



Universidad de Valladolid

MÁSTER EN QUÍMICA SINTÉTICA E INDUSTRIAL

TRABAJO FIN DE MÁSTER

**CICLOADICIONES DE ALTO ORDEN ENANTIOSELECTIVAS ENTRE ALQUINONAS
ENOLIZABLES Y HETEROHEPTAFULVENOS**

Angie Daniela Torres Ruiz

Tutores: Rubén Manzano San José; Francisco Javier Nieto Román

Valladolid, Julio 2024

CONTENIDO

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	1
RESUMEN	3
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN.....	5
2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO	19
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	21
3.1. Preparación de materiales de partida	21
3.1.1. Síntesis de la alquinona 2	21
3.1.2. Síntesis de la alquinona 5 a partir del feniletilpropiolato.....	21
3.1.3. Síntesis del azaheptafulveno 7	22
3.1.4. Síntesis de catalizadores	23
3.2 Reacción de cicloadición	25
3.2.1. Resultados preliminares: estudio de la reacción con catalizador aquiral.....	25
3.2.1. Reacción de cicloadición con fosfinas quirales.	26
3.2.3. Determinación de la configuración relativa del cicloaducto 15	34
3.2.4 Aislamiento del cicloaducto diastereoisómero	35
3.2.5. Alcance de la reacción.....	36
4. CONCLUSIONES	38
5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL	39
5.1. Síntesis de la alquinona (2):	39
5.2 Síntesis de 3-oxo-5-fenilpent-4-inoato de etilo (5):.....	41
5.3. Síntesis del azaheptafulveno N-(ciclohepta-2,4,6-trien-1-iliden)-4- metilbencenosulfonamida (7):.....	41
5.4. Síntesis de la aminofosfina 12 :	42
5.5. Síntesis de catalizadores: Reacción de acoplamiento	44
5.6. Reacción de cicloadición	46
6. BIBLIOGRAFÍA	50
ANEXOS.....	57

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AcOEt: Acetato de etilo

Ar: Aromático

AW: Amida de Weinreb

Boc: terc-butiloxycarbonilo

BuLi: n-butil litio

BOP: Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio

DMF: N, N-dimetilformamida

d: doblete

dd: doble doblete

er: relación enantiomérica

Et₃N: Trietilamina

Equiv: Equivalentes

h: horas

hex: hexano

Hz: herzio

HPLC: High Performance Liquid Chromatography

m: multiplete

Ns: Nosilo

OTBDPS: t-butildifenilsililo

Ph: Fenilo

ppm: partes por millón

q: quartete

RMN: Renonancia magnética nuclear

s: singlete

sa: singlete ancho

t: triplete

T: temperatura

t.a: Temperatura ambiente

THF: Tetrahidrofurano

TLC: Thin Layer Cromatography

t_R: Tiempo de retención

Ts: Tosilo

RESUMEN

El estudio de las reacciones de cicloadición de alto orden las cuales involucran más de 6 electrones π , ha tomado fuerza en los últimos años ya que suponen una herramienta útil en síntesis química. Recientemente se ha demostrado que las fosfinas pueden promover cicloadiciones de alto orden entre alenos y heptafulvenos debido a su habilidad para generar especies nucleofílicas al reaccionar sobre sistemas insaturados. No obstante, hasta el momento, no se han reportado estudios en los cuales se utilicen sustratos diferentes a los alenos, lo cual ha conducido a que este trabajo esté encaminado en el estudio de la reacción entre azaheptafulvenos y alquil alquinil cetonas haciendo uso de fosfinas quirales como catalizador. Se ha realizado la optimización de las condiciones de reacción, así como un screening de catalizadores lo que ha proporcionado la formación de biciclos nitrogenados con anillos de 6 y 7 eslabones fusionados con enantioselectividades moderadas abriendo paso a los alcances que podrían tener las fosfinas como catalizadores en este tipo de reacciones.

Palabras clave: alquinil cetonas, azaheptafulveno, cicloadiciones de orden, fosfinas, enantioselectividad.

ABSTRACT

The study of higher order cycloaddition reactions, which involve more than 6 π electrons, has gained strength in recent years as they are believed to be a useful tool in chemical synthesis. It has recently been shown that phosphines can promote higher order cycloadditions between allenes and heptafulvenes due to their ability to generate nucleophilic species when reacting on unsaturated systems. However, to date, no studies have been reported in which substrates other than allenes are used, which has led to this work being directed towards the study of the reaction between azaheptafulvenes and alkyl alkynyl ketones using chiral phosphines as a catalyst. The optimization of the reaction conditions including a screening of catalysts has been carried out, which has afforded the formation of nitrogenated bicyclic compounds with 6 and 7-membered rings with moderate enantioselectivities, opening the way to the scope that phosphines could have as catalysts in this type of reactions.

Keywords: alkynyl ketones, azaheptafulvene, higher order cycloadditions, phosphines, enantioselectivity.

1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos heterocíclicos forman parte de un grupo de moléculas ampliamente estudiadas en el campo de la química orgánica debido a sus propiedades y variedad de aplicaciones.¹ Se caracterizan por poseer en el anillo cíclico, además de átomos de carbono, al menos uno o más heteroátomos distintos, comúnmente nitrógeno, oxígeno y azufre. Estos compuestos aparecen con frecuencia como subestructuras formando parte de muchas moléculas naturales, algunas tan importantes como el ADN o el ARN, proteínas, enzimas, vitaminas u hormonas y cumplen funciones fisiológicas importantes como es el caso de la prolina, un aminoácido esencial característico por contener en su estructura química un anillo pirrolidínico.²

Un número relevante de compuestos heterocíclicos naturales y sintéticos han mostrado poseer actividades farmacológicas interesantes debido a su capacidad de interacción con diferentes sistemas biológicos a nivel molecular. Por lo tanto, hoy en día, el desarrollo de nuevos métodos de preparación de heterociclos continúa siendo objeto de interés en síntesis orgánica.³ Además, si el compuesto heterocíclico posee estereocentros en su estructura, una síntesis enantioselectiva que conduzca a uno solo de los enantiómeros es de vital importancia si se trata de preparar compuestos con posibles propiedades biológicas, ya que actualmente las agencias internacionales de la salud tales como la FDA (Food and Drug Administration) americana y el CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products) en la Unión Europea, tienen reglas muy estrictas y específicas para el control de sustancias que contienen centros estereogénicos. Los fármacos de naturaleza quiral deben ser preparados en sus formas enantioméricamente puras para poder ser evaluadas su actividad y toxicidad de forma separada.⁴ Por otro lado, dentro de la química heterocíclica, los compuestos nitrogenados destacan de manera especial; un análisis detallado realizado por la FDA (EE. UU) demostró que el 59% de los fármacos compuestos por moléculas pequeñas poseen heterociclos nitrogenados, lo que los convierte en los heterociclos más significativos y privilegiados.² Estos compuestos pueden ser aromáticos o alifáticos, quirales o aquirales y poseer características propias que podrían influir en su potencialidad como moléculas activas farmacológicamente.⁵ Por ejemplo, la piperidina es un compuesto heterocíclico de seis miembros que consta de

una unidad NH y cinco unidades de metileno y se ha evidenciado su influencia en la actividad de ciertos fármacos (*figura 1*) al estar presente en su estructura química.

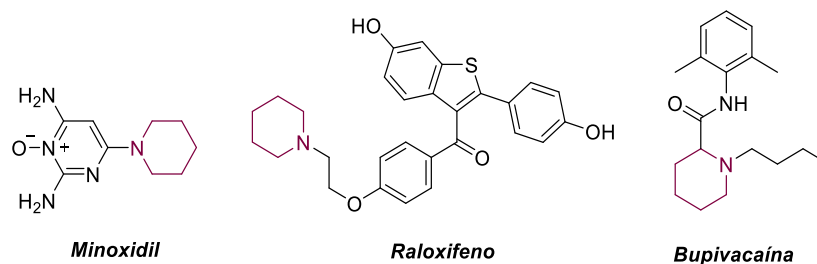
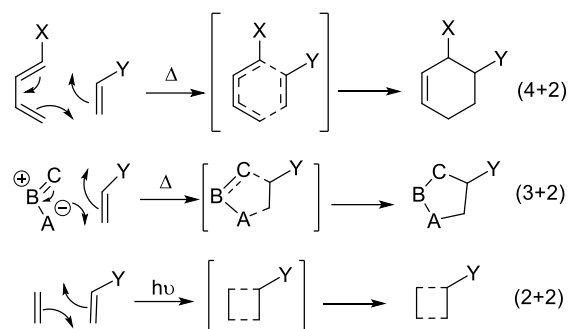


Figura 1. Fármacos con heterociclos nitrogenados en su estructura¹

Teniendo en cuenta la importancia que presentan este tipo de compuestos dentro del campo de la química sintética se han desarrollado diversas estrategias de ciclación para la construcción de carbociclos y heterociclos. Dentro de las reacciones orgánicas para la formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo, destacan las reacciones de cicloadición, las cuales permiten preparar una gran variedad de moléculas cíclicas con anillos de diferente tamaño y con un buen control de la regio y estereoselectividad.⁶

En química orgánica, una reacción de cicloadición es una reacción química en la que dos o más sistemas insaturados independientes se combinan entre sí para la formación de un aducto cíclico en el que hay una reducción neta de la multiplicidad de los enlaces.⁷ Las cicloadiciones son un tipo de reacciones pericíclicas, por tanto, son reacciones concertadas. No obstante, también se conocen numerosas reacciones de cicloadición formales, en cuyo mecanismo intervienen intermedios de reacción y conducen al mismo tipo de productos que las cicloadiciones convencionales.

Las cicloadiciones tradicionalmente se han descrito utilizando una notación basada en el número de átomos de los reactivos que intervienen en la reacción. Por ejemplo, una cicloadición (i+j) es una reacción de ciclación en la que intervienen dos reactivos distintos (podrían ser más) y en la que se ven involucrados i átomos de un reactivo y j del otro. Por lo tanto, el producto es un ciclo de tamaño i+j. Las reacciones de cicloadición habituales son la reacción de Diels-Alder, que es una cicloadición (4+2) las cicloadiciones 1,3-dipolares que son cicloadiciones (3+2) o la reacción fotoquímica de dos alquenos que es una cicloadición (2+2)⁷ (*esquema 1*).



Esquema 1. Reacciones de cicloadición (4+2), (3+2), (2+2)

Una notación más reciente y preferida por la IUPAC utiliza corchetes para indicar, no el número de átomos sino el número de electrones involucrados en la formación del producto. En la notación [i+j], la reacción estándar de Diels-Alder es una cicloadición [4+2], mientras que la cicloadición 1,3-dipolar también es una cicloadición [4+2].^{8,9}

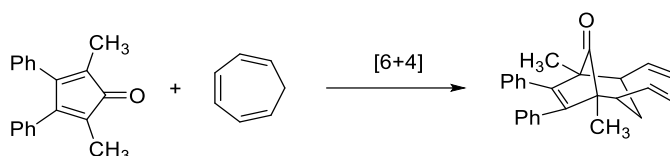
Hasta mediados de los años 60 del siglo pasado el mecanismo de estas reacciones pericíclicas era desconocido, pero en 1965 Woodward y Hoffmann publicaron una serie de artículos proporcionando una explicación para los resultados estereoquímicos observados en varias reacciones de electrociclación y para las reglas de selección de las reacciones de cicloadición, basadas en la conservación de la simetría orbital. Estas reglas permitían entender el curso de estas reacciones electrocíclicas concertadas, y se admitió que los estados de transición de estas reacciones (que en un principio se pensaron "sin mecanismo") implican la deslocalización cíclica de electrones a medida que se forman y rompen varios enlaces en concierto.¹⁰ Estos trabajos les valieron el Premio Nobel de Química en 1981.

Las reacciones de cicloadición son una poderosa herramienta en síntesis orgánica ya que permiten generar estructuras cíclicas creando al menos dos nuevos enlaces carbono-carbono o carbono-heteroátomo en un solo paso junto con muchas veces la generación de varios estereocentros con un control elevado de la regio y estereoquímica y a su vez, con economía atómica.¹¹

Las cicloadiciones con sistemas de cuatro y seis electrones, las cuales permiten la formación de ciclobutanos y ciclohexenos, son, sin lugar a duda, las más habituales. No obstante, también se describen en las reglas de selección originales de Woodward y Hoffmann otras cicloadiciones que implican un número mayor de electrones, como, por

ejemplo, diez o más electrones. Estas cicloadiciones que implican más de 6 electrones, conocidas como cicloadiciones de alto orden son mucho menos habituales, aunque pueden permitir la generación de estructuras que podrían resultar interesantes desde el punto de vista sintético.

El propio Woodward ya había mostrado interés en estas reacciones de cicloadición de alto orden y propuso a un estudiante de doctorado suyo, Ken Houk, que buscase una cicloadición [6+4]. Houk se tomó en serio el desafío propuesto y poco después, en 1970, Woodward y él publicaron uno de los primeros ejemplos de cicloadiciones de alto orden [6+4] entre cicloheptatrieno y una ciclopentadienona sustituida. (*esquema 2*).¹²

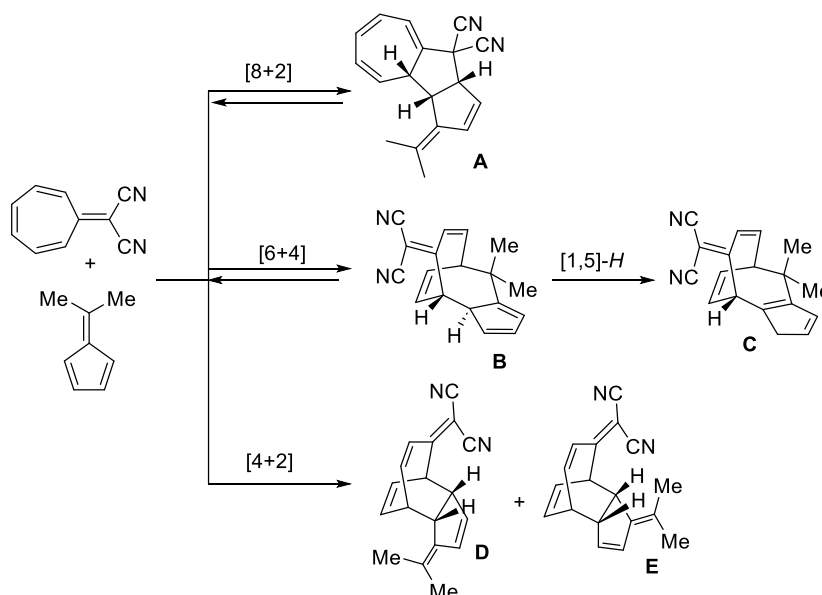


Esquema 2. Cicloadición [6+4] entre el heptatrieno y ciclopentadienona

Posteriormente fueron apareciendo diversos trabajos sobre cicloadiciones de alto orden [6+4], [8+2], [10+2] aunque en la mayoría de estos primeros ejemplos, los rendimientos químicos fueron bajos y con poco control en la periselectividad, y en la regio- y estereoselectividad. Estas reacciones exigen el uso de polienos extendidos altamente reactivos que pueden adoptar una compleja distribución de diferentes conformaciones.^{13,14} Además, aunque en las reacciones concertadas el control de la estereoselectividad suele estar más favorecido, hay un número importante de reacciones de cicloadición de alto orden que parecen transcurrir por pasos.¹⁵ En estos casos algunas investigaciones esporádicas han mostrado que un equilibrio adecuado entre las características electrónicas del sistema y el uso de los reactivos apropiados conduce a un mayor control de la reactividad y selectividad en estos sistemas, aunque una falta de comprensión mecanicista detallada en estas reacciones por pasos no ha permitido un mayor desarrollo hasta las dos últimas décadas.¹⁶

El uso de polienos cíclicos que limita las conformaciones posibles, en general, ha demostrado ser útil, aunque las cicloadiciones siguen mostrando problemas de peri-, regio- y estereoselectividad como se pone en evidencia en el ejemplo del *esquema 3* debido a Liu y colaboradores.¹⁷ En este ejemplo la cicloadición a temperatura ambiente

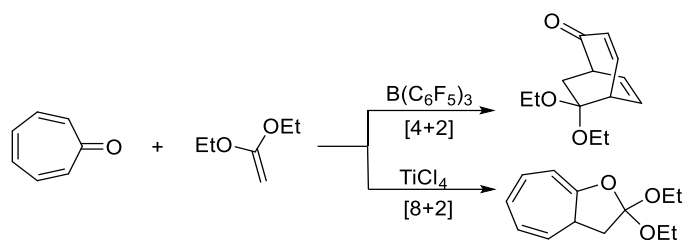
entre un heptafulveno 8,8-disustituido deficiente electrónicamente y un fulveno 6,6-disustituido, rico en densidad electrónica condujo a una mezcla compleja de productos [8+2] (**A**), [6+4] (**B** y **C**), además de trazas de los productos [4+2] (**D** y **E**), procedentes del comportamiento 8π y 6π del heptafulveno, y 6π y 2π del fulveno. El producto **C**, más estable que **B**, se forma a través de una transposición sigmatrópica [1,5] de hidrógeno. Cuando la reacción se realizó calentando o la mezcla obtenida a temperatura ambiente se calienta, se observa que la proporción de los productos [4+2] (**D** y **E**) se va incrementando a expensas de **A** y **B**. Después de una semana de calefacción, en la mezcla solo se observa **D**, **E** y **C**, lo que indica que los productos [4+2] son termodinámicamente más estables que los productos [8+2] (**A**) y [6+4] (**B**) cinéticos.



Esquema 3. Reacción del 8,8-dicianoheptafulveno con 6,6-dimetilfulveno

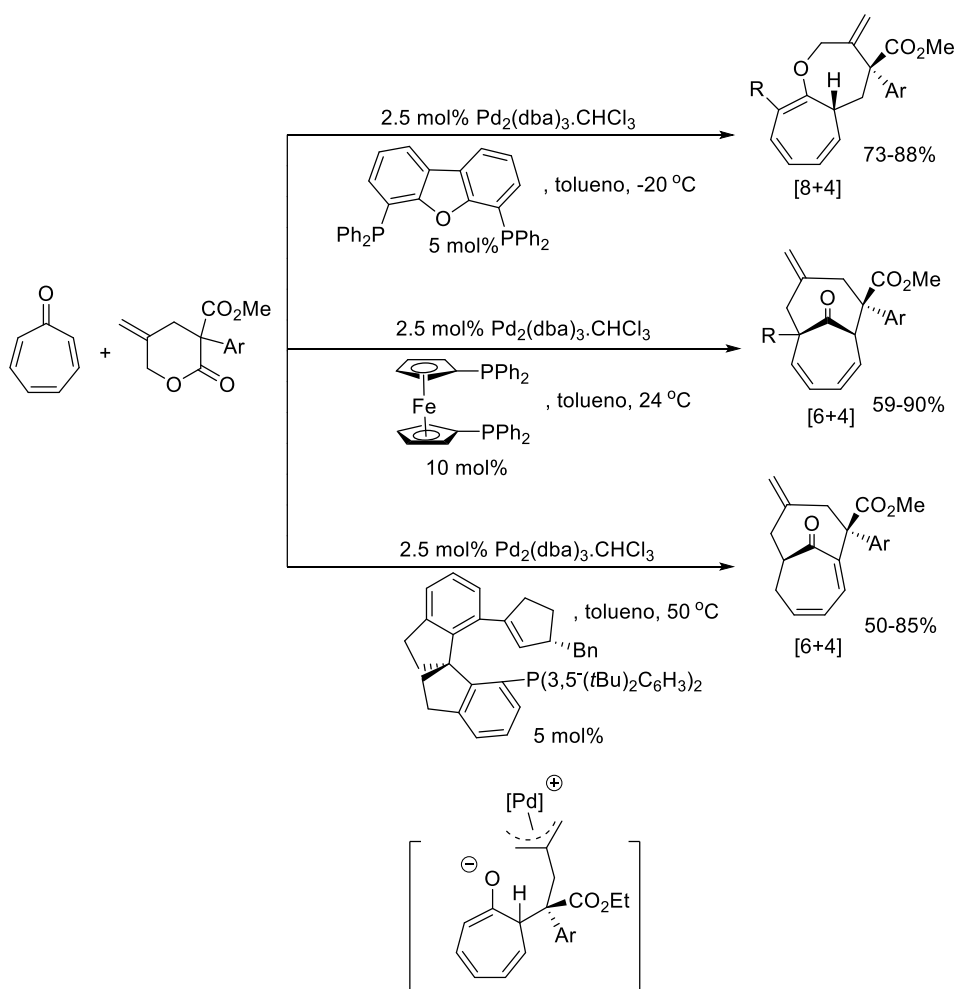
Para superar estos problemas de selectividad innata, resulta evidente que son necesarias nuevas estrategias de control adicionales como, por ejemplo, el uso de aditivos externos, la formación de complejos con metales de transición,¹⁸ el uso de ácidos de Lewis, o la utilización de catalizadores, que además pueden ser quirales y permiten que la cicloadición transcurra de manera enantioselectiva.¹⁹

Por ejemplo, la cicloadición de la tropona y el dietoxieteno puede transcurrir de manera periselectiva dependiendo del ácido de Lewis que se emplee como catalizador. En presencia de $B(C_6F_5)_3$ transcurre como una cicloadición de tipo Diels-Alder [4+2] y en presencia de $TiCl_4$ como una cicloadición de alto orden [8+2]. (esquema 4).²⁰



Esquema 4. Cicloadición de la tropona y el dietoxieteno en presencia de diferentes ácidos de Lewis

Recientemente se ha descrito una cicloadición de alto orden catalizada por paladio, que puede conducir a compuestos bicíclicos distintos dependiendo de la naturaleza del ligando utilizado. Además, cuando se utilizó un ligando quiral, la reacción transcurrió de manera enantioselectiva. En todos los casos la reacción transcurre a través de un intermedio similar. (esquema 5).²¹

