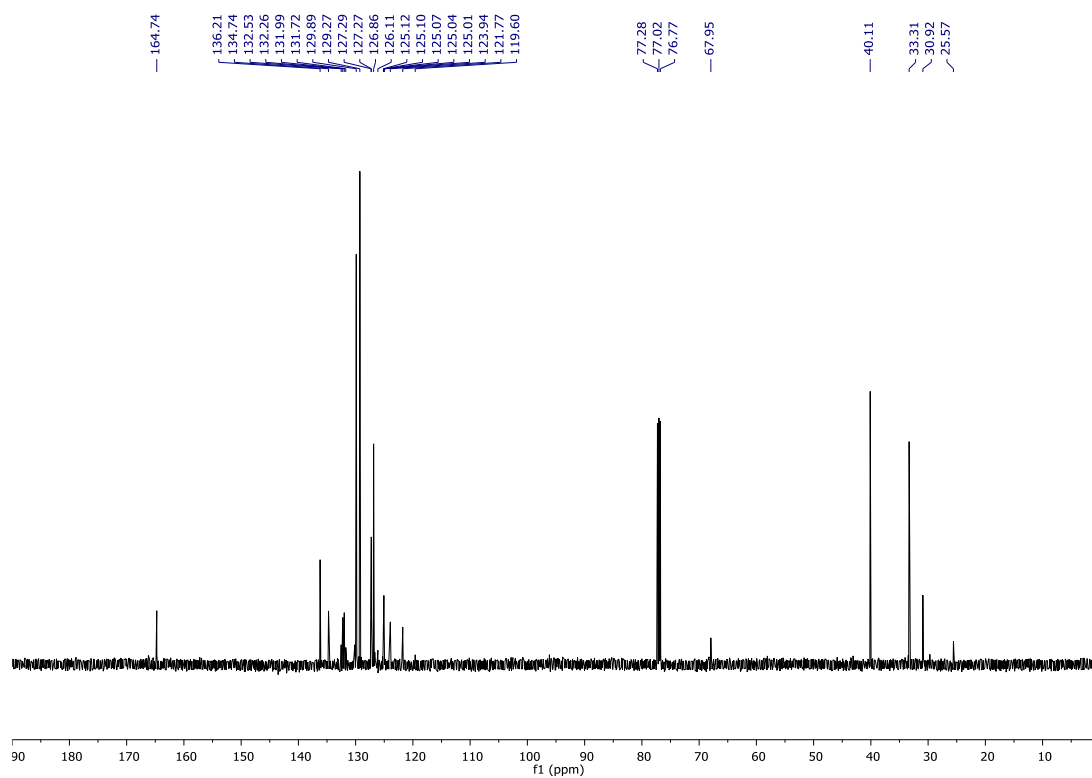
NMR Spectra for New Compounds

N-(2-(phenylthio)ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (5).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

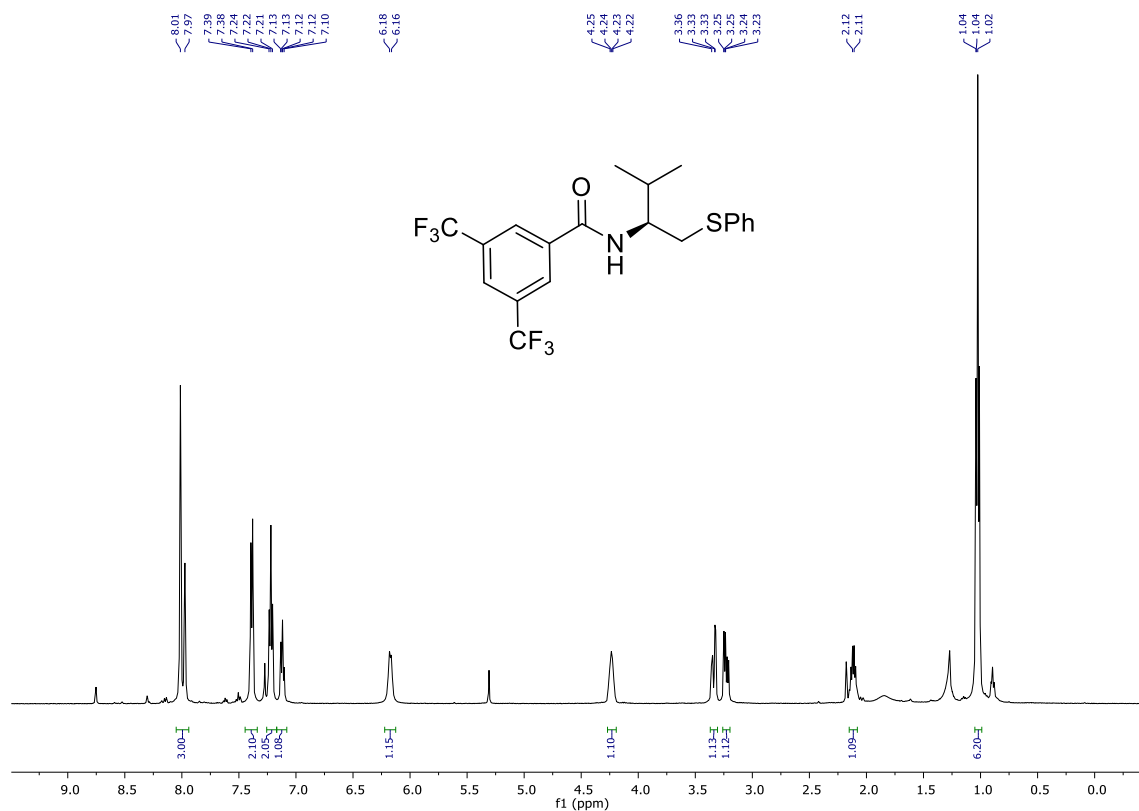


^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)

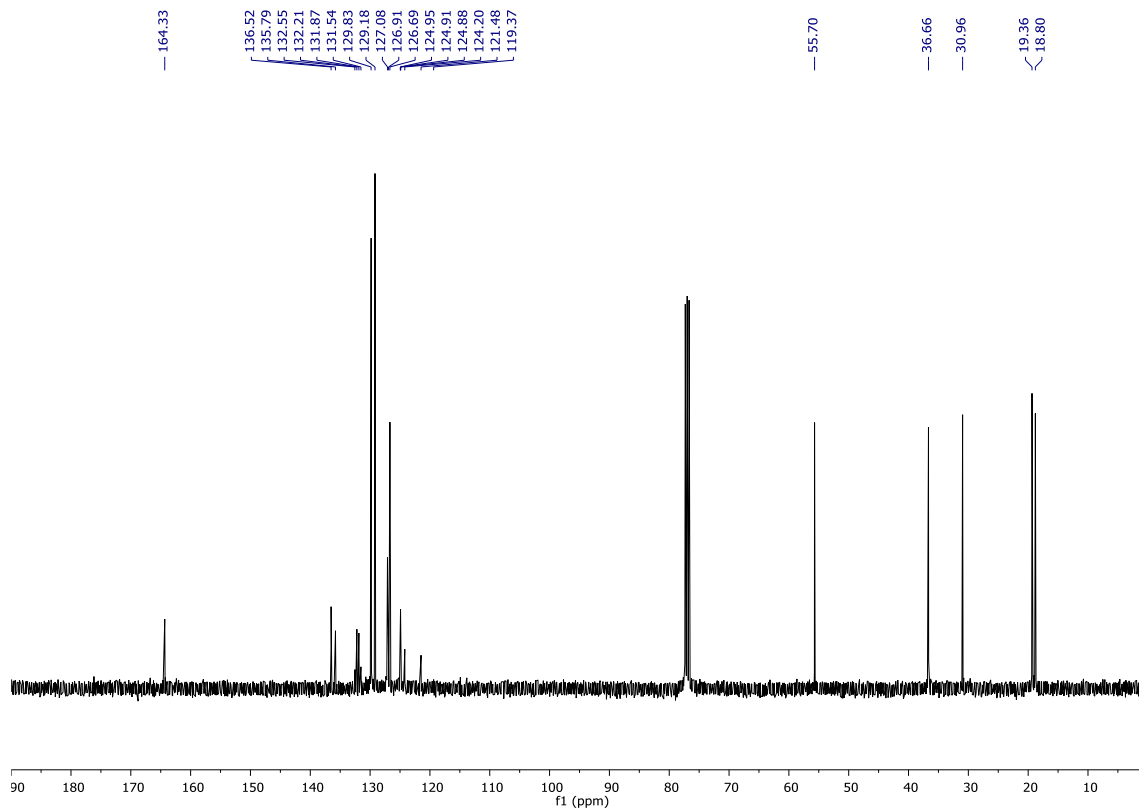


(S)-N-(3-Methyl-1-(phenylthio)butan-2-yl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (9).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

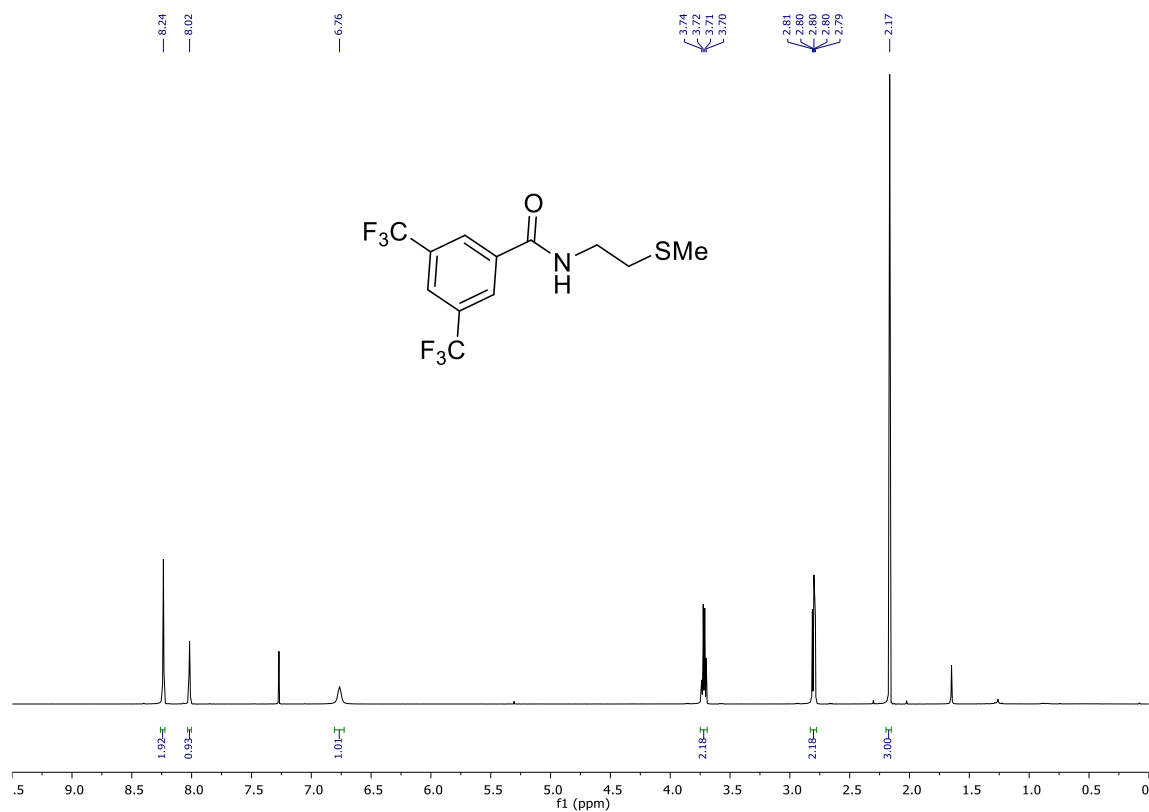


^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)

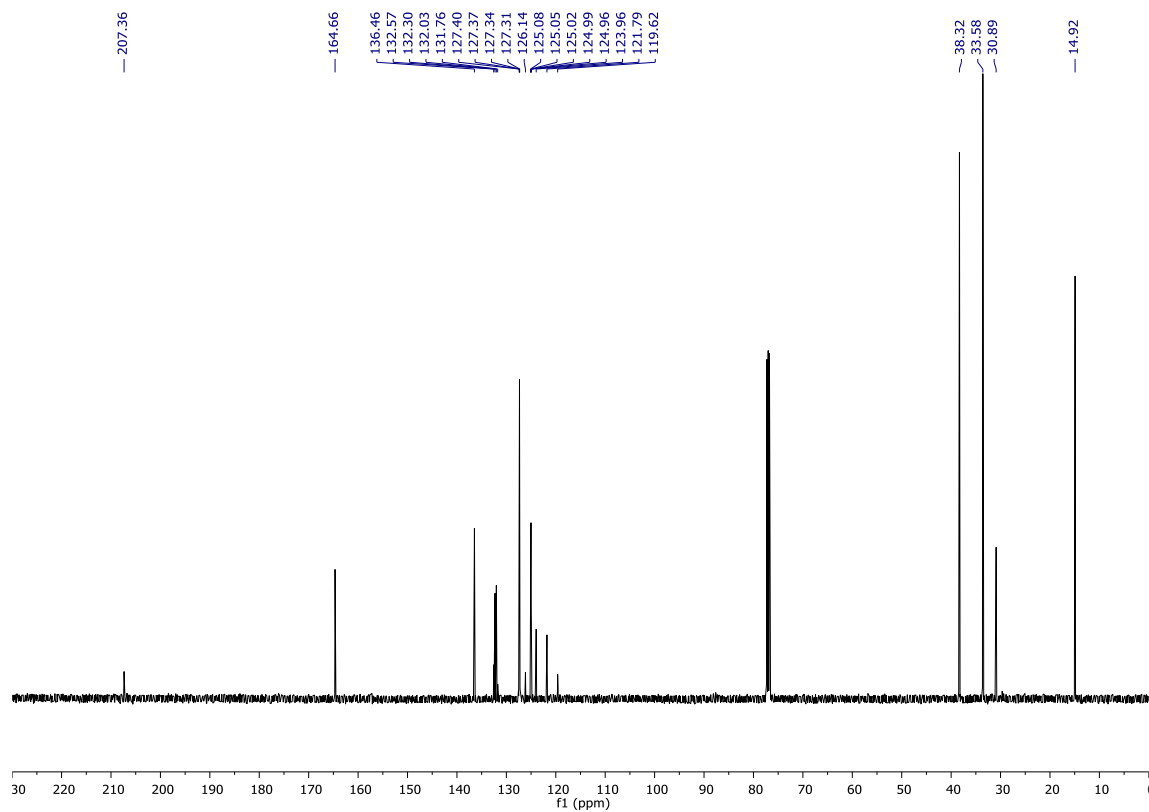


N-(2-(Methylthio)ethyl)-3,5-bis(trifluoromethyl)benzamide (10).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

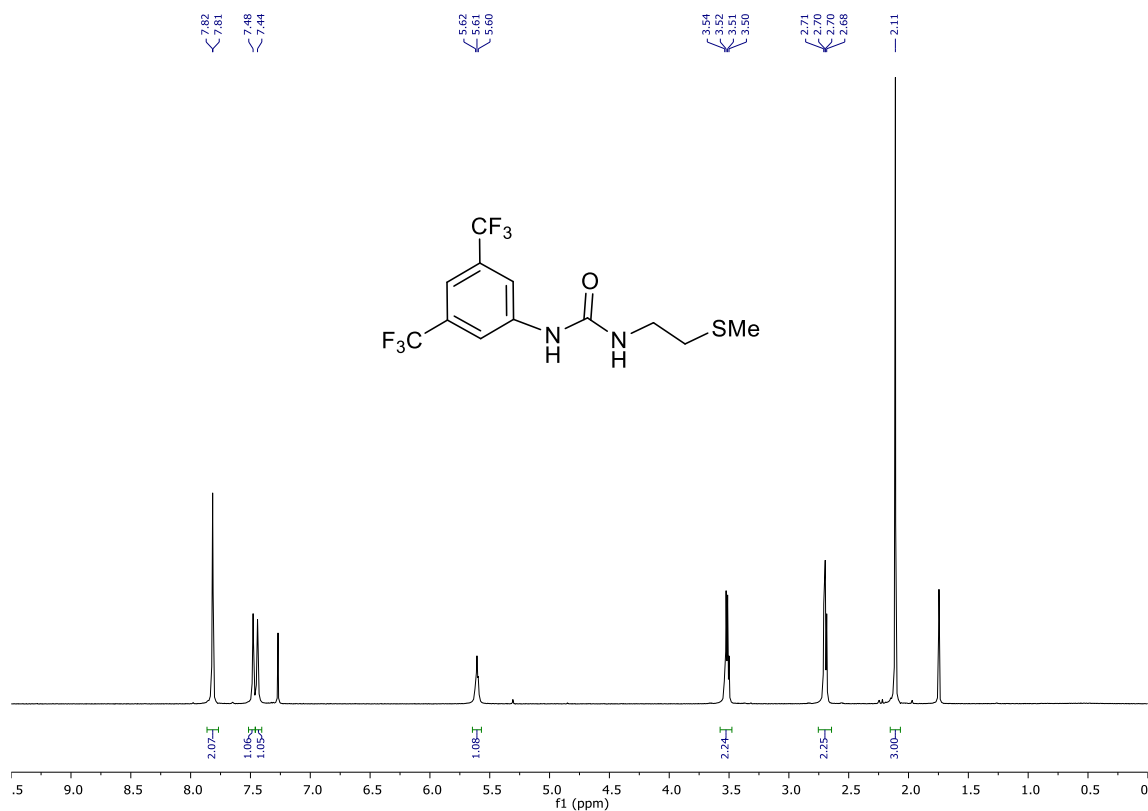


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

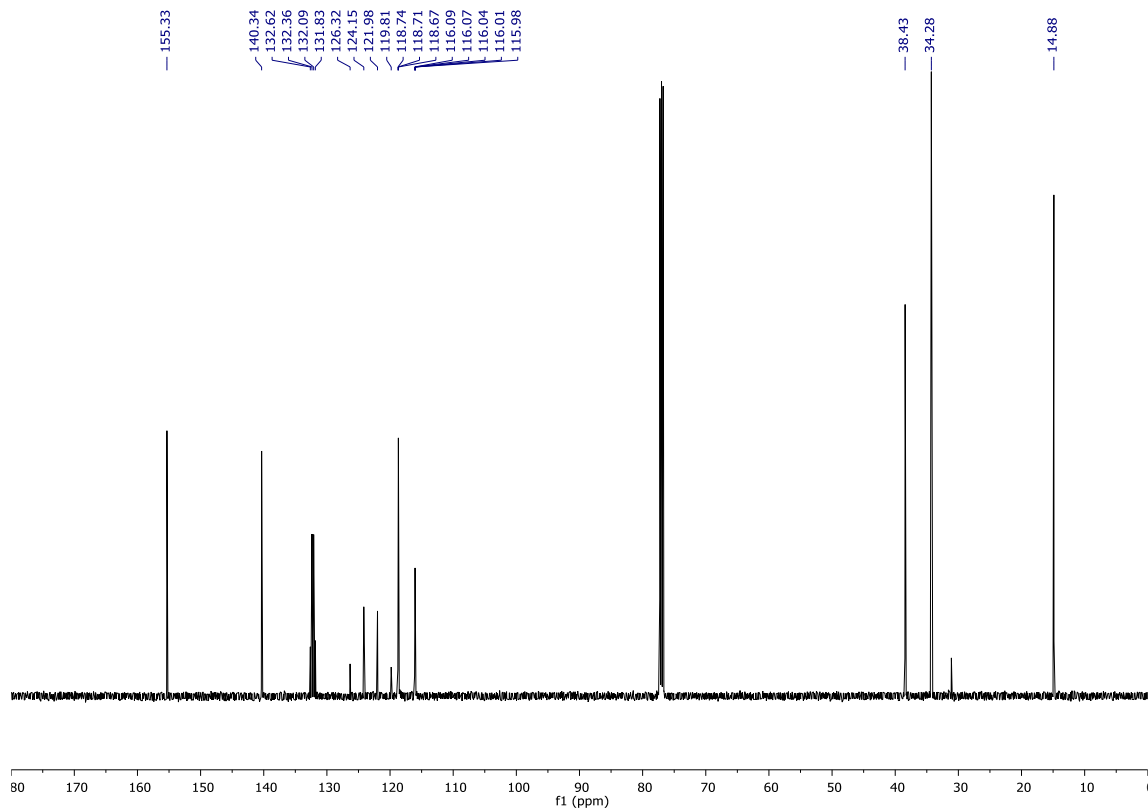


1-(3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl)-3-(2-(methylthio)ethyl)urea (11).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)

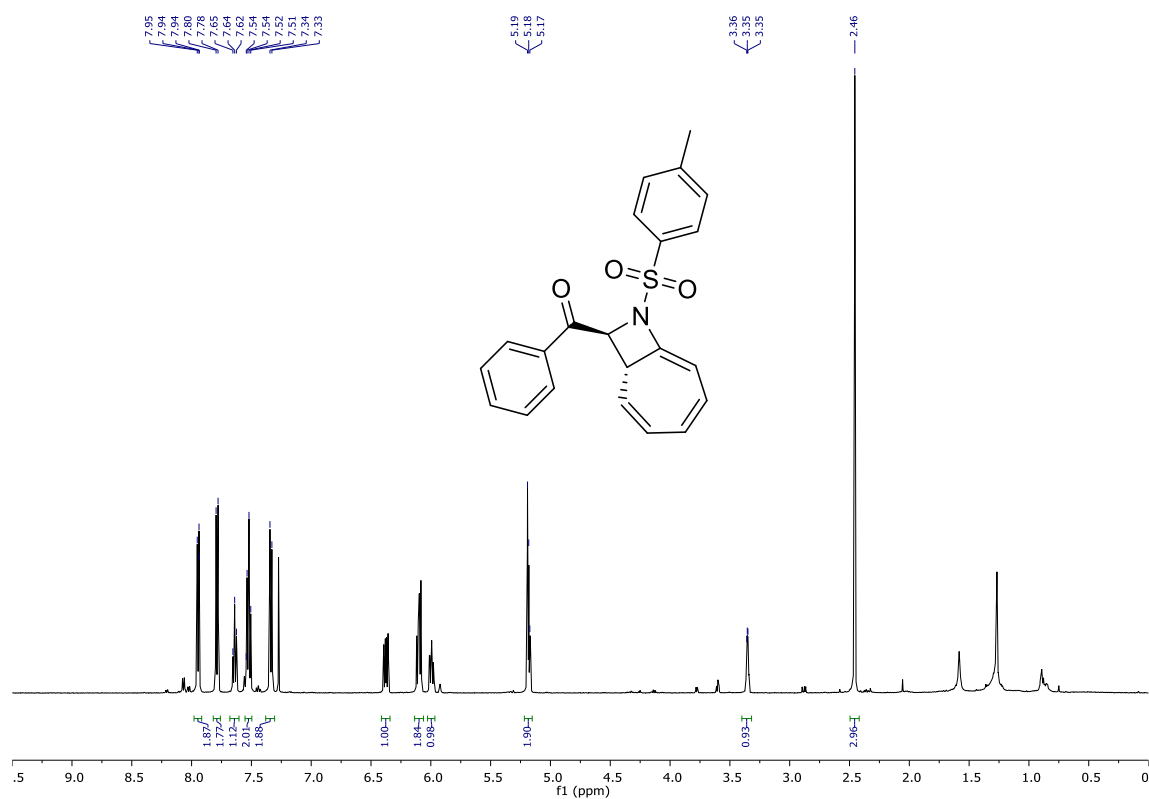


^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)

