



UPV/EHU
FACULTAD DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA II

Reacciones Transanulares y Pseudotransanulares
Organocatalíticas y Enantioselectivas:
Diseño y Aplicaciones

MEMORIA PRESENTADA POR

Sandra Rodríguez López

Leioa, 2020

Quiero expresar mi agradecimiento a los Profesores Dra. Uxue Uria y Dr. José Luis Vicario por la dirección y supervisión de este trabajo, así como confianza depositadas en mí. Igualmente, quiero agradecer a la Profesora Dra. Marisa Carrillo y al Profesor Dr. Efraim Reyes y al resto del grupo de investigación su continuo apoyo y ayuda durante este periodo.

También me gustaría agradecer a mis familiares y amigos, que de una manera u otra han contribuido a que este trabajo se haya podido llevar a cabo.

Asimismo, agradezco al Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades la concesión de una "Ayuda para la Formación de Profesorado Universitario" (FPU). De la misma manera, agradezco al Gobierno Vasco por la subvención a grupos de investigación IT328-10 e IT908-16, a la Universidad del País Vasco UPV/EHU por el proyecto EHUA 12/09 así como al MICINN (CTQ2014-52107-P y CTQ2017-83633-P) por la financiación otorgada. Finalmente, agradecer también el apoyo técnico y humano de los SGiker de la UPV/EHU.

Resumen

Las reacciones transanulares y pseudotransanulares constituyen una estrategia altamente eficaz para acceder a estructuras policíclicas complejas de manera directa, pudiéndose generar compuestos con uno o más centros estereogénicos de forma enantioselectiva gracias a la inducción quiral ejercida por un elemento estereodirigente apropiado. En este sentido, las investigaciones recogidas en la presente memoria se han centrado en el desarrollo de reacciones enantioselectivas promovidas por organocatalizadores y, más específicamente, por ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL, las cuales han permitido optar a diversas estructuras azabicíclicas de interés.

Así, por un lado, se ha estudiado una aminohalogenación de alquenos transanular llevada a cabo sobre sulfonamidas cíclicas con una olefina en su estructura, transformación que ha dado acceso a una variedad de haloaminas policíclicas. Concretamente, se ha sintetizado el correspondiente producto tricíclico proveniente de 1,1-dióxido de (Z)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[h][1,2]tiazonina con excelente rendimiento, regio-, diastereo- y enantioselectividad, empleando TRIP como catalizador y succinimida como aditivo, en mesitileno y a 25 °C. La reacción cursa con una gran variedad de sustratos, observándose, no obstante, que la enantioselectividad del proceso es altamente sensible a las características estructurales de los mismos. Por último, se ha de mencionar que cálculos computacionales preliminares muestran que la etapa limitante de la transformación es la formación de un ion halonio cíclico.

Por otra parte, se ha demostrado la capacidad de los ácidos fosfóricos para promover la desimetrización pseudotransanular de epóxidos simétricos derivados de ciclohept-4-en-1-aminas, a través de una apertura nucleofílica promovida por el nitrógeno, reacción que ha proporcionado el esqueleto privilegiado de 8-azabiciclo[3.2.1]octano con excelentes resultados. Cabe mencionar que los estudios mecanísticos realizados indican que la reacción ocurre a través de un mecanismo S_N2 asíncrono. Además, se ha demostrado la aplicabilidad de la metodología mediante su incorporación como paso clave en la síntesis total de los alcaloides del tropano (-)-2 α -tropanol y (+)-ferruginina. Asimismo, se ha sintetizado (\pm)-ferrugina, cuyas síntesis son escasas en la bibliografía, no pudiéndose optar, no obstante, al compuesto enantiopuro debido a la racemización observada en las primeras

etapas de las rutas sintéticas diseñadas. Finalmente, cabe destacar que se ha realizado un estudio mecanístico con la finalidad de entender dicho proceso de racemización.

Laburpena

Erreakzio transanularrak eta pseudotransanularrak estrategia baliagarriak dira estruktura polizikloko konplexuen sintesiari aurre egiteko. Erreakzio hauetan, zentro estereogeniko bat edo gehiago dituzten konposatuak modu enantioselektiboan sor daitezke, elementu kiral egoki batek eragindako indukzio kiralarri esker. Tesi honetan bildutako ikerketak organokatalizatzaileek eta, espezifikoki, BINOL azpiegitura duten azido fosforiko kiralek bultzatutako erreakzio enantioselektiboak garatzera bideratu dira, egitura azabizikloko interesgarrien sintesia burutzeko asmoz.