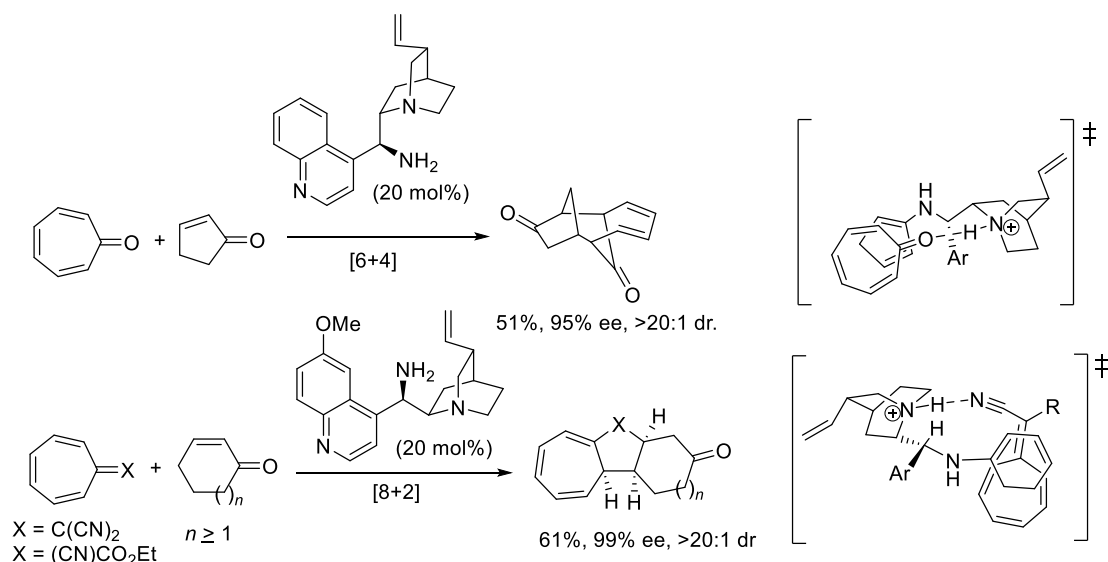


Esquema 5. Síntesis divergente mediante cicloadición de alto orden a partir de tropona

La catálisis en estas cicloadiciones de alto orden ofrece además varias ventajas como, por ejemplo, la formación de intermediarios reactivos necesarios de manera catalítica y control de su reactividad. Por otro lado, el desarrollo de catalizadores de diversa naturaleza ha facilitado la activación de grupos muy diversos, permitiendo la realización de desconexiones novedosas. Además, con el desarrollo de la catálisis asimétrica y especialmente la organocatálisis se ha conseguido que estos procesos sean enantioselectivos y que las reacciones de cicloadición de alto orden tengan en la actualidad un verdadero valor sintético.¹⁹

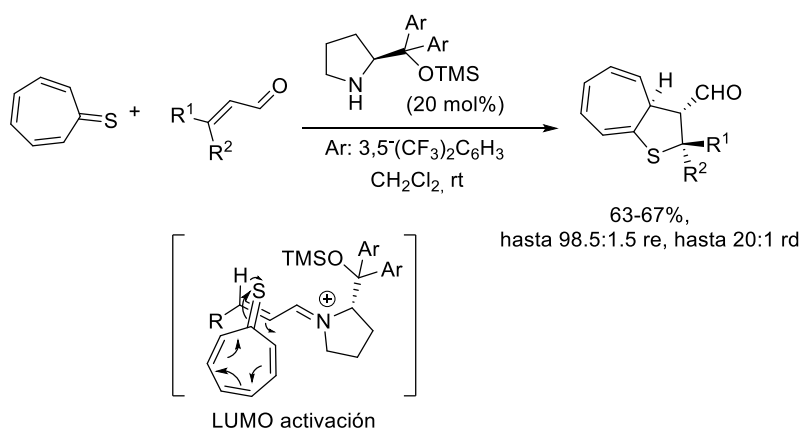
Actualmente la catálisis vía enamina es el modo de activación más frecuente dentro de las cicloadiciones de alto orden,²² aunque recientemente también ha sido posible acceder a diferentes cicloaductos empleando modos de activación diferentes como la catálisis a través de sales de iminio,²³ el uso de ácidos de Brønsted,²⁴ el uso de carbenos N-heterocíclicos,²⁵ el uso de bases de Lewis y Brønsted²⁶ o de catalizadores de transferencia de fase²⁷ entre otros.

En el *esquema 6* se muestra uno de los primeros ejemplos de una reacción de cicloadición de alto orden organocatalizada, publicada por Jørgensen y colaboradores en 2016. En este trabajo se hizo reaccionar tropona y cianoheptafulvenos con distintas enonas cíclicas en presencia de cantidades catalíticas de aminas primarias quirales derivadas de cinchona. Mediante catálisis vía enamina se consiguió obtener de manera periselectiva los cicloaductos [6+4] y [8+2] con hasta cuatro estereocentros contiguos con buenas diastereo- y enantioselectividades.^{22e} Para explicar el control de la enantioselectividad observado, se propusieron los modelos mostrados en el *esquema 6* donde las dienaminas quirales generadas a partir de las enonas cíclicas y el aminocatalizador se adicionan a la tropona o los cianoheptafulvenos a través de un estado de transición donde los impedimentos estéricos son mínimos.

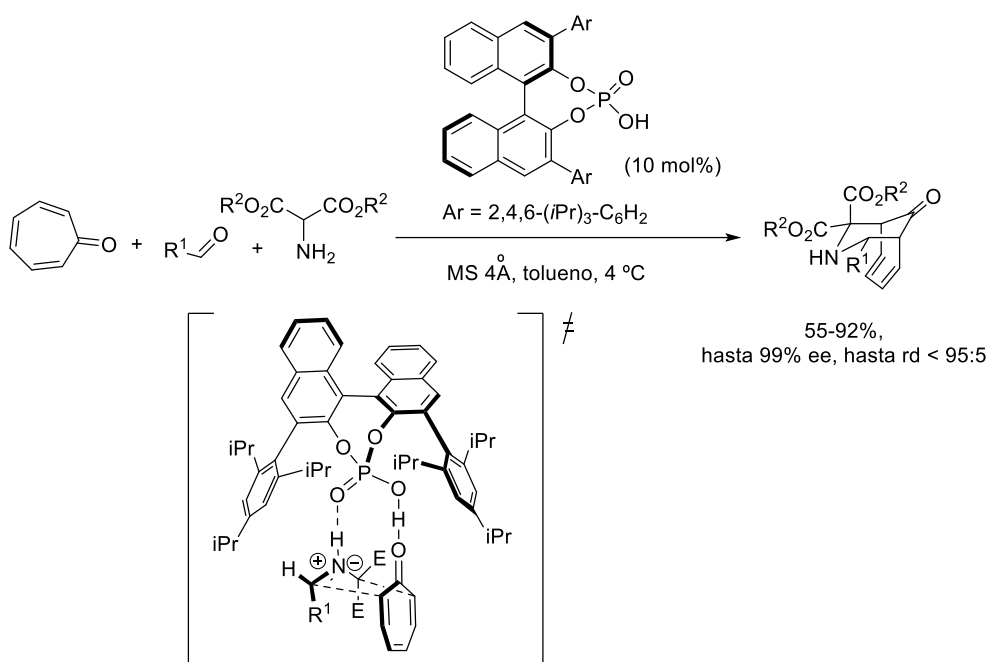


Esquema 6. Reacción entre la tropona o cianoheptafulvenos con distintas enonas cíclicas en presencia de aminas quirales

En los esquemas 7 y 8 se muestran dos ejemplos de activación mediante catálisis enantioselectiva formando sales de iminio quirales (esquema 7) y con ácidos de Brønsted quirales (esquema 8). En el primer ejemplo, se estudia una cicloadición [8+2] entre la tiotropona y aldehídos α, β-insaturados activados (LUMO activación) a través de la formación de un ión iminio intermedio con la amina secundaria quiral que actúa como catalizador.^{23a} En el segundo ejemplo, el ácido de Brønsted quiral promueve una cicloadición 1,3-dipolar [6+4] entre la tropona y un iluro de azometina. El ácido promueve la formación del iluro y activa a ambos permitiendo que la cicloadición transcurra a través de un estado de transición ordenado donde los impedimentos estéricos son mínimos.^{24b}



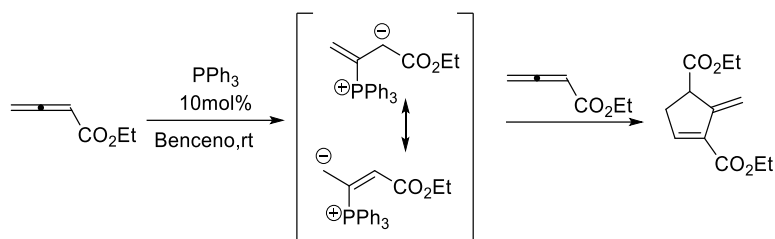
Esquema 7. Control de la estereoselectividad de una cicloadición [8+2] a través de una LUMO activación a través de un ion iminio



Esquema 8. Cicloadición [6+4] entre la tropona y un iluro de fósforo promovida por un ácido de Brønsted quiral

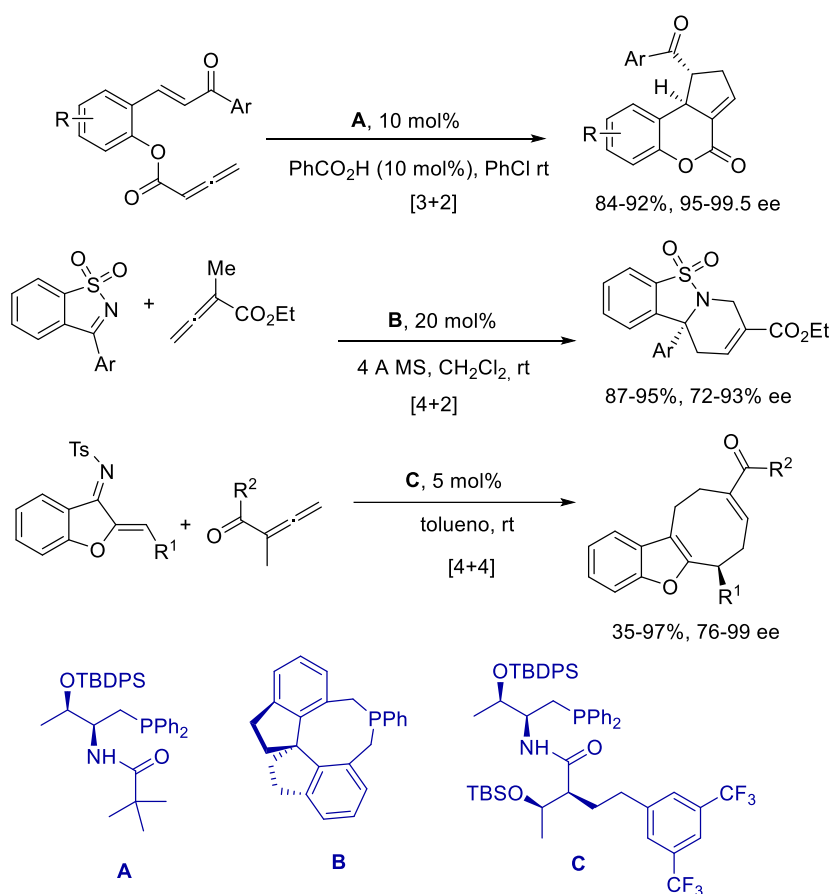
Respecto de la activación de los sustratos de partida mediante el uso de bases de Lewis, las fosfinas han sido los catalizadores más empleados. La actividad catalítica de las fosfinas terciarias se debe al par electrónico no compartido en el átomo de fósforo, lo que les permite ser más nucleófilas que las correspondientes aminas análogas, pero menos básicas que estas. Esa buena capacidad para activar sustratos electrofílicos, especialmente alquenos, alenos y alquinos sustituidos con grupos electroattractores ha hecho que sean ampliamente utilizadas en organocatálisis.²⁸ Las especies zwitteriónicas de tipo α -carbanión β -fosfonio que se forman pueden adicionarse a diferentes sustratos con estructura muy variada.

La primera reacción de cicloadición catalizada por una fosfina fue descrita por Lu y colaboradores, quienes lograron la síntesis eficiente de anillos de ciclopenteno a través de la autociclación (3+2) del buta-2,3-dienoato de etilo (esquema 9) y la reacción de fumarato de dietilo, maleato de dietilo y 2-butinoato de etilo con olefinas deficientes electrónicamente.²⁹



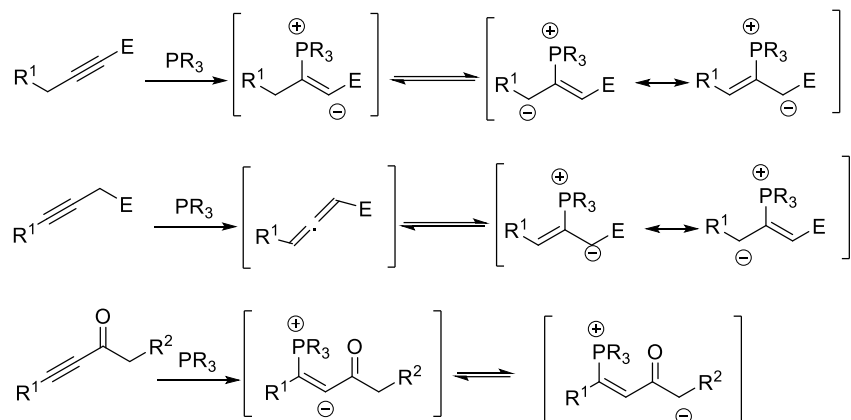
Esquema 9. Ciclación (3+2) catalizada por fosfina

Tras este primer ejemplo, el alcance de la catálisis con fosfinas en reacciones de cicloadición se expandió rápidamente dando paso al uso de una gran diversidad de sustratos, de los que destacan los alenos y los alquinos sustituidos con grupos electroattractores en diversas reacciones de cicloadición [4+1], [3+2], [3+3], [4+2], [4+3] o [4+4] entre otras, dando lugar a productos heterocíclicos de gran interés.^{28 f,g} En el *esquema 10* se muestran ejemplos de reacciones de cicloadición [3+2], [4+2] y [4+4] de alenos con cetonas α,β -insaturadas, iminas, α -cetoesteres insaturados o iminas α,β -insaturadas catalizadas por fosfinas.^{30,31,32,33}



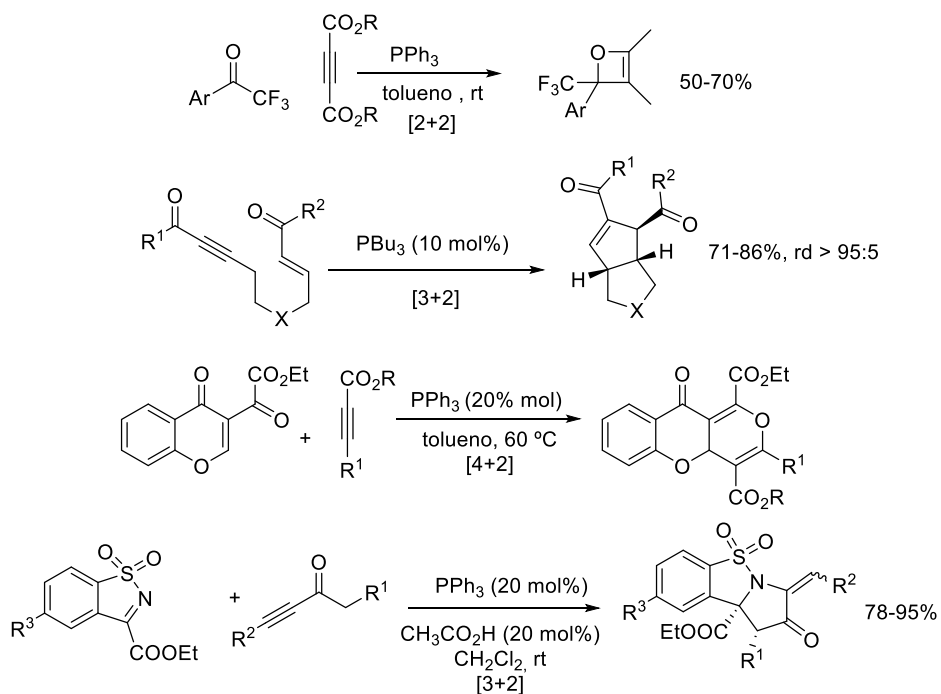
Esquema 10. Reacciones de cicloadición de alenos catalizadas por fosfinas^{30,31,32,33}

Respecto al uso de acetilenos sustituidos con grupos electroattractores de carga en reacciones de cicloadición catalizadas con fosfinas, las posibilidades son muy variadas teniendo en cuenta todas las posibles estructuras zwitteriónicas que pueden formarse. (esquema 11).^{28f}



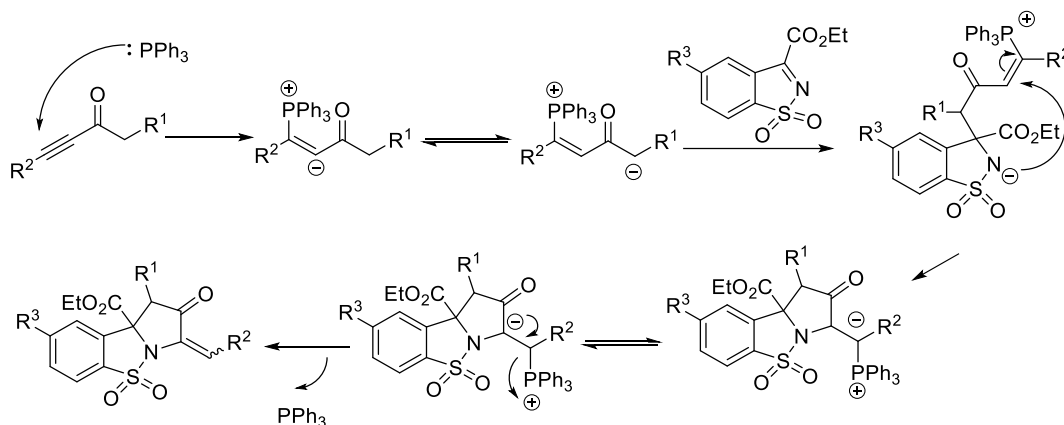
Esquema 11. Posibles estructuras zwitterionicas que pueden formarse con alquinos activados bajo catálisis con fosfinas

En el esquema 12 se muestran algunos ejemplos de cicloadiciones de alquinos catalizadas con fosfinas.^{34,35,36,37}



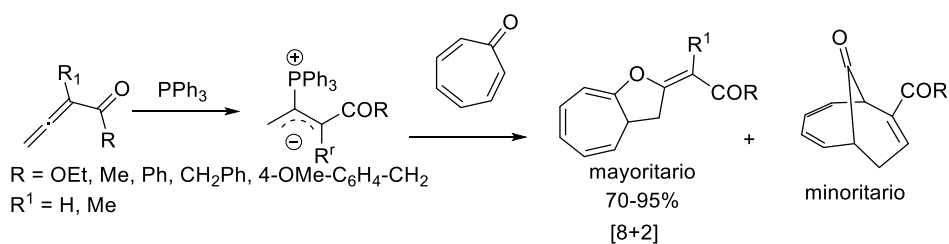
Esquema 12. Ejemplos de cicloadiciones de alquinos con diversos sustratos catalizada por fosfinas

En el caso de partir de alquínil alquil cetonas (*último ejemplo del esquema 12*) el primer intermedio zwitteriónico formado sufre una transferencia de protón interna formando un segundo intermedio que es el que actúa como nucleófilo iniciando la formación de los nuevos enlaces tras reaccionar con la especie electrofílica. Finalmente, la salida de la fosfina esta favorecida gracias a una nueva transferencia de protón interna finalizando así el ciclo catalítico y obteniendo el producto de ciclación correspondiente (*esquema 13*).^{28c}



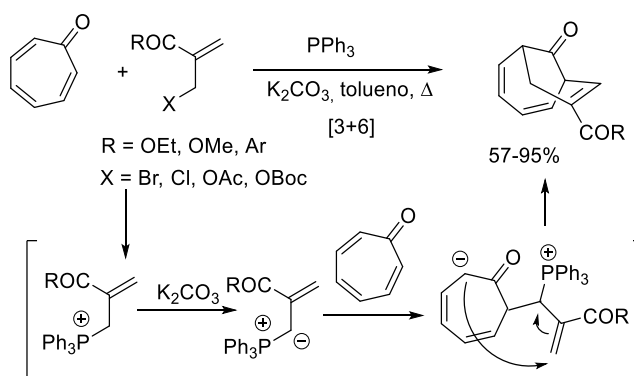
Esquema 13. Mecanismo de la acción catalítica de fosfinas sobre una alquil, alquínil cetona

Si bien en las últimas décadas se han logrado diversas reacciones de anulación bajo la acción de una fosfina como catalizador, solo algunas de ellas corresponden a cicloadiciones de alto orden. El primer ejemplo de una cicloadición de alto orden catalizada por fosfinas data del año 2000. Teniendo en cuenta los antecedentes acerca de la reactividad de los 1,3-dipolos derivados de las cetonas y ésteres alénicos al reaccionar con fosfinas, Ishar y colaboradores dieron a conocer la cicloadición regioselectiva de la tropona con estas especies para obtener una mezcla de productos, donde el compuesto mayoritario fue el cicloaducto [8+2] con rendimientos de hasta el 90% (*esquema 14*).³⁸



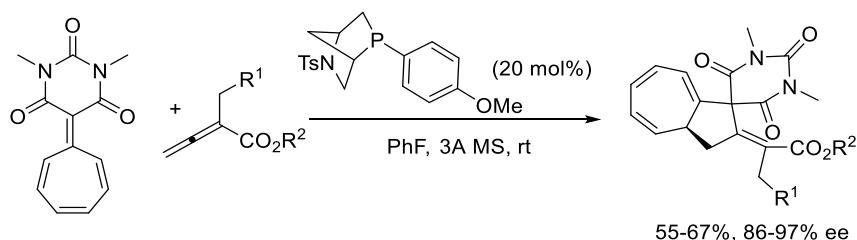
Esquema 14. Cicloadición [8+2] de la tropona con alenos activados en presencia de trifenilfosfina

En 2005 Lu y colaboradores describieron la reacción de anulación (3+6) entre ésteres o cetonas α , β -insaturadas con diversos sustituyentes en posición alílica en el carbono α como acetatos, carbonatos, cloro o bromo, que pueden actuar como buenos grupos salientes, con tropona catalizada con trifenilfosfina. La reacción comienza por la sustitución nucleófila con la trifenilfosfina y generación de un iluro de fósforo en el medio básico que se adiciona posteriormente a la tropona, seguido del cierre del anillo con liberación del catalizador como se muestra en el *esquema 15*.³⁹



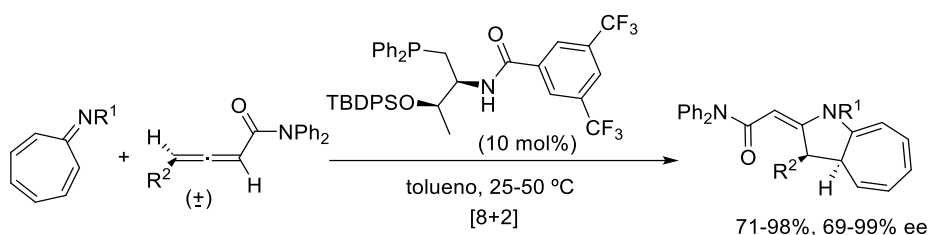
Esquema 15. Cicloadición (3+6) de derivados alílicos deficientes en carga con tropona en presencia de trifenilfosfina

Unos años más tarde, en 2018, Guo y colaboradores dieron a conocer lo que podría considerarse una de las primeras variantes asimétricas en una reacción de anulación [8+2] utilizando el heptafulveno derivado del ácido barbitúrico, el cual no se había utilizado antes como componente 8π en este tipo de reacciones, y alenoatos, bajo catálisis con una fosfina quiral. Tras la evaluación y optimización de las condiciones de reacción, fue posible obtener los productos de cicloadición con rendimientos moderados y con una enantioselectividad de hasta el 97%.⁴⁰ (*esquema 16*).