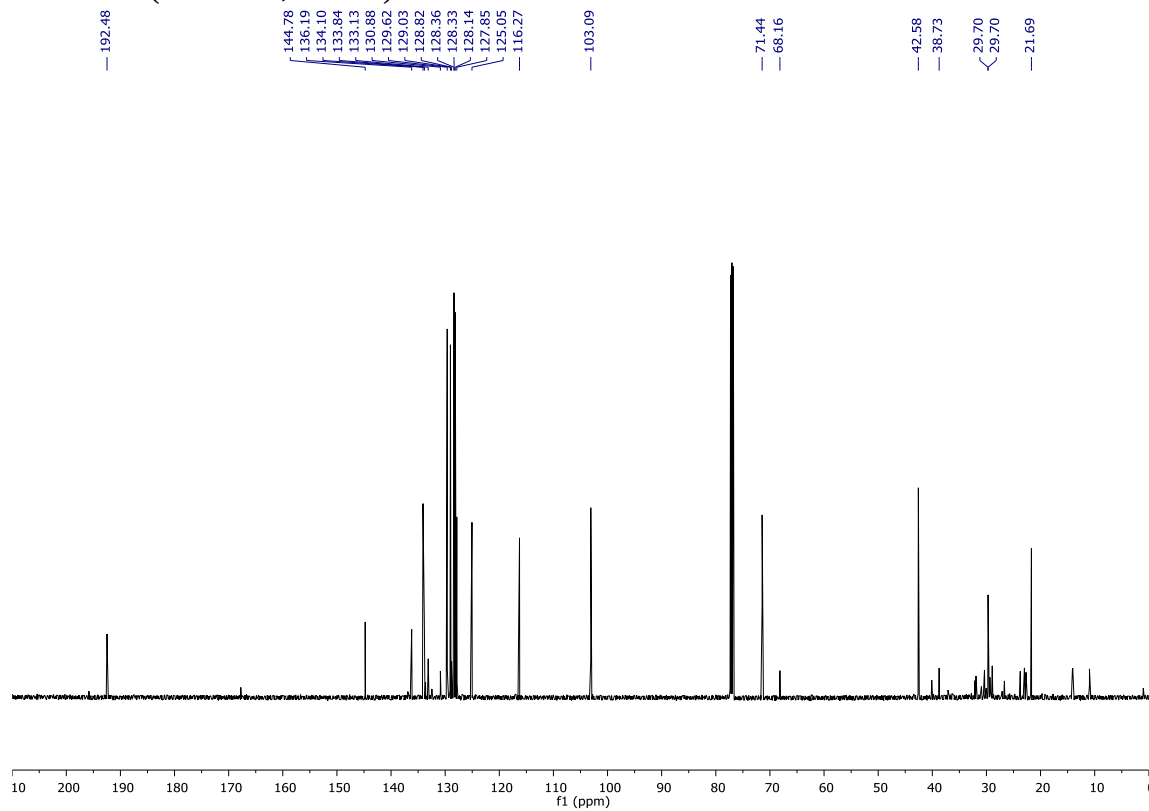


Phenyl((1*R,9*S**)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)methanone (19aa).**

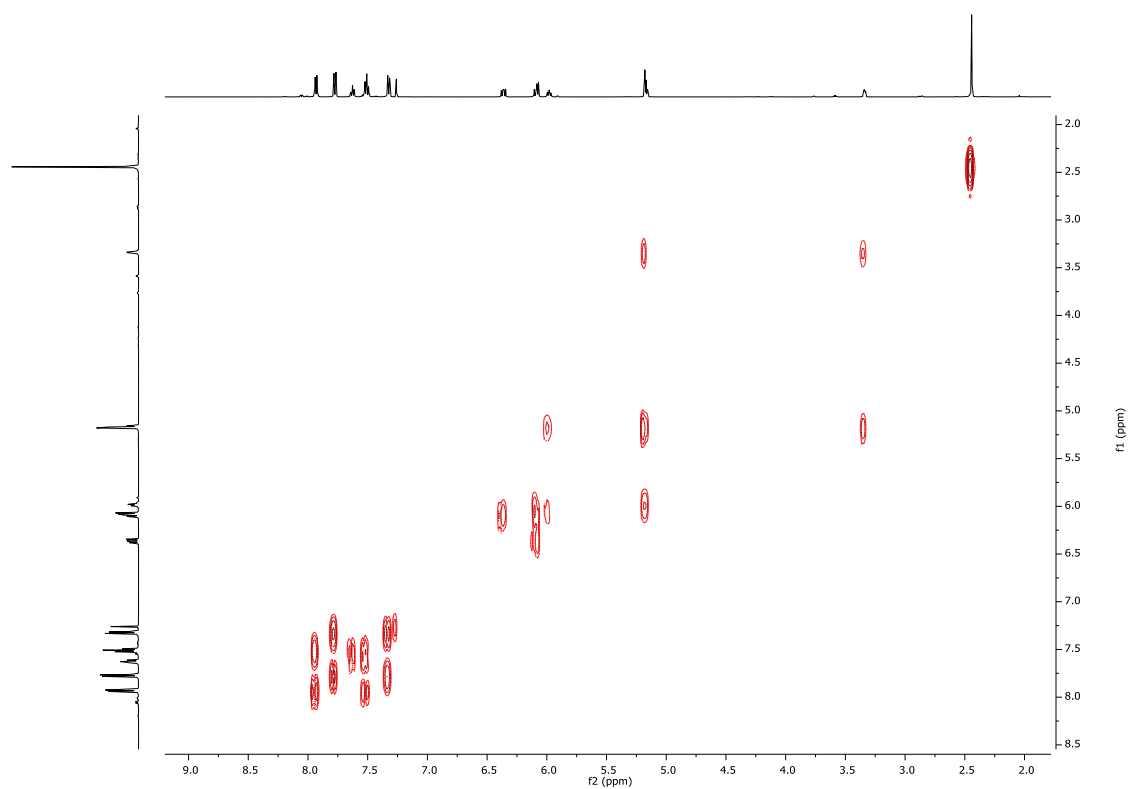
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



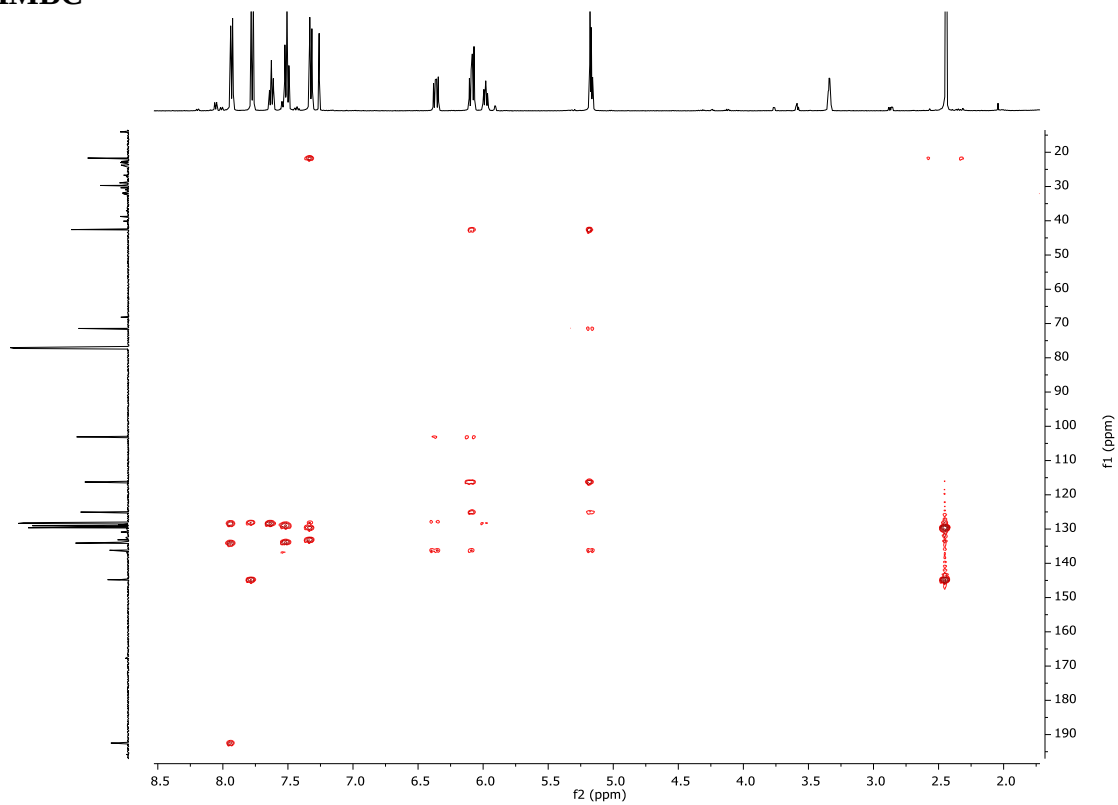
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)



COSY

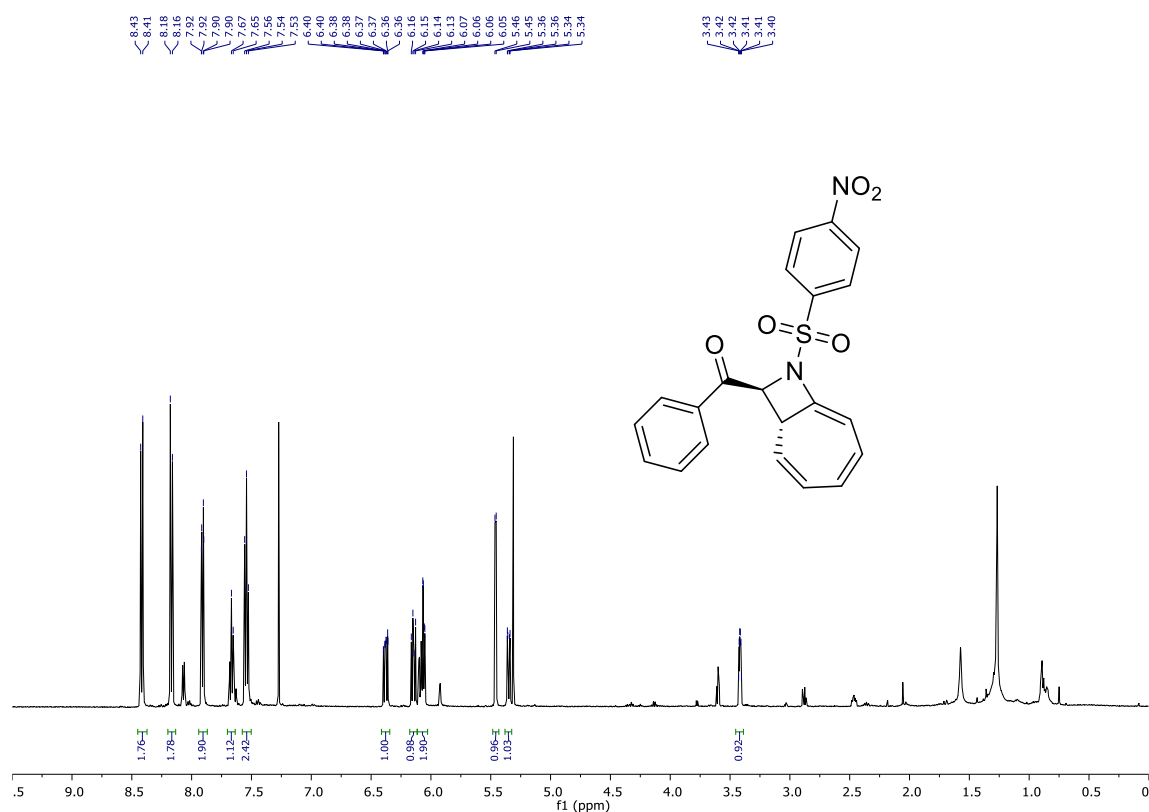


HMBC

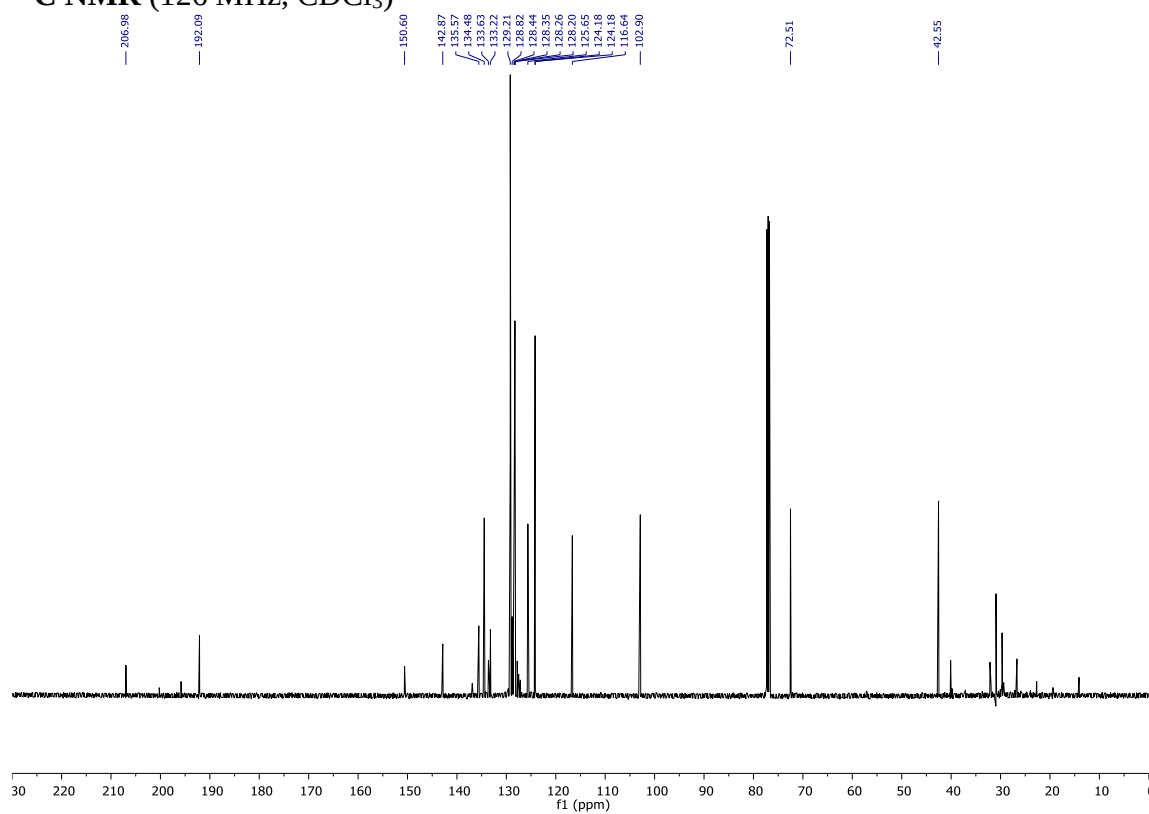


((1*R,9*S**)-8-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)
(phenyl)methanone (19ba).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

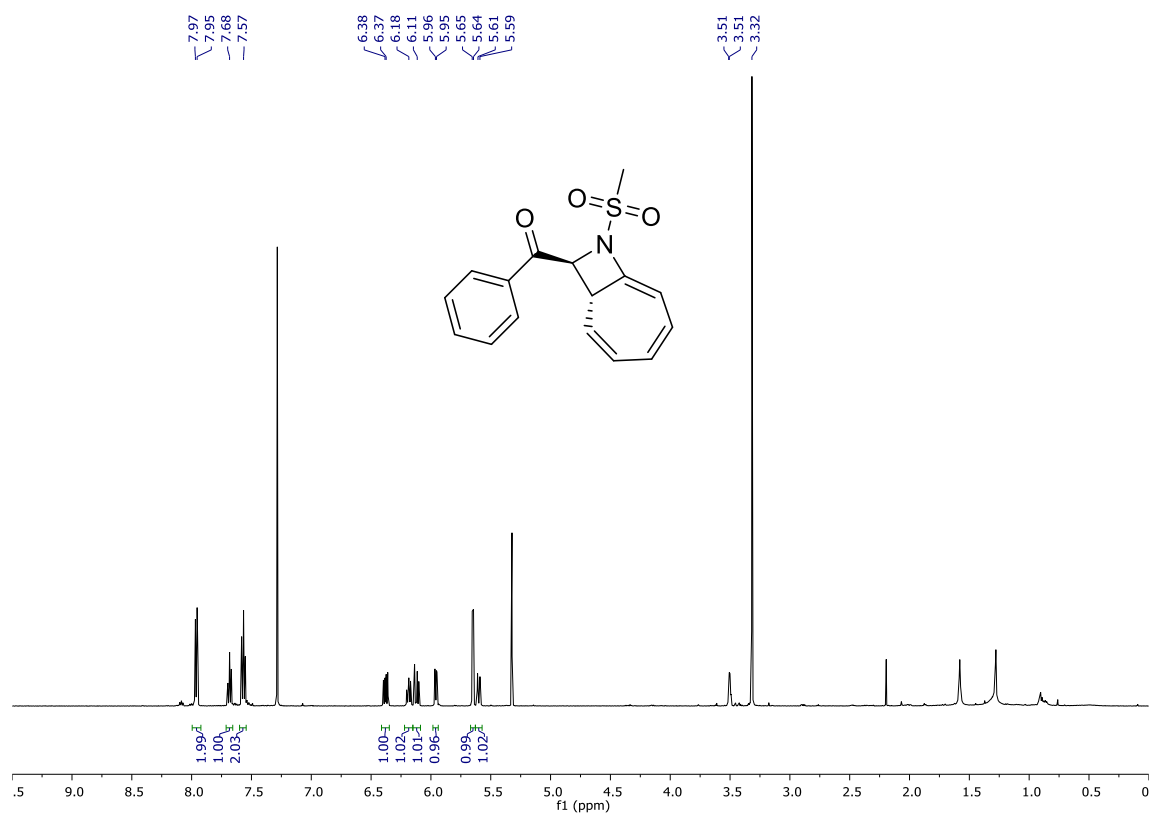


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

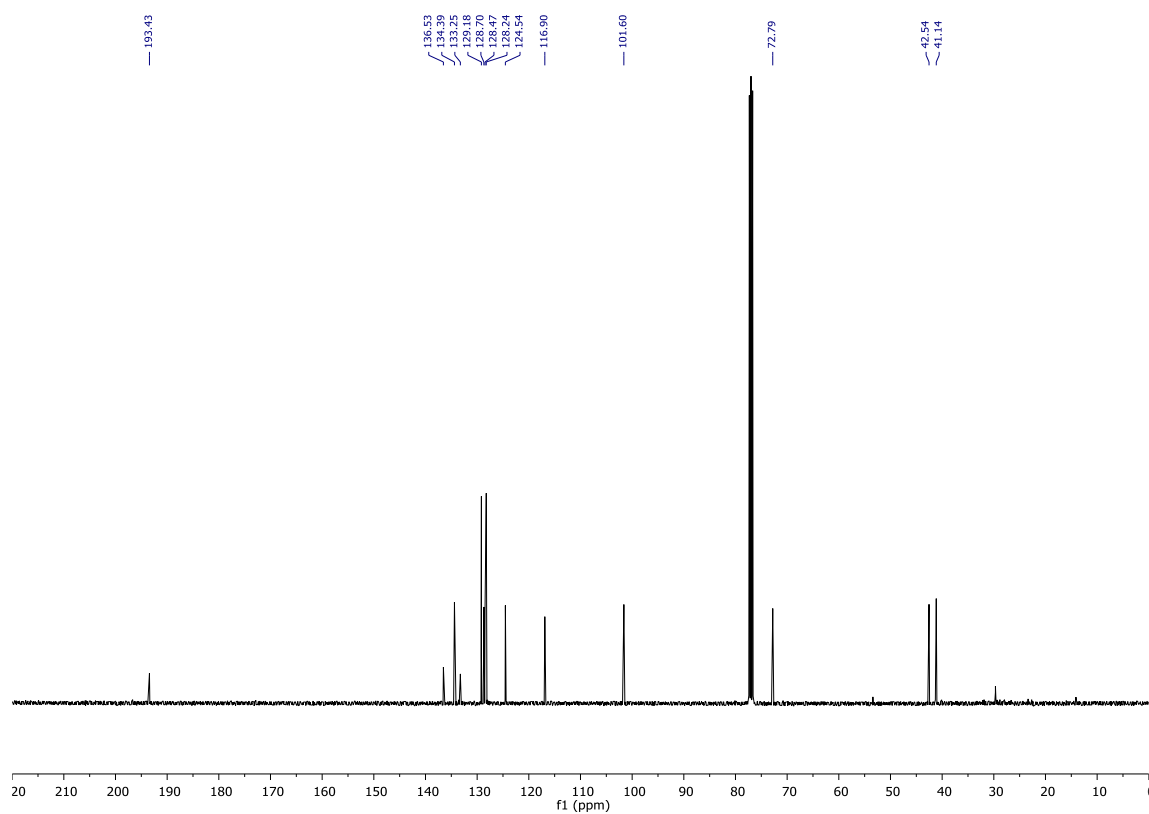


((1*R,9*S**)-8-(Methylsulfonyl)-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)(phenyl)methanone (19ca).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