Era honetan, alde batetik, olefina bat daukaten sulfonamida zikloko aminohalogenazio transanularra aztertu da, haloamina polizikloko ezberdinak prestatzeko helburuarekin. Zehazki, 1,1-(Z)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[h][1,2]tiazonina dioxidotik datorren produktu triziklokoa etekin, erregio-, diastereo- eta enantioselektibitate bikainekin lortu da, TRIP katalizatzaile bezala eta sukzinimida gehigarri gisa erabiliz, erreakzioa mesitilenon eta 25 °C-tan burutuz. Aminohalogenazioa substratu ugariarekin gauzatu ahal da baina, hala ere, prozesuaren enantioselektibitateak haien ezaugarriekiko sentsibilitate handia erakutsi du. Azkenik, aurretiazko kalkulu konputazionalek erreakzioaren urrats mugatzailea halonio zikloko baten formazioa dela adierazten dutela aipatu behar da.

Bestalde, azido fosforikoak ziklohept-4-en-1-aminetatik datozten epoxido simetrikoen desimetritzazio pseudotransanularra bultzatzeko gai direla frogatu da. Erreakzio honen bidez, 8-azabiziklo[3.2.1]oktano egitura pribilegiatuaren sintesia burutu da, emaitza bikainekin. Garatutako ikerketa mekanistikoek erreakzioak S_N2 mekanismo asinkrono bat jarraitzen duela adierazten dute. Horrez gain, metodologiaren egokigarritasuna frogatu da (-)-2 α -tropanol eta (+)-ferruginina tropano alkaloiden sintesian aplikatuz. Era berean, (\pm)-ferruginina, orain arte oso gutxi sintetizatu den produktu naturala, prestatu da, baina ezin izan da lortu konposatu enantiopurua diseinatutako sintesiaren hasierako pausuetan errazemizazioa gertatzen baita. Bukatzeko, azterketa mekanistikoa burutu da errazemizazio prozesu hau ulertzeko asmoz.

Índice

Capítulo 1 – INTRODUCCIÓN

1. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS POLICÍCLICAS	5
2. REACCIONES TRANSANULARES	9
2.1. Factores estructurales de los precursores cíclicos	9
2.2. Factores termodinámicos	13
2.3. Reacciones transanulares estereoselectivas	15
2.3.1. Reacciones transanulares diastereoselectivas	16
2.3.1.1. Síntesis de pirrolizidinas.....	17
2.3.1.2. Síntesis de indolizidinas	28
2.3.1.3. Síntesis de pirroloazepinas y quinolizidinas.....	34
2.3.2. Reacciones transanulares enantioselectivas.....	36

Capítulo 2 – OBJETIVOS GENERALES

1. ANTECEDENTES EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN	47
2. OBJETIVOS GENERALES	54

Capítulo 3 - AMINOHALOGENACIÓN DE ALQUENOS TRANSANULAR ENANTIOSELECTIVA

1. INTRODUCCIÓN: HALOFUNCIONALIZACIÓN ELECTRÓFILA DE ALQUENOS	61
--	-----------

1.1. Reacciones de aminohalogenación enantioselectivas.....	72
1.1.1. Catálisis por ácidos de Lewis	74
1.1.2. Catálisis por bases de Lewis	79
1.1.3. Catálisis bifuncional.....	82
1.1.4. Catálisis por transferencia de fase	93
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO	97
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	100
3.1. Síntesis del producto de partida	100
3.2. Viabilidad de la reacción	104
3.3. Optimización de condiciones	106
3.4. Alcance y limitaciones.....	119
3.5. Aspectos mecanísticos	132
3. CONCLUSIONES.....	136

Capítulo 4 - DESIMETRIZACIÓN ENANTIOSELECTIVA PSEUDOTRANSANULAR DE EPÓXIDOS

1. INTRODUCCIÓN: DESIMETRIZACIÓN DE EPÓXIDOS MESO	143
1.1. Reacciones de β -eliminación	145
1.2. Reacciones de α -metalación	149
1.3. Apertura nucleofílica.....	151
1.3.1. Hidruros y nucleófilos carbonados.....	151
1.3.2. Nucleófilos heteroatómicos	159
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO	186
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	188
3.1. Viabilidad de la reacción	188
3.2. Optimización de condiciones	190