Esquema 16. Cicloadición [8+2] asimétrica del heptafulveno derivado del ácido barbitúrico con alenoatos catalizada por una fosfina quiral

Para terminar esta revisión bibliográfica, hay que señalar que recientemente Manzano, Vicario y colaboradores han descrito una cicloadición enantioselectiva de alto orden [8+2] de azaheptafulvenos con amidas alénicas γ -sustituidas racémicas en presencia de cantidades catalíticas de una amidofosfina derivada de un aminoácido quiral, que proporcionó los cicloaductos azaazulenoides correspondientes con excelentes niveles de regio, diastereo y enantioselectividad (*esquema 17*). En esta reacción, el 1,3-dipolo de fosonio alílico activado intermedio participó como componente C2 de la reacción en contraste con la reactividad convencional de este tipo de intermedios zwitteriónicos que suelen actuar como componentes C3 en reacciones de cicloadición.⁴¹



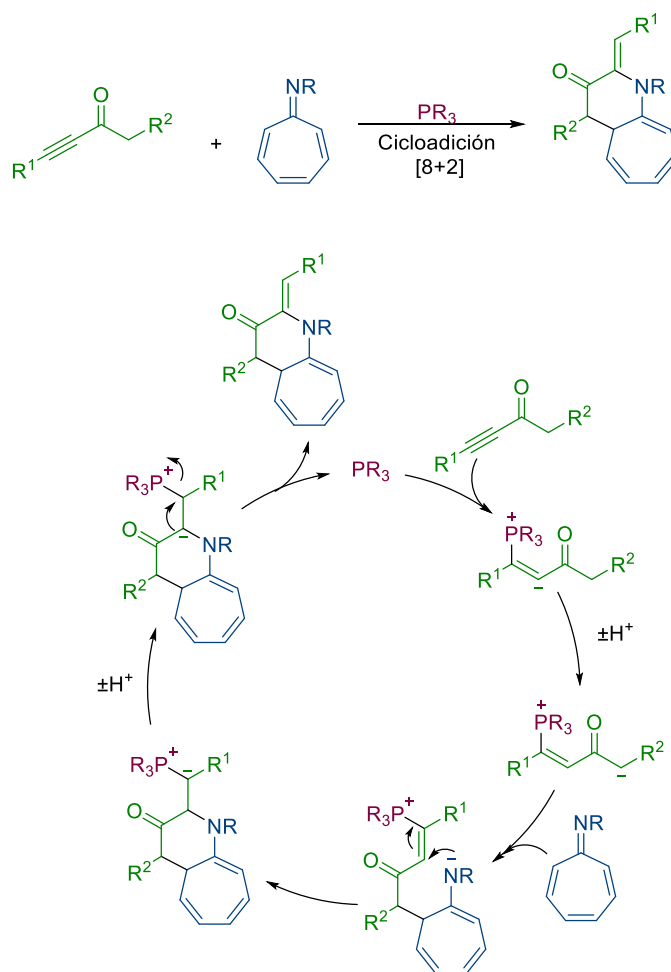
Esquema 17. Cicloadición enantioselectiva [8+2] de azaheptafulvenos con amidas alénicas γ -sustituidas catalizadas con derivados de fosfina quirales

Como se ha mencionado anteriormente, los sistemas con enlaces múltiples como los alenos pueden ser susceptibles a la catálisis por fosfina encontrando variantes asimétricas de gran interés. No obstante, hasta el momento, no se han descrito cicloadiciones de alto orden enantioselectivas empleando alquinil cetonas (alquinonas) como sustratos. Por esta razón, en este trabajo se pretende estudiar la reactividad de estos compuestos frente a sistemas componentes-8 π como los azaheptafulvenos bajo la catálisis con fosfinas quirales. Este tipo de cicloadiciones de alto orden conducen a productos heterocíclicos funcionalizados que podrían ser relevantes en el campo de la química orgánica.

2. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Teniendo en cuenta la habilidad de las fosfinas para activar alquinos y formar especies nucleofílicas³⁷ y la falta de antecedentes respecto a las cicloadiciones de alto orden utilizando alquinos como sustratos, en este trabajo se pretende evaluar la efectividad de las fosfinas para promover una *cicloadición enantioselectiva de alto orden [8 + 2] entre alquinil cetonas y azaheptafulvenos* que permita la construcción de compuestos bicíclicos nitrogenados con anillos de 6 y 7 eslabones fusionados, que pueden presentar un alto interés debido a los amplios antecedentes registrados en cuanto a sus propiedades farmacológicas.²

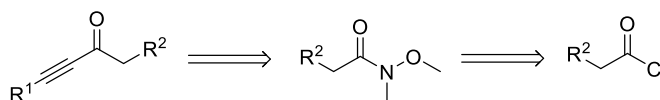
Por lo anterior, se plantea la reacción general de cicloadición [8 + 2] catalizada por fosfina y se propone un mecanismo para la obtención del producto de cicloadición esperado (*esquema 18*).



Esquema 18. Ciclo catalítico propuesto para la cicloadición [8 + 2] entre alquinona y azaheptafulveno

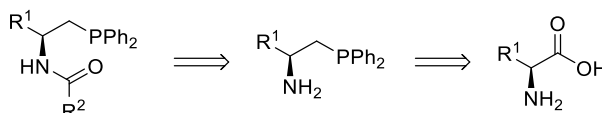
Teniendo en cuenta lo anterior, se proponen los siguientes objetivos específicos:

1. Síntesis y aislamiento de los materiales de partida. Como alquínil cetonas, se prepararán derivados de but-3-in-2-ona con el fin de promover su activación bajo la catálisis con fosfina a partir de reactivos comerciales. Por otra parte, los azaheptafulvenos, que servirán como componentes 8π en la cicloadición de alto orden, se prepararán a partir de tropona y una sulfonamida.



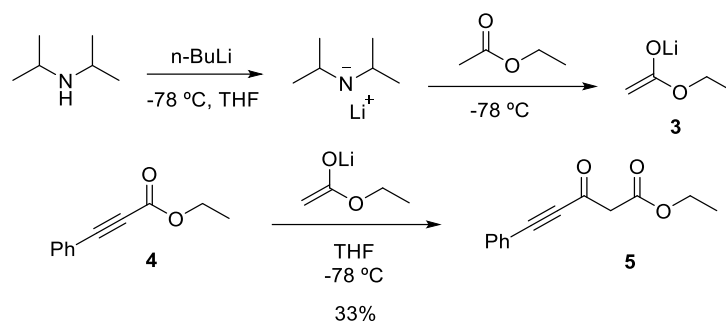
Esquema 19. Análisis retrosintético de la alquinona

2. Síntesis y aislamiento de los catalizadores tipo amidofosfina derivados de α -aminoácidos, a partir de las aminofosfinas correspondientes, teniendo en cuenta su habilidad para promover reacciones de cicloadición de orden superior.



Esquema 20. Análisis retrosintético catalizadores tipo amidofosfina

3. Optimización de las condiciones de la reacción de cicloadición enantioselectiva de alto orden entre alquinonas y azaheptafulvenos. Se estudiará el efecto de distintos parámetros de reacción y se ensayarán distintos catalizadores quirales de tipo amidofosfina derivados de α -aminoácidos para obtener el máximo rendimiento y enantioselectividad en la formación del cicloaducto correspondiente.
4. Caracterización del producto de cicloadición.

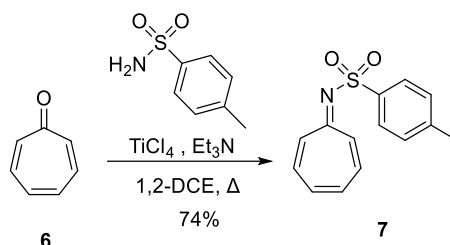


Esquema 22. Síntesis de la alquinona a partir de fenilpropiolato⁴³

El primer paso consistió en la formación del diisopropilamiduro de litio (LDA) a partir diisopropilamina y n-BuLi a baja temperatura, que se hizo reaccionar con acetato de etilo para generar el enolato correspondiente **3**. Durante la segunda etapa se realizó la adición del fenilpropiolato de etilo **4** conduciendo a la formación de **5** con un rendimiento del 33%.

3.1.3. Síntesis del azaheptafulveno **7**

La síntesis del azaheptafulveno **7** se llevó a cabo en una etapa siguiendo el procedimiento que se describe en el *esquema 23*.⁴¹



Esquema 23. Síntesis del azaheptafulveno⁴¹

La reacción entre la tropona **6** y 4-metilbencenosulfonamida en presencia de una combinación de TiCl_4 y Et_3N en condiciones de reflujo en 1,2-dicloroetano condujeron a la obtención de **7** con un rendimiento del 74%. El empleo de condiciones energéticas permite una activación del grupo carbonilo de la cetona y promover de esta manera la obtención de la imina.⁴⁴ El rendimiento obtenido fue un poco menor al reportado en la bibliografía,⁴¹ posiblemente debido a un incompleto aislamiento durante la purificación por cromatografía en columna de gel de sílice.

3.1.4. Síntesis de catalizadores

En la *figura 2* se muestran los catalizadores sintetizados en conjunto con el grupo de investigación, que se prepararon por reacción entre una aminofosfina y el ácido carboxílico correspondiente, siguiendo la metodología descrita en la bibliografía.^{45,46,47,48,49}

En este trabajo se preparó la aminofosfina derivada de treonina, necesaria para preparar **B**, **C**, **N-S**, y los catalizadores **O** y **Q**.

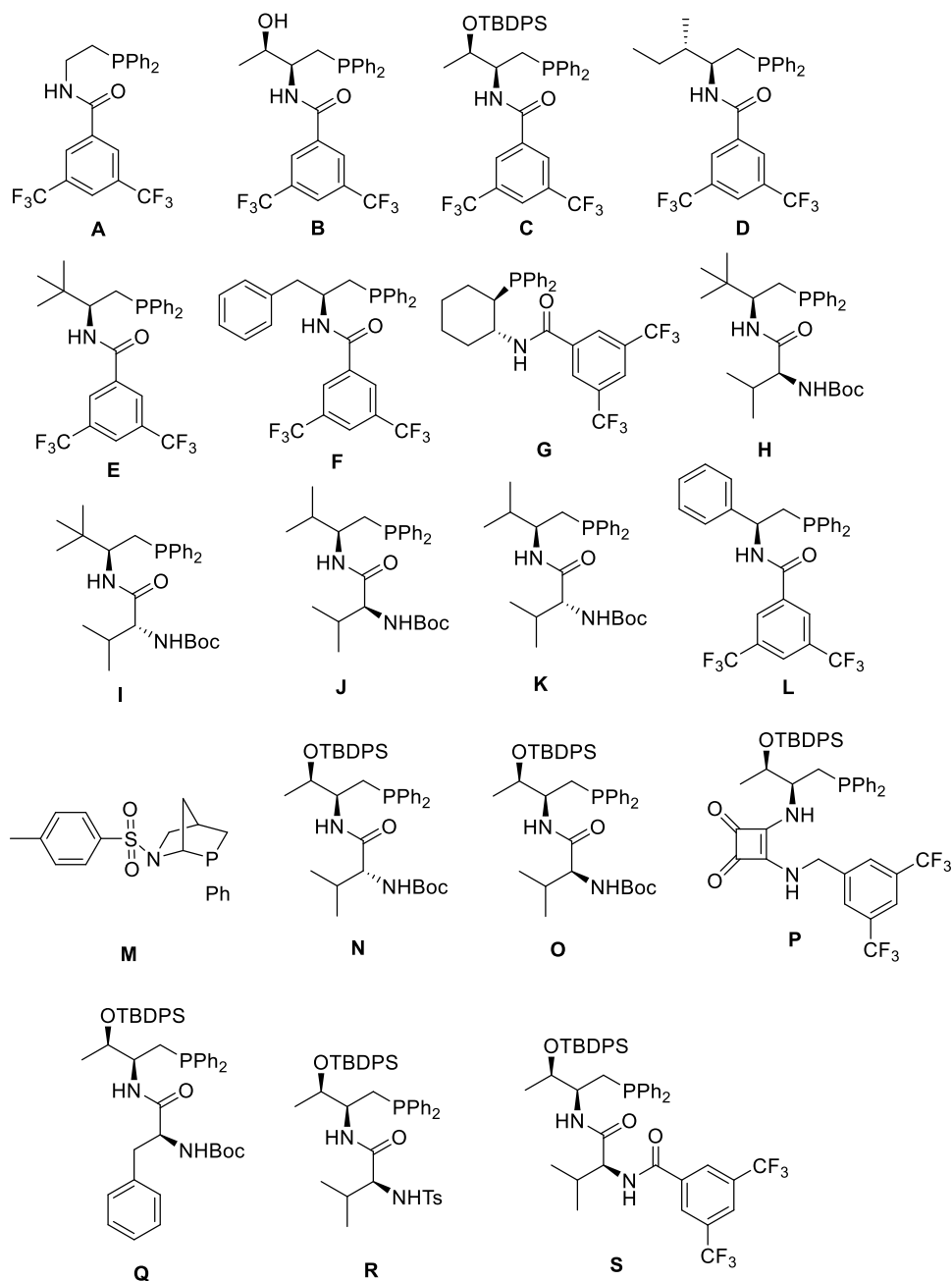
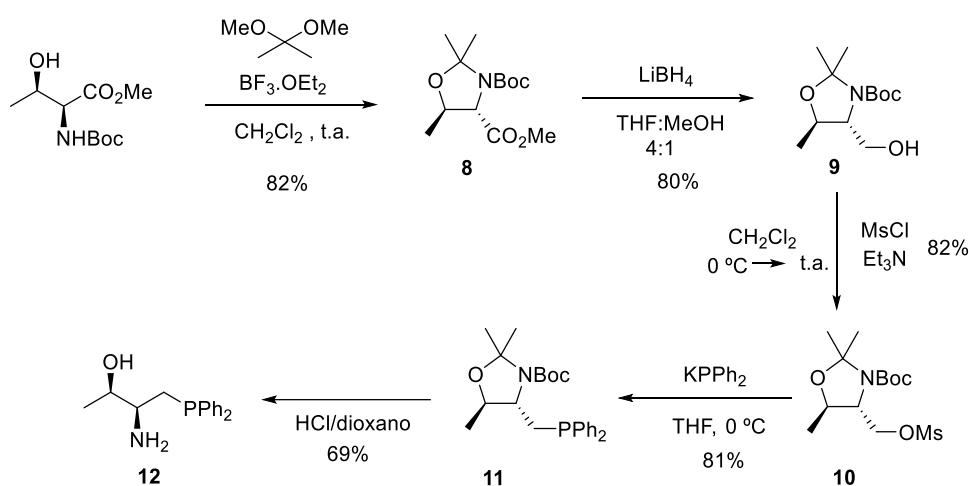


Figura 2. Lista de catalizadores de fosfina sintetizados

Los catalizadores **O** y **Q** se prepararon siguiendo el procedimiento que se describe a continuación.

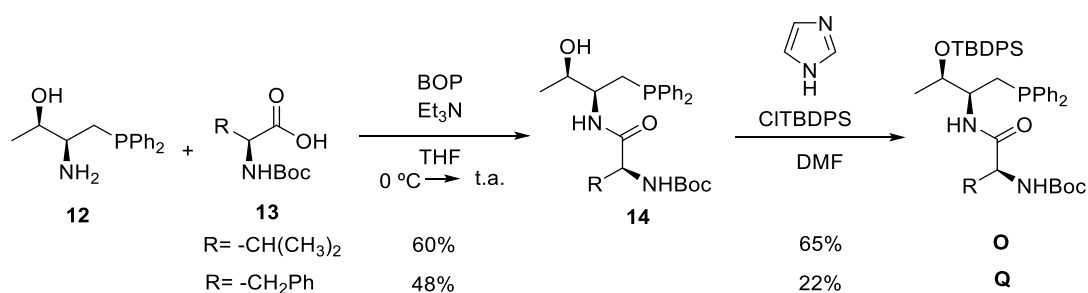
Inicialmente se llevó a cabo la síntesis del esqueleto de aminofosfina (*esquema 24*) a través de un proceso que consta de cinco etapas. El primer paso consistió en la reacción entre el éster metílico comercial de N-Boc-L-treonina y dimetoxipropano en presencia de eterato de trifluoruro de boro ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$), el cual actúa como ácido de Lewis y permite la activación del dimetoxipropano para posteriormente obtener el producto cíclico **8** con un rendimiento favorable. Después, se redujo el éster a alcohol en presencia de hidruro de boro y litio; la adición del hidruro se realizó por porciones y seguimiento por TLC hasta observar la conversión total del material de partida. Una vez obtenido el alcohol **9**, este se hizo reaccionar con cloruro de metanosulfonilo para producir el mesilato correspondiente en presencia de Et_3N , que permite la eliminación del HCl que se va generando hasta obtener el producto **10**. El mesilato **10** se hizo reaccionar con una disolución de KPh_2 a baja temperatura hasta observar a través de TLC la conversión completa del mismo y la formación de **11** debido al ataque nucleofílico por parte del fósforo y salida del grupo mesilato. Por último, se llevó a cabo la desprotección en medio ácido del grupo terc-butoxicarbonilo (Boc) y apertura del ciclo tras dejar reaccionar **11** en una disolución comercial de HCl en dioxano, obteniendo de esta manera **12**.



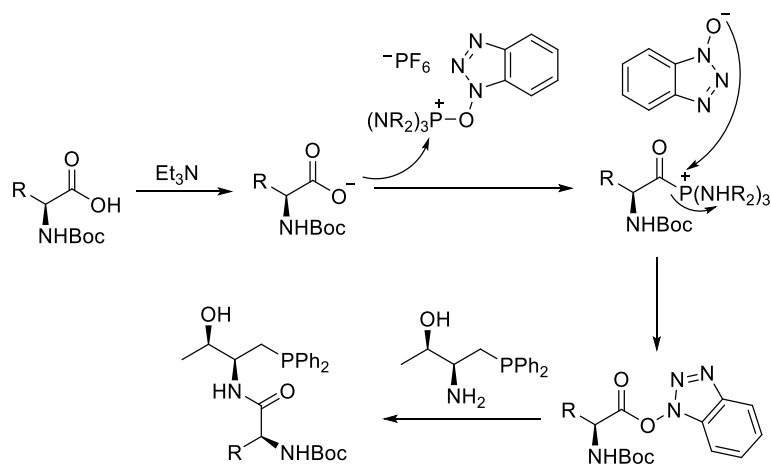
Esquema 24. Síntesis de la aminofosfina

Una vez se ha obtenido el esqueleto de aminofosfina **12**, se procedió a la síntesis de **O** y **Q** en dos etapas (*esquema 25*). Primero se llevó a cabo la reacción de acoplamiento entre **12** y el aminoácido correspondiente, es decir, N-Boc-L-valina para **O** y N-Boc-L-

fenilalanina para **Q**. Como agente de acoplamiento se empleó hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio (BOP), en presencia de Et₃N debido a la formación de un buen grupo saliente que facilita el ataque nucleofílico por parte de la amina, dando lugar a la formación del enlace peptídico correspondiente en el producto **14** (esquema 26)^{50,51}. En la segunda etapa, se llevó a cabo la protección del grupo hidroxilo de **14** con terc-butildifenilclorosilano en presencia de imidazol permitiendo obtener los productos correspondientes. Para **O** los rendimientos del proceso fueron del 60% y 65% respectivamente, no obstante, para **Q** los rendimientos fueron de moderados a bajos lo cual podría atribuirse a un incompleto aislamiento durante la purificación.