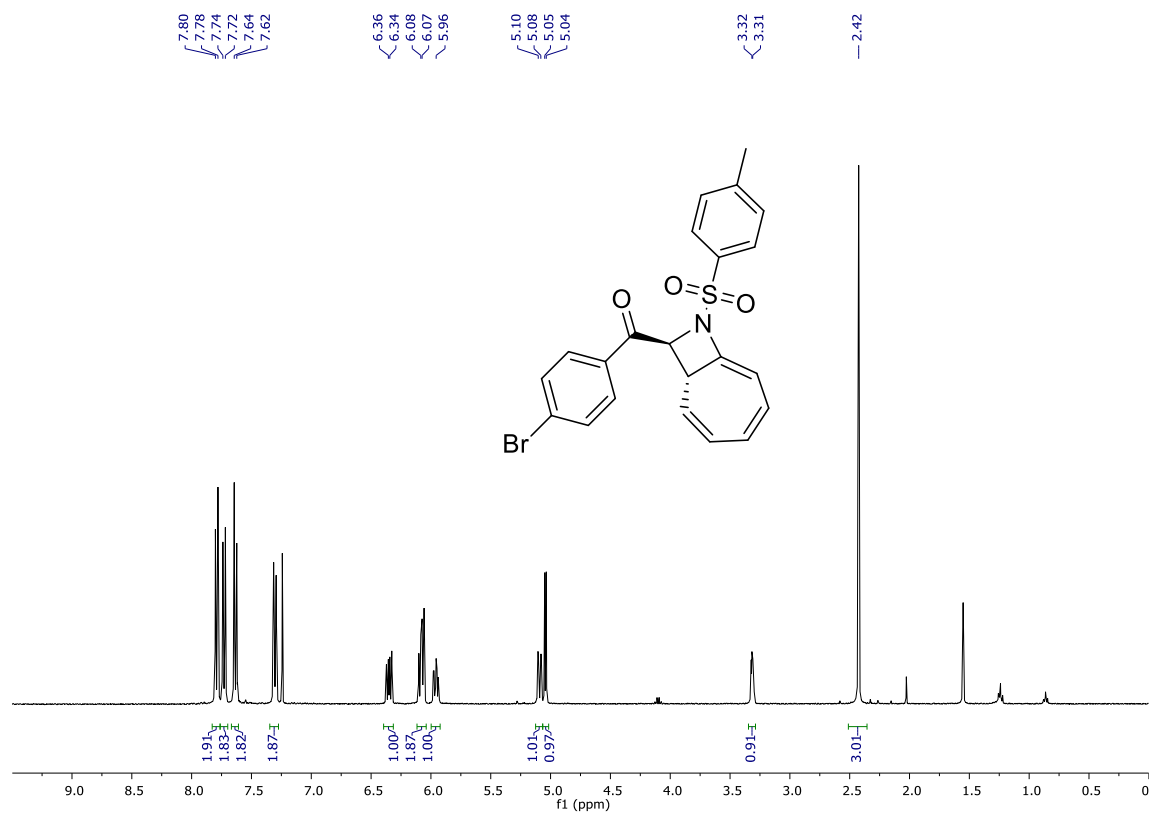


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

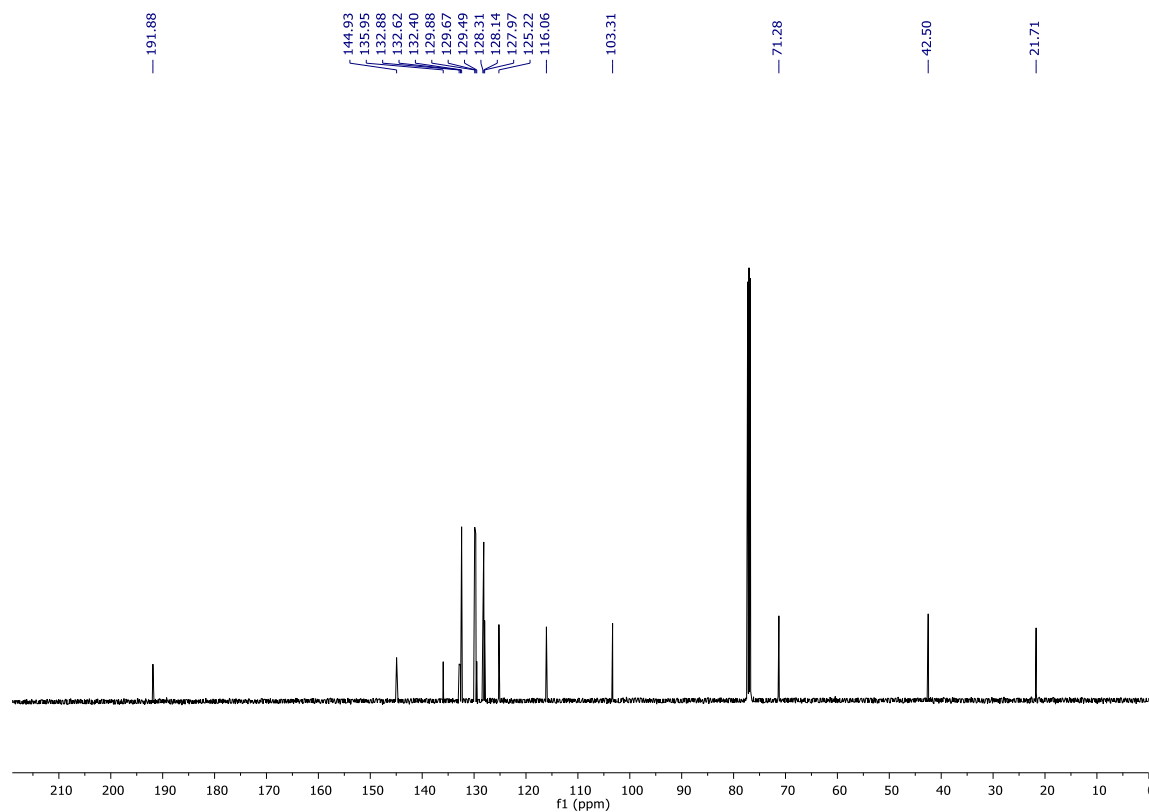


(4-Bromophenyl)((1*R,9*S**)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)methanone (19ab).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

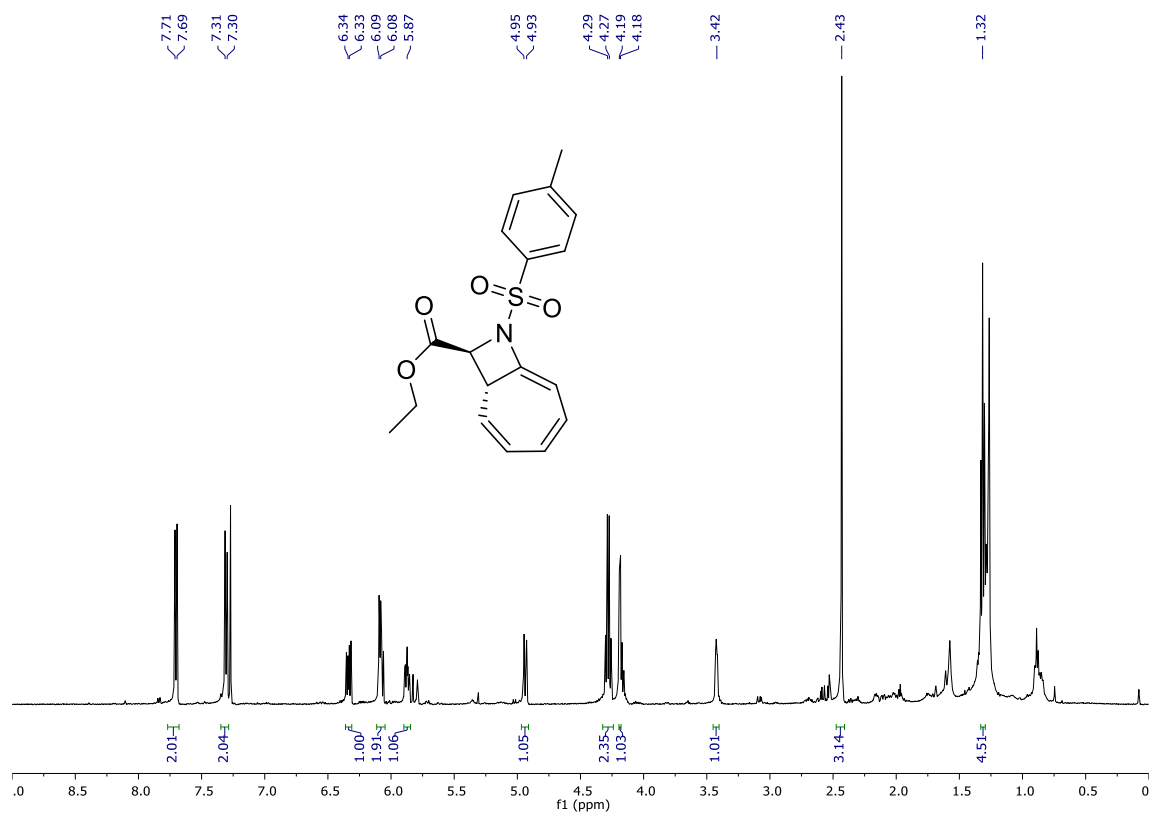


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

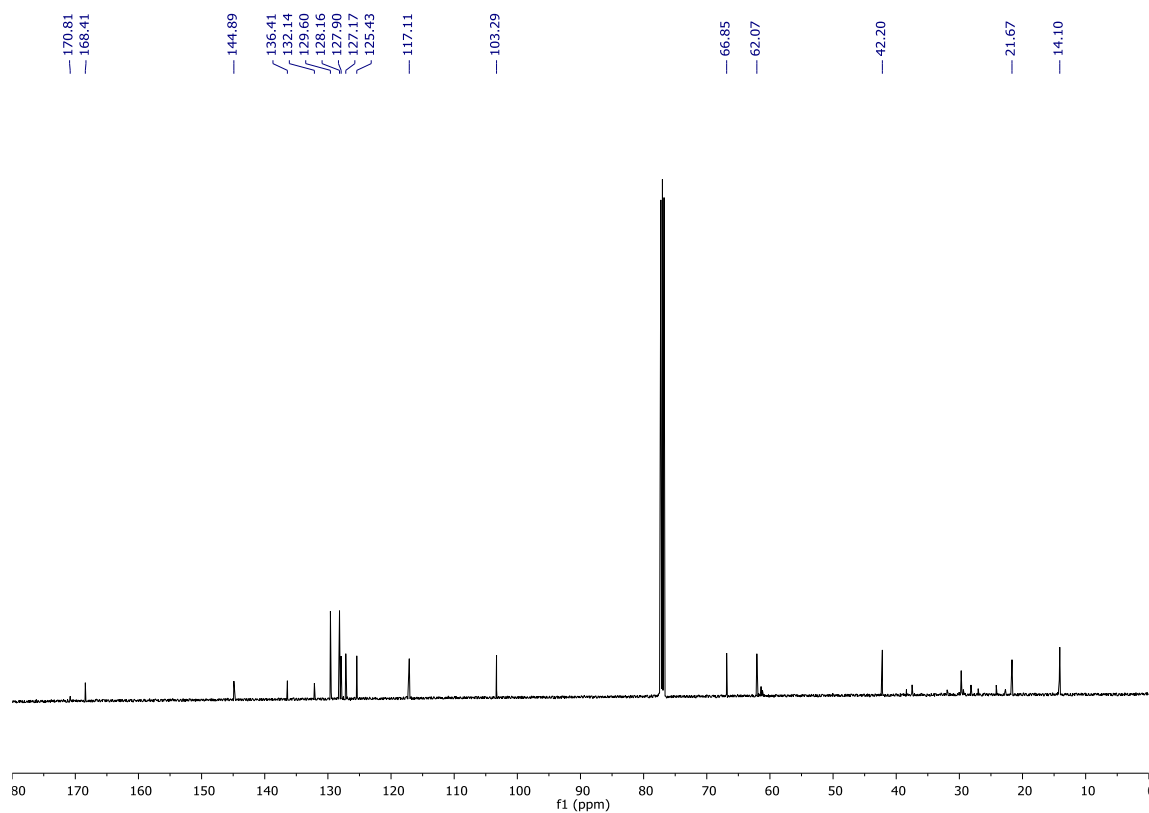


Ethyl (1*R,9*S**)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-triene-9-carboxylate (19ac).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

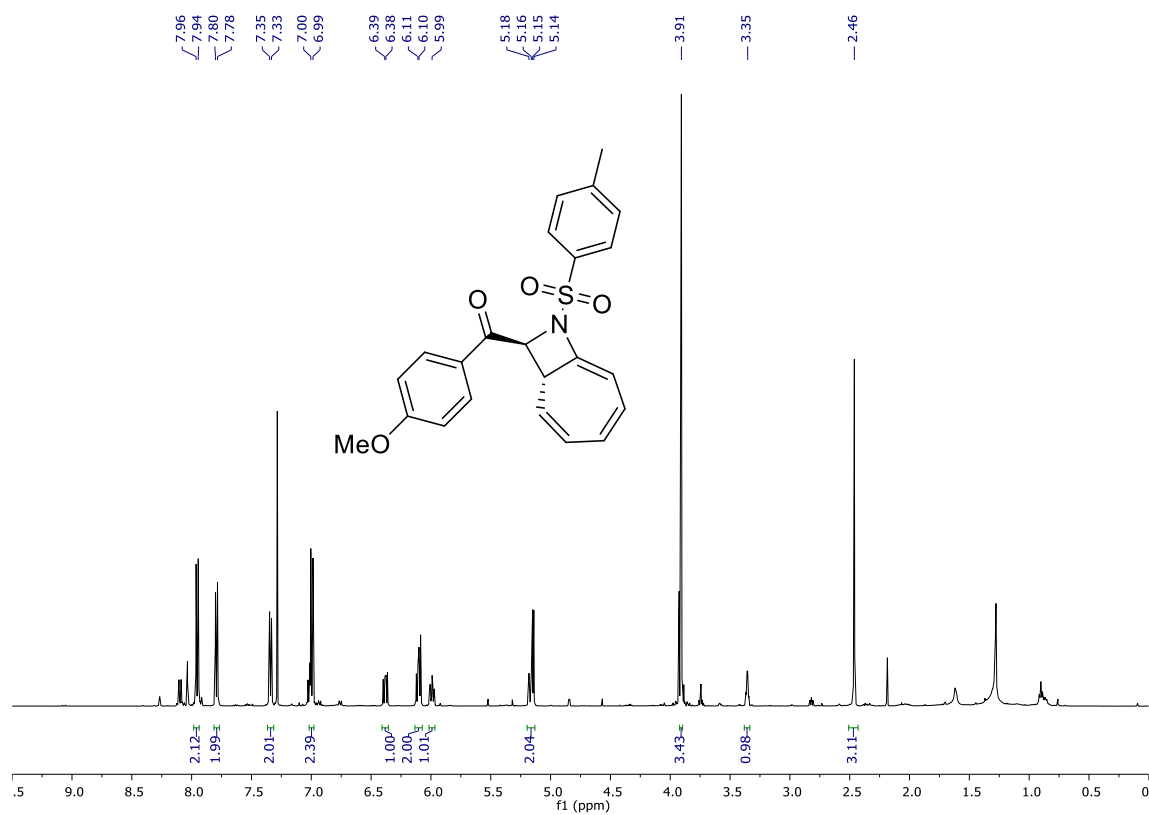


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

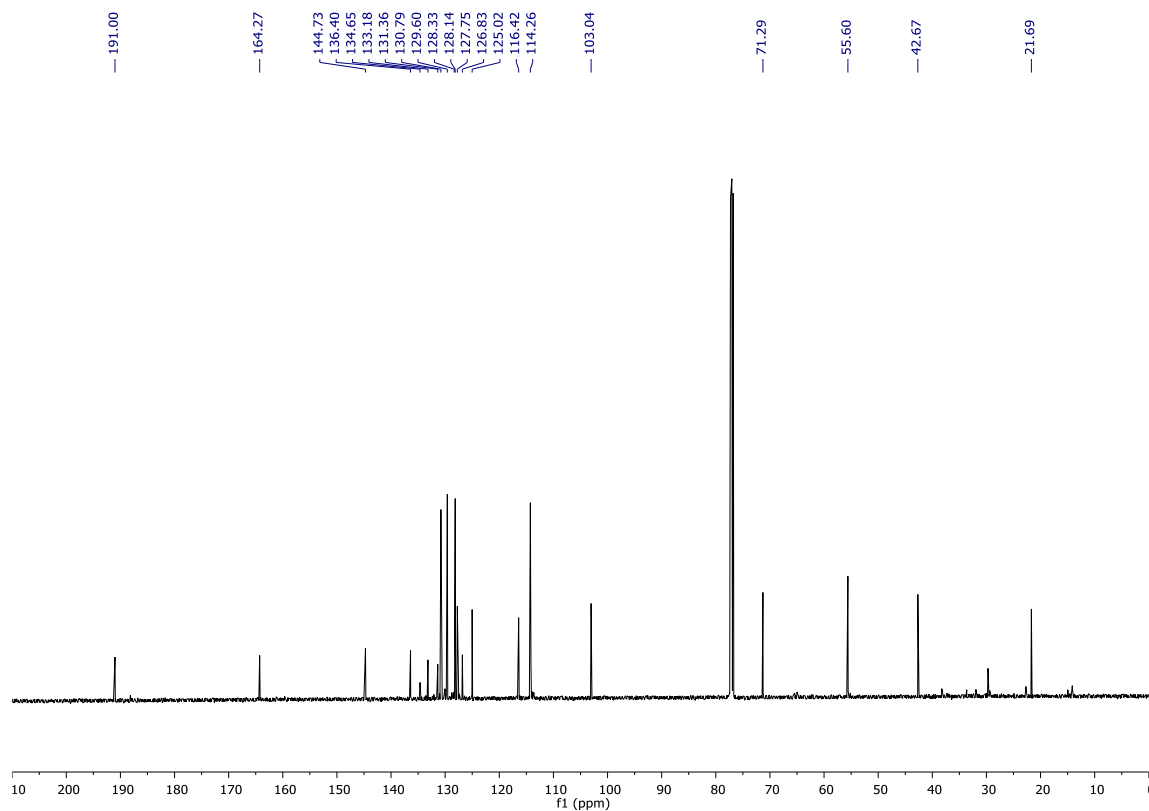


(4-Methoxyphenyl)((1*R,9*S**)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)methanone (19af).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

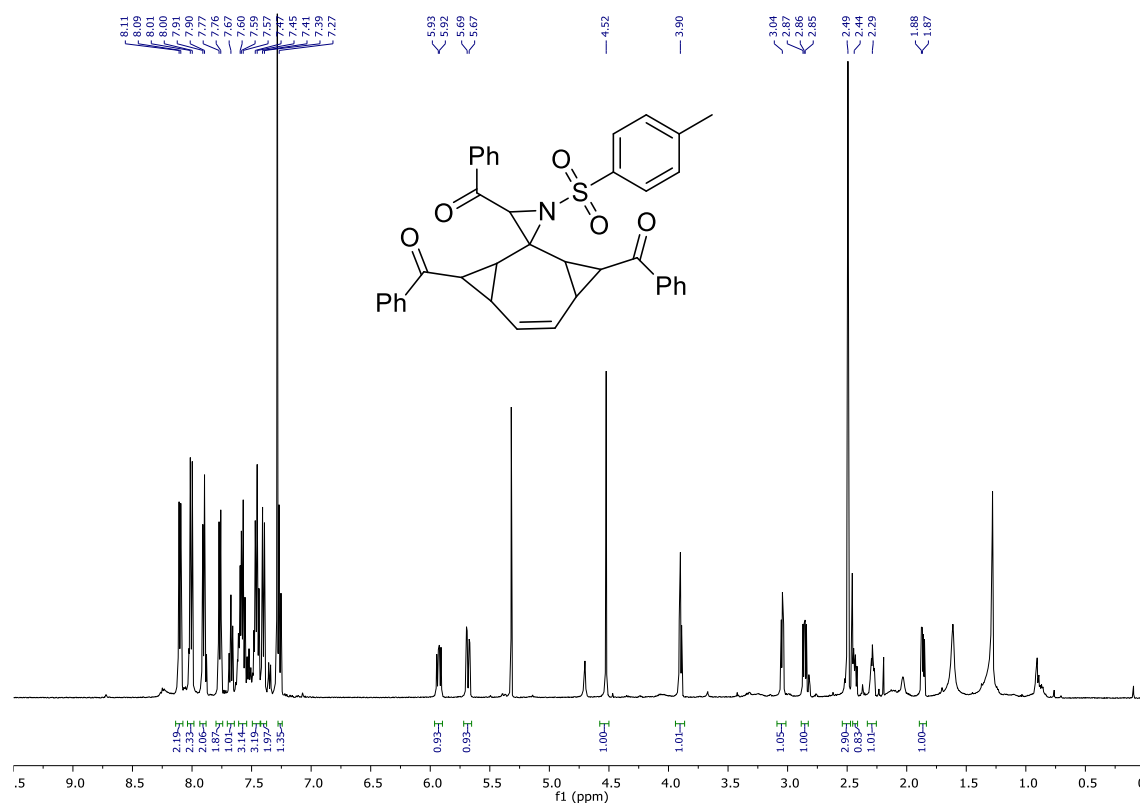


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

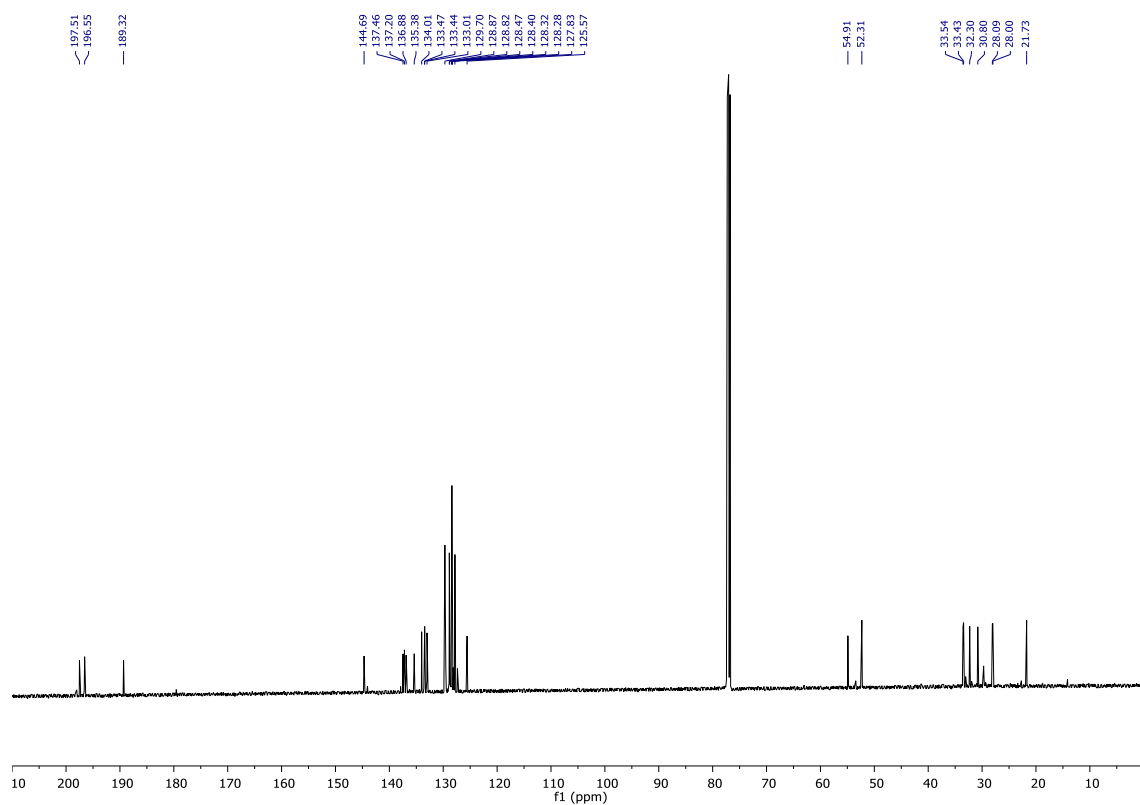


(1-Tosylspiro[aziridine-2,2'-tricyclo[6.1.0.0^{3,5}]nonan]-6'-en-3,4',9'-triyl)tris(phenylmethanone) (20aa).