3.3. Alcance y limitaciones.....	195
3.4. Aspectos mecanísticos	204
4. CONCLUSIONES	211

Capítulo 5 - SÍNTESIS TOTAL DE TROPANOS VÍA DESIMETRIZACIÓN ENANTIOSELECTIVA PSEUDOTRANSANULAR DE EPÓXIDOS

1. INTRODUCCIÓN: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DEL ESQUELETO DE TROPANO	217
1.1. Resolución de racematos.....	219
1.2. Desimetrización del esqueleto de tropano.....	227
1.3. Empleo de auxiliares quirales	233
1.4. Empleo de reactivos quirales.....	238
1.5. Empleo de catalizadores quirales	248
2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO	260
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	263
3.1. Síntesis total de (-)-2 α -tropanol.....	263
3.2. Síntesis total de (+)-ferruginina	263
3.3. Síntesis total de (+)-ferruginina	268
3.3.1. Estudios mecanísticos de la racemización	273
4. CONCLUSIONES.....	279

Capítulo 6

CONCLUSIONES FINALES	287
-----------------------------------	------------

Capítulo 7 – EXPERIMENTAL SECTION

1. GENERAL METHODS AND MATERIALS	295
2. ENANTIOSELECTIVE TRANSANNULAR AMINOHALOGENATION OF ALKENES	298
2.1. Synthesis of substrates 1a-i , 13a-c , 15 , 18a-c	298
2.1.1. Synthesis of different ring-size non-substituted substrates (1a , 13a-c , 15 , 18a-c)	298
2.1.1.1. Synthesis of mesylates 2a , SI-1b-d	299
2.1.1.2. Synthesis of alkenes 3a-e	300
2.1.1.3. Synthesis of dienes 4a-h	303
2.1.1.4. Synthesis of Boc-protected sulfonamides 14e,g-h	308
2.1.1.5. Synthesis of substrates 1a , 13a-c , 15 , 18a-c	310
2.1.2. Synthesis of substituted tetrahydrobenzothiazonine 1,1-dioxides (1b-i)	315
2.1.2.1. Synthesis of <i>tert</i> -butyl protected sulfonamides 9b-i	315
2.1.2.2. Synthesis of alkenes 10b-i	319
2.1.2.3. Synthesis of deprotected sulfonamides 11b-i	326
2.1.2.4. Synthesis of dienes 12b-i	332
2.1.2.5. Synthesis of substrates 1b-i	341
2.2. Brønsted acid catalyzed aminohalogenation of alkenes	347
2.3. Preparation of halogen sources I-XI	359
3. ENANTIOSELECTIVE PSEUDOTRANSANNULAR DESYMMETRIZATION OF EPOXIDES	361
3.1. Synthesis of epoxycycloheptylamines 20a-o	361
3.1.1. Synthesis of <i>N</i> -(cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (24a)	361
3.1.2. Synthesis of <i>N</i> -(cyclohept-4-en-1-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (24b) and <i>tert</i> -butyl cyclohept-4-en-1-ylcarbamate (24c)	362
3.1.3. Synthesis of ipso substituted <i>N</i> -(cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamides (24d-o)	367

3.1.3.1. Synthesis of tertiary alcohols 28b-m	367
3.1.3.2. Synthesis of azides 30a-i (R = arom)	374
3.1.3.3. Synthesis of amines 31a-i (R = arom).....	378
3.1.3.4. Synthesis of <i>p</i> -toluenesulfonamides 24d-o	382
3.1.4. Synthesis of <i>meso</i> epoxides 20a-o	389
3.2. Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization.....	407
4. TOTAL SYNTHESIS OF TROPANES VIA ENANTIOSELECTIVE PSEUDOTRANSANNULAR DESYMMETRIZATION OF EPOXIDES	419
4.1. Total synthesis of (-)-2 α -tropanol	419
4.2. Total synthesis of (+)-ferruginine.....	421
4.2.1. Route A.....	422
4.2.2. Route B.....	427
4.2.3. Route C.....	428
4.2.4. Route D.....	429
4.2.5. Route E	430
4.3. Total synthesis of (\pm)-ferrugine.....	432
4.3.1. Mechanistic studies of the racemization	437
5. PREPARATION OF CATALYSTS 8a-r	444

Anexo

Abreviaturas, siglas y acrónimos.....	463
---------------------------------------	-----

Información adicional

Documento completo, espectros de RMN, cromatogramas de HPLC, datos cristalográficos	Memoria USB
---	-------------

La numeración de las referencias, figuras, esquemas y tablas se ha reiniciado al comienzo de cada capítulo.