Esquema 25. Reacción de acoplamiento y protección para la síntesis de **O** y **Q**



Esquema 26. Mecanismo de acoplamiento con BOP⁵¹

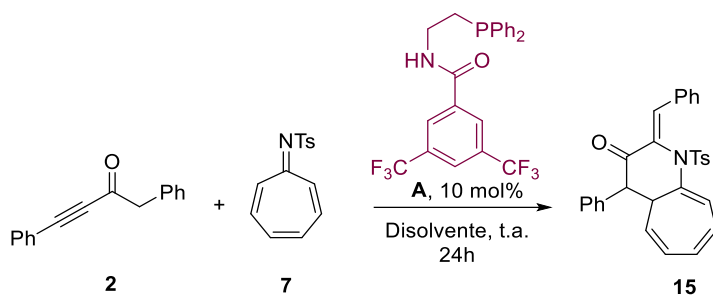
3.2 Reacción de cicloadición

3.2.1. Resultados preliminares: estudio de la reacción con catalizador aquiral

Una vez sintetizados los materiales de partida, se estudió la reacción de cicloadición empleando el catalizador aquiral de tipo fosfina **A**, y tomando como modelo la alquinona **2** y el azaheptafulveno **7** (esquema 28). Se llevaron a cabo experimentos en cloroformo y

tolueno para la obtención de **15**, evidenciando que en tolueno el rendimiento mejoraba ligeramente (entrada 2, tabla 1) y, tras utilizar un exceso de la alquinona, el rendimiento obtenido fue del 39% (entrada 3, tabla1).

Tabla 1. Reacción de cicloadición [8+2] entre alquinona y azaheptafulveno catalizada por fosfina



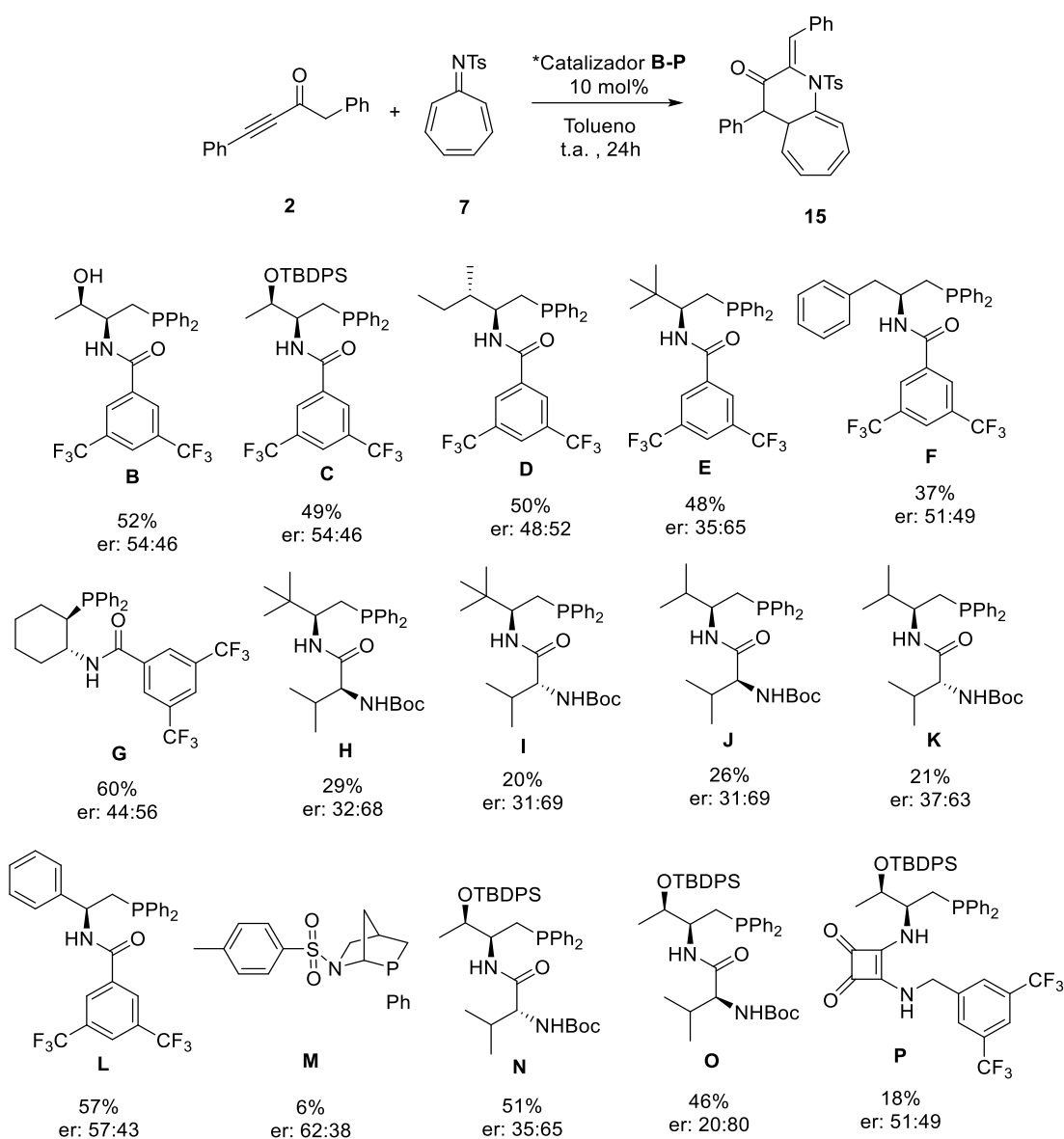
Entrada	Disolvente	2:7	Rendimiento
1	Cloroformo	1:2	30
2	Tolueno	1:2	36
3	Tolueno	1,5:1	39

A partir de estos experimentos preliminares, se confirmó la formación del cicloaducto **15**, y se establecieron como condiciones de reacción el uso de tolueno como disolvente, un tiempo de reacción de 24 horas y un exceso de la alquinona (1,5 equiv.) para evaluar la reacción en condiciones asimétricas.

3.2.1. Reacción de cicloadición con fosfinas quirales.

Teniendo en cuenta los resultados mencionados en el apartado anterior, fue posible comprobar que a través de la catálisis con fosfina se puede promover la cicloadición [8+2], por lo tanto, se dio inicio al estudio de la reacción en condiciones asimétricas. Para ello, se utilizaron distintos catalizadores de fosfina quirales y la cuantificación de la relación enantiomérica se llevó a cabo a través de HPLC mediante una columna quiral (Lux-Amilosa-1, fase móvil hexano/isopropanol 70:30, flujo 1 mL/min, tiempo de análisis 70 min, longitud de onda 240 nm). Durante una serie de experimentos preliminares y con el fin de reducir el tiempo de análisis, se ensayaron otras columnas quirales y en este punto se observó una falta de reproducibilidad en la determinación de las relaciones enantioméricas. Tras un análisis del comportamiento de la muestra, fue posible determinar que existe una diferencia notable entre la solubilidad del racemato y la

solubilidad del compuesto enantioenriquecido, por lo tanto, es fundamental asegurar una absoluta disolución de la muestra para evitar una incorrecta determinación de la relación enantiomérica. De esta manera, se consiguió establecer un método adecuado y reproducible para la preparación de la muestra y la cuantificación, empleando para ello la columna Lux-celulosa-1 con una fase móvil hexano/isopropanol en relación 70:30, flujo de 1 mL/min, y un tiempo de análisis de 45 min. Una vez establecido el método adecuado de análisis, se llevó a cabo una serie de experimentos de cicloadición de alto orden entre la alquinona **2** y el azaheptafulveno **7**, en presencia de los catalizadores quirales **B-P** en tolueno a temperatura ambiente (*esquema 27*).



Esquema 27. Resultados cicloadición de alto orden en presencia de catalizadores quirales **B-P**

Los catalizadores de tipo 3,5-bis(trifluorometil)benzamida (**B-G, L**) presentaron un rendimiento moderado y una enantioselectividad muy baja en la mayoría de los casos, independientemente de la estructura quiral de la que derivan (entradas 1-6, 11). Por otra parte, la fosfina bicíclica comercial **M** (entrada 12) permitió obtener el producto de cicloadición con un rendimiento químico bajo y con una inducción quiral moderada. El catalizador **P** (entrada 15) se diferencia de los demás catalizadores al poseer en su estructura una escuaramida, sin embargo, proporciona resultados de rendimiento y enantioselectividad bajos. Las parejas de diastereoisómeros (**H-I** y **J-K**), derivados de dos aminoácidos (terc-leucina/valina y valina/valina respectivamente), condujeron al producto de cicloadición con un rendimiento bajo y similares valores de enantioselectividad (entradas 7-10). Sorprendentemente, cuando se empleó la pareja de catalizadores diastereoisómeros derivados de treonina y valina (**N-O**), se comprobó que, aunque el rendimiento del producto de cicloadición era moderado en ambos casos, el catalizador **O** proporcionó una enantioselectividad considerablemente mayor (entrada 14). Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de la configuración del segundo aminoácido, aunque únicamente para los derivados sililados de treonina.

Teniendo en cuenta que el catalizador **O** destaca en términos de enantioselectividad, este se utilizó para evaluar los diferentes parámetros (disolvente, temperatura, % de catalizador y concentración) con el fin de optimizar la reacción en términos de rendimiento y enantioselectividad.

Efecto del disolvente

Se realizó un estudio de disolventes utilizando el catalizador **O** en la cicloadición de alto orden. Los resultados se muestran en la tabla 2.

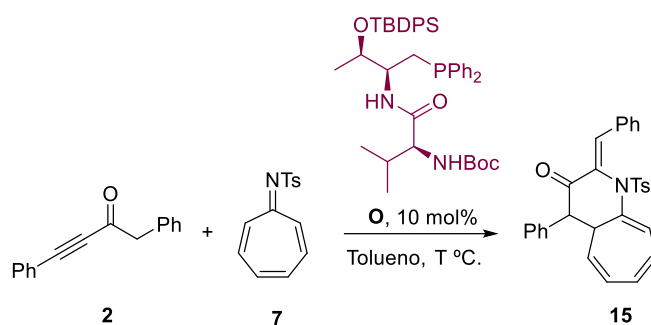
Tabla 2. Efecto del disolvente

Entrada	Disolvente	Rendimiento	er
1	Tolueno	46	19:81
2	Cloroformo	57	24:76
3	THF	15	28:72
4	Acetonitrilo	24	22:78
5	Acetato de etilo	55	37:63

Al utilizar cloroformo como disolvente se observó un aumento en el rendimiento hasta un 57% (entrada 2), no obstante, en términos de enantioselectividad, el tolueno continuó siendo el mejor (entrada 1). En acetonitrilo la relación enantiomérica fue moderada, sin embargo, el rendimiento disminuyó a un 24% respecto al tolueno (entrada 4). En THF se observó el resultado más bajo en cuanto al rendimiento, posiblemente debido a la baja solubilidad de la imina en este disolvente, y la relación enantiomérica fue moderada, aunque sin mejora respecto al tolueno (entrada 3). Por último, el rendimiento en acetato de etilo fue moderado (entrada 5) pero la enantioselectividad bajó considerablemente en comparación con la reacción en tolueno. Teniendo en cuenta los resultados obtenidos, se pudo establecer que, en términos de enantioselectividad, el mejor disolvente es el tolueno.

Efecto de la temperatura

Se realizó un estudio del efecto de la temperatura en la reacción bajo las condiciones que se describen en la tabla 3.

Tabla 3. Efecto de la temperatura

Entrada	Temperatura °C	Tiempo (h)	Rendimiento	er
1	t.a.	24	46	19:81
2	50	24	53	20:80
3	0	48	30	27:73
4	80	8	53	24:76
5	35	24	52	19:81

Se observó que a 50 °C (entrada 2) el rendimiento mejoró ligeramente pasando de un 46% a un 53%, sin observar cambios relevantes en la enantioselectividad. A 0 °C la reacción fue más lenta y, al realizar un seguimiento por TLC, se observó la formación del producto después de un tiempo de reacción de 48 horas. No obstante, tanto el rendimiento como la relación enantiomérica disminuyeron (entrada 3) respecto a los resultados de la reacción a temperatura ambiente (entrada 1), por lo que este tipo de reacción no se ve favorecida a baja temperatura. Al aumentar la temperatura a 80 °C (entrada 4) el rendimiento se mantuvo sobre el 53% respecto a la reacción a 50 °C, pero se observó una disminución en la relación enantiomérica, lo que sugiere que el calentamiento debe ser moderado. Realizando un calentamiento a 35 °C (entrada 5) se observa un rendimiento del 52% y una relación enantiomérica sin cambios respecto a la reacción a temperatura ambiente (entrada 1). Por lo anterior, fue posible establecer que un calentamiento suave conduce a una mejor solubilización de la imina lo cual puede incidir de forma positiva en el rendimiento, pero no hay efecto sobre la inducción de la quiralidad.

Efecto de la cantidad de catalizador

Se evaluó el efecto de la cantidad del catalizador **O** en la reacción. Los resultados se muestran en la tabla 4.

Tabla 4. Efecto de la cantidad de catalizador

Entrada	mol% catalizador	Rendimiento	er
1	5	34	24:76
2	10	52	19:81
3	20	64	21:79
4*	10 + 10	62	12:82

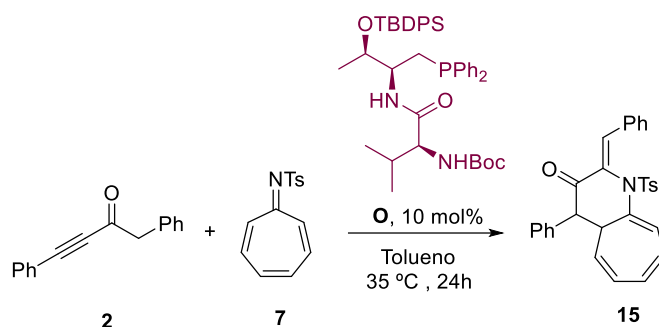
*Pasado un tiempo de 24h se adicionó un 10 mol% de catalizador.

Al usar un 5 mol% de catalizador (entrada 1) se observó una disminución en el rendimiento de la reacción respecto al uso de un 10 mol% (entrada 2), mientras que con un 20 mol% el rendimiento aumentó (entrada 3). Estos resultados concuerdan con lo esperado, ya que, al haber más cantidad de catalizador, este puede generar más cantidad de producto dentro del ciclo catalítico. En cuanto a la enantioselectividad, al utilizar un 5 mol% de catalizador se observó una disminución en la relación enantiomérica (entrada 1) y con un 20 mol% hay una variación pequeña respecto al uso de un 10 mol% (entrada 2). Posteriormente, con la idea de comprobar si el catalizador se desactiva de alguna forma en el transcurso de la reacción, se llevó a cabo un experimento en el cual se inició la reacción con un 10 mol% de catalizador y transcurrido un tiempo de 24 horas se añadió otro 10% de catalizador (entrada 4). En este caso, el rendimiento fue similar al resultado obtenido con un 20 mol% (entrada 3), pero se observó una ligera mejora en la relación enantiomérica. Este efecto todavía se encuentra en estudio. Se puede concluir de estos experimentos, que una mayor cantidad de catalizador favorece el rendimiento de la reacción, pero el impacto no es relevante en la enantioselectividad.

Efecto de la concentración

Todos los experimentos realizados hasta el momento se llevaron a cabo a una concentración de 0,2 M (0,5 mL de disolvente), por lo cual se decidió llevar a cabo algunos experimentos para evaluar el efecto de la concentración sobre el rendimiento y la relación enantiomérica. Los resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Efecto de la concentración



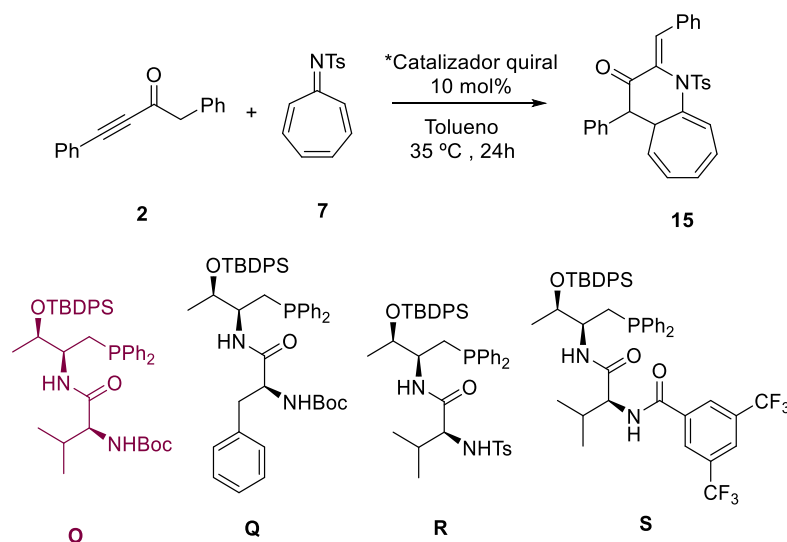
Entrada	Concentración [M]	Rendimiento	er
1	0,8	30	20:80
2	0,2	52	19:81
3	0,05	46	20:80

Al aumentar la concentración de 0,2 M (entrada 2) a 0,8 M (entrada 1) se observó una disminución significativa en el rendimiento pasando de un 52% a un 30%, mientras que al disminuir la concentración a 0,05 M (entrada 3) el rendimiento fue solo ligeramente inferior en comparación a la entrada 2. Sin embargo, en ningún caso se observaron cambios significativos en la relación enantiomérica.

Tras analizar los resultados obtenidos, se concluyó que las mejores condiciones para este tipo de reacción corresponden a un calentamiento suave (35 °C), el uso de un 10 mol% del catalizador **O** y una concentración de 0,2 M en tolueno como disolvente. En vista de los resultados obtenidos, en este punto se prepararon y se ensayaron otros catalizadores con la intención de mejorar el rendimiento y la enantioselectividad del proceso. En concreto, se quiso evaluar el efecto del segundo aminoácido mediante el catalizador **Q**, en el que se reemplaza el fragmento de la L-valina por el de la L-fenilalanina como segundo aminoácido. Además, se quiso estudiar el efecto del grupo protector del grupo

amino a través de los catalizadores **R** y **S**, que cuentan con un grupo sulfonamida (NHTs) y una 3,5-bis(trifluorometil)benzamida, respectivamente, en vez de un grupo NHBoc. Se llevaron a cabo experimentos en las mejores condiciones obtenidas hasta el momento, y los resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 6. Cicloadición de alto orden con la última serie de catalizadores quirales.



Entrada	Catalizador	Rendimiento	er
1	O	52	19:81
2	Q	55	25:75
3	R	40	29:71
4	S	30	31:69

Los catalizadores **R-S** (entradas 2 y 3) presentaron un rendimiento menor respecto a **O** (entrada 1) al igual que una disminución en la relación enantiomérica, lo cual podría sugerir que el grupo protector de la amina influye significativamente en la enantioselectividad. El catalizador **Q**, con un grupo NHBoc al igual que **O**, mostró un rendimiento algo mayor que este (entrada 5) y una relación enantiomérica menor. Sin embargo, en comparación con los demás catalizadores, es la que más se acerca al resultado obtenido con **O**, lo que podría indicar que el grupo NHBoc tiene un efecto beneficioso en la inducción quiral, y el tipo de aminoácido que se introduzca en esa posición también ejerce un efecto en el funcionamiento del catalizador. Está bien establecido que la inducción quiral depende de las interacciones entre los grupos

funcionales del catalizador con los sustratos (principalmente enlaces de hidrógeno), así como de la estructura quiral de la fosfina. No obstante, teniendo en cuenta la enorme flexibilidad conformacional de los catalizadores y los datos obtenidos hasta el momento sobre esta reacción de cicloadición, no es posible establecer un modelo mecanístico que permita justificar los resultados y mejorar los rendimientos químicos y la enantioselectividad.

3.2.3. Determinación de la configuración relativa del cicloaducto 15

Aprovechando que el compuesto enantioenriquecido es más soluble que el racemato, como se comprobó en los experimentos preliminares (apartado 3.2.1) se llevó a cabo un proceso de cristalización con el fin de enriquecer la muestra en el enantiómero mayoritario. Para ello, se disolvió el producto de cicloadición con una mejor relación enantiomérica (19:81) en una mezcla de acetato de etilo/hexano en relación 1:3 bajo calentamiento suave (25 °C). Después de 48 horas de una evaporación lenta a temperatura ambiente, se observó la formación de cristales. Mediante análisis por HPLC quiral, se comprobó que los cristales formados eran una mezcla racémica del cicloaducto, pero el producto disuelto en las aguas madres presentaba una relación enantiomérica 4:96.

Intentos posteriores para obtener un monocristal a partir del cicloaducto enantioenriquecido resultaron infructuosos, pero los cristales obtenidos del racemato fueron adecuados para su análisis por difracción de rayos X de monocristal (*figura 5*). Esto permitió determinar la configuración relativa de los estereocentros C7 y C8, y la estereoquímica del doble enlace C=C exocíclico. En C8 se logra observar que el hidrógeno adyacente se encuentra orientado hacia atrás y en C7 se observa la orientación contraria, por lo tanto, estos dos hidrógenos entre sí presentan una disposición relativa trans. Asimismo, se determinó que el doble enlace entre C10 y C11 presenta una isomería Z ya que el anillo aromático se encuentra del mismo lado grupo N-tosilo.