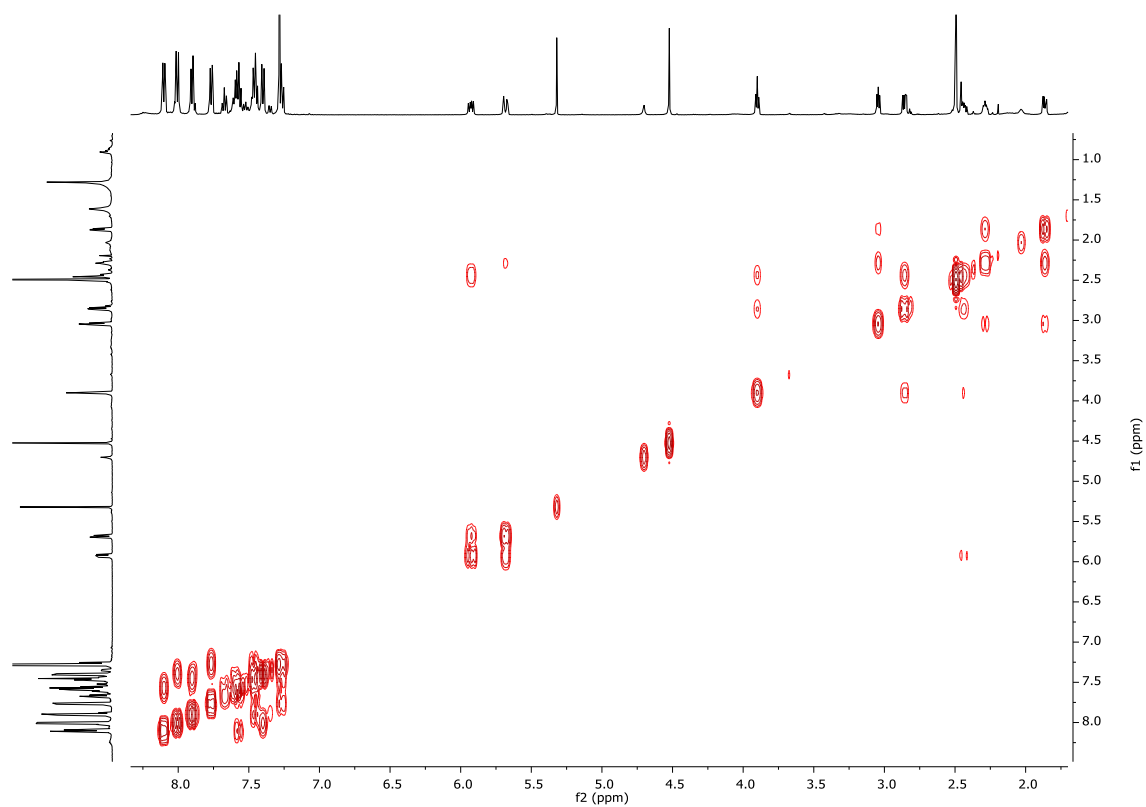
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

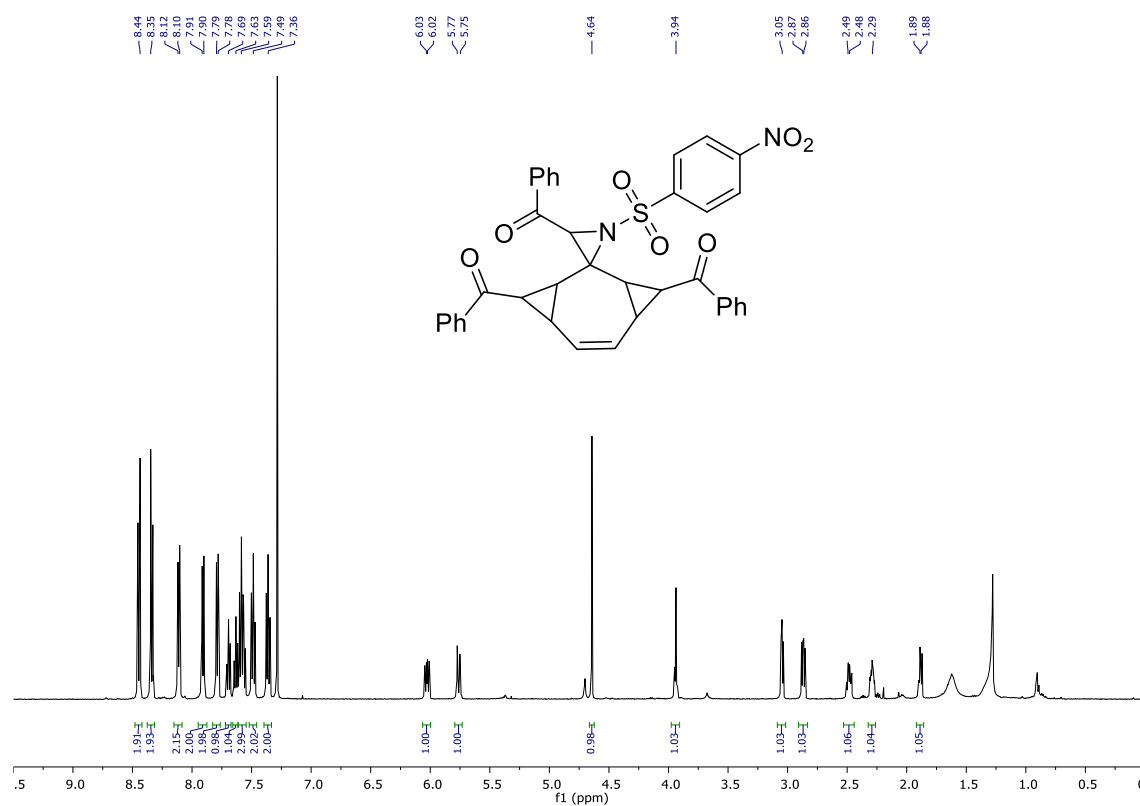


COSY

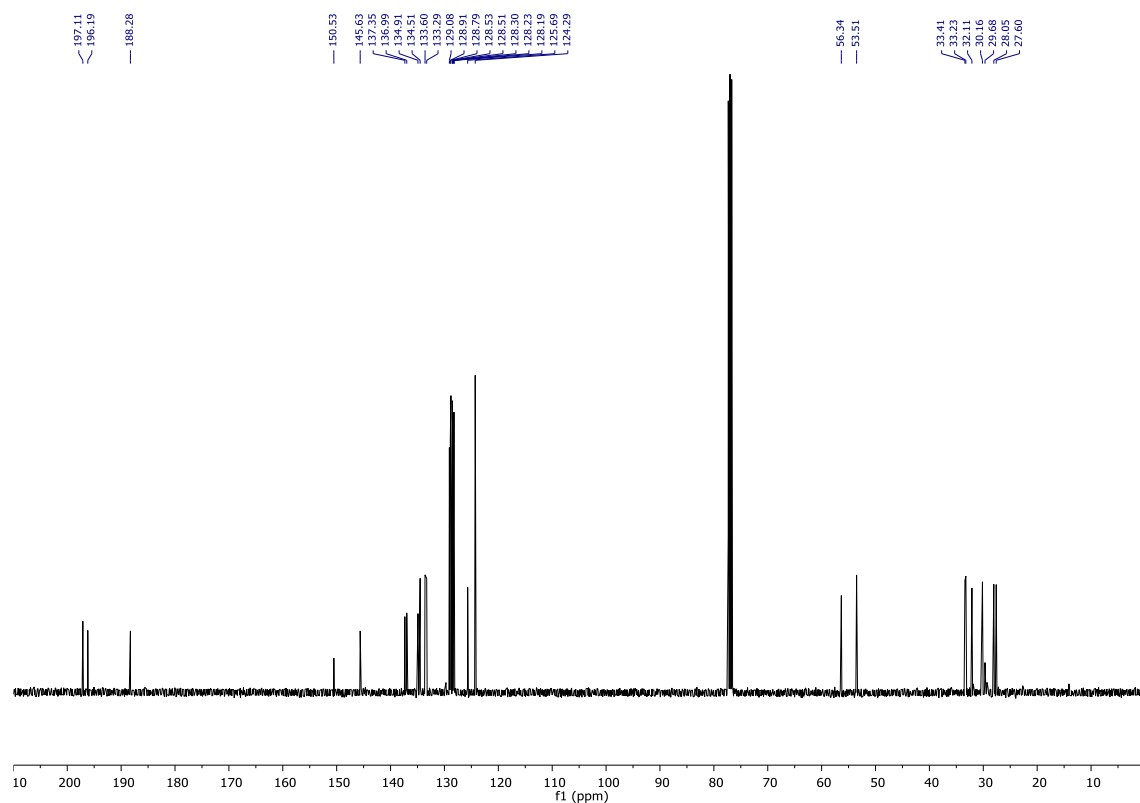


(1-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)spiro[aziridine-2,2'-tricyclo[6.1.0.0^{3,5}]nonan]-6'-en-3,4',9'-triyl)tris(phenylmethanone) (20ba).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

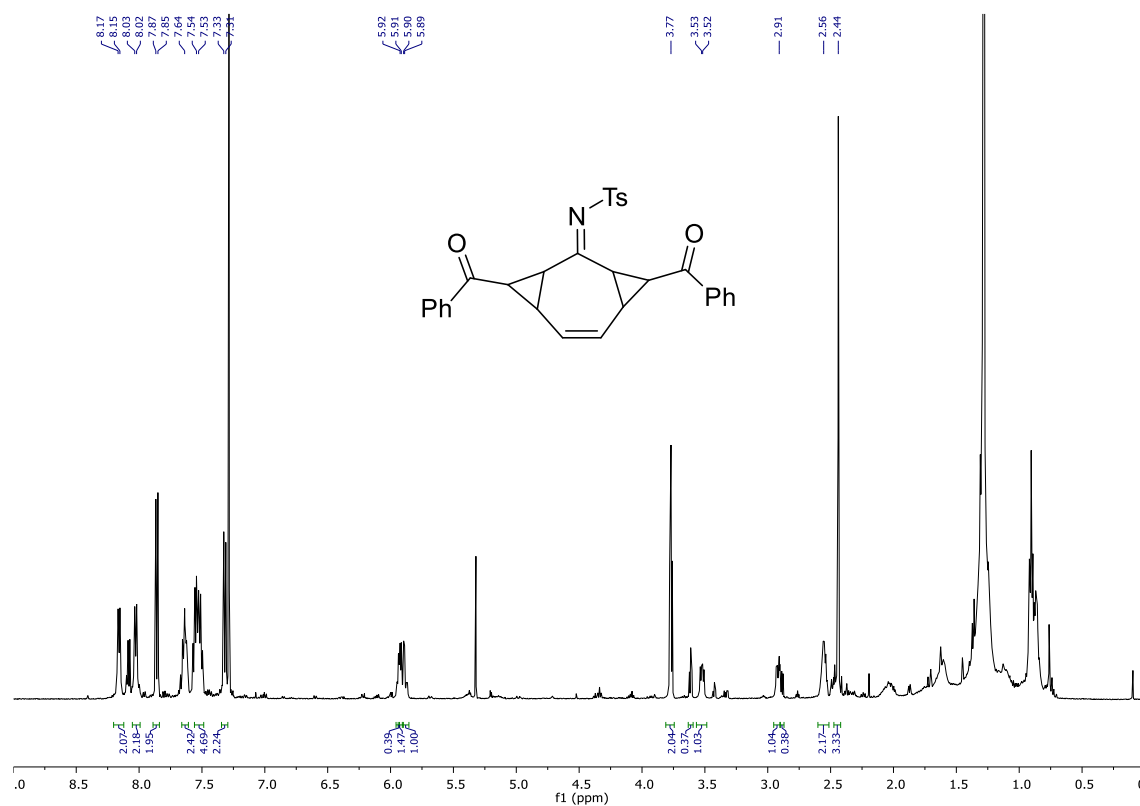


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

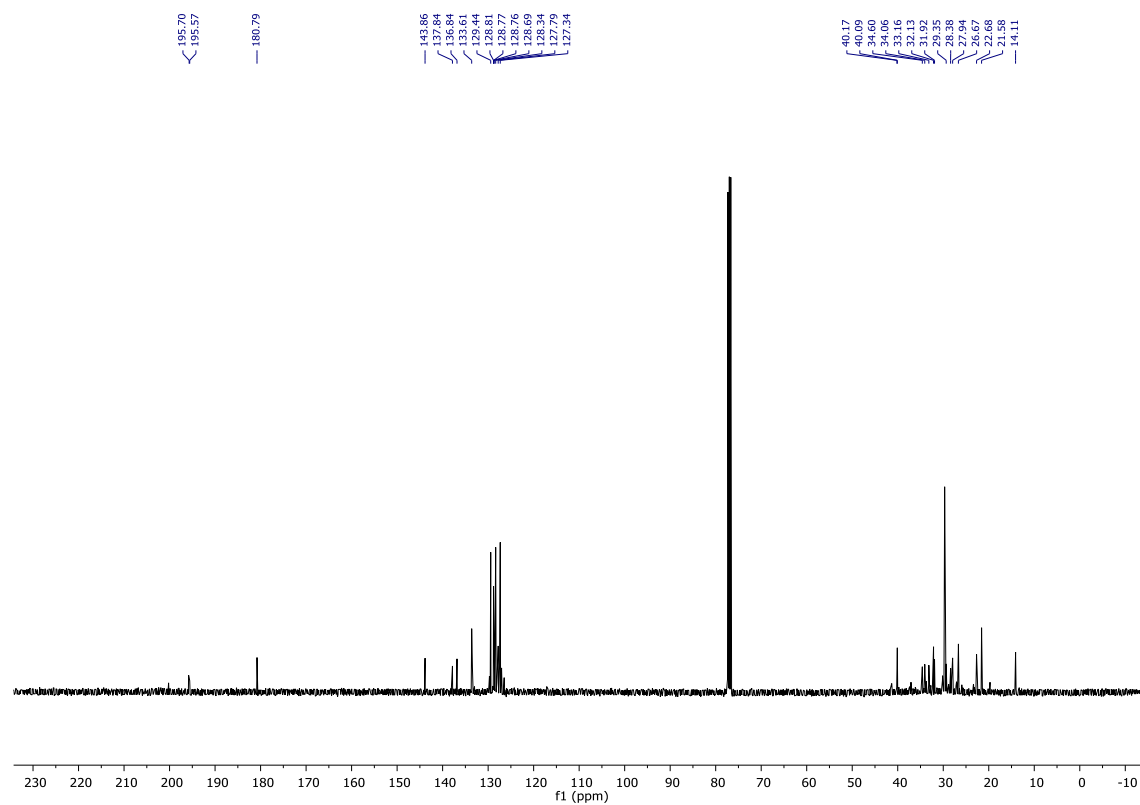


N-(4,9-Dibenzoyltricyclo[6.1.0.0^{3,5}]non-6-en-2-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (21aa).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

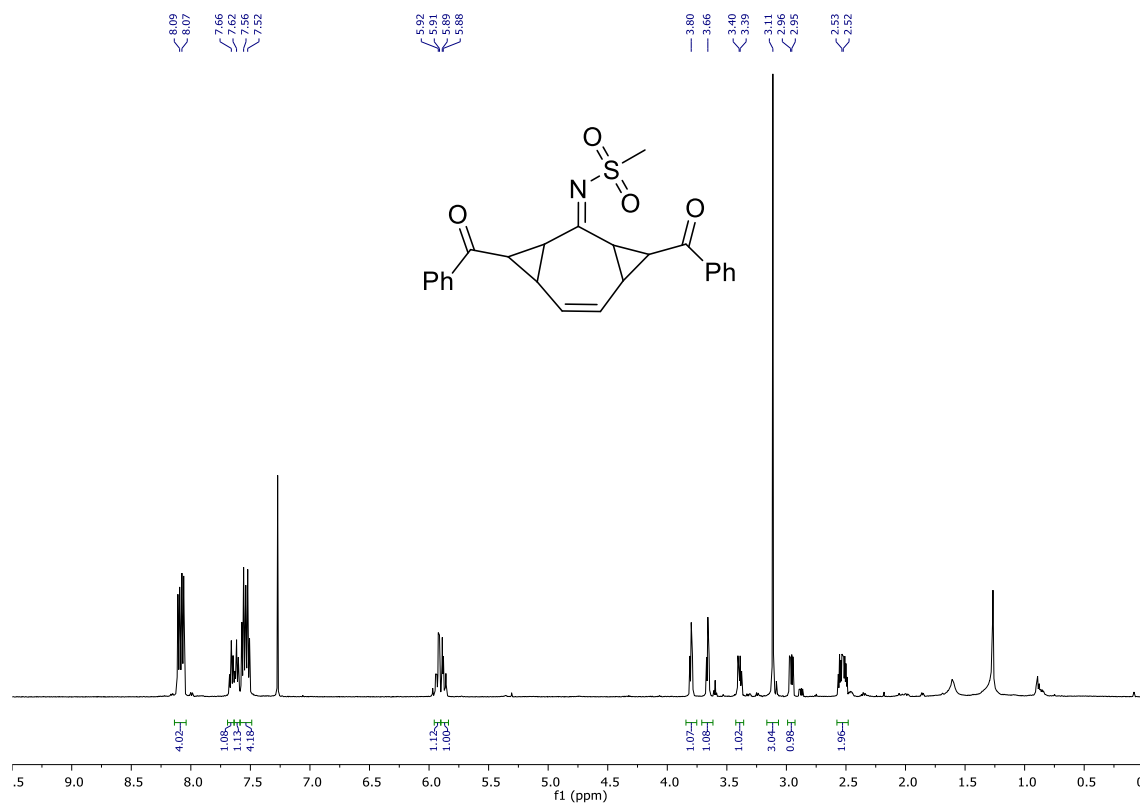


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

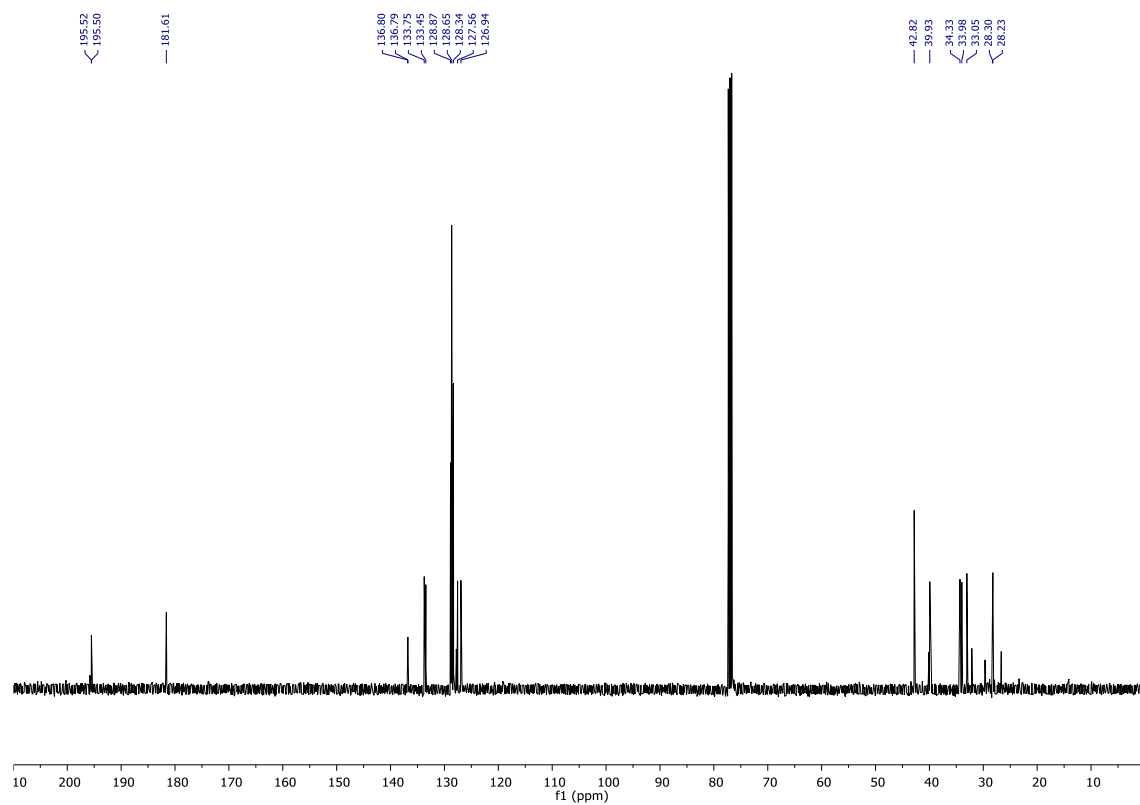


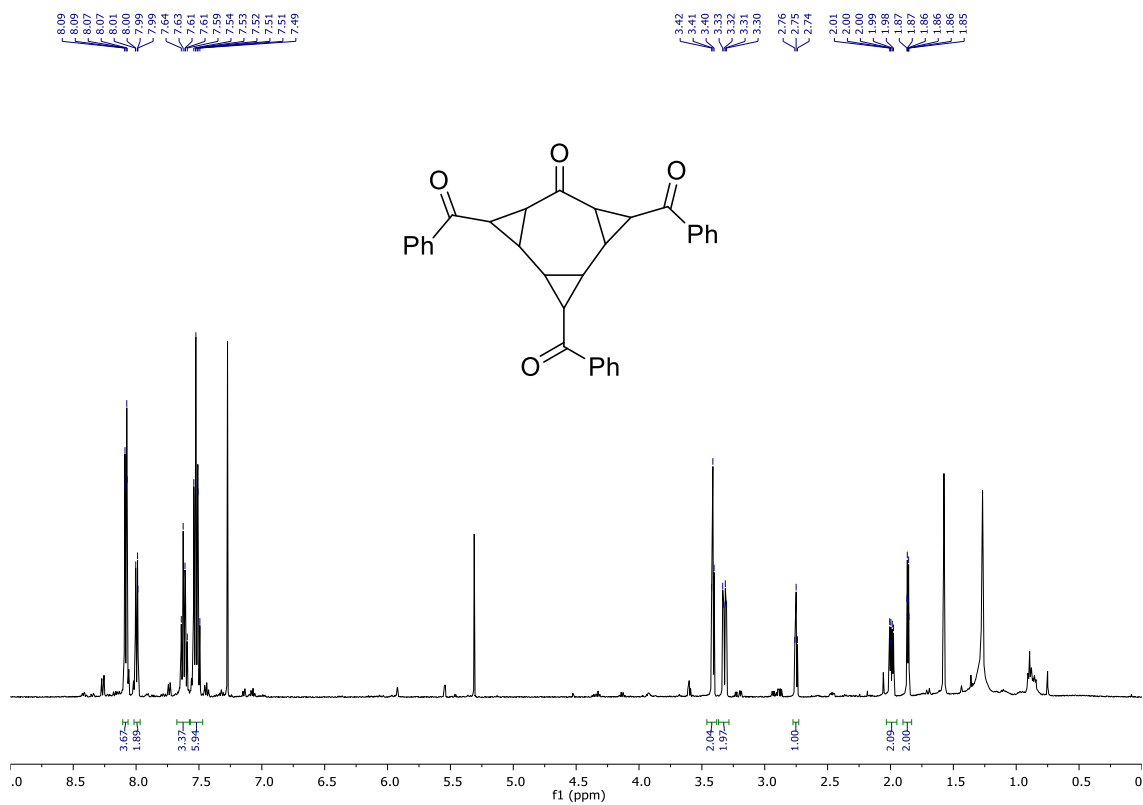
N-(4,9-Dibenzoyltricyclo[6.1.0.0^{3,5}]non-6-en-2-ylidene)methanesulfonamide (21ca).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

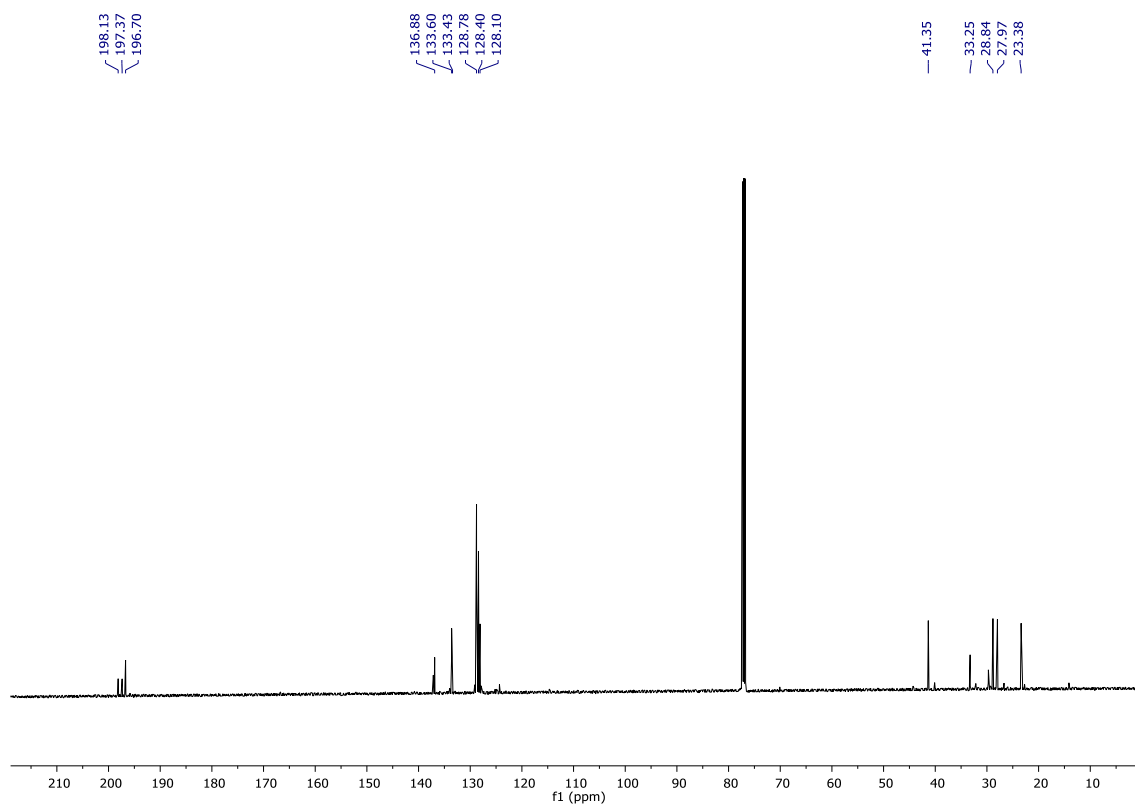


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

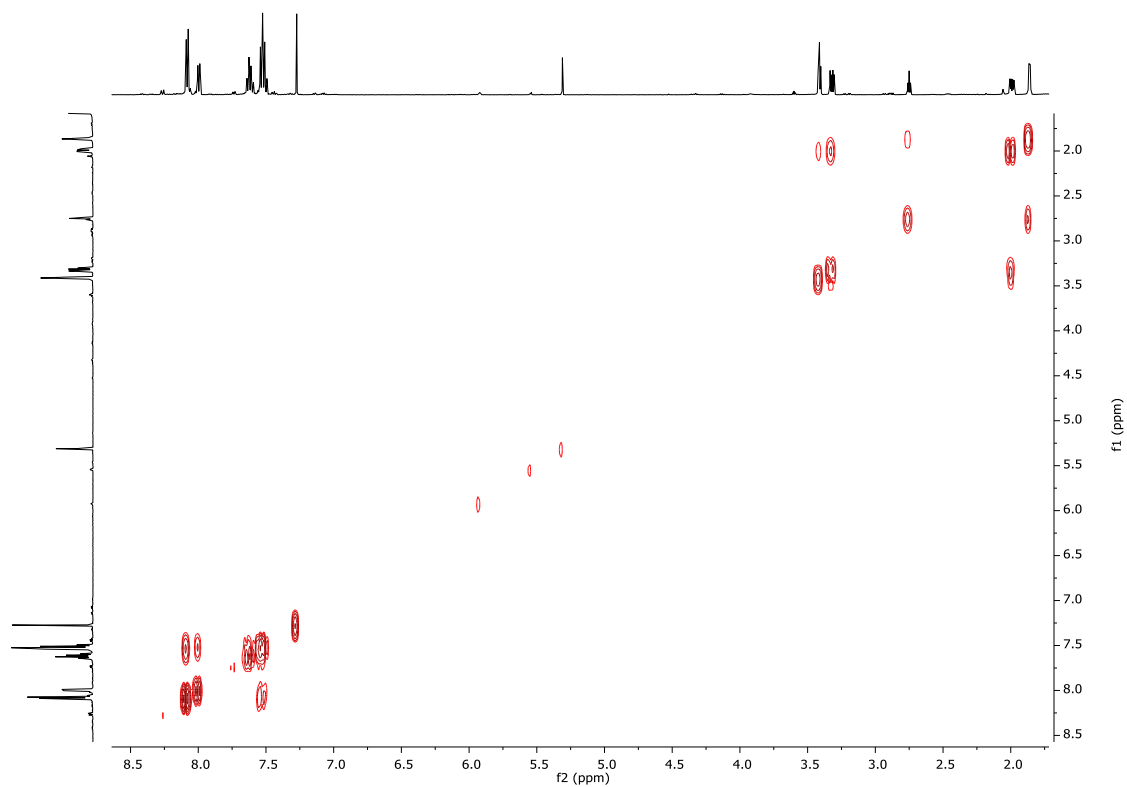


¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)

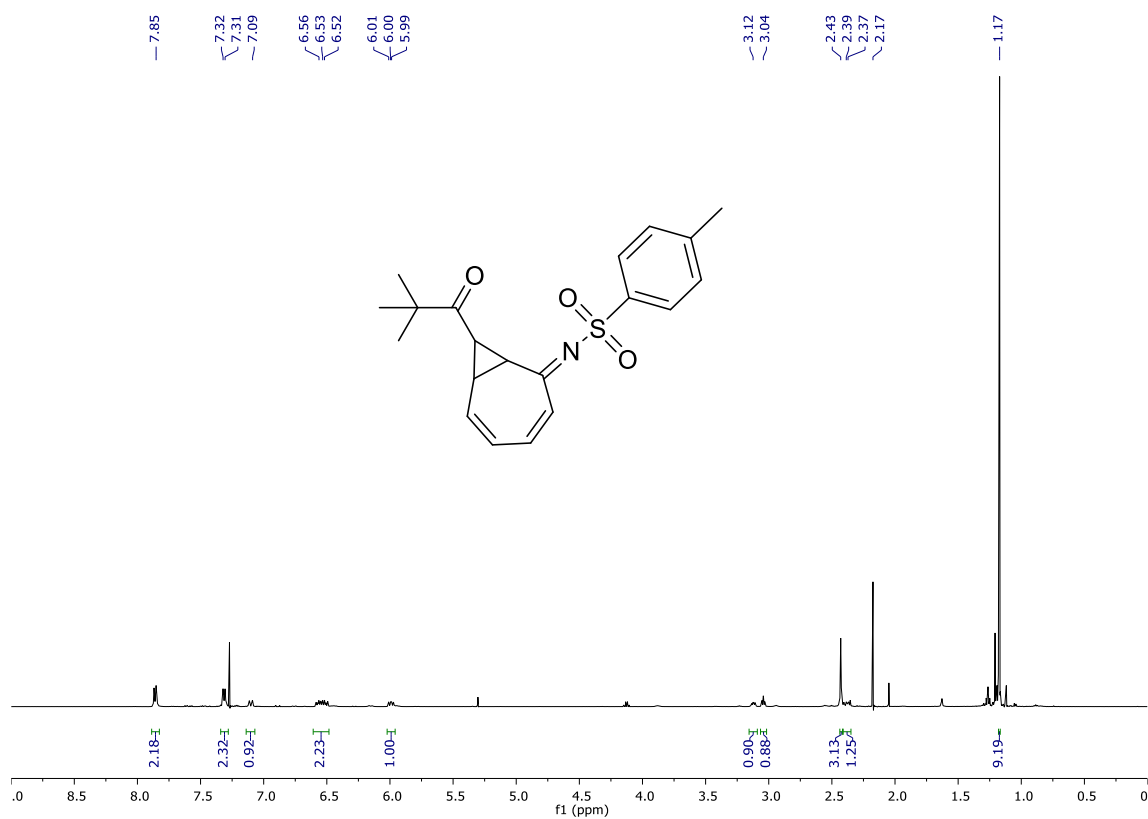


COSY

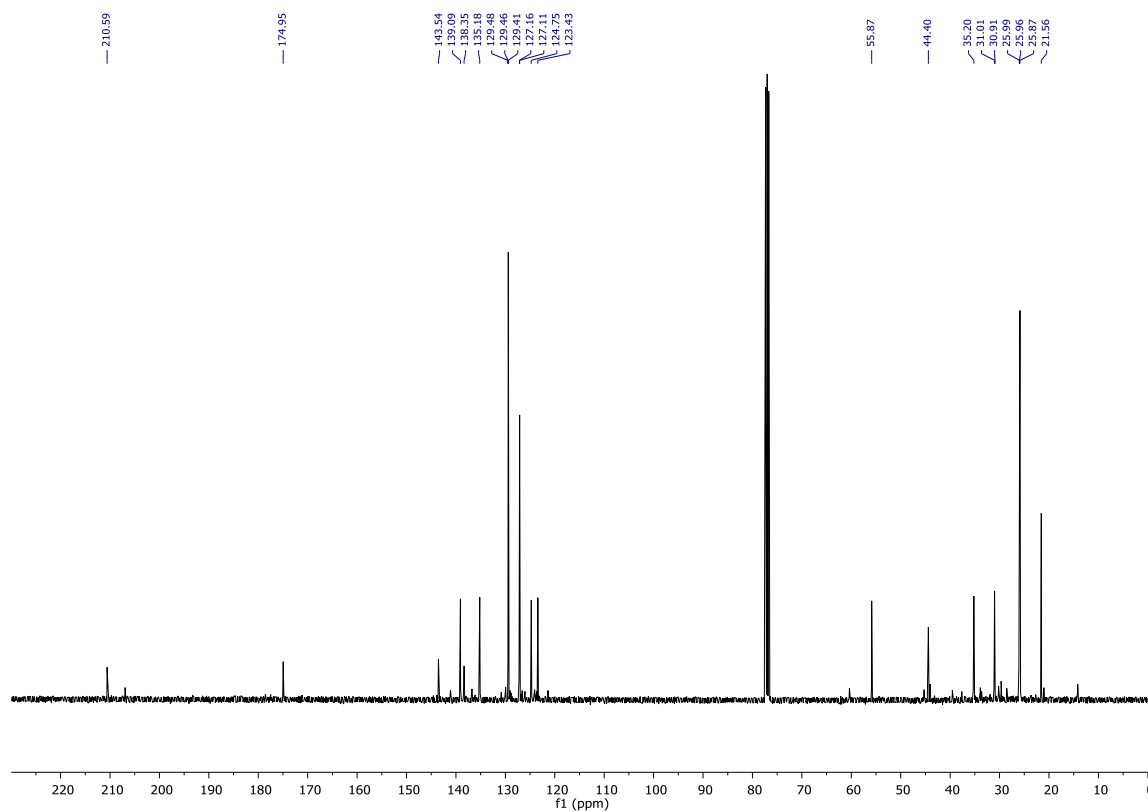


(*E*)-4-Methyl-N-(8-pivaloylbicyclo[5.1.0]octa-3,5-dien-2-ylidene)benzenesulfonamide (24ad).

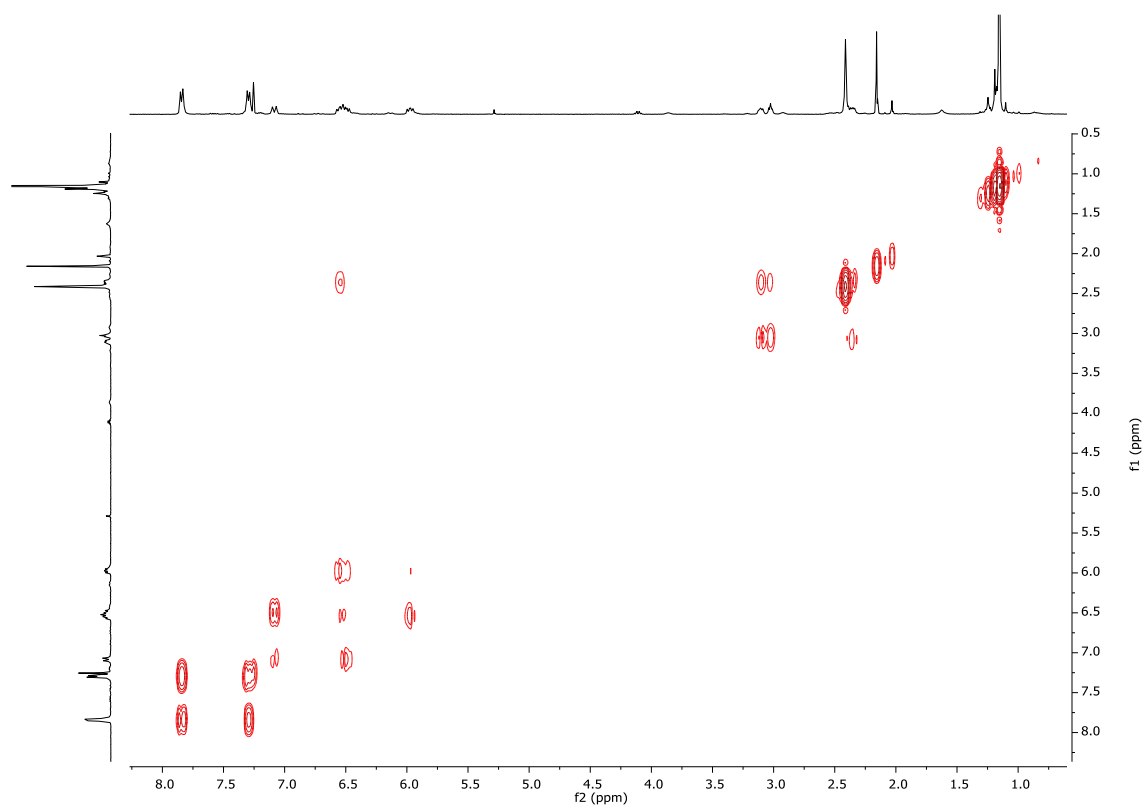
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)

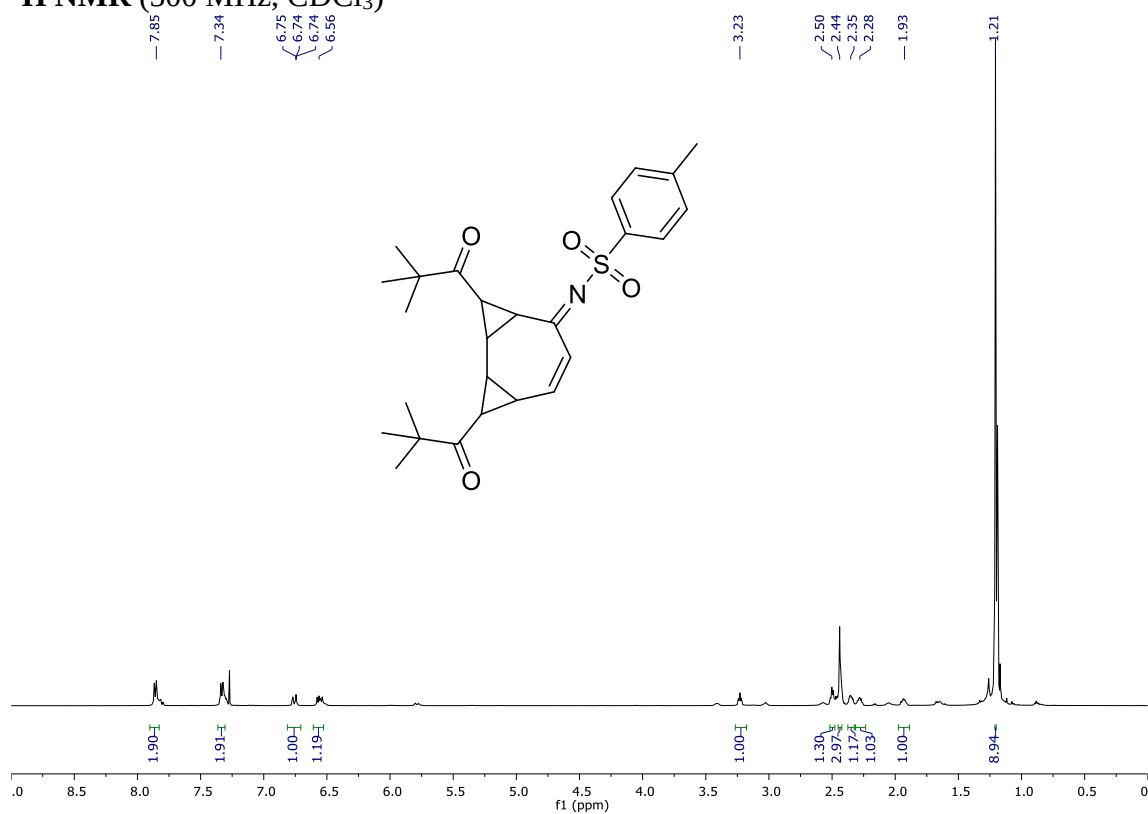


COSY

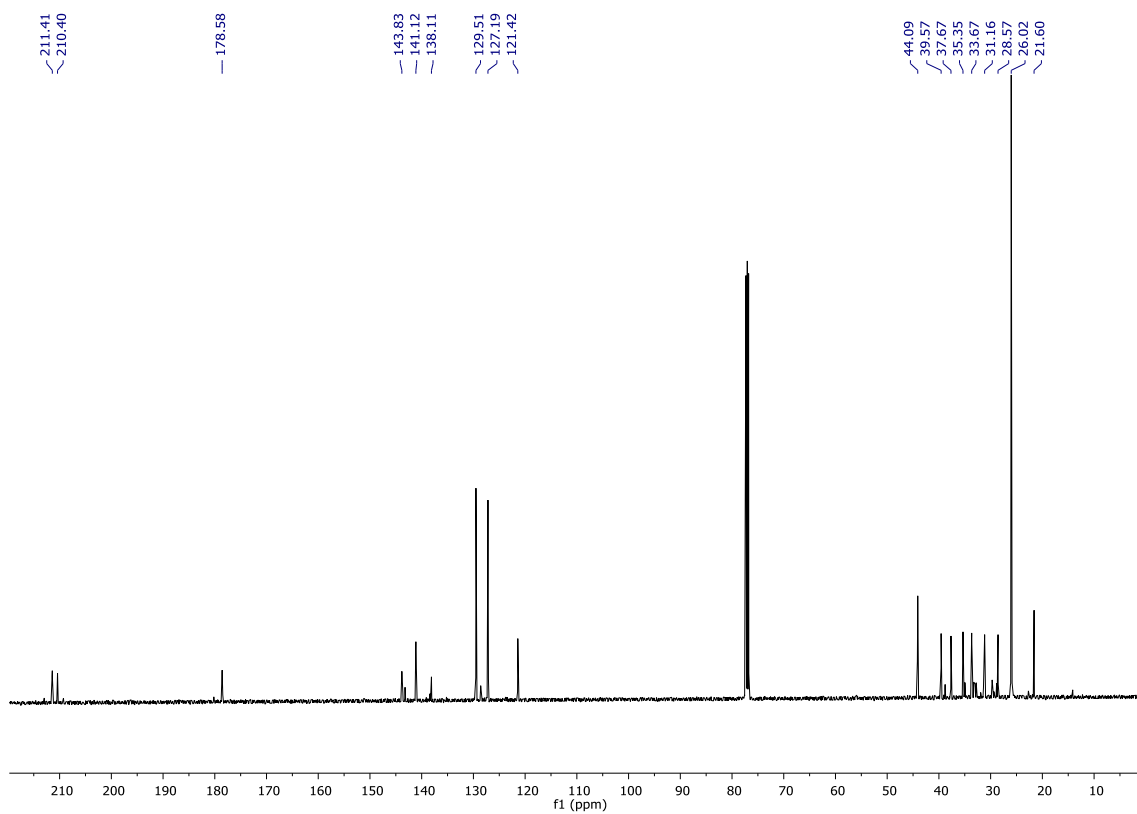


N-(3,9-Dipivaloyltricyclo[6.1.0.0^{2,4}]non-6-en-5-ylidene)-4-methylbenzenesulfonamide (25ad).