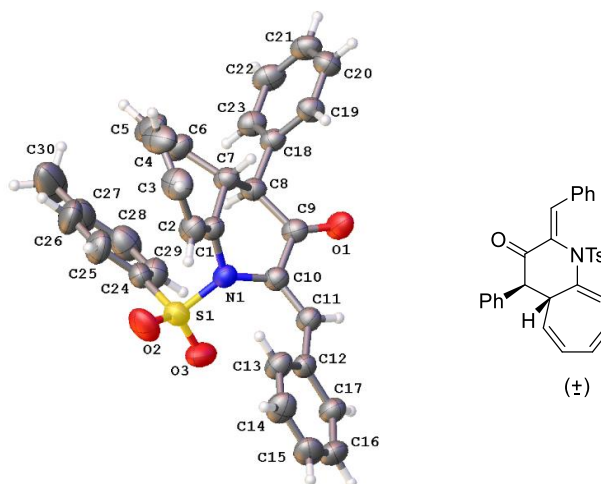


Figura 5. Estructura del cicloaducto ($\pm$)-**15** mediante análisis por difracción de rayos X

3.2.4 Aislamiento del cicloaducto diastereoisómero

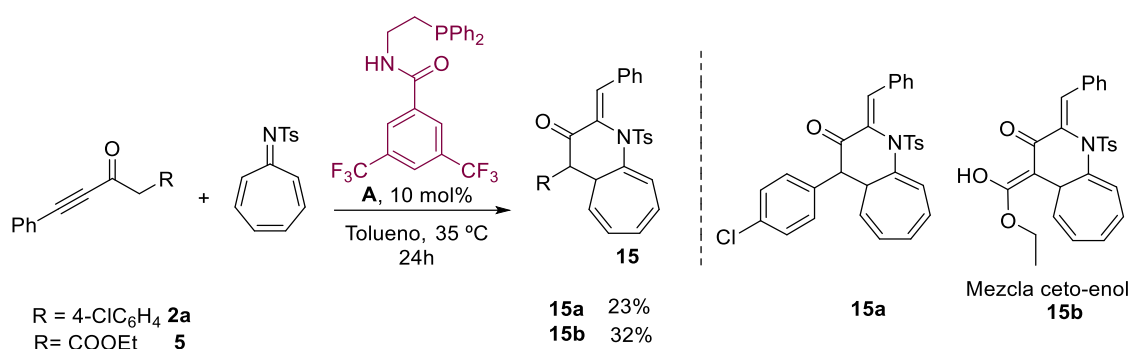
Durante la optimización de las condiciones de la reacción de cicloadición, siempre se observaba la formación de un compuesto desconocido de forma muy minoritaria. Combinando este producto procedente de varios experimentos, fue posible determinar mediante RMN que se trata de un diastereoisómero del producto de cicloadición **15**. Con la idea de intentar incrementar el rendimiento químico de la cicloadición, se realizó una serie de ensayos dirigidos a estudiar la posible interconversión de este producto o de la mezcla de ambos en un único diastereoisómero. Inicialmente, se disolvió el diastereoisómero minoritario en tolueno y se dejó reaccionar en presencia de catalizador aquiral **A**. Al cabo de 24 horas, se observó a través de RMN y TLC que no había ocurrido ninguna transformación. De igual manera, se comprobó que una mezcla de los dos diastereoisómeros permanecía inalterada al tratarla con el catalizador **A** en tolueno durante 24 horas. Por último, la mezcla de diastereoisómeros se hizo reaccionar en presencia de carbonato de potasio como base y acetonitrilo. Al cabo de 24 horas no se observaron cambios en la mezcla, sin embargo, al cabo de 48 horas se evidenció una descomposición de la muestra.

Aunque no se logró obtener un solo diastereoisómero, el producto de cicloadición **15** se forma mayoritariamente en todos los casos. No obstante, estos hallazgos abren paso a estudios posteriores que permitan entender más a fondo el curso de la reacción en términos de enantioselectividad y diastereoselectividad.

3.2.5. Alcance de la reacción

Con el fin de observar qué alcance podría tener la reacción, se probaron algunos sustratos diferentes a la alquinona **2** y el azaheptafulveno **7**, tomados inicialmente como modelos.

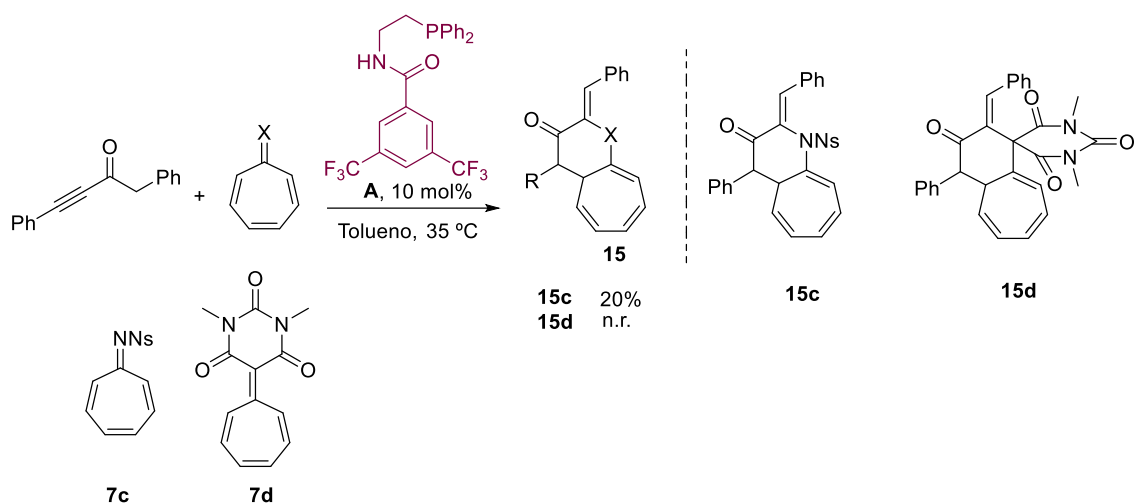
Para estudiar el efecto de la alquinil cetona, se ensayaron la alquinona **2a**, que posee un átomo de cloro en la posición para de uno de los anillos aromático, y el β -cetoéster acetilénico **5**. Las condiciones de reacción y resultados obtenidos se muestran en el *esquema 28*.



Esquema 28. Alcance de la reacción: cambio de la alquinona modelo

El empleo de la alquinona **2a** permitió la obtención del producto de cicloadición **15a** con un rendimiento del 23% haciendo uso del catalizador de fosfina aquiral **A**. Por otra parte, al emplear la alquinona **5** se obtuvo el producto de reacción correspondiente **15b** con un rendimiento del 32% cuyo análisis resultó complejo debido al equilibrio ceto-enólico producido por el hidrógeno ácido presente en la posición α del carbonilo. Estos resultados iniciales ponen de manifiesto el impacto de los sustituyentes R en la alquinona en la selectividad de la reacción, por lo que, será necesario un estudio exhaustivo con otros sustituyentes que permitan comprender de forma más clara el alcance y el mecanismo de la reacción.

Por otro lado, se pretendió estudiar el efecto del heptafulveno en la reacción de cicloadición. Para ello se llevó a cabo la reacción utilizando el azaheptafulveno **7c**, derivado de la tropona con el grupo nosilo, y el heptafulveno derivado del ácido barbitúrico **7d**. Las condiciones de reacción y resultados se muestran en el *esquema 29*.



Esquema 29. Alcance de la reacción: cambio del azaheptafulveno modelo.

Después de un tiempo de reacción de 24 horas fue posible obtener el producto de cicloadición **15c** utilizando el derivado de la tropona con el grupo nosilo **7c** con un rendimiento del 20%, abriendo así la posibilidad de utilizar otros azaheptafulvenos con grupos sulfonamida como componentes 8 π en esta cicloadición de alto orden. Por otra parte, al cabo de 48 horas no se observó la formación de ningún producto nuevo utilizando el heptafulveno derivado del ácido barbitúrico **7d**. Por tanto, aunque este compuesto se ha utilizado como componente 8 π en otras reacciones de cicloadición de alto orden, frente a las alquinil cetonas este tipo de heptafulvenos no son reactivos.

4. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los objetivos propuestos para este trabajo y los resultados recogidos en esta memoria, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se ha dado a conocer una nueva reacción de cicloadición de orden superior entre azaheptafulvenos y alquil alquinil cetonas catalizada por fosfinas dando lugar a compuestos heterocíclicos basados en anillos de 2,3,4, 4a-tetrahidro-1H-ciclohepta[b]piridina.
- Los catalizadores quirales de tipo amidofosfina derivados de aminoácidos son capaces de promover estas cicloadiciones con enantioselectividades moderadas, siendo el catalizador más prometedor hasta el momento un derivado de treonina y valina.
- A través de la evaluación de las condiciones de reacción, ha sido posible establecer que la reacción se ve más favorecida al emplear un calentamiento suave (35 °C), tolueno como disolvente y un 10 mol% de catalizador.
- La diferencia de solubilidad entre el racemato y el compuesto enantioenriquecido permite incrementar sustancialmente la relación enantiomérica del cicloaducto obtenido mediante una simple recristalización.
- Es posible el empleo de diferentes sustratos de tipo alquinona y azaheptafulveno para la obtención de los cicloaductos correspondientes, lo cual permite a futuro un mayor alcance de la reacción.

5. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL

Aspectos generales:

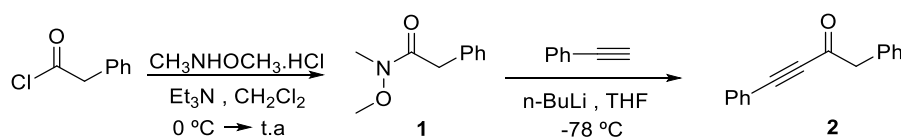
Los espectros de resonancia magnética nuclear RMN se registraron a temperatura ambiente en espectrómetros RMN 500 y 400 MHz con frecuencias de 500 y 400 MHz para ^1H y frecuencias de 126 y 100 MHz para RMN ^{13}C utilizando como disolvente cloroformo deuterado (CDCl_3). Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm) respecto al tetrametilsilano tomando como referencia la resonancia del disolvente. Los datos se presentan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singlete, d = doblete, dd = doble doblete, t = triplete, q = cuartete, m = multiplete), integración y constante de acoplamiento J en Hz.

El análisis por cromatografía líquida de alta resolución, HPLC, se llevó a cabo en un cromatógrafo Hewlett-Packard que emplea un detector UV a diferentes longitudes de onda. Se utilizó la columna Phenomenex Lux-Cellulose 1 y como eluyentes hexano e isopropanol de calidad HPLC.

Las reacciones se han realizado bajo atmósfera inerte de nitrógeno y con disolventes secados con tamiz molecular de 4 Å activados en un horno microondas. Su avance se siguió mediante cromatografía en capa fina, TLC, empleando placas Kiesegel 60 F_{254} y se visualizaron por irradiación UV, revelado con yodo y disolución de ácido fosfomolibdico. La purificación de los productos se ha llevado a cabo mediante cromatografía en columna utilizando gel de sílice de 230-400 mesh como fase estacionaria. Los rendimientos reportados corresponden a las sustancias aisladas puras.

5.1. Síntesis de la alquinona (2):

Procedimiento general A:

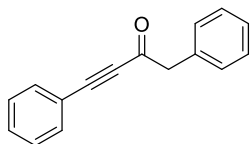


Etapa 1: A una solución del hidrocloreuro de N,O-dimetilhidroxilamina (20 mmol) en CH_2Cl_2 anhidro (24 mL) en condiciones de atmósfera inerte a 0 °C se añade Et_3N (30 mmol). Seguidamente se añade el cloruro de fenilacetileno (10 mmol) gota a gota y se

deja reaccionar a temperatura ambiente por 24 horas. La reacción se detiene adicionando una disolución saturada de NaHCO_3 observando la separación de fases. La fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 . Recolectada la fase orgánica, se lava con NaCl y se seca con MgSO_4 . Se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo tenue el cual se purifica mediante cromatografía de gel de sílice permitiendo la obtención de la amida de Weinreb AW (**1**).

Etapla 2: A una disolución de fenilacetileno (30 mmol) en TFH anhidro (4 mL/mmol) en condiciones de atmósfera inerte, se añade n-BuLi (1,6 M en hexano) (30 mmol) a -78°C . Transcurridas 3 horas de reacción, se añade gota a gota a -78°C una solución de AW (10 mmol) en THF anhidro (1 mL/mmol). Se deja reaccionar a -78°C por 30 minutos y posteriormente se deja evolucionar a temperatura ambiente por 24 horas. Consumido el material de partida (TLC), la reacción se detiene añadiendo una disolución saturada de NH_4Cl y HCl (2M). Se extrae la fase acuosa con dietiléter, la fase orgánica se seca sobre MgSO_4 y se elimina el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite naranja el cual se purifica a través de cromatografía de gel de sílice permitiendo la obtención de la alquinona correspondiente.

Síntesis de 1,4-difenilbut-3-in-2-ona (2**):**

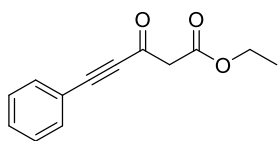


Se sintetiza siguiendo el *procedimiento general A* descrito anteriormente. Durante la etapa 1, cloruro de fenilacetileno (1,7 mL, 10 mmol), $\text{CH}_3\text{ONHCH}_3\cdot\text{HCl}$ (1,9 g, 20 mmol) y Et_3N (4,2 mL, 30 mmol) en CH_2Cl_2 (24 mL), se aísla AW (**1**) (0,5 g, 2,79 mmol) y fenilacetileno (0,9 mL, 8,37 mmol) y BuLi (5,2 mL, 8,3 mmol) durante la etapa 2. El crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt 80:20), obteniéndose **2** como un aceite amarillo (307 mg, 50 %).

^1H -RMN (500 MHz, CDCl_3): δ 7.49 - 7.41 (m, 4H, H_{Ar}), 7.39 - 7.30 (m, 6H, H_{Ar}), 3.95 (s, 2H, CH_2) ppm.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁴²

5.2 Síntesis de 3-oxo-5-fenilpent-4-inoato de etilo (5):

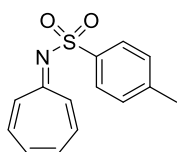


La preparación de **5** inicia con la formación de LDA a partir de diisopropilamina (1,7 mL, 12,47 mmol) y n-BuLi (7,4 mL, 11,9 mmol) en THF anhidro (33 mL) bajo atmósfera inerte a -78 °C durante 40 minutos. A continuación, se añade lentamente acetato de etilo (1,1 mL, 11,9 mmol) sobre la disolución de LDA a -78 °C y se deja transcurrir la reacción por 45 minutos. Pasado el tiempo de reacción, se añade una disolución de fenilpropiolato de etilo (0,9 mL, 6,0 mmol) en THF anhidro (10 mL) a -78 °C y se deja reaccionar durante 4 horas. La reacción se detiene con agua hasta observar la separación de fases. La fase acuosa se extrae con dietiléter y se seca la fase orgánica sobre MgSO₄. Se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice con una fase móvil CH₂Cl₂/Hexano 1:1 obteniendo un aceite naranja **5** como producto final (428 mg, 33 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.58-7.54 (m, 1H, H_{Ar}), 7.51 – 7.44 (m, 2H, H_{Ar}), 7.44 – 7.32 (m, 2H, H_{Ar}), 4.25 (q, 2H, CH₂, *J* = 7.3Hz), 3.69 (s, 2H, CH₂), 1.30 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz) ppm.

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 178.1 (CO), 172.17 (COO), 131.17, 129.9, 128.71, 120.78, 92.92 (C≡), 87.31 (C≡), 60.65 (CH₂), 51.38 (CH₂), 14.1 (CH₃) ppm.

5.3. Síntesis del azaheptafulveno N-(ciclohepta-2,4,6-trien-1-iliden)-4-metilbencenosulfonamida (7):



A una suspensión de 4-metilbencenosulfonamida (2,0 g, 12,0 mmol) en 1,2-DCE anhidro (48 mL) bajo atmósfera inerte, se añade tropona (1,2 mL, 12,0 mmol) y se enfría a 0°C. A continuación, se añade lentamente TiCl₄ (1,7 mL, 13 mmol) y, por último, se adiciona Et₃N (3,7 mL, 26,2 mmol) gota a gota. Se retira el baño frío y la mezcla marrón resultante se calienta a reflujo y se deja evolucionar durante 24 horas. Trascurrido este tiempo, se detiene la reacción adicionando CH₂Cl₂ (25 mL) y H₂O destilada (50 mL). La mezcla resultante se filtra sobre celita para eliminar los sólidos insolubles presentes. Una vez observada la separación de fases, la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se combinan y se secan con Na₂SO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida. El crudo obtenido se

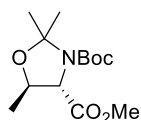
purifica mediante una primera cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 1:1) obteniendo un sólido café claro. Dicho sólido se purifica a través de una segunda cromatografía en columna de gel de sílice (CH₂Cl₂/MeOH 40:1), obteniéndose el azaheptafulveno **7** como un sólido amarillo (2,30 g, 74 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.87 (d, 2H, CH *J* = 7.7 Hz), 7.61 (sa, 2H), 7.29 (d, 2H, CH, *J* = 7.7 Hz), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 2.42 (s, 3H, CH₃) ppm.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁴¹

5.4. Síntesis de la aminofosfina **12**:

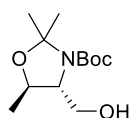
Síntesis de (4S,5R)-2,2,5-trimetiloxazolidina-3,4-dicarboxilato de 4-metilo de 3-(terc-butilo) (**8**):



A una disolución del éster metílico comercial de N-Boc-L-treonina (5,9 g, 25,5 mmol) en CH₂Cl₂ anhidro (13 mL) y condiciones de atmósfera inerte, se añade dimetoxipropano (6,3 mL, 51 mmol) seguido de BF₃·OEt₂ (0,16 mL, 1,28 mmol). La disolución naranja resultante se deja reaccionar durante toda la noche a temperatura ambiente. Una vez consumido el material de partida, se añade CH₂Cl₂ (10 mL) y se detiene la reacción con una disolución saturada de NaHCO₃ observando la separación de fases. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL). Las fases orgánicas se juntan y se realiza un lavado con una solución saturada de NaCl. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el disolvente a presión reducida obteniendo un aceite amarillo el cual se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 90:10) obteniendo el producto **8** como un aceite amarillo (5,71 g, 82 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4.16-4.10 (m, 1H, CH₃CHOC), 3.97 (d, 1H, COCHN, *J* = 6.97 Hz), 3.75 (s, 3H, CH₃), 1.52 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 9H), 1.41 (s, 3H, CH₃), 1.38 (s, 9H), 1.24 (d, 3H, CH₃CHO, *J* = 6.56 Hz) ppm.

Síntesis de (4R,5R)-4-(hidroximetil)-2,2,5-trimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (**9**):



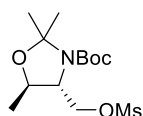
El éster **8** (5,71 g, 20,91 mmol) se disuelve en una mezcla anhidra de MeOH/THF (1:4) (72 mL) en condiciones de atmósfera inerte. La solución se lleva a 0 °C y se realiza la adición de LiBH₄ (0,91 g, 41,8 mmol) en porciones. Se deja la

reacción a 0 °C por 30 minutos y posteriormente se deja evolucionar a temperatura ambiente toda la noche. Se realiza seguimiento por TLC hasta observar transformación completa del material de partida. Posteriormente, se detiene la reacción añadiendo una solución saturada de NaHCO₃ y se extrae la fase acuosa con acetato de etilo tres veces. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se elimina el solvente a presión reducida. Se obtiene un compuesto puro **9** correspondiente a un aceite amarillo (4,10 g, 80%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 3.72–3.62 (m, 3H, HOCH₂CH), 3.56–3.47 (m, 1H, CH₃CHO), 1.57 (s, 3H, CH₃), 1.49 (s, 9H), 1.46 (s, 3H, CH₃CCH₃), 1.34 (d, 3H, CH₃CHO, *J* = 6.0 Hz).

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la literatura.^{47,49}

Síntesis de (4R,5R)-2,2,5-trimetil-4-(((metilsulfonil)oxi) metil) oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (10):

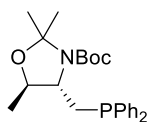


El alcohol **9** (4,10 g, 16,72 mmol) se disuelve en CH₂Cl₂ anhidro (55 mL) en condiciones de atmósfera inerte y se lleva a 0 °C. A continuación, se añade Et₃N (5,8 mL, 41,8 mmol) seguido del cloruro de metanosulfonilo (1,7 mL, 21,7 mmol) también a 0 °C gota a gota. La reacción comienza a 0 °C y transcurrido un tiempo de 5 horas se deja evolucionar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se detiene una vez cumplido el tiempo de reacción con H₂O y CH₂Cl₂. Se extrae la fase acuosa con CH₂Cl₂ y se recolectan las fases orgánicas. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtiene un aceite naranja el cual se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 80:20) dando lugar al compuesto **10** correspondiente a un aceite amarillo (4,43 g, 82 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 4.43 (m, 1H, CH), 4.34-4.31 (m, 1H), 4.15-4.12 (m, 1H), 3.62-3.59 (m, 1H), 3.17 (s, 3H, CH₃), 1.44 (s, 9H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.3 Hz) ppm.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.⁴⁸

Síntesis de (4S,5R)-4-((difenilfosfanil)metil)-2,2,5-trimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (11):

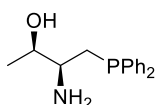


El mesilato **10** (4,43 g, 13,7 mmol) se disuelve en THF anhidro desgasificado (57 mL) y se lleva a 0 °C bajo atmósfera inerte. Una disolución 0,5 M de KPPH₂ en THF (preparada a partir de HPPH₂ y KH, filtrada a través de PTFE de 0.22 µm) se añade lentamente a 0 °C. Conforme se añade la solución de KPPH₂ se observa la formación de una suspensión naranja. Se deja evolucionar la reacción a 0 °C hasta conversión completa (TLC). La reacción se detiene con H₂O y AcOEt. La fase acuosa se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se combinan y se lavan con NaCl. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. Se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 95:5) obteniendo **11** como un aceite amarillo tenue (4,59 g, 81%).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62-7.30 (m, 10H, H_{Ar}), 4.2 (m, 1H, CH), 3.65 (m, 1H), 2.9-2.7 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.5 (s, 9H), 1.41 (s, 6H, CH₃), 1.29 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.3 Hz) ppm.