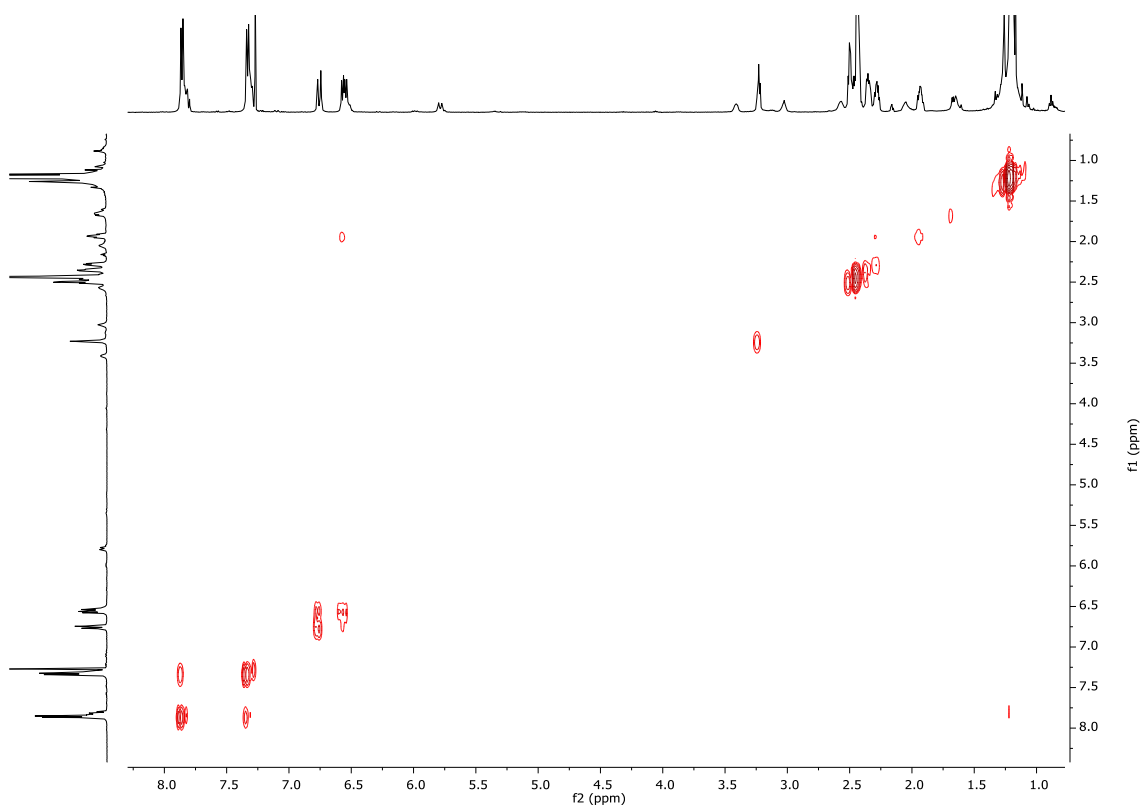
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)

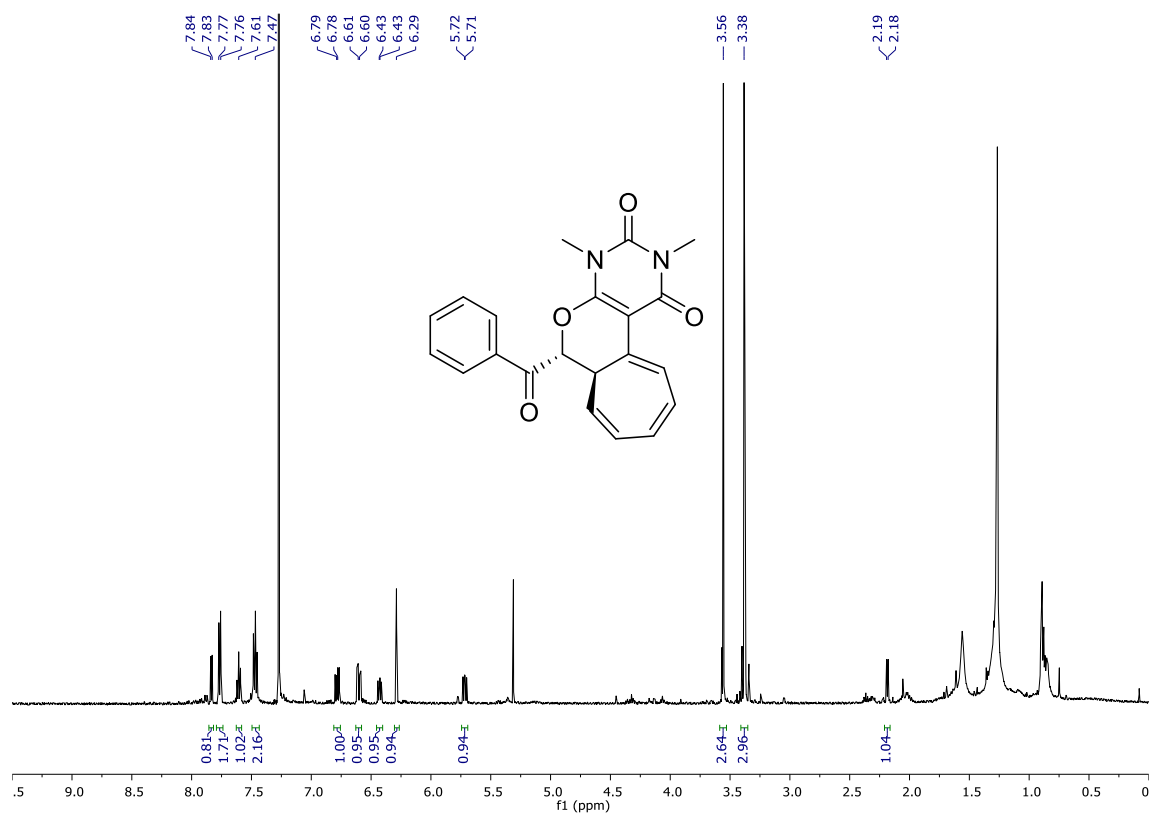


COSY

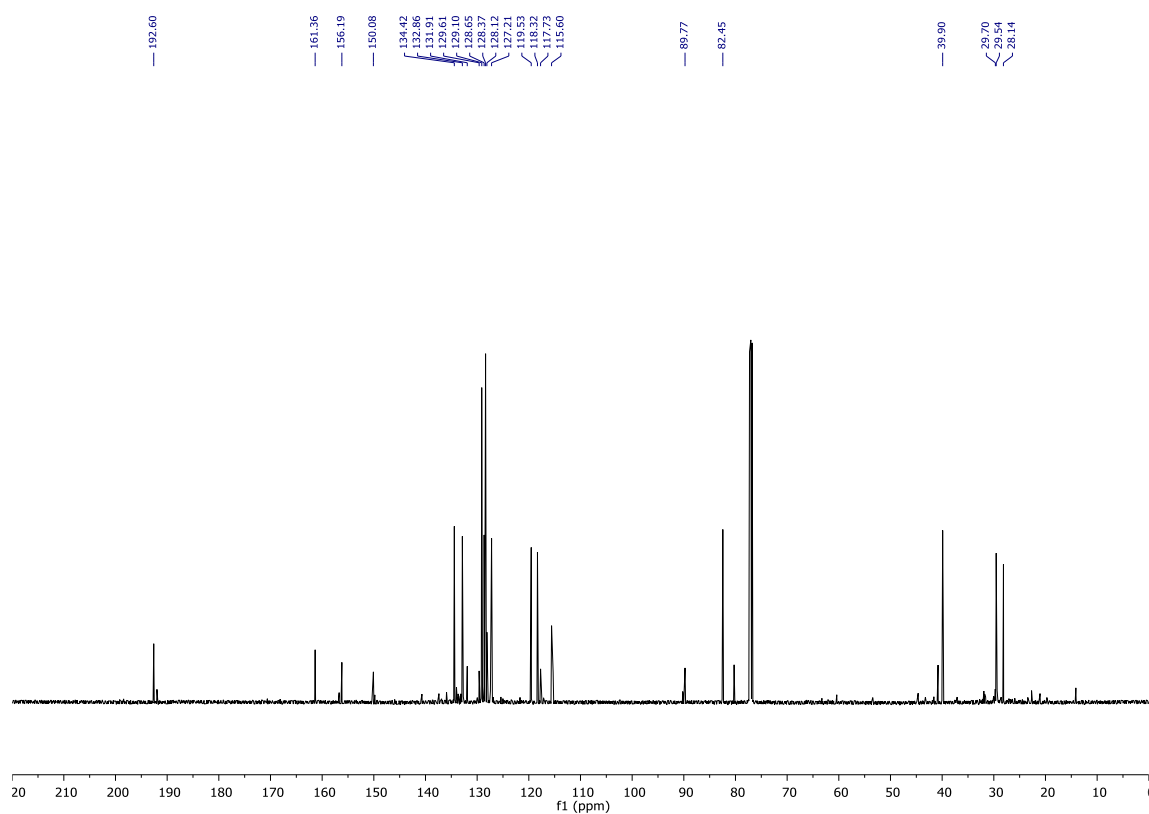


(6*R,6*aR**)-6-Benzoyl-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (28a).**

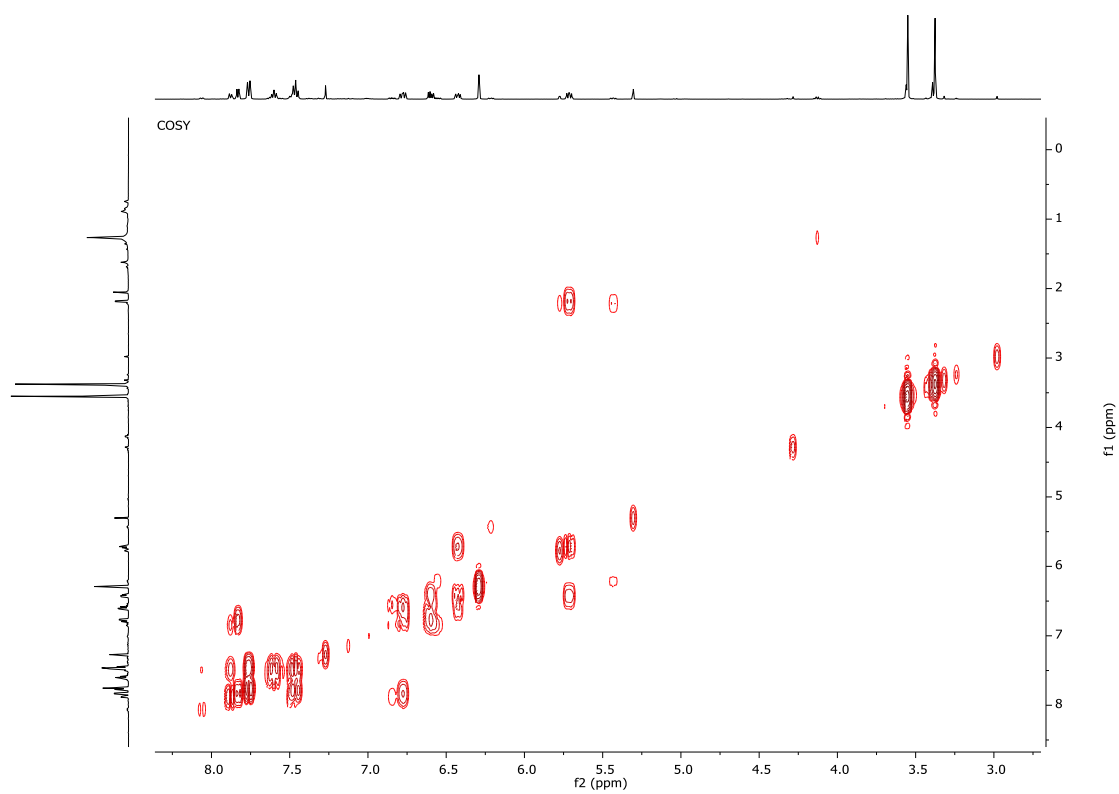
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)



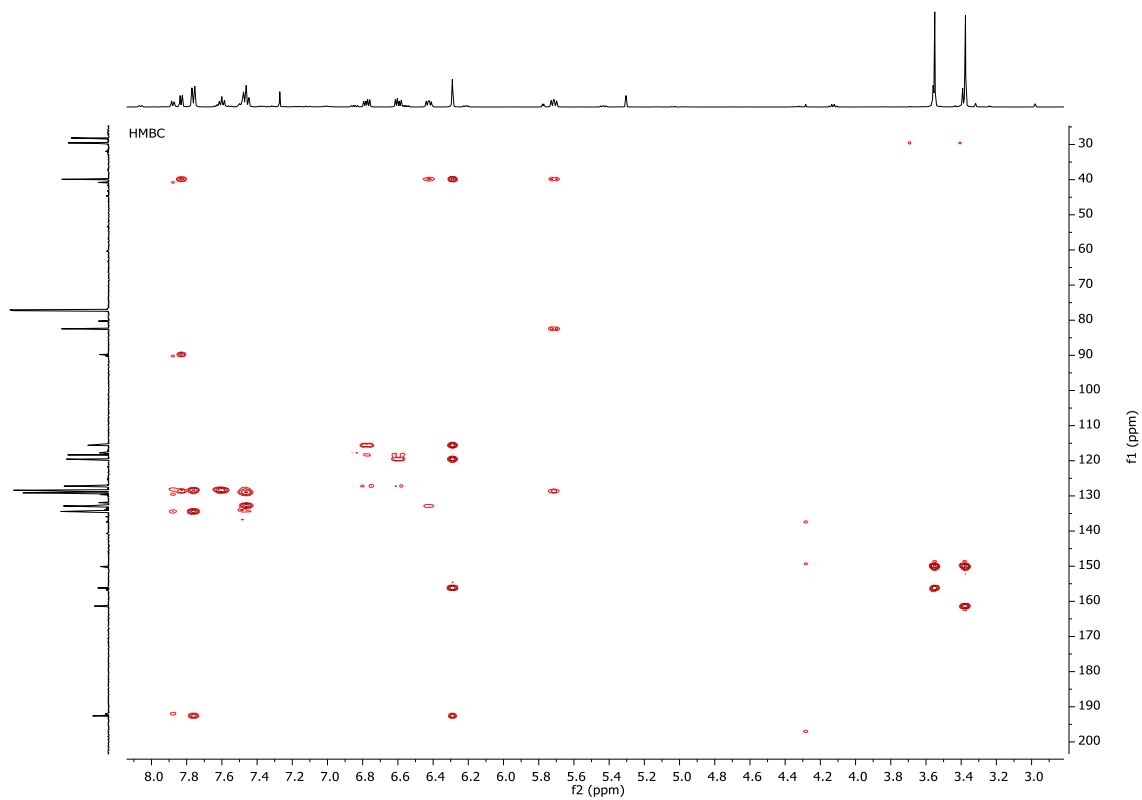
¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)



COSY

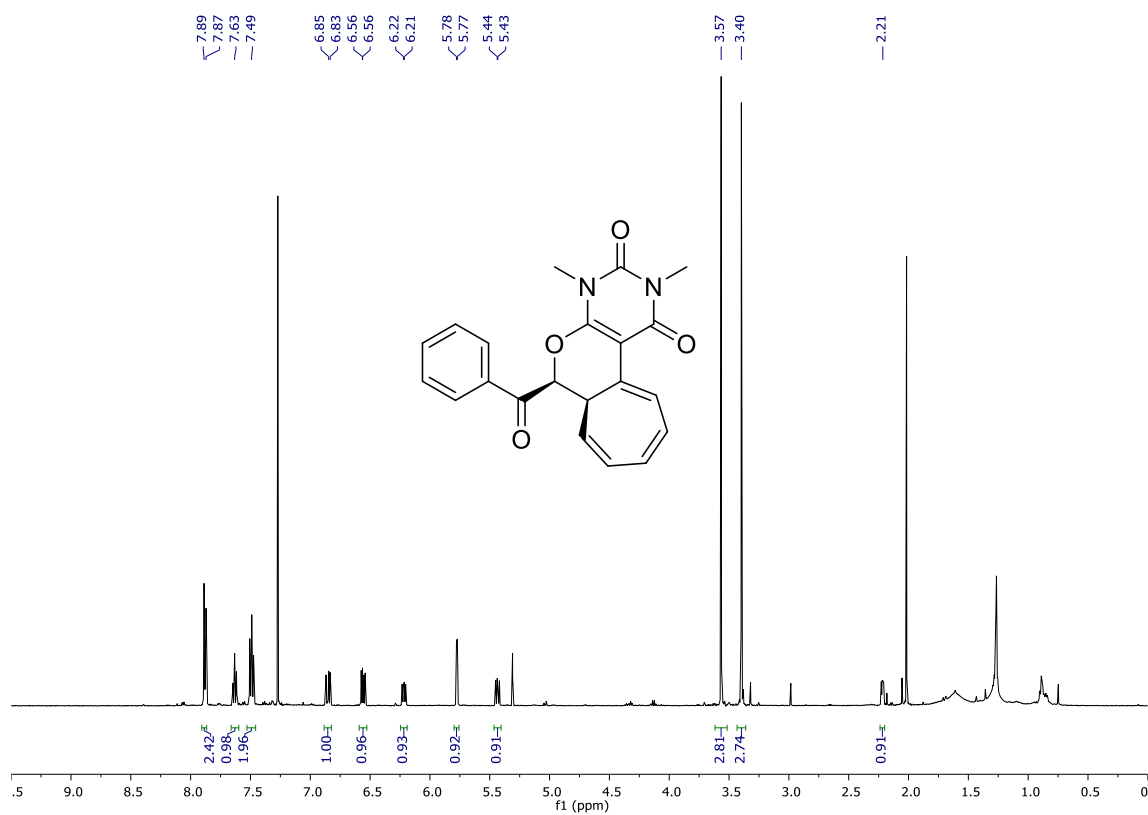


HMBC

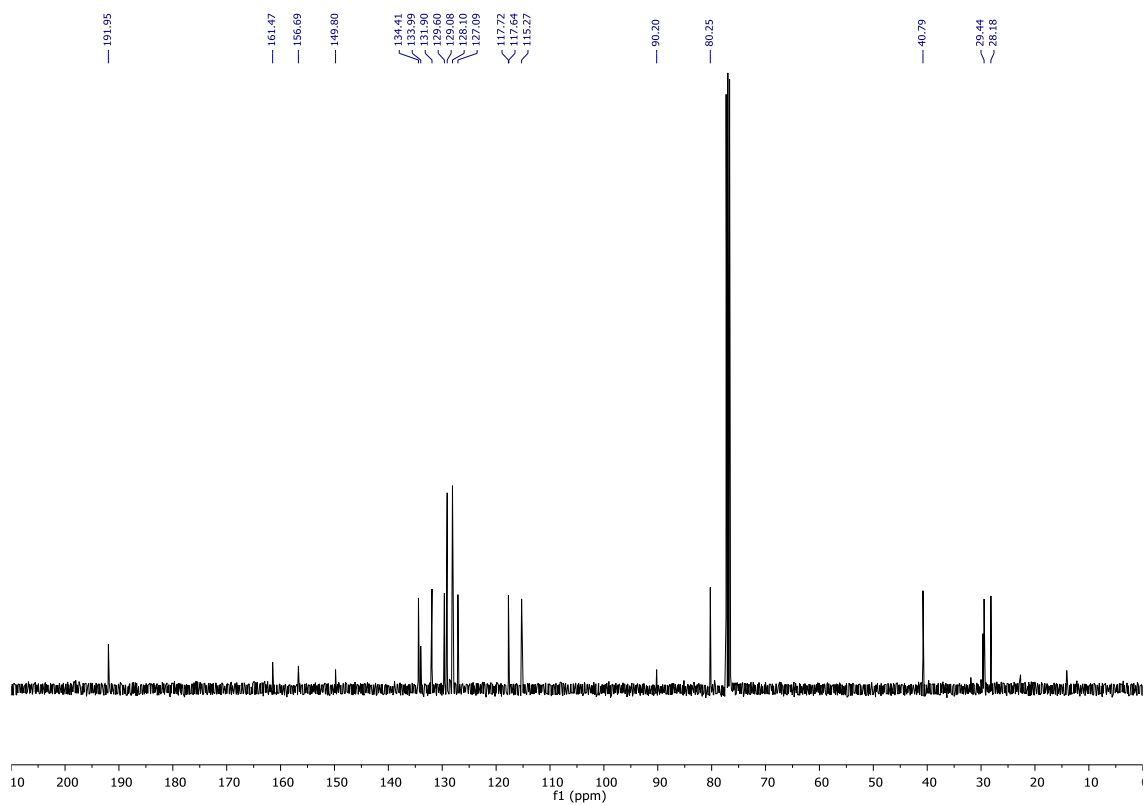


(6*S,6*aR**)-6-Benzoyl-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-d]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (*epi*-28a).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

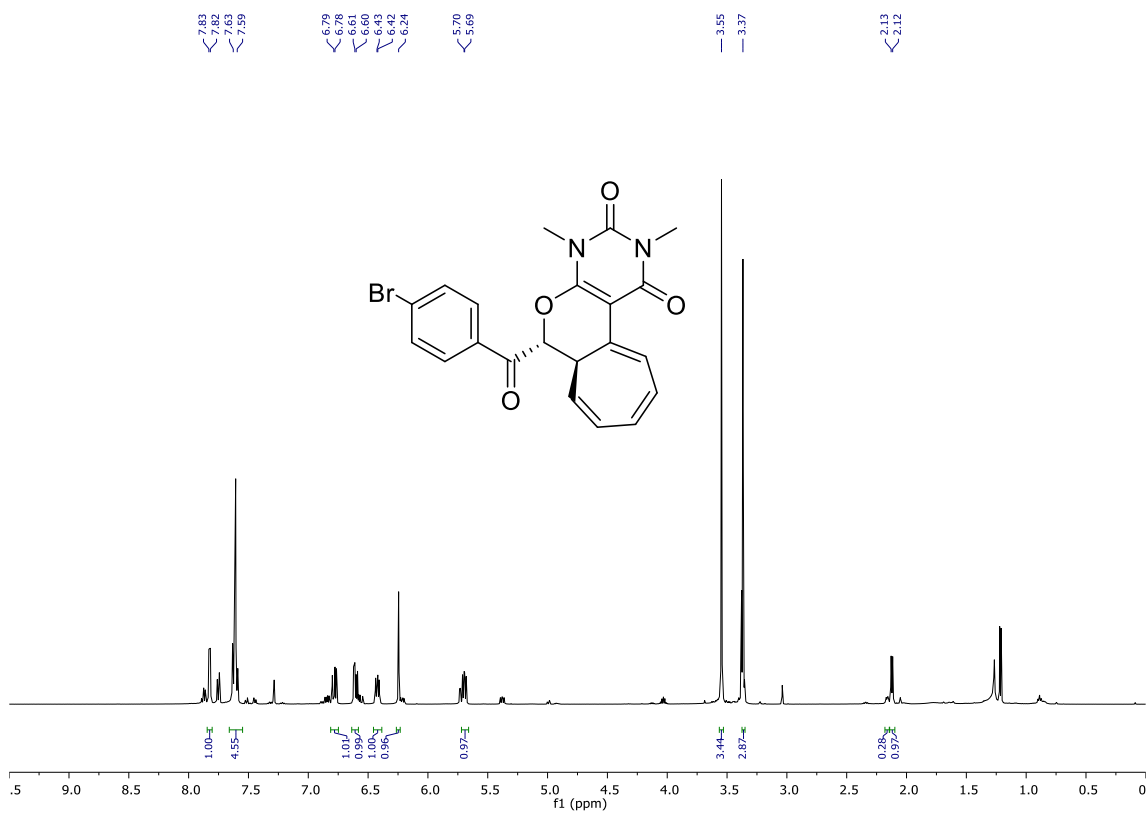


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

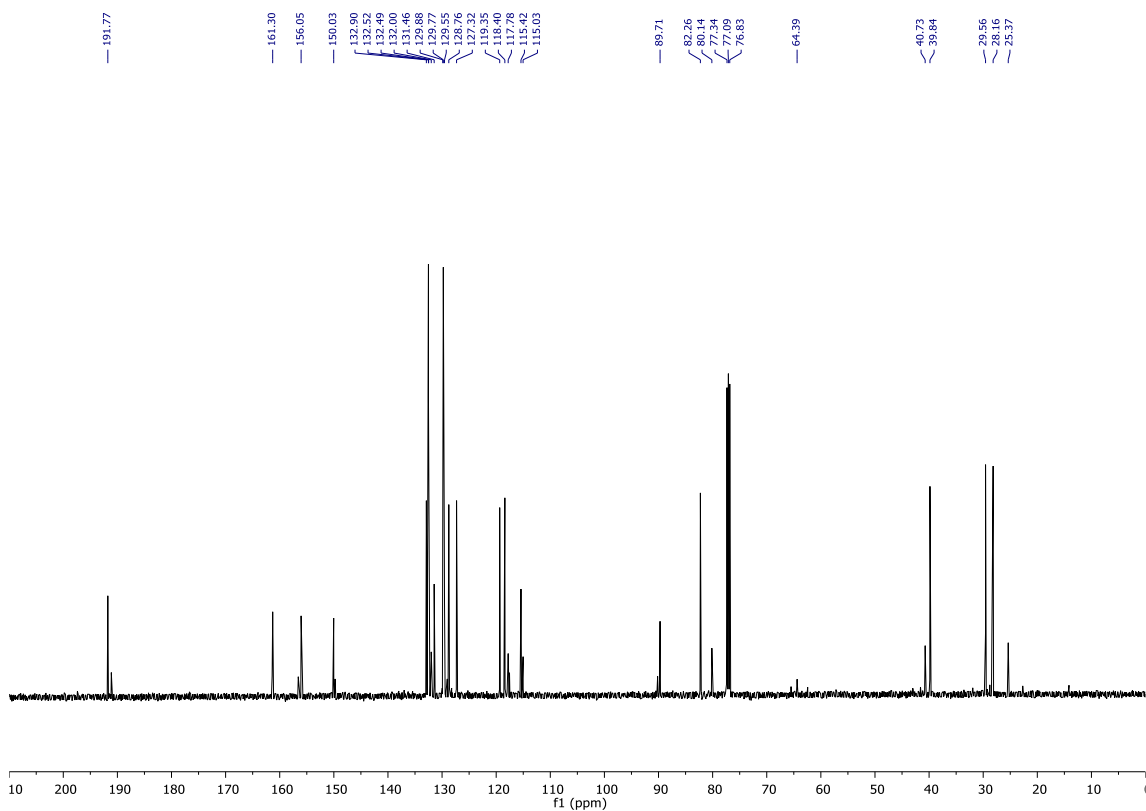


(6*R,6*aR**)-6-(4-Bromobenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano [2,3-*d*]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (28b).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