³¹P-RMN (121.5 MHz, CDCl₃): -24.26 ppm.

Síntesis de (2R,3S)-3-amino-4-(difenilfosfanil) butan-2-ol (**12**):



La fosfina **11** (4,59 g, 11,10 mmol) se disuelve en una solución comercial de HCl en dioxano 4M (28 mL) bajo atmósfera inerte. La reacción se inicia a temperatura ambiente y se deja evolucionar hasta alcanzar la conversión del material de partida. La reacción se detiene con una solución de NaOH 2M y AcOEt manteniendo un pH básico. Se extrae la fase acuosa con AcOEt y se juntan las fases orgánicas. Se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida hasta obtener el compuesto **12** como un aceite amarillo (2,09 g, 69 %).

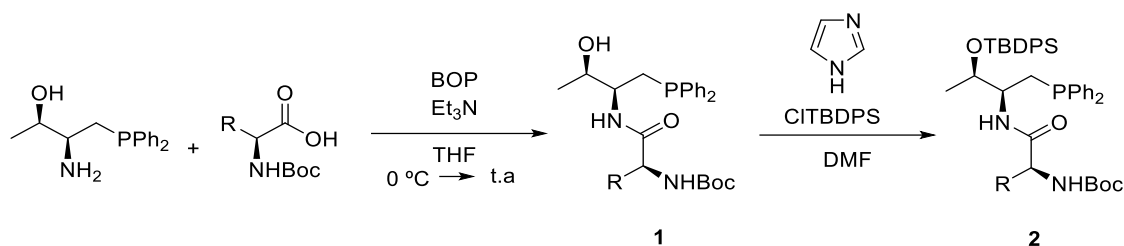
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.49-7.30 (m, 10H, H_{Ar}), 3.59-3.54 (m, 1H, CH₃CHOH), 2.61-2.55 (m, 1H), 2.42 (t, 1H, CH, *J* = 3.5 Hz), 2.40-2.25 (m, 3H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.14 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.5 Hz) ppm.

³¹P-RMN (121.5 MHz, CDCl₃): δ -22.3 (s) ppm.

Los datos espectroscópicos coinciden con los reportados en la bibliografía.⁴⁸

5.5. Síntesis de catalizadores: Reacción de acoplamiento

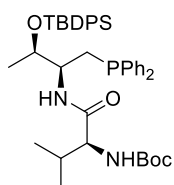
Procedimiento general B:



Etapa 1: A una solución de aminofosfina **12** en THF anhidro (1 mL) bajo atmósfera inerte se añade una solución del aminoácido NHBoc protegido correspondiente y Et₃N en THF anhidro a 0 °C. A continuación, se añade BOP a 0 °C y se deja evolucionar la reacción. Tras 1 hora de reacción se retira el baño frío y se deja reaccionar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se diluye con CH₂Cl₂ y se detiene con una solución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ tres veces. Una vez se han juntado las fases orgánicas, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida. Se obtiene un aceite amarillo el cual se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 75:25) obteniendo un sólido blanco correspondiente al producto de acoplamiento **1**.

Etapa 2: A una solución de **1** e imidazol en DMF anhidro bajo atmósfera inerte se añade CITBDPS lentamente a temperatura ambiente. La reacción se deja evolucionar a temperatura ambiente durante toda la noche. Una vez consumido el material de partida, la reacción se detiene con H₂O y AcOEt. La fase acuosa se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora a presión reducida obteniendo un aceite incoloro. Se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano/AcOEt 90:10) obteniendo **2** como un sólido blanco.

Síntesis de terc-butil ((S)-1-(((2S,3R)-3-((terc-butildifenilsilil) oxi)-1-(difenilfosfanil) butan-2-il) amino)-3-metil-1-oxobutano -2-il) carbamato (O):

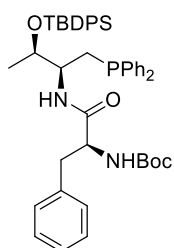


Se sigue el *procedimiento general B* descrito anteriormente. A una solución de aminofosfina **12** (200 mg, 0,73 mmol) en THF (1,5 mL), se añade una mezcla de Boc-L-valina (158 mg, 0,73 mmol) y Et₃N (0,2 mL, 1,5 mmol) en THF anhidro (4,5 mL) a 0 °C y BOP (420 mg, 0,94 mmol). A continuación, en la etapa 2, se añade a una solución de imidazol (73 mg, 1,1mmol) y producto de acoplamiento **1** (210 mg, 0,43 mmol) en DMF anhidro (1 mL), CITBDPS (0,27 mL, 1,1 mmol) obteniendo el catalizador **O** como un sólido blanco (200 mg, 50 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.70-7.66, (m, 4H, H_{Ar}), 7.45-7.27 (m, 16H, H_{Ar}), 6.43, (d, 1H, CH, *J* = 8.3 Hz), 5.08 (d, 1H, *J* = 8.1 Hz), 4.24(d, 1H, CH, *J* = 6.0 Hz), 3.90-3.85 (m, 2H), 2.39 (dd, 1H, *J* = 6.6 Hz, *J* = 13.5 Hz), 2.23-2.11 (m, 2H) 1.45 (s, 9H), 1.10 (s, 9H), 1.03 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.8 Hz), 0.96 (d, 6H, CH₃, *J* = 4.4 Hz).

³¹P-RMN (121.5 MHz, CDCl₃): δ -24.1 (s) ppm.

Síntesis de terc-butil ((S)-1-(((2S,3R)-3-((terc-butildifenilsilil) oxi)-1-(difenilfosfanil) butan-2-il) amino)-1-oxo-3-fenilpropano -2-il) carbamato (Q):



Se sigue el *procedimiento general B* descrito. A una solución de aminofosfina **12** (109 mg, 0,4 mmol) en THF anhidro (0,7 mL) se añade una mezcla de Boc-L-fenilalanina (106 mg, 0,4 mmol) y Et₃N (0,11 mL, 0,8 mmol) en THF anhidro (2,5 mL) 0 °C y BOP (230 mg, 0,52 mmol). A continuación, en la etapa 2 sobre una solución de imidazol (26 mg, 0,38

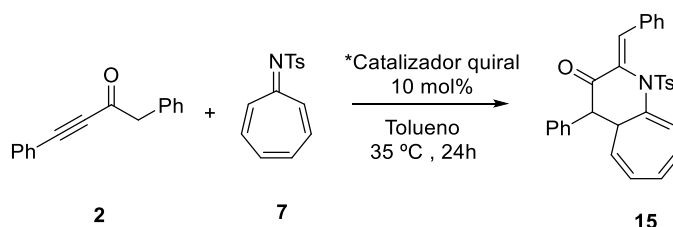
mmol) y producto de acoplamiento aislado (80 mg, 0,15 mmol) en DMF anhidro (0,5 mL) se añade ClTBDPS (0,09 mL, 0,38 mmol) dando lugar a la obtención de **Q** como un sólido blanco (23,2 mg, 22 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.62 (m, 4H, H_{Ar}), 7.47 – 7.34 (m, 17H, H_{Ar}), 7.33 – 7.15 (m, 4H, H_{Ar}), 4.35 (t, 1H, CH, *J* = 8.8 Hz), 4.19 – 4.12 (m, 2H), 3.82 – 3.76 (m, 2H), 3.16 (dd, 1H, *J* = 13.7, 6.3 Hz), 3.04 (dd, 1H, CH, *J* = 13.8, 7.6 Hz), 2.16 (dd, 1H, CH, *J* = 13.7, 7.1 Hz), 1.41 (s, 9H), 1.01 (s, 9H), 0.83 (d, 3H, CH₃, *J* = 6.3 Hz) ppm.

³¹P-RMN (121.5 MHz, CDCl₃): δ -24.22 (s) ppm.

5.6. Reacción de cicloadición

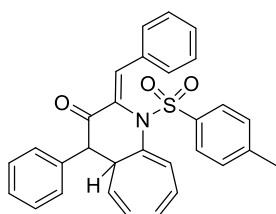
Procedimiento general C:



Una solución de alquino **2** (0,15 mmol) en tolueno anhidro (0,5 mL) bajo atmósfera inerte es añadida sobre el azaheptafulveno **7** (0,1 mmol) y se homogenizan los reactivos.

A continuación, se añade el catalizador correspondiente (10 mol %) y se deja reaccionar durante 24 horas. Terminado el tiempo de reacción, se elimina el disolvente a presión reducida y se purifica mediante cromatografía de columna de gel de sílice.

Síntesis de (Z)-2-benciliden-4-fenil-1-tosil-1,2,4, 4a-tetrahidro-3H-ciclohepta[b]piridin-3-ona (15):



Se sintetiza siguiendo el *procedimiento general C* descrito anteriormente. A partir de **2** (33 mg, 0,15 mmol) en tolueno anhidro (0,5 mL), **7** (25 mg, 0,10 mmol) y catalizador **O** en un 10 mol% (7,14 mg). Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt 90:10) obteniendo un sólido amarillo **15** (24 mg, 52 %).

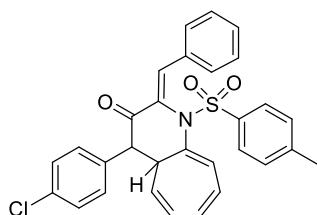
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.99 – 7.92 (m, 2H, H_{Ar}), 7.72 (s, 1H, CH=C-NTs), 7.54 (d, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.3 Hz), 7.47-7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 7.38 – 7.25 (m, 5H, H_{Ar}), 6.83 – 6.74 (m, 3H, NTs-C=CH-CH, H_{Ar}), 6.68 (dd, 1H, CH=CH-CH=CH, *J* = 10.9Hz, *J* = 5.5 Hz), 6.63 (dd, 1H, CH-CH=CH-CH, *J* = 10.9 Hz, *J* = 6.2 Hz), 6.14 (dd, 1H, CH=CH-CH, *J* = 9.4 Hz, *J* = 5.4 Hz), 4.43 (dd, 1H, C-CH-CH=CH, *J* = 9.5, *J* = 4.5 Hz), 2.98 (d, 1H, OCCH, *J* = 12.1 Hz), 2.52 (s, 3H, CH₃), 2.35 (dd, 1H, OCCHCH, *J* = 12.2 4.5 Hz) ppm.

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 195.2 (CO), 144.8 (C), 135.21 (CH=), 135.17, 135.0, 133.5, 131.4, 131.2 (CH=), 131.0 (CH=), 130.7 (CHx2), 129.6 (CHx2), 129.4, 128.67, 128.65 128.6, 127.7, 127.6, 126.3, 125.8 (CH=), 124.1 (CH=), 123.4 (CH=), 56.0 (CH), 42.5 (CH), 21.7 (CH₃) ppm.

HRMS: [C₃₀H₂₅NO₃S+H]⁺, Calc: 480.1628, Obs: 480.1631

HPLC: (Phenomenex Lux-Cellulose 1, hexano: isopropanol = 70:30, 1 mL/min, t_R = 9,2, 22,7 min).

Síntesis de (Z)-2-benciliden-4-(4-clorofenil)-1-tosil-1,2,4, 4a-tetrahidro-3H-ciclohepta[b]piridin-3-ona (15a)



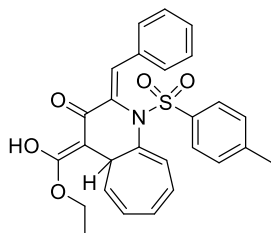
Se sintetiza siguiendo el *procedimiento general C*. A partir de **2a** (38 mg, 0,15 mmol) en tolueno anhidro (0,5 mL); **7** (25 mg, 0,10 mmol) y catalizador **A** en un 10 mol% (4,69 mg). Se

purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt 90:10) obteniendo un sólido marrón **15a** (11,2 mg, 23 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 7.92-7.90 (m, 2H, H_{Ar}), 7.69 (s, 1H, CCHPh), 7.53 (d, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.3 Hz), 7.48 – 7.42 (m, 4H, H_{Ar}), 7.35 – 7.31 (m, 3H, H_{Ar}), 6.75 – 6.71 (m, 3H), 6.69 (dd, 1H, CH=CH-CH, *J* = 10.8, *J* = 5.5 Hz), 6.65 (dd, 1H, CH=CH-CH=C, *J* = 10.8, *J* = 5.5 Hz), 6.15 (dd, 1H, C-CH-CH=CH, *J* = 9.4, *J* = 5.4), 4.40 (dd, 1H, C-CH-CH=CH, *J* = 9.5, *J* = 4.6 Hz), 3.04 (d, 1H, COCH, *J* = 12.1 Hz), 2.50 (s, 3H, CH₃), 2.31 (dd, 1H, NTs-CCH, *J* = 12.1, 1.6 Hz) ppm.

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 194.8 (CO), 144.80 (C), 135.46 (CH=), 135.0, 133.69 (C-Cl), 133.62, 133.40, 131.5, 131.2 (CH=), 130.78, 130.69, 130.09, 129.61 (CH), 128.83, 128.70 128.25, ,128.13, 127.73, 125.96 (CH=), 124.23 (CH=), 123.0 (CH=), 55.42 (CH), 42.56 (CH), 21.66 (CH₃) ppm.

Síntesis de (Z)-2-((E)-benciliden)-4-(etoxi(hidroxi)metilen)-1-tosil-1,2,4, 4^a tetrahydro-3H-ciclohepta[b]piridin-3-ona (15b)

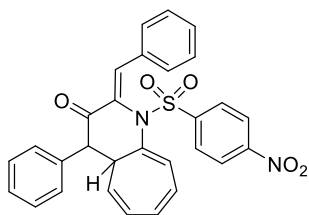


Se sintetiza siguiendo el *procedimiento general C*. A partir de **5** (32 mg, 0,15 mmol) en tolueno anhidro (0,5 mL); **7** (25 mg, 0,10 mmol) y catalizador **A** en un 10 mol% (4,69 mg). Se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (Hexano: AcOEt 90:10) obteniendo un sólido naranja **15b**.

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 12.63 (s, 1H), 7.71 (d, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.4 Hz), 7.48 (s, 1H, CH=C), 7.41-7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 6.89 – 6.80 (m, 3H), 6.5 (dd, 1H, CH=CH-CH, *J* = 10.9, *J* = 5.5 Hz), 6.3-6.1 (m, 2H, CH=CH), 5.5 (dd 1H, CH-CH=CH, *J* = 8.1, *J* = 3.7 Hz), 4.49 (d, 1H, CH, *J* = 7.1 Hz), 4.05 (q, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃), 1.24 (t, 3H, CH₃, *J* = 7.2 Hz) ppm.

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): 180.39 (CO), 155.24 (C=COH), 143.77 (C), 132.49, 132.05, 130.10 (CH), 129.99, 129.77 (CH), 128.37, 128.05, 127.43, 127.14, 124.08 (CH=), 122.47 (CH=), 120.61 (CH=), 119.91, 115.93, 105.35, 98.41 (C=COH), 61.58 (-OCH₂), 38.86 (CH), 21.47 (CCH₃), 13.93 (CH₃CH₂).

Síntesis de (Z)-2-benciliden-1-((4-nitrofenil) sulfonil)-4-fenil-1,2,4, 4a-tetrahydro-3H-ciclohepta[b]piridin-3-ona (15c):



Se sintetiza siguiendo el *procedimiento general C* descrito anteriormente. A partir de **2** (33 mg, 0,15 mmol) en tolueno anhidro (0,5 mL); **7c** (29 mg, 0,10 mmol) y catalizador **A** en un 10 mol% (4,69 mg). Se purifica por cromatografía en columna

de gel de sílice (Hexano: AcOEt 90:10) obteniendo un sólido marrón **15c** (10,5 mg, 20 %).

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃): δ 8.27 (d, 2H, H_{Ar}, *J* = 9.0 Hz), 7.74 (s, 1H, CCHPh), 7.71 (d, 2H, H_{Ar}, *J* = 8.8 Hz), 7.44-7.38 (m, 4H, H_{Ar}), 7.36-7.30 (m, 4H, H_{Ar}), 6.95-6.92 (m, 2H, H_{Ar}), 6.77 (m, 1H, CH=) 6.72-6.59 (m, 2H, C=CH-CH=CH), 6.24 – 6.18 (m, 1H), 4.66 (dd, 1H, C-CH-CH=CH, *J* = 9.4, 4.5 Hz), 3.51 (d, 1H, COCH, *J* = 12.1 Hz), 2.48 (dd, 1H, NNS-CCH, *J* = 12.1, 4.6 Hz) ppm.

¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃): δ 194.66 (CO), 150.40 (C-NO₂), 143.48 (C), 135.15 (CH=), 134.50, 133.19, 132.29, 130.63, 130.56, 129.83, 129.54 (CH), 129.39, 128.83, 128.80, 128.69 128.29, 128.0, 127.29, 126.17 (CH=), 125.87 (CH=), 123.95 (CH=), 56.43 (CH), 42.75 (CH) ppm.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Zabiulla, S.; Al-Ostoot, F. H.; Asha, M. S.; Al-Ghorbani, M.; Khanum, S. A. Recent investigation on heterocycles with one nitrogen [piperidine, pyridine and quinoline], two nitrogen [1,3,4-thiadiazole and pyrazole] and three nitrogen [1,2,4-triazole]: a review. *J. Iranian Chem. Soc.* **2021**, *19*, 23-54.
2. Amin, A.; Qadir, T.; Sharma, P. K.; Jeelani, I.; Abe, H. A. Review on The Medicinal and Industrial Applications of N-Containing Heterocycles. *Open Med. Chem. J.*, **2022**, *16*.
3. Alvarez, J.; Vaquero, J. J.; Barluenga, J. Modern Heterocyclic Chemistry. *Wiley-VCH*. **2011**, *4*, 1-9.
4. Stinson, S. C. Chiral drugs: in wake of new FDA guidelines, most drug firms are developing single enantiomers, spawning a "chirotechnology" industry. *Chem. Eng. News*. **1992**, *70*, 46-79.
5. Neto, J. S. S.; Zeni, G. Ten years of progress in the synthesis of six-membered N-heterocycles from alkynes and nitrogen sources. *Tetrahedron*. **2020**, *76*, 130876-130996.
6. W. Carruthers, W. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. *Pergamon, Oxford*. **1990**.
7. Pericyclic reaction. IUPAC Compendium of Chemical Terminology. *IUPAC*. **2009**. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/P04491>. doi:10.1351/goldbook. P04491, ISBN 978-0-9678550-9-7, consultado el 25-06-2024.
8. Cycloaddition. IUPAC Compendium of Chemical Terminology. *IUPAC*. **2009**. <https://goldbook.iupac.org/terms/view/C01496>. doi:10.1351/goldbook.C01496, ISBN 978-0-9678550-9-7, consultado el 25-06-2024.
9. A pesar de que en numerosas ocasiones en la literatura no se siguen las recomendaciones de la IUPAC respecto a la notación de las cicloadiciones [i+j] o (i+j), se ha decidido respetar este convenio al largo de la introducción de esta memoria. Esto supone que en ocasiones no corresponde la denominación de la cicloadición en la publicación original con la utilizada aquí.
10. (a) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 395-397. (b) R. Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2046-2048. (c) Hoffmann, R.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388-4389. (d)

- Woodward, R. B.; Hoffmann, R. *Angew. Chem.* **1969**, 8, 781-853. (e) Woodward, R. B.; Hoffmann, R. The Conservation of Orbital Symmetry. *Verlag Chemie.* **1970**.
11. Kobayashi, S.; Jorgensen, K. A. Cycloaddition Reactions in Organic Synthesis. *Wiley-VCH Verlag.* **2001**.
 12. Houk, K. N.; Woodward, R. B. Cycloaddition reactions of cycloheptatriene and 2, 5-dimethyl-3, 4-diphenylcyclopentadienone. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92, 4143-4145.
 13. Palazzo, T. A.; Mose, R.; Jørgensen, K. A.; Cycloaddition reactions: why is it so challenging to move from six to ten electrons? *Angew. Chem.* **2017**, 56, 10033-10038.
 14. Rigby, J. H. [6+4] Cycloaddition reactions. *Organic Reactions.* **1997**, 49, 331-425.
 15. Lage, M. L.; Fernández, I.; Sierra, M. A.; Torres, M. R. Trapping Intermediates in an [8+ 2] Cycloaddition Reaction with the Help of DFT Calculations. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2892–2895.
 16. McLeod, D.; Thøgersen, M. K.; Jessen, N. I.; Jørgensen, K. A.; Jamieson, C. S.; Xue, X.-S.; Houk, K. N.; Liu, F.; and Hoffmann, R. Expanding the frontiers of higher-order cycloadditions. *Acc. Chem. Res.* **2019**, 52, 3488-3501.
 17. Liu, C.Y.; Ding, S. T. Cycloadditions of Electron-Deficient 8,8-Disubstituted Heptafulvenes to Electron-Rich 6,6-Disubstituted Fulvenes. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4539-4544.
 18. Rigby, J. H. Transition metal promoted higher-order cycloaddition reactions in organic synthesis. *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 579–585.
 19. (a) Jessen, N. I.; McLeod, D.; Jørgensen, K. A. Higher-order cycloadditions in the age of catalysis. *Chem.* **2022**, 8, 20-30. (b) Bitsch, R. S.; Jessen, N. I.; Jørgensen, K. A. Higher-Order Cycloaddition Reactions for the Construction of Polycyclic Aromatic and Polycyclic Heteroaromatic Compounds. *Chem. Eur. J.* **2023**, 29, e202204008. (c) Swan, E.; Platts, K.; Blencowe, A. An overview of the cycloaddition chemistry of fulvenes and emerging applications. *Beilstein J.Org. Chem.* **2019**, 15, 2113-2132.
 20. Li, P.; Yamamoto H. Lewis Acid Catalyzed Inverse-Electron-Demand Diels–Alder Reaction of Tropones. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 16628– 6629.