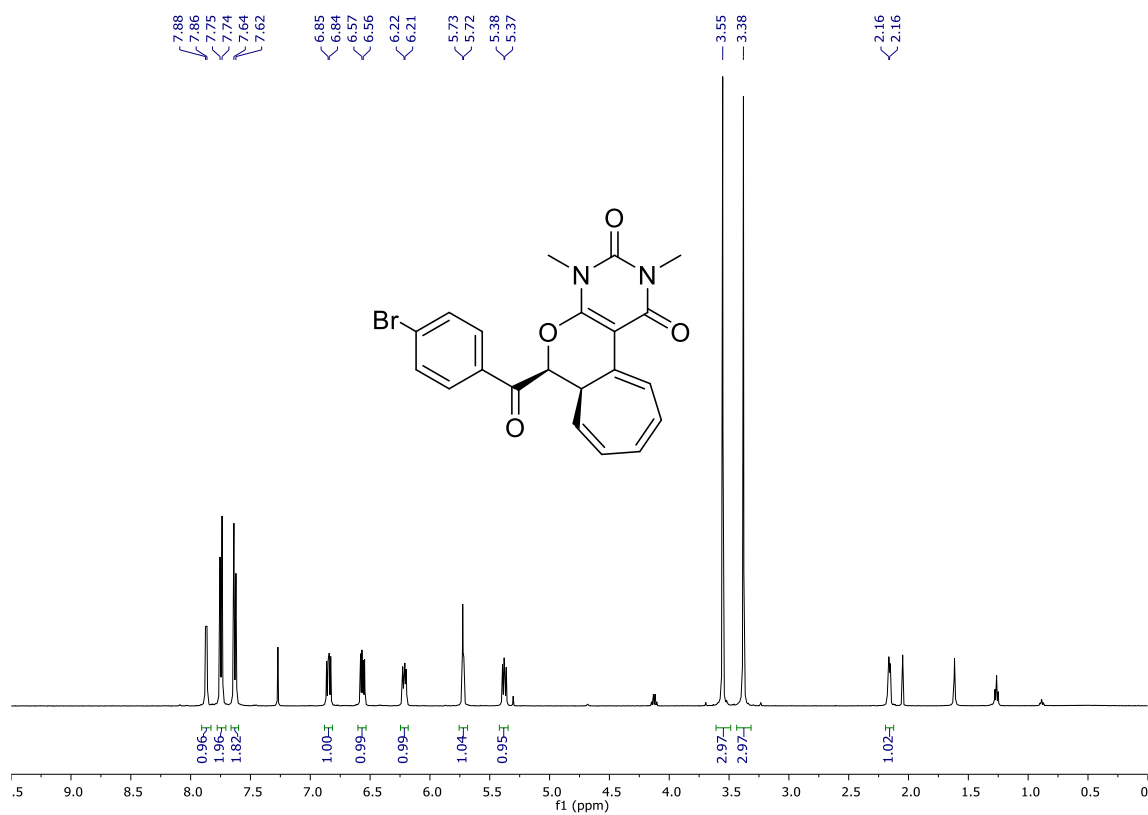


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)

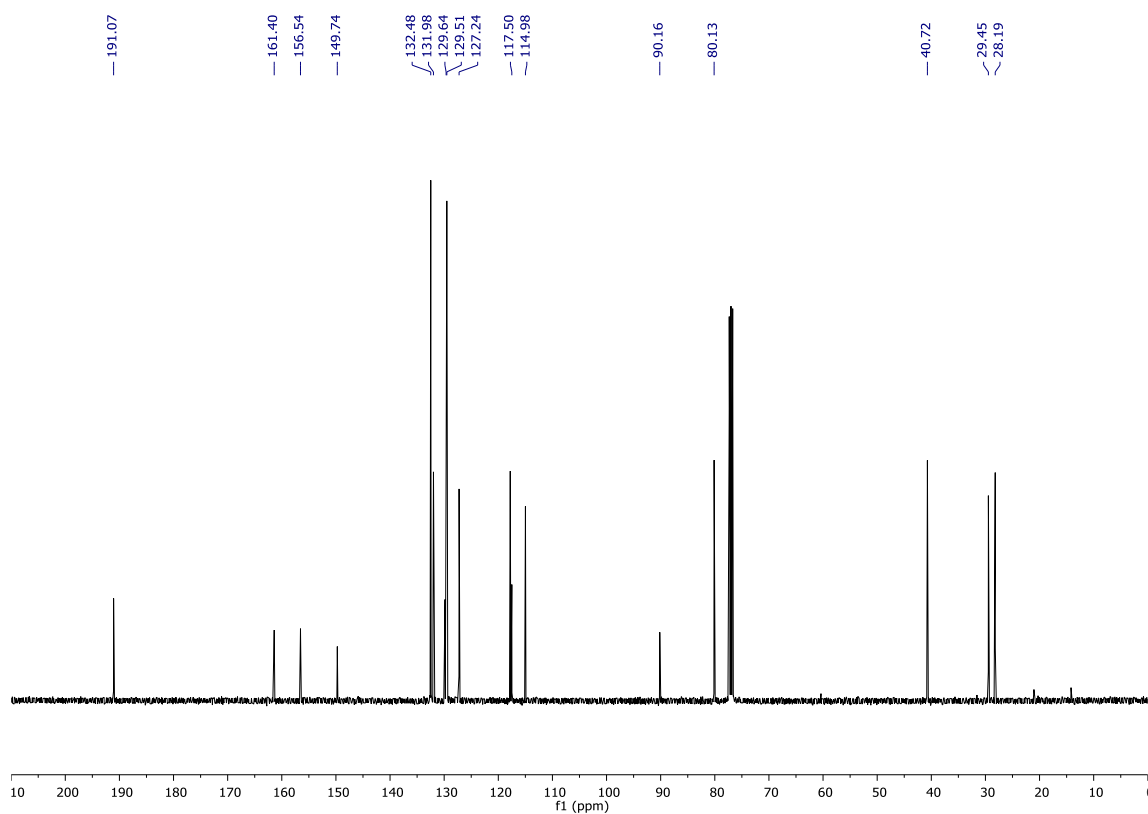


(6*S,6*aR**)-6-(4-Bromobenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano [2,3-*d*]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (*epi*-28b).**

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

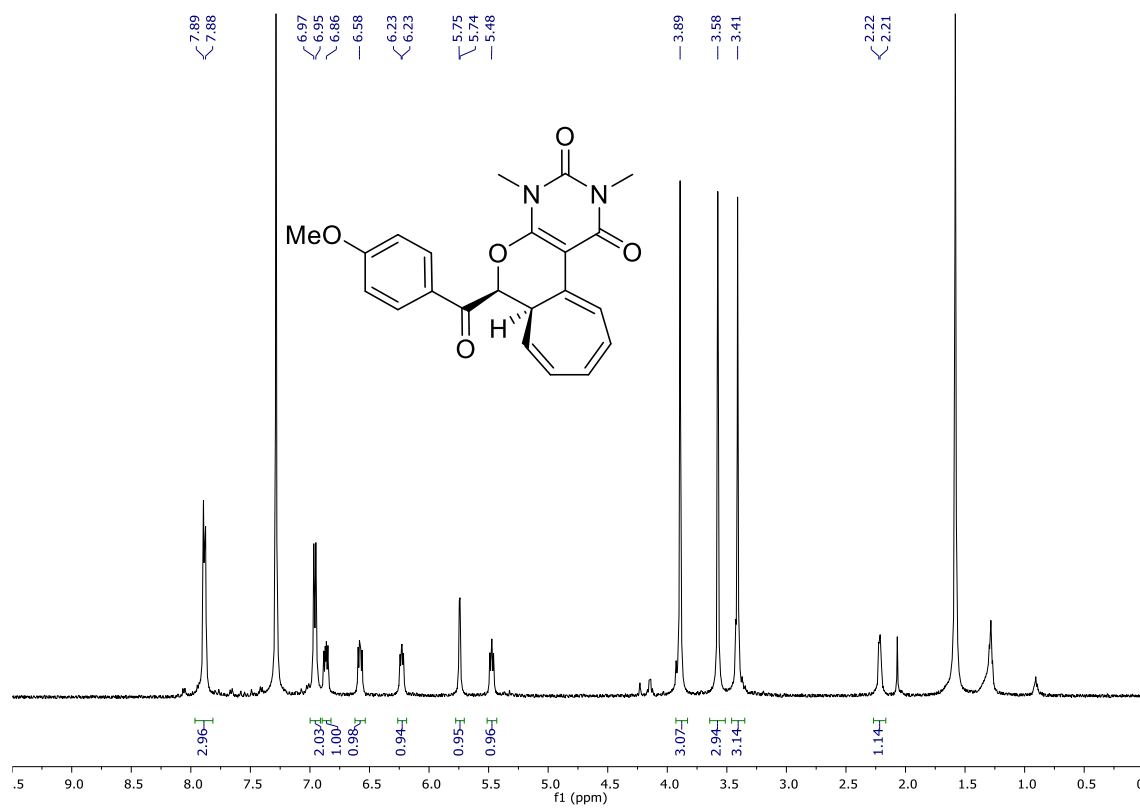


¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃)



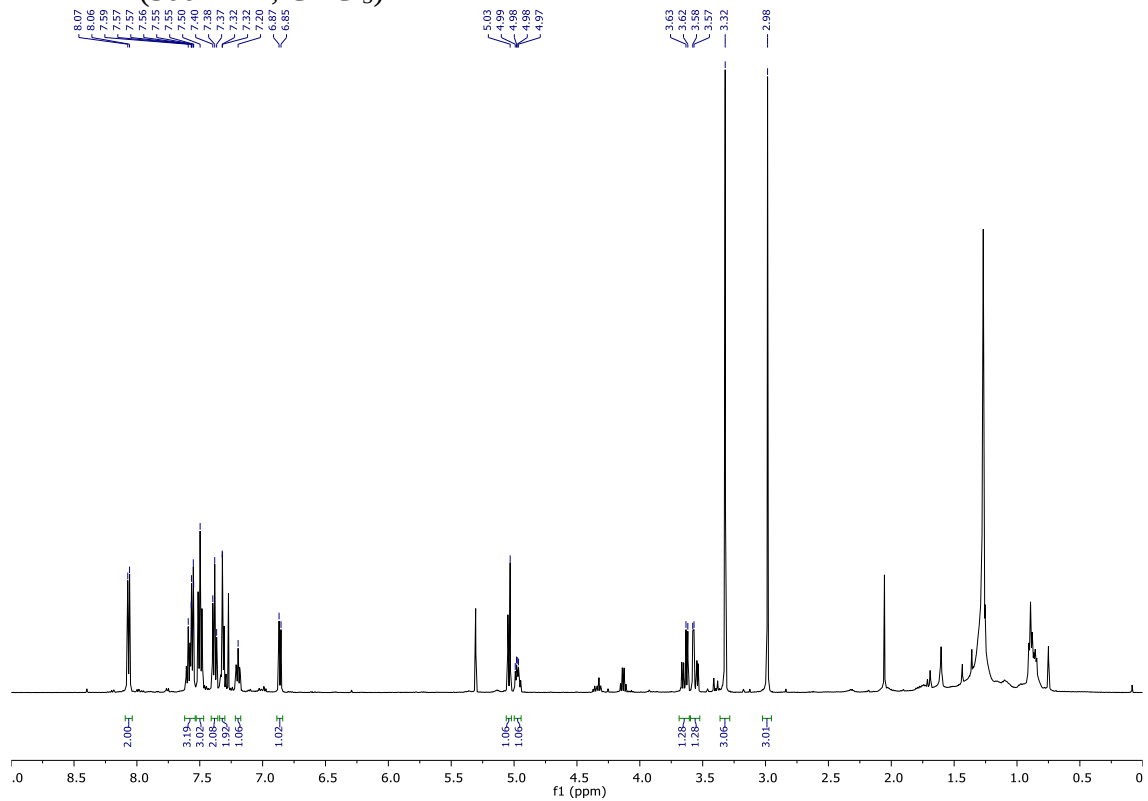
6-(4-Methoxybenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-d]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (28f).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃)

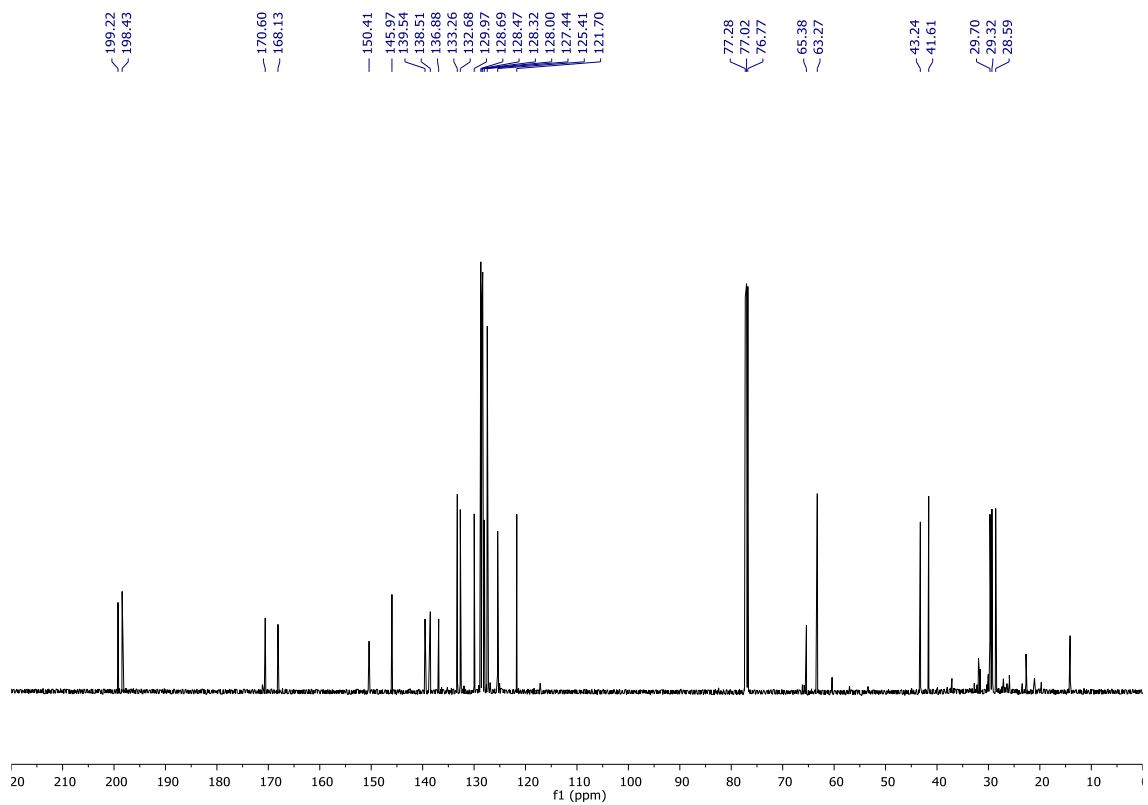


Compound 29a

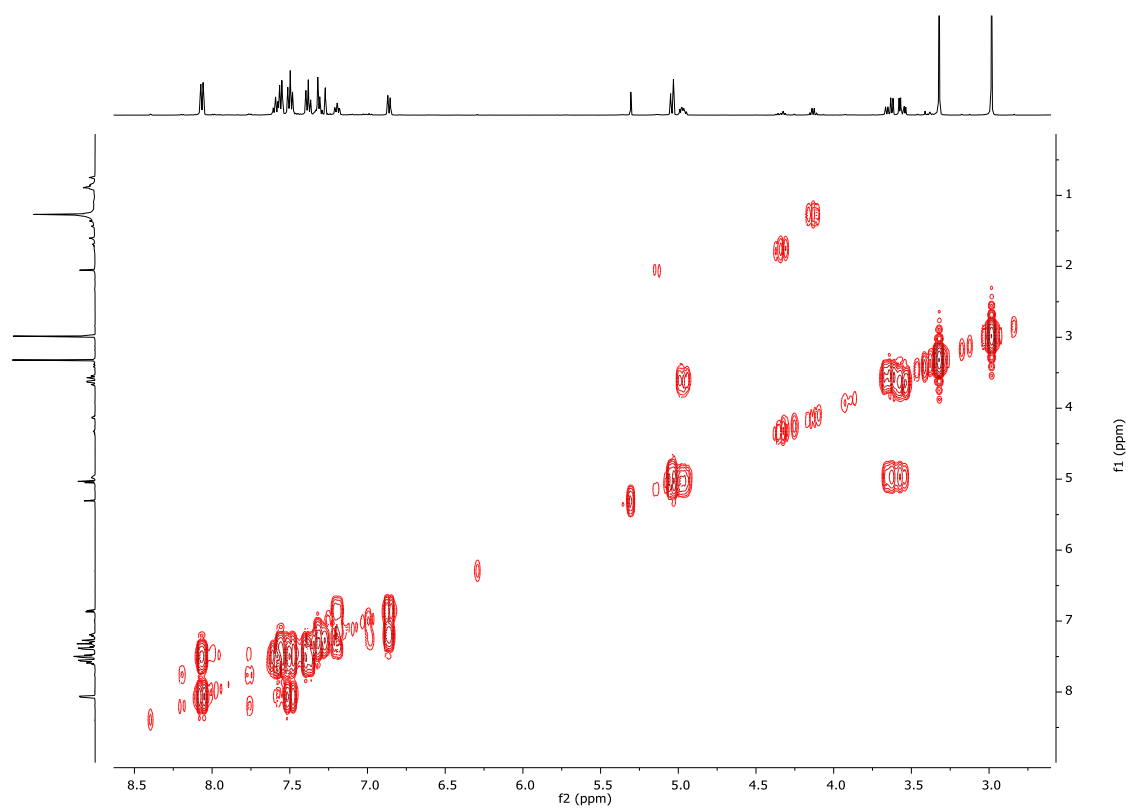
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3)



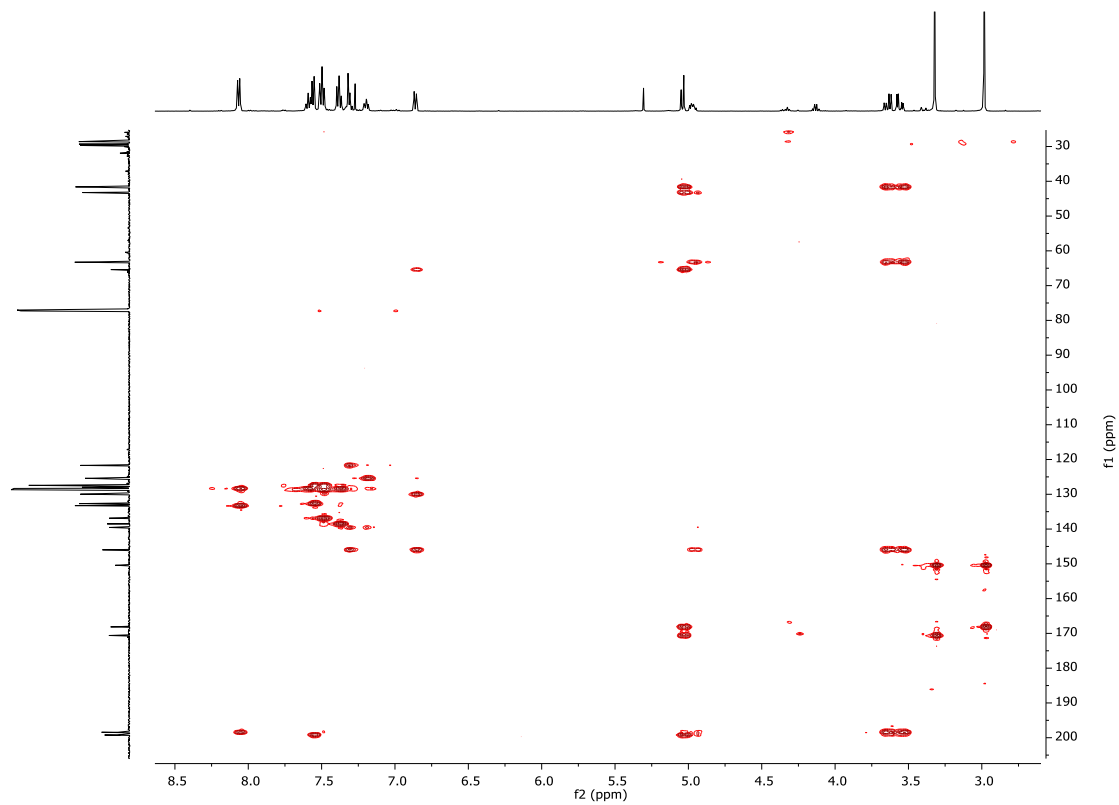
^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3)



COSY



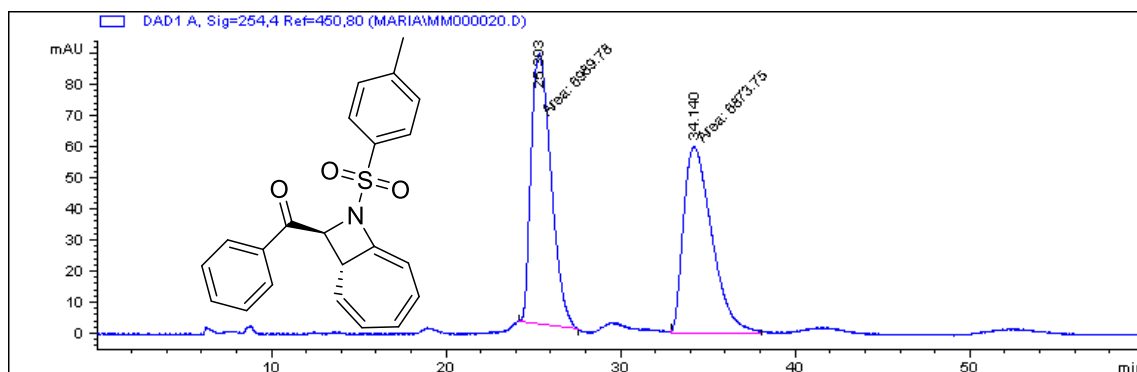
HMBC



HPLC profiles

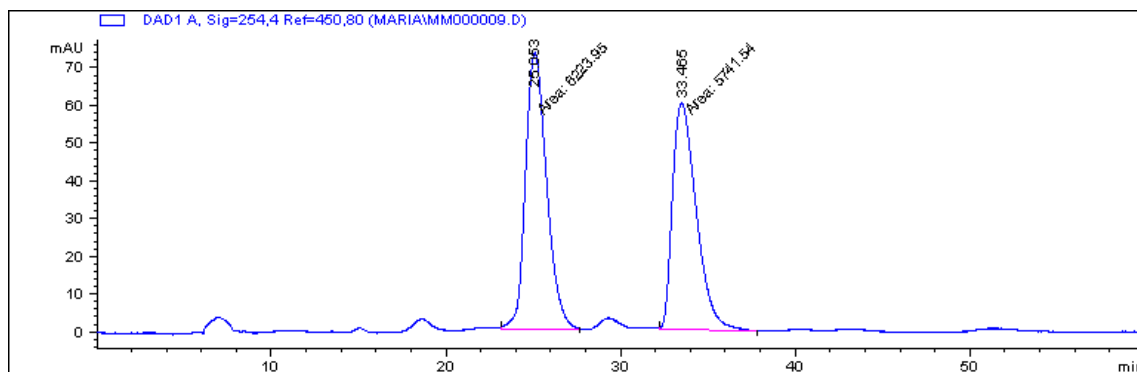
Phenyl((1S*,9R*)-8-tosyl-8-azabicyclo[5.2.0]nona-2,4,6-trien-9-yl)methanone (19aa).

Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	25.303	6989.8	87.1	50.418	0.659
2	34.140	6873.7	60.4	49.582	0.534

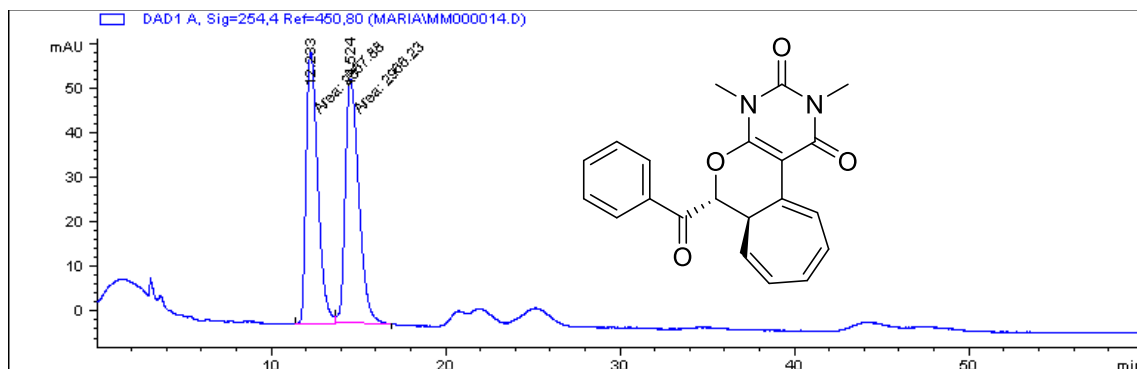
HPLC profile for compound 19aa. Table 6, Entry 8, er 52:48.



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	25.053	6224	73.4	52.016	0.771
2	33.465	5741.5	60.2	47.984	0.606

(6*R,6*aR**)-6-Benzoyl-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (28a).**

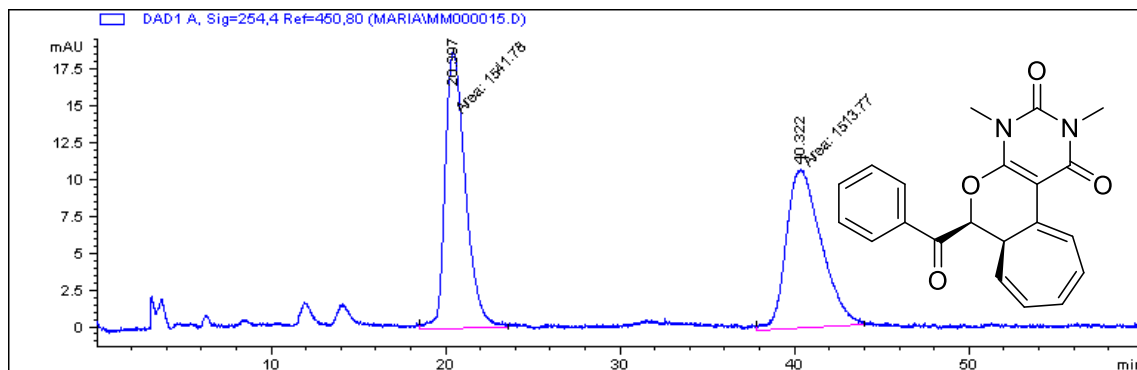
Racemic compound



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	12.233	2867.9	61.2	49.517	0.624
2	14.524	2966.2	54.9	50.483	0.629

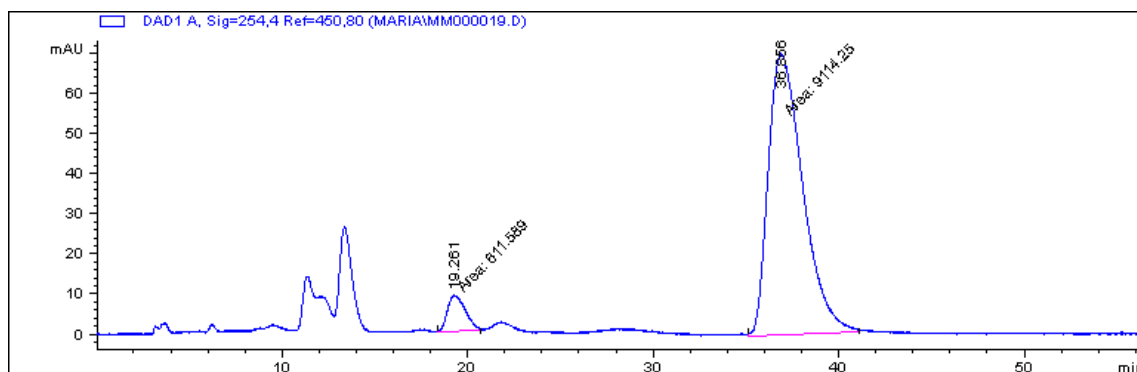
(6*S,6*aR**)-6-Benzoyl-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano[2,3-*d*]pyrimidine-1,3(2*H*,4*H*)-dione (*epi*-28a).**

Racemic compound



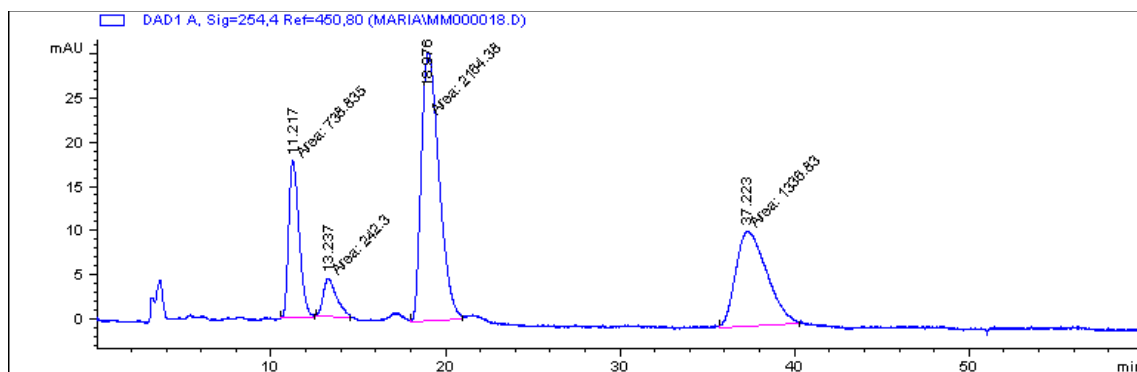
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	20.397	1541.8	18.8	50.458	0.632
2	40.322	1513.8	10.8	49.542	0.693

HPLC profile for compound 28a/epi-28a. Table 9, Entry 3, er ND/6:94.



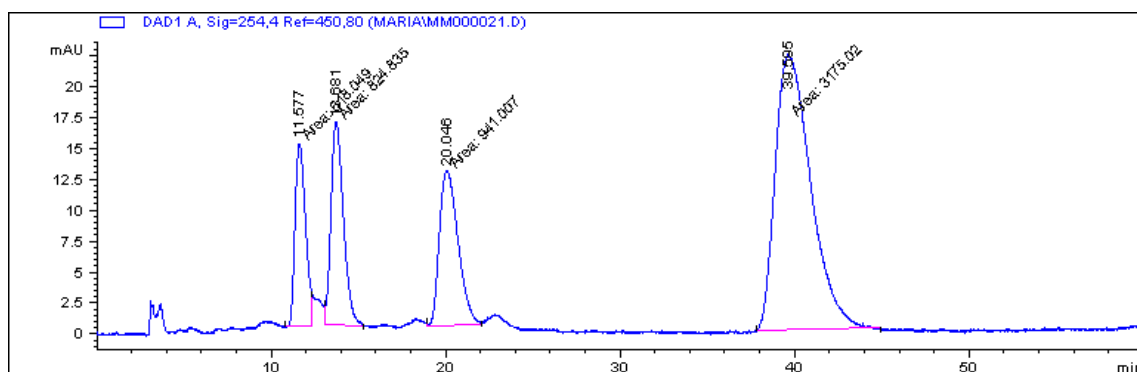
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	19.261	611.6	9	6.288	0.633
2	36.856	9114.2	70.2	93.712	0.569

HPLC profile for compound 28a/epi-28a. Table 9, Entry 4, er 75:25/62:38.



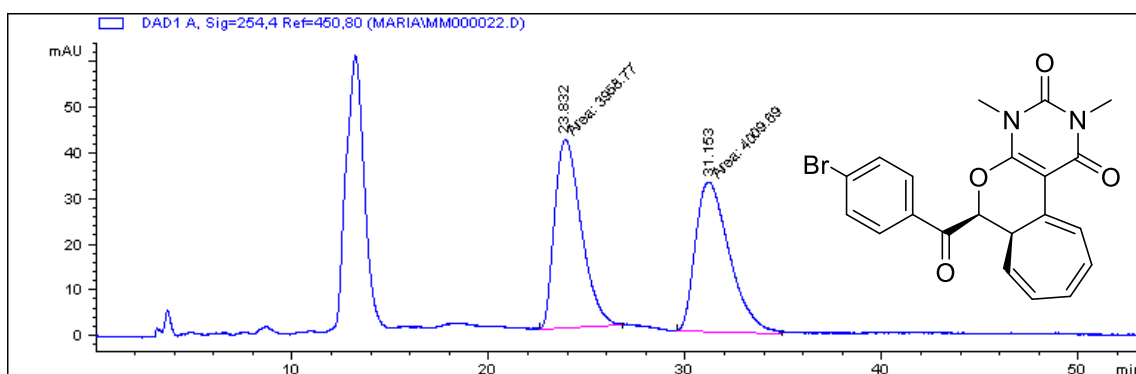
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	11.217	738.8	17.8	16.483	0.66
2	13.237	242.3	4.4	5.406	0.545
3	18.976	2164.4	30.5	48.287	0.629
4	37.223	1336.8	10.8	29.824	0.551

HPLC profile for compound 28a/epi-28a. Table 9, Entry 7, er 43:57/22:78.



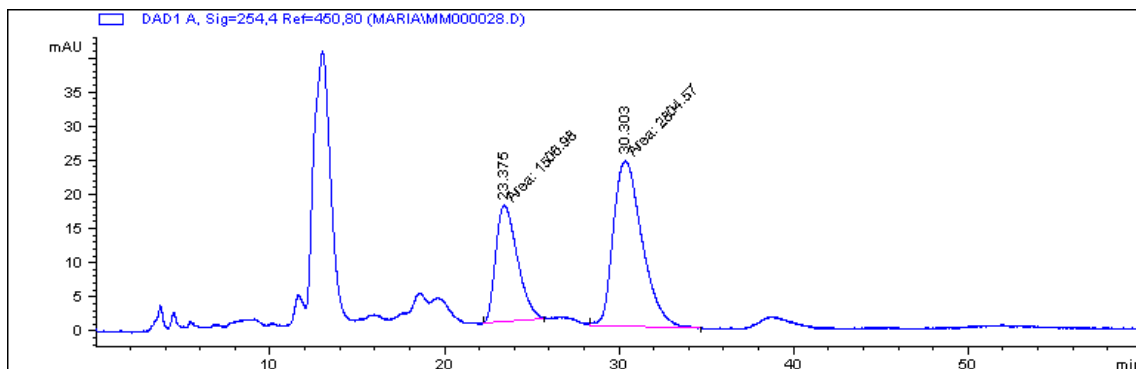
Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	11.577	618	14.8	11.118	0.655
2	13.681	824.8	16.4	14.838	0.646
3	20.046	941	12.5	16.928	0.672
4	39.595	3175	22.3	57.116	0.555

(6S*,6aR*)-6-(4-Bromobenzoyl)-2,4-dimethyl-6,6a-dihydrocyclohepta[4,5]pyrano [2,3-d]pyrimidine-1,3(2H,4H)-dione (epi-28b).



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry Factor
1	23.832	3925.6	41.5	49.611	0.59
2	31.153	3987.1	32.8	50.389	0.61

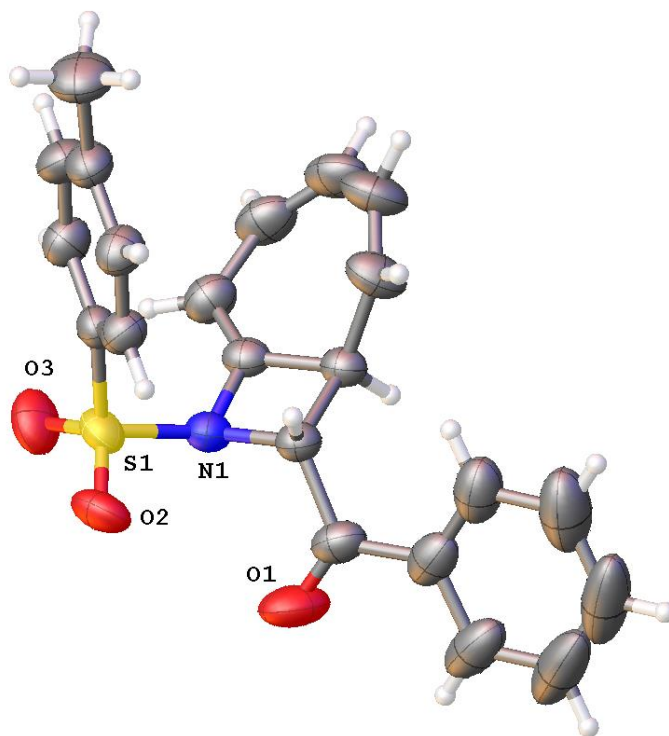
HPLC profile for compound 28a/epi-28a. Table 9, Entry 7, er: ND/35:65.



Peak Number	tR	Area	Height	Area%	Symmetry
1	23.375	1507	17.2	34.952	0.609
2	30.303	2804.6	24.4	65.048	0.664

Crystallographic Data

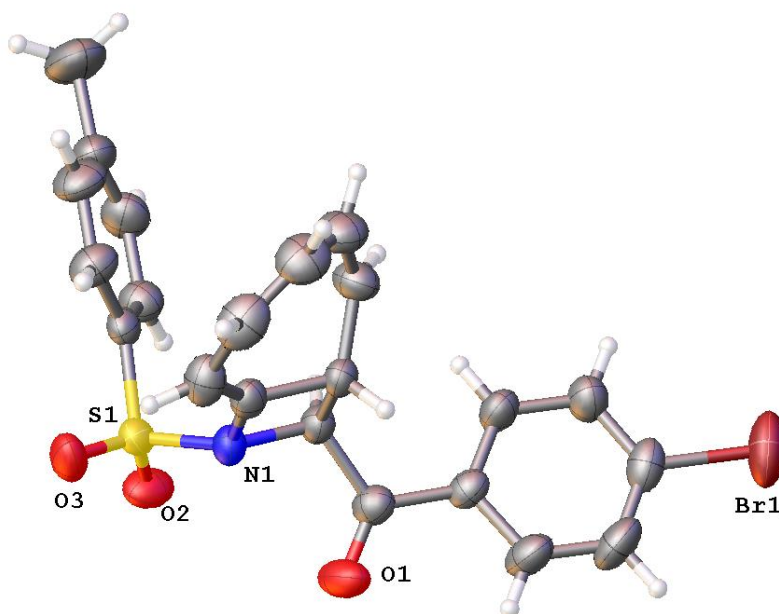
ORTEP Single Crystal X-Ray Diffraction of **19aa**. Crystal data and structure refinement for compound **19aa**.



Identification code	19aa
Empirical formula	C ₂₂ H ₁₉ NO ₃ S
Formula weight	377.44
Temperature/K	293
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /n
a/Å	9.1554(4)
b/Å	10.9730(5)
c/Å	19.6479(8)
α /°	90
β /°	102.232(4)
γ /°	90
Volume/Å ³	1929.06(15)
Z	4
ρ_{calc} /cm ³	1.300
μ /mm ⁻¹	0.190
F(000)	792.0
Crystal size/mm ³	0.39 × 0.27 × 0.26
Radiation	Mo K α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/°	6.998 to 59.44
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 12, -14 ≤ k ≤ 14, -27 ≤ l ≤ 26
Reflections collected	22098

Independent reflections	4920 [$R_{\text{int}} = 0.0261$, $R_{\text{sigma}} = 0.0220$]
Data/restraints/parameters	4920/0/245
Goodness-of-fit on F^2	1.033
Final R indexes [$I \geq 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0473$, $wR_2 = 0.1134$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0685$, $wR_2 = 0.1283$
Largest diff. peak/hole / $e \text{ \AA}^{-3}$	0.23/-0.40

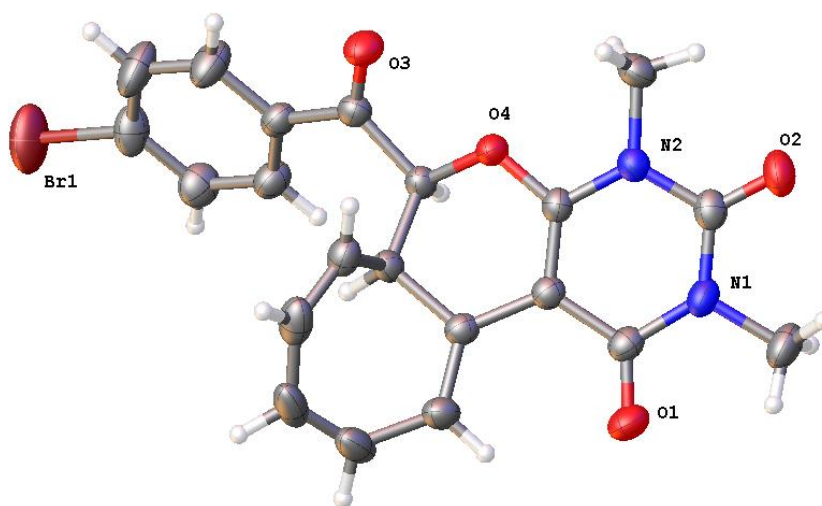
ORTEP Single Crystal X-Ray Diffraction of **19ab**. Crystal data and structure refinement for compound **19ab**.



Identification code	19ab
Empirical formula	$C_{22}H_{18}NO_3SBr$
Formula weight	456.34
Temperature/K	298
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
$a/\text{\AA}$	9.2985(7)
$b/\text{\AA}$	19.4321(12)
$c/\text{\AA}$	11.8938(10)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	107.814(8)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/ $\text{\AA}^3$	2046.0(3)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{cm}^3$	1.481
μ/mm^{-1}	2.134
$F(000)$	928.0

Crystal size/mm ³	0.42 × 0.15 × 0.06
Radiation	Mo K α (λ = 0.71073)
2 θ range for data collection/°	6.976 to 59.348
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 12, -25 ≤ k ≤ 26, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	23050
Independent reflections	5213 [R _{int} = 0.0400, R _{sigma} = 0.0405]
Data/restraints/parameters	5213/0/254
Goodness-of-fit on F ²	1.036
Final R indexes [I > 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0517, wR ₂ = 0.1088
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0992, wR ₂ = 0.1283
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.99/-0.89

ORTEP Single Crystal X-Ray Diffraction of **epi-28b**. Crystal data and structure refinement for compound **epi-28b**.



Identification code	epi-28b
Empirical formula	C ₂₁ H ₁₇ BrN ₂ O ₄
Formula weight	441.27
Temperature/K	293
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	14.2463(6)
b/Å	9.0093(4)
c/Å	14.6750(6)
α /°	90
β /°	92.852(4)
γ /°	90
Volume/Å ³	1881.19(14)
Z	4
ρ_{calc} /g/cm ³	1.558
μ /mm ⁻¹	2.216

F(000)	896.0
Crystal size/mm ³	0.23 × 0.2 × 0.05
Radiation	Mo K α (λ = 0.71073)
2 Θ range for data collection/°	7.168 to 59.472
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 19, -11 ≤ k ≤ 12, -18 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	21706
Independent reflections	4817 [R _{int} = 0.0308, R _{sigma} = 0.0274]
Data/restraints/parameters	4817/0/255
Goodness-of-fit on F ²	1.026
Final R indexes [I ≥ 2 σ (I)]	R ₁ = 0.0439, wR ₂ = 0.0984
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0720, wR ₂ = 0.1124
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.92/-0.88