21. Yang, L.C.; Wang, Y. N.; Liu, R.; Luo, Y.; Ng, X.Q.; Yang, B.; Rong, Z.Q.; Lan, Y.; Shao, Z.; Zhao, Y. Stereoselective access to [5.5.0] and [4.4.1] bicyclic compounds through Pd-catalysed divergent higher-order cycloadditions. *Nat. Chem.* **2020**, *12*, 860–868.
22. (a) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Honma, M.; Sankar, K.; Kumar, I.; Ishikawa, H.; Konno, K.; Yui, H.; Tsuzuki, S.; Uchimar, T. Organocatalytic, enantioselective intramolecular [6+2] cycloaddition reaction for the formation of tricyclopentanoids and insight on its mechanism from a computational study. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20175–20185. (b) Mose, R.; Preegel, G.; Larsen, J.; Jakobsen, S.; Iversen, E. H.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic stereoselective [8+2] and [6+4] cycloadditions. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 487–492. (c) McLeod, D.; Izzo, J. A.; Jørgensen, D. K. B.; Lauridsen, R. F.; Jørgensen, K. A. Development and investigation of an organocatalytic enantioselective [10+2] cycloaddition. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 10784–10793. (d) McLeod, D.; Cherubini-Celli, A.; Sivasothirajah, N.; McCulley, C. H.; Christensen, M. L.; Jørgensen, K. A. Dipolar [6+4] cycloaddition of pyrylium ions and fulvenes towards cyclooctanoids. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 11417–11422. (e) Zhou, Z.; Wang, Z.-X.; Zhou, Y.-C.; Xiao, W.; Ouyang, Q.; Du, W.; Chen, Y.-C. Switchable regioselectivity in amine-catalysed asymmetric cycloadditions. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 590–594. (f) Bertuzzi, G.; Thøgersen, M. K.; Giardinetti, M.; Vidal-Albalat, A.; Simon, A.; Houk, K. N.; Jørgensen, K. A. Catalytic enantioselective hetero-[6+4] and -[6+2] cycloadditions for the construction of condensed polycyclic pyrroles, imidazoles, and pyrazoles. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3288–3297. (g) Donslund, B. S.; Monleón, A.; Palazzo, T. A.; Christensen, M. L.; Dahlgaard, A.; Erickson, J. D.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic enantioselective higher-order cycloadditions of in situ generated amino isobenzofulvenes. *Angew. Chem.* **2018**, *57*, 1246–1250. (h) Donslund, B. S.; Jessen, N. I.; Bertuzzi, G.; Giardinetti, M.; Palazzo, T. A.; Christensen, M. L.; Jørgensen, K. A. Catalytic enantioselective [10+4] cycloadditions. *Angew. Chem.* **2018**, *40*, 13182–13186. (i) Jessen, N. I.; Bertuzzi, G.; Bura, M.; Skipper, M. L.; Jørgensen, K. A. Enantioselective construction of the cycl [3.2.2] azine core via organocatalytic [12+2] cycloadditions. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 6140–6151.

23. (a) Frankowski, S.; Skrzynska, A.; Albrecht, L. Inverting the reactivity of troponoidsystems in enantioselective higher-ordercycloaddition. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 11675-11678. (b) Jessen, N. I.; Bura, M.; Bertuzzi, G.; Jørgensen, K. A. Aminocatalytic [8+2] cycloaddition reactions toward chiral cyclazines. *Angew. Chem.* **2021**, 60, 18527-18531.
24. (a) Esteban, F.; Alfaro, R.; Yuste, F.; Parra, A.; Ruano, J. L. G.; d Alemán, J. [8+2] Formal cycloaddition reactions of tropones with azlactones under Brønsted acid catalysis and synthesis of α -(2-tropyl), α -alkyl α -amino acids. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 7, 1395-1400. (b) Bertuzzi, G.; McLeod, D.; Mohr, L.-M.; Jørgensen, K. A. Organocatalytic enantioselective 1,3-dipolar [6+4] of tropone. *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 15491-15496.
25. (a) Wang, S.; Rodríguez-Escrich, C.; Fianchini, M.; Maseras, F.; Pericás, M. A. Diastereodivergent enantioselective [8+2] annulation of tropones and enals catalyzed by N-heterocyclic carbenes. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3187-3192. (b) Xi, F.; Gao, Z.-H.; Zhang, C.-L., Ye, S. Oxidative N-heterocyclic carbenecatalyzed [8+2] annulation of tropone and aldehydes: synthesis of cycloheptatriene-fused furanones. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, 361, 2291-2294. (c) Peng, Q.; Li, S.-J.; Zhang, B.; Guo, D.; Lan, Y.; Wang, J. N-Heterocyclic carbenecatalyzed enantioselective hetero- [10+2] annulation. *Chem Commun.* **2020**, 3, 177.
26. (a) Kumar, K.; Kapur, A.; Ishar, M. P. S. Unusual [8+2] annelation in the reactions of allenic ester/ketone-derived 1,3-dipoles with tropone. *Org. Lett.* **2000**, 2, 787-789. (b) Gao, Z.; Wang, C.; Zhou, L.; Yuan, C.; Xiao, Y.; Guo, H. Phosphine-catalyzed [8+2]-annulation of heptafulvenes with allenates and its asymmetric variant: construction of bicyclo [5.3.0] decane scaffold. *Org. Lett.* **2018**, 20, 4302-4305. (c) Manzano, R.; Romaniega, A.; Prieto, L.; Díaz, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. γ -Substituted allenic amides in the phosphine-catalyzed enantioselective higher order cycloaddition with azaheptafulvenes. *Org. Lett.* **2020**, 22, 4721-4725. (d) Du, Y.; Feng, J.; Lu, X. A phosphinecatalyzed [3+6] annulation reaction of modified allylic compounds and tropone. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1987-1989. (e) Romaniszyn, M.; Gronowska, K.; Albrecht, L. 2-Substituted 1,4-naphthoquinones in [6+4]-cycloaddition with 8,8- dicyanoheptafulvene. *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 9929–9936.

27. Yang, Y.; Jiang, Y.; Du, W.; Chen, Y.-C. Asymmetric cross [10+2] cycloadditions of 2-alkylidene-1-indanones and activated alkenes under phase-transfer catalysis. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 1754-1758.
28. Para algunas revisiones sobre fosfinas terciarias en organocatálisis ver: (a) Marinetti, A.; Voituriez, A. Enantioselective phosphine organocatalysis. *Synlett.* **2010**, *2*, 174-194. (b) Xiao, Y.; Sun, Z.; Guo, H.; Kwon, O. Chiral phosphines in nucleophilic organocatalysis. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 2089-2121. (c) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. Phosphine organocatalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049-10293. (d) Methot, J. L.; Roush, W. R. Nucleophilic Phosphine Organocatalysis. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1035-1050. (e) Huang, Y.; Liao, J.; Wang, W.; Liu, H. Guo, H. Synthesis of heterocyclic compounds through nucleophilic phosphine catalysis. *Chem. Commun.*, **2020**, *56*, 15235-15281. (f) Ni, H.; Chan, W.; Lu, Y. Phosphine-Catalyzed asymmetric organic reactions. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 9344-9411. (g) Guo, H.; Fan, Y. C.; Sun, Z.; Wu, Y.; Kwon, O. Phosphine organocatalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 10049-10293.
29. Zhang, C.; Lu, X. Phosphine-Catalyzed Cycloaddition of 2,3-Butadienoates or 2-Butynoates with Electron-Deficient Olefins. A Novel [3+2] Annulation Approach to Cyclopentenones. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2906-2908.
30. Yao, W.; Yu, Z.; Wen, S.; Ni, H.; Ullah, N.; Lan, Y.; Lu, Y. Chiral phosphine-mediated intramolecular [3 + 2] annulation: Enhanced enantioselectivity by achiral Brønsted acid. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 5196-5200.
31. Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Suzuki, M.; Sasai, H. Enantioselective organocatalyzed formal [4 + 2] cycloaddition of ketimines with allenates: Easy access to a tetrahydropyridine framework with a chiral tetrasubstituted stereogenic carbon center. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 412-415.
32. Yao, W.; Dou, X.; Lu, Y. Highly enantioselective synthesis of 3,4-dihydropyrans through a phosphine-catalyzed [4+2] annulation of allenones and β,γ -unsaturated α -keto esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 54-57.
33. Ni, H.; Tang, X.; Zheng, W.; Yao, W.; Ullah, N.; Lu, Y. Enantioselective phosphine-catalyzed formal [4 + 4] annulation of α,β -unsaturated imines and allene ketones: Construction of eightmembered rings. *Angew. Chem.* **2017**, *56*, 14222-14226.

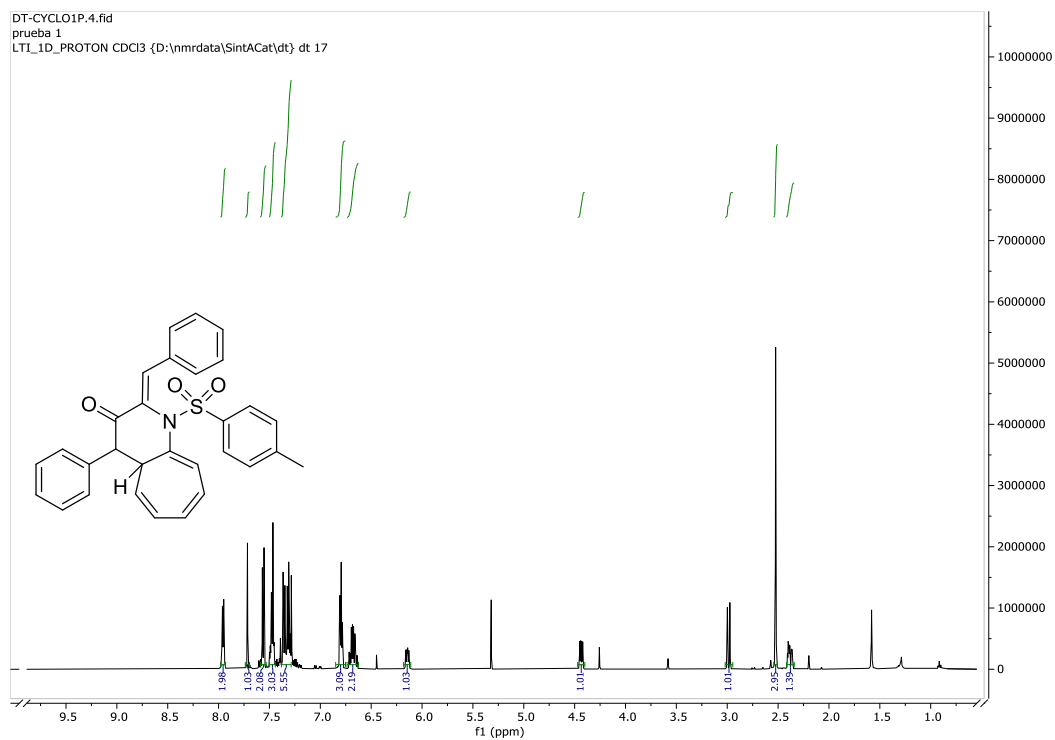
34. Fan, H.; Wang, X.; Zhao, J.; Li, X.; Gao, J.; Zhu, S. Synthesis of trifluoromethyl substituted oxetenes by the reaction of acetylenedicarboxylate with trifluoromethyl ketone in the presence of triphenylphosphine. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *146*, 1–5.
35. Wang, J. C.; Ng, S.S.; Krische, M. J. Catalytic Diastereoselective Synthesis of Diquinanes from Acyclic Precursors. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3682–3683
36. Waldmann, H.; Bruss, H.; Dücker, H.; Kumar, K. Synthesis of novel electron-deficient chromone-fused dienes via phosphine catalyzed [4 + 2] annulation. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2265–2267.
37. Ramachary, B. D.; Krishna P. M.; Reddy, T. P. Stereoselective synthesis of cyclopentanone-fused benzosultams through Tomita zipper cyclization. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 6413–6416.
38. Kumar, K.; Kapur, A.; Ishar, M. P. S. Unusual [8+2] Annulation in the Reactions of Allenic Ester/Ketone-Derived 1,3-Dipoles with Tropone. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 787–789.
39. Du, Y.; Feng, J.; Lu, X. A Phosphine-Catalyzed [3+6] Annulation Reaction of Modified Allylic Compounds and Tropone. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1987–1989.
40. Gao, Z.; Wang, C.; Zhou, L.; Yuan, C.; Xiao, Y.; Guo, H. Phosphine-Catalyzed [8+2]-Annulation of Heptafulvenes with Allenates and Its Asymmetric Variant: Construction of Bicyclo [5.3.0] decane Scaffold. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4302–4305.
41. Manzano, R.; Romaniega, A.; Prieto, L.; Díaz, E.; Reyes, E.; Uribe, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. γ -Substituted Allenic Amides in the Phosphine-Catalyzed Enantioselective Higher Order Cycloaddition with Azaheptafulvenes. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 4721–4725.
42. Campano, T.E.; Iriarte, I.; Olaizola, O.; et al. Enantioselective Addition of Alkynyl Ketones to Nitroolefins Assisted by Brønsted Base/H-Bonding Catalysis. *Chem - A Eur. J.* **2019**, *25*, 4390–4397.
43. Rentería, Á.; Torres, R. O.; Gámez, R.; Wang, Q.; Zhu, J. Palladium-Catalyzed Multicomponent Synthesis of Fully Substituted Alkylidene Furanones. *Organic Letters.* **2020**, *22*, 7030–7033.

44. Ram, R. N.; Khan, A. A simple method for the preparation of N-sulfonylimines by direct condensation of p-toluenesulfonamide with diaryl ketones. *Synthetic Communications*. **2001**, *31*, 841-846.
45. Han, X.; Wang, Y.; Zhong, F.; Lu, Y. Enantioselective [3 + 2] Cycloaddition of Allenes to Acrylates Catalyzed by Dipeptide-Derived Phosphines: Facile Creation of Functionalized Cyclopentenones Containing Quaternary Stereogenic Centers. *Journal of the American Chemical Society*. **2011**, *133*, 1726-1729.
46. Masui, H.; Yosugi, S.; Fuse, S.; Takahashi, T. Solution-phase automated synthesis of an α -amino aldehyde as a versatile intermediate. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2017**, *13*, 106-110.
47. Meffre, P.; Durand, P.; Branquet, E.; Goffic, F. L. A Straightforward Synthesis of N-Boc-L-serinal and N-Boc-L-threoninal Acetonides. *Synthetic Communications*. **1994**, *24*, 2147-2152.
48. Lee, S.; Samala, M.; Woo, S. Y.; Hahn, D.; Kim, D.; Kadayat, T. M.; Jung, K.; Kim, J.; Kim, D.; Kwon, S.; Kim, S.; Kim, K.; Nam, S.; Cho, S. J.; Chin, J. Enantioselective Synthesis of a Novel Thiazoline Core as a Potent Peroxisome Proliferator-Activated Receptor δ Agonist. *ACS Omega*. **2018**, *3*, 1970-1976.
49. Xiao, H.; Chai, Z.; Zheng, C.; Yang, Y.; Liu, W.; Zhang, J.; Zhao, G. Asymmetric [3+2] Cycloadditions of Allenes and Dual Activated Olefins Catalyzed by Simple Bifunctional N-Acyl Aminophosphines. *Angewandte Chemie*. **2010**, *49*, 4467-4470.
50. Lakshman, M. K.; Singh, M. K.; Kumar, M.; Chamala, R. R.; Yedulla, V. R.; Wagner, D.; Leung, E.; Yang, L.; Matin, A.; Ahmad, S. Facile synthesis of 1-alkoxy-1H-benzotriazoles from peptide coupling agents, mechanistic studies, and synthetic applications. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*. **2014**, *10*, 1919-1932.
51. Moiola, M.; Memeo, M.; G.; Quadrelli, P. Stapled Peptides. A Useful Improvement for Peptide-Based Drugs. *Molecules*. **2019**, *24*, 3654.

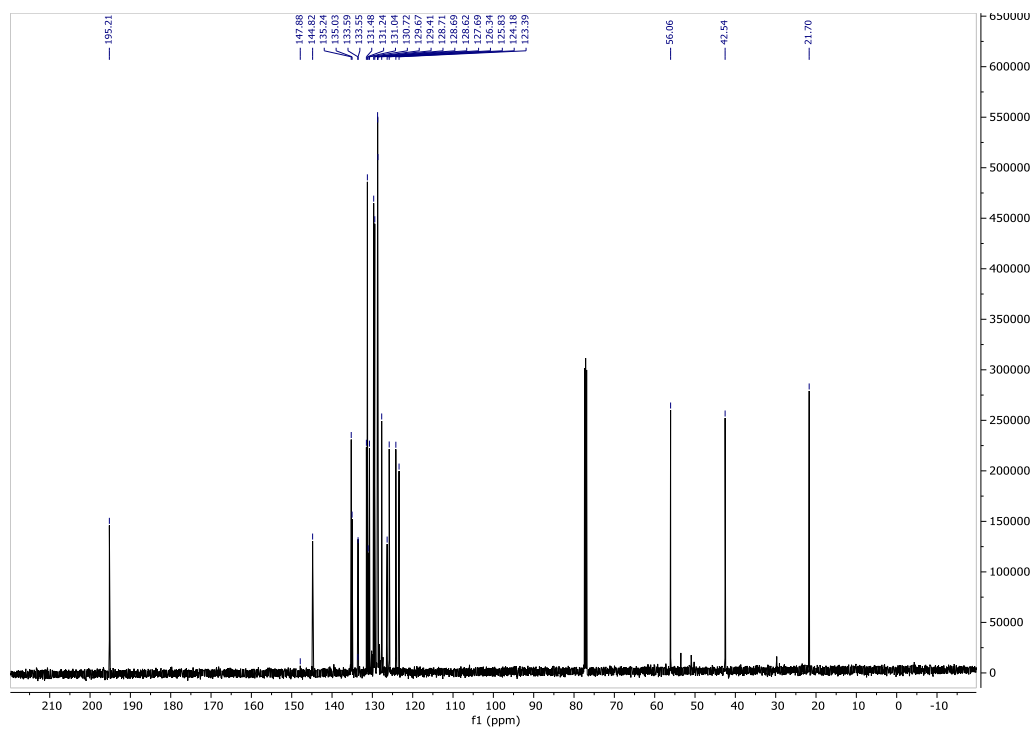
ANEXOS

(Z)-2-benciliden-4-fenil-1-tosil-1,2,4, 4a-tetrahidro-3H-ciclohepta[b]piridin-3-ona (15):

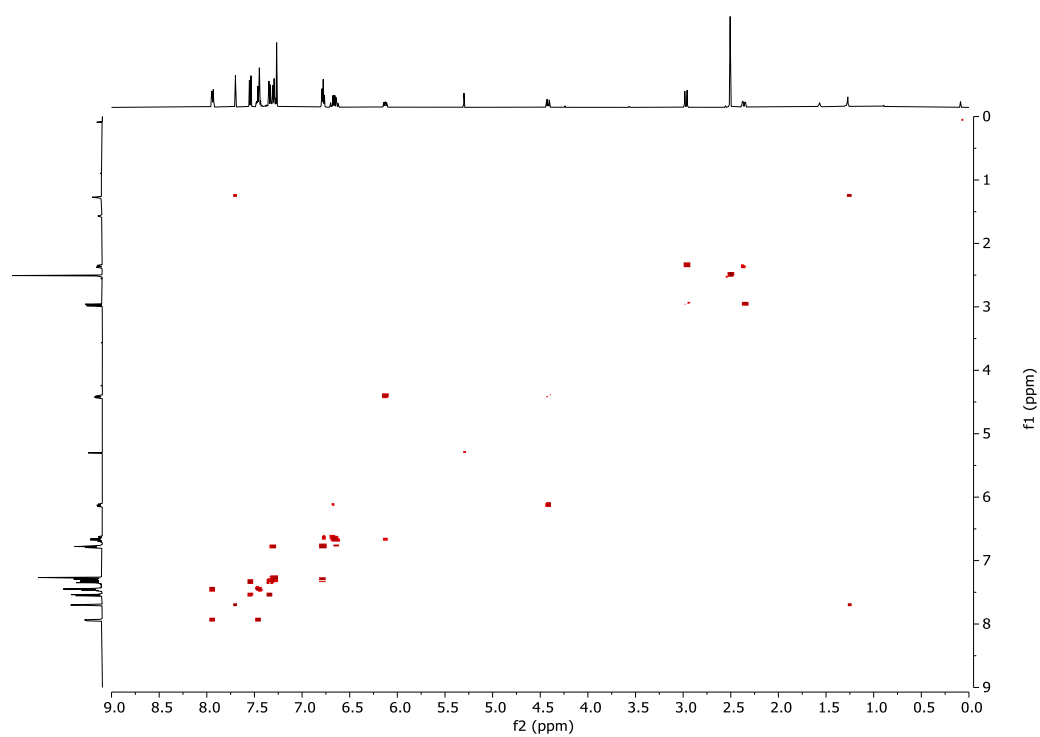
¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃):



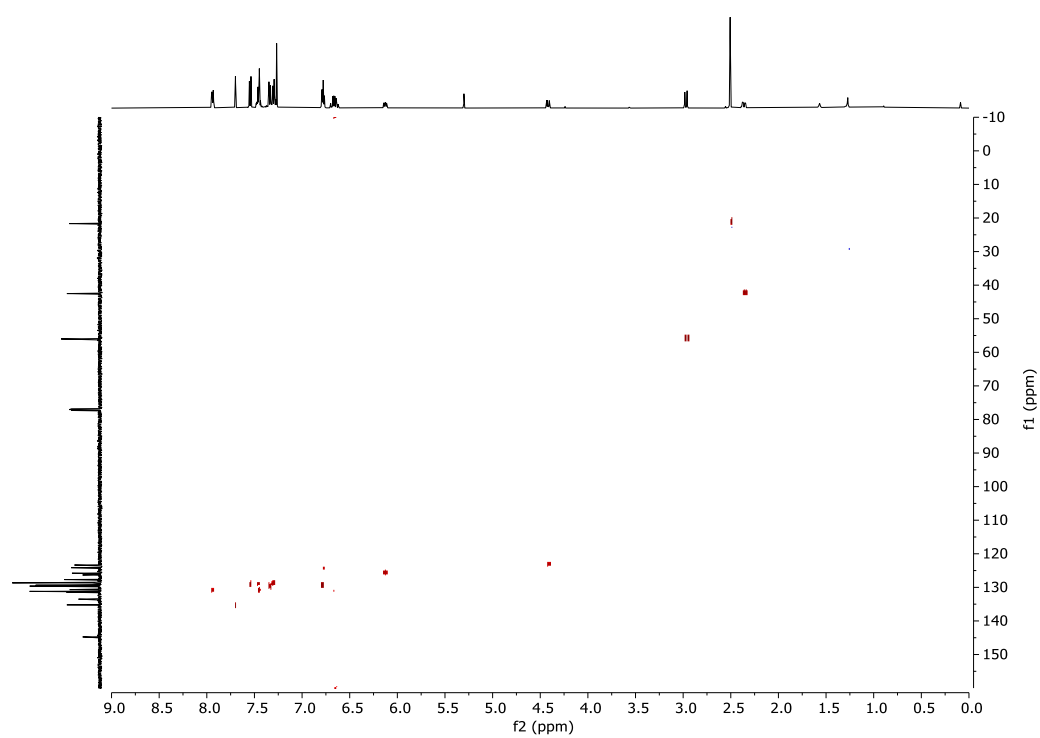
¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃):



COSY (500 MHz, CDCl₃):



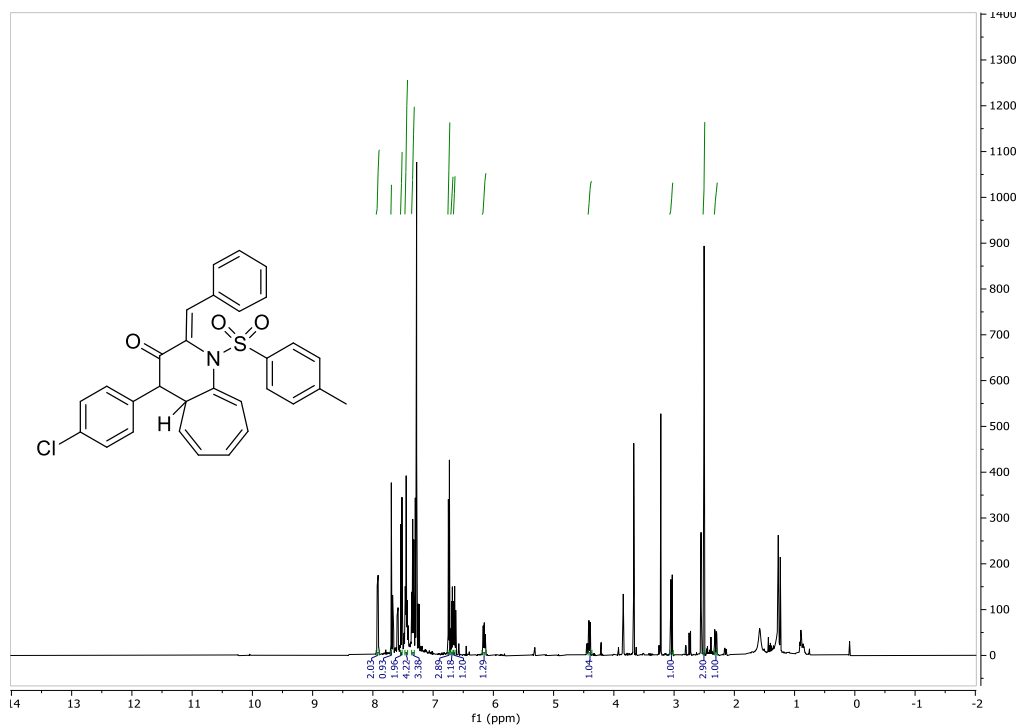
HSQC (500 MHz, CDCl₃):



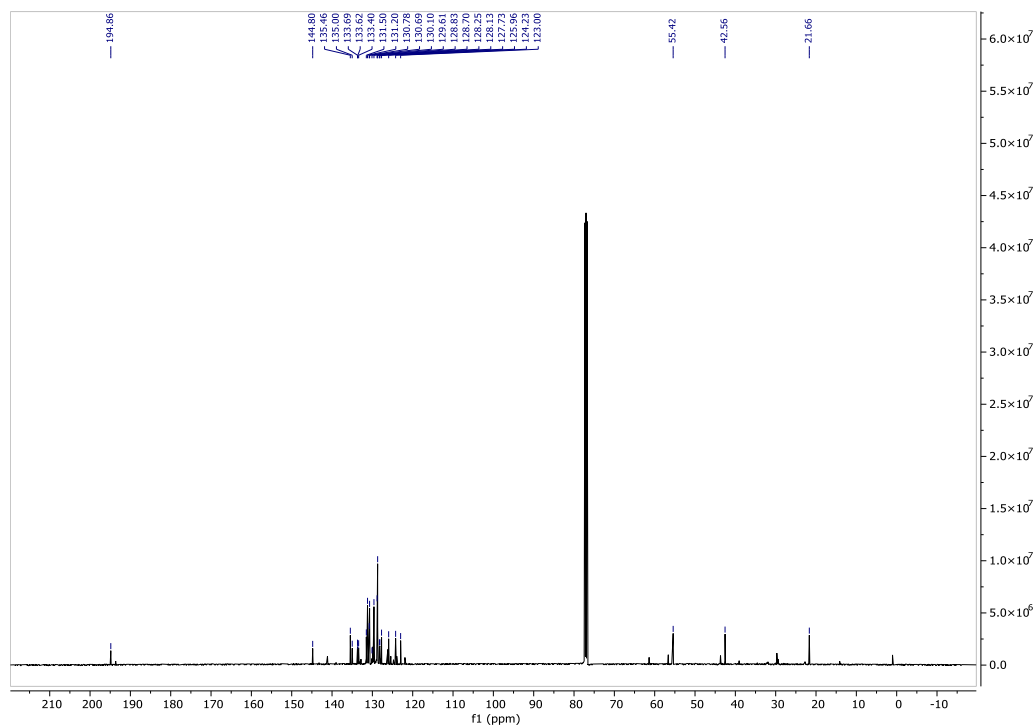
(Z)-2-benciliden-4-(4-clorofenil)-1-tosil-1,2,4,
ciclohepta[b]piridin-3-ona (15a)

4a-tetrahidro-3H-

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃):

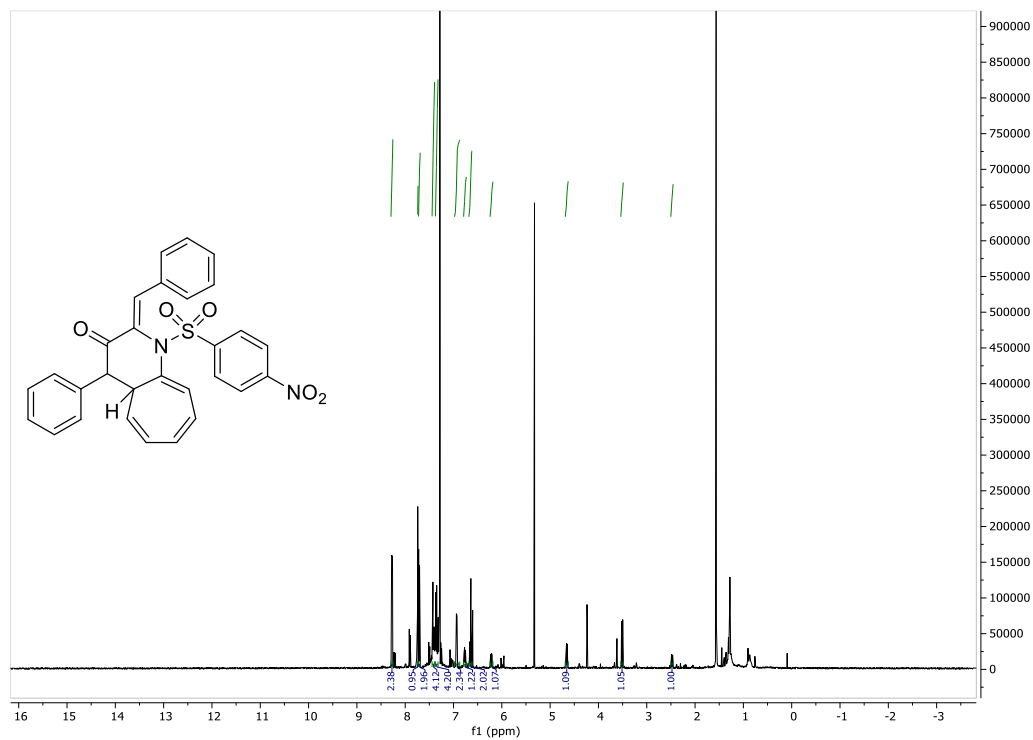


¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃):

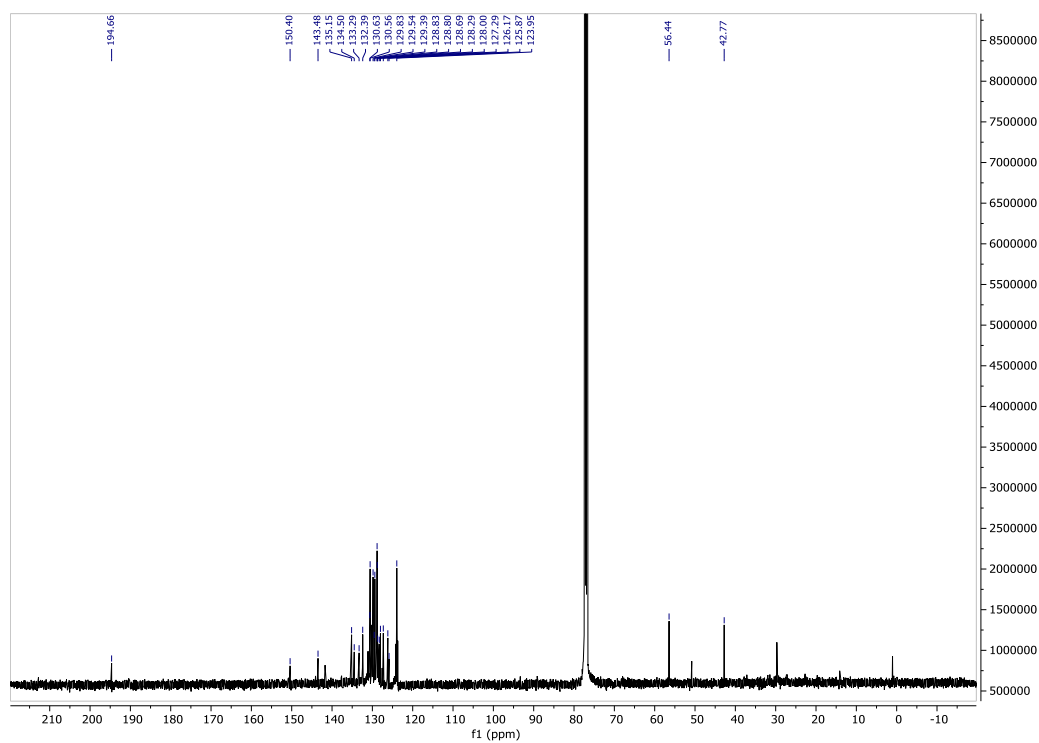


(Z)-2-benciliden-1-((4-nitrofenil) sulfonil)-4-fenil-1,2,4, 4a-tetrahidro-3H-ciclohepta[b]piridin-3-ona (15c):

¹H-RMN (500 MHz, CDCl₃):

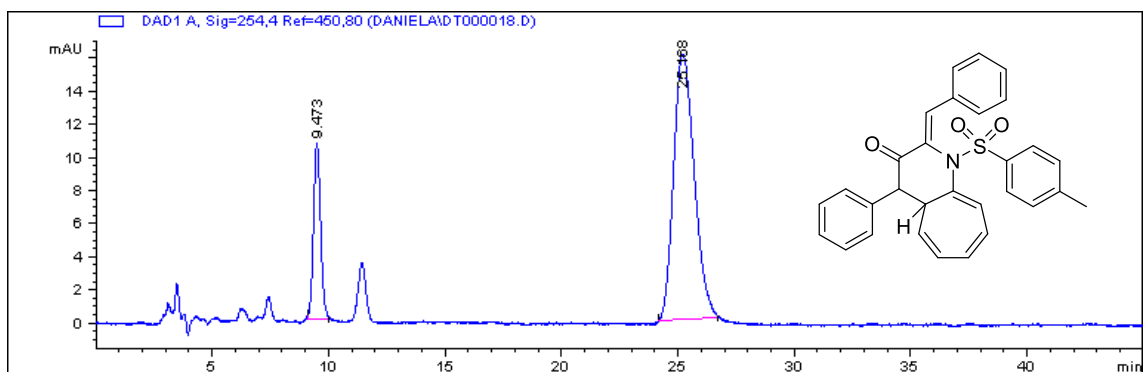
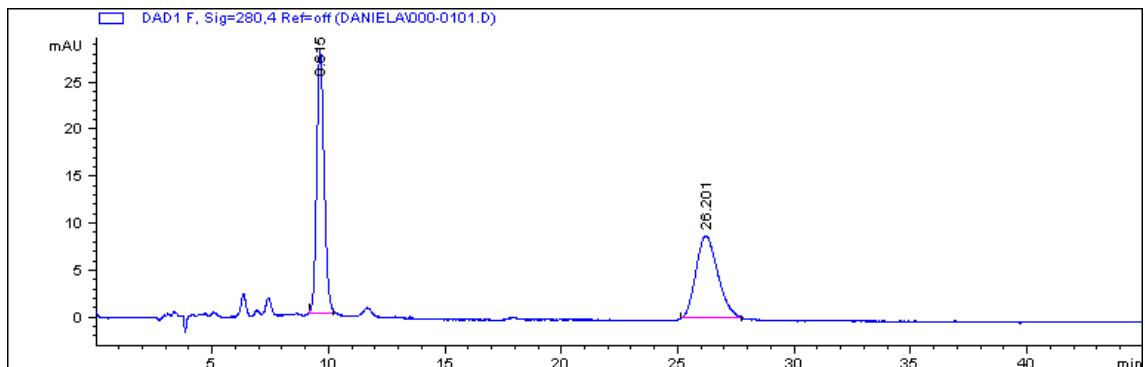


¹³C-RMN (126 MHz, CDCl₃):



Cromatograma HPLC:

(Z)-2-benciliden-4-fenil-1-tosil-1,2,4, 4a-tetrahidro-3H-ciclohepta[b]piridin-3-ona
(15):



	t _R	Area	Altura	Area%	Simetría
1	9.473	229.7	10.7	18.777	0.865
2	25.186	993.6	16.1	81.223	0.711

Datos cristalográficos para 15

Crystal Data for $C_{30}H_{25}NO_3S$ ($M=479.57$ g/mol): monoclinic, space group $P2_1/c$ (no. 14), $a = 17.1748(7)$ Å, $b = 14.3763(5)$ Å, $c = 9.9483(4)$ Å, $\beta = 97.957(4)^\circ$, $V = 2432.69(16)$ Å³, $Z = 4$, $T = 293$ K, $\mu(\text{Mo K}\alpha) = 0.166$ mm⁻¹, $D_{\text{calc}} = 1.309$ g/cm³, 27587 reflections measured ($7.016^\circ \leq 2\theta \leq 59.47^\circ$), 6150 unique ($R_{\text{int}} = 0.0298$, $R_{\text{sigma}} = 0.0275$) which were used in all calculations. The final R_1 was 0.0454 ($I > 2\sigma(I)$) and wR_2 was 0.1335 (all data).

Table 1. Crystal data and structure refinement for **15**.

Identification code	DT027_auto
Empirical formula	$C_{30}H_{25}NO_3S$
Formula weight	479.57
Temperature/K	293
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
$a/\text{\AA}$	17.1748(7)
$b/\text{\AA}$	14.3763(5)
$c/\text{\AA}$	9.9483(4)
$\alpha/^\circ$	90
$\beta/^\circ$	97.957(4)
$\gamma/^\circ$	90
Volume/Å ³	2432.69(16)
Z	4
$\rho_{\text{calc}}/\text{g/cm}^3$	1.309
μ/mm^{-1}	0.166
$F(000)$	1008.0
Crystal size/mm ³	$0.42 \times 0.23 \times 0.22$
Radiation	Mo K α ($\lambda = 0.71073$)
2θ range for data collection/ $^\circ$	7.016 to 59.47
Index ranges	$-23 \leq h \leq 23$, $-19 \leq k \leq 19$, $-12 \leq l \leq 13$
Reflections collected	27587
Independent reflections	6150 [$R_{\text{int}} = 0.0298$, $R_{\text{sigma}} = 0.0275$]
Data/restraints/parameters	6150/0/317
Goodness-of-fit on F^2	1.023
Final R indexes [$I > 2\sigma(I)$]	$R_1 = 0.0454$, $wR_2 = 0.1116$
Final R indexes [all data]	$R_1 = 0.0823$, $wR_2 = 0.1335$
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	0.20/-0.30

Table 4 Bond Lengths for **15**.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
S1	O2	1.4236(15)	C12	C13	1.390(3)
S1	O3	1.4221(15)	C12	C17	1.388(2)
S1	N1	1.6644(15)	C13	C14	1.380(3)
S1	C24	1.7618(19)	C14	C15	1.376(3)
O1	C9	1.209(2)	C15	C16	1.367(3)
N1	C1	1.438(2)	C16	C17	1.384(3)
N1	C10	1.431(2)	C18	C19	1.385(2)
C1	C2	1.338(2)	C18	C23	1.386(2)
C1	C7	1.513(2)	C19	C20	1.381(2)
C2	C3	1.436(3)	C20	C21	1.378(3)
C3	C4	1.335(3)	C21	C22	1.368(3)
C4	C5	1.423(4)	C22	C23	1.386(3)
C5	C6	1.340(3)	C24	C25	1.376(3)
C6	C7	1.498(3)	C24	C29	1.374(3)
C7	C8	1.544(2)	C25	C26	1.385(3)
C8	C9	1.518(2)	C26	C27	1.369(4)
C8	C18	1.508(2)	C27	C28	1.378(4)
C9	C10	1.490(2)	C27	C30	1.512(4)
C10	C11	1.337(2)	C28	C29	1.383(3)
C11	C12	1.467(2)			

Table 5. Bond Angles for **15**.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
O2	S1	N1	107.04(9)	C11	C10	C9	120.06(15)
O2	S1	C24	107.20(9)	C10	C11	C12	130.81(16)
O3	S1	O2	120.68(10)	C13	C12	C11	121.98(16)
O3	S1	N1	106.37(8)	C17	C12	C11	119.16(16)
O3	S1	C24	108.51(9)	C17	C12	C13	118.39(16)
N1	S1	C24	106.22(8)	C14	C13	C12	120.57(18)
C1	N1	S1	119.06(11)	C15	C14	C13	120.2(2)
C10	N1	S1	121.76(11)	C16	C15	C14	120.02(18)
C10	N1	C1	115.68(13)	C15	C16	C17	120.23(19)
N1	C1	C7	115.82(14)	C16	C17	C12	120.58(18)
C2	C1	N1	120.70(16)	C19	C18	C8	121.38(14)
C2	C1	C7	123.33(16)	C19	C18	C23	117.97(16)
C1	C2	C3	125.19(18)	C23	C18	C8	120.64(15)
C4	C3	C2	126.8(2)	C20	C19	C18	121.21(17)
C3	C4	C5	126.0(2)	C21	C20	C19	120.06(18)
C6	C5	C4	125.6(2)	C22	C21	C20	119.52(17)
C5	C6	C7	123.0(2)	C21	C22	C23	120.53(17)
C1	C7	C8	112.66(14)	C22	C23	C18	120.70(17)
C6	C7	C1	108.16(14)	C25	C24	S1	120.37(17)
C6	C7	C8	111.03(15)	C29	C24	S1	119.69(14)
C9	C8	C7	109.53(13)	C29	C24	C25	119.9(2)
C18	C8	C7	112.38(13)	C24	C25	C26	118.9(2)

C18	C8	C9	114.21(14)	C27	C26	C25	122.4(2)
O1	C9	C8	123.46(15)	C26	C27	C28	117.5(2)
O1	C9	C10	122.01(15)	C26	C27	C30	120.4(3)
C10	C9	C8	114.50(14)	C28	C27	C30	122.0(3)
N1	C10	C9	115.26(14)	C27	C28	C29	121.4(2)
C11	C10	N1	124.54(15)	C24	C29	C28	119.8(2)