Capítulo 1

1

Introducción

1. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS POLICÍCLICAS

2. REACCIONES TRANSANULARES

2.1. Factores estructurales de los precursores cíclicos

2.2. Factores termodinámicos

2.3. Reacciones transanulares estereoselectivas

2.3.1. Reacciones transanulares diastereoselectivas

2.3.1.1. Síntesis de pirrolizidinas

2.3.1.2. Síntesis de indolizidinas

2.3.1.3. Síntesis de pirroloazepinas y quinolizidinas

2.3.2. Reacciones transanulares enantioselectivas

1. MÉTODOS DE SÍNTESIS DE ESTRUCTURAS POLICÍCLICAS

La construcción de carbociclos y heterociclos de diferente tamaño es un campo de investigación de elevada importancia en la síntesis orgánica moderna, debido a la presencia de los mismos en un gran número de fármacos y productos naturales.¹ En particular, el núcleo de muchos compuestos biológicamente activos incluye estructuras policíclicas, por lo que el desarrollo de metodologías para la síntesis de estos sistemas complejos ha despertado gran interés.² A lo largo de los años, se han empleado diversas estrategias para optar a este objetivo, las cuales pueden clasificarse, de forma general, en tres categorías: (a) reacciones de cicloadición, en las que dos componentes reaccionan intermolecularmente para dar lugar a la formación de dos enlaces C-C o C-heteroátomo, poseyendo necesariamente uno de los dos componentes un anillo en su estructura; (b) reacciones intramoleculares de ciclación, en las que una cadena lateral funcionalizada reacciona con otra funcionalidad presente en una estructura cíclica preexistente en la molécula; y (c) reacciones transanulares, en las que participan dos o más centros reactivos situados dentro de la misma estructura cíclica (Figura 1.1).

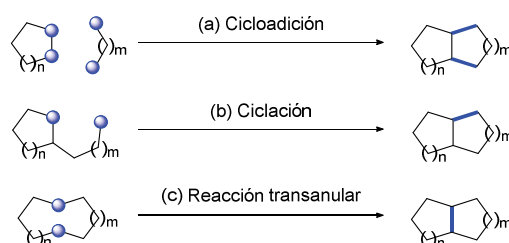


Figura 1.1. Estrategias para la síntesis de estructuras policíclicas.

¹ Revisiones seleccionadas de síntesis de carbociclos y heterociclos: (a) Sajid, M. A.; Khan, Z. A.; Shahzad, S. A.; Naqvi, S. A. R.; Usman, M. *Mol. Divers.* **2020**, *24*, 295. (b) Mondal, S.; Santhivardhana, R. Y.; Mukherjee, S.; Biju, A. T. *Acc. Chem. Res.* **2019**, *52*, 425. (c) Balme, G.; Bouyssi, D.; Monteiro, N. *Pure Appl. Chem.* **2006**, *78*, 231. (d) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073.

² (a) García-Castro, M.; Zimmermann, S.; Sankar, M. G.; Kumar, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7586. (b) Andrushko, V.; Andrushko, N. En *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*; Wiley: Karlsruhe, 2013. (c) Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Sivakumar, M. En *Chemistry of Natural Products*; Springer: Berlin, 2005.

Al realizar una revisión bibliográfica, se aprecia que las dos primeras metodologías han sido las más estudiadas hasta el momento. Así, en cuanto a las reacciones de cicloadición,³ al implicar la formación de múltiples enlaces en un único paso, permiten aumentar la complejidad estructural de manera inmediata, habitualmente con alto grado de quimio-, regio- y estereoselectividad. Dada su gran utilidad sintética, se han desarrollado numerosas metodologías para sintetizar anillos de tamaño pequeño y mediano, prestándose mayor atención a la formación de ciclos de cuatro, cinco y seis eslabones, que podrían formarse, por ejemplo, mediante cicloadiciones (2+2),⁴ (3+2)⁵ y (4+2),⁶ respectivamente. En general, las cicloadiciones constituyen una estrategia versátil cuya aplicación se ha demostrado en numerosas síntesis totales,⁷ aunque cuentan con la desventaja de que, a pesar de ser normalmente procesos termodinámicamente favorecidos, el alto grado de orden que debe presentar el estado de transición suele implicar energías de activación elevadas. Dicha barrera energética puede superarse, en ocasiones, mediante el empleo de catalizadores o de condiciones fotoquímicas, pero es habitual tener que trabajar a altas temperaturas, pudiendo estas últimas condiciones experimentales dar lugar a rendimientos bajos si alguno de los reactivos no es térmicamente estable.

-
- ³ Revisiones seleccionadas: (a) Klier, L.; Tur, F.; Poulsen, P. H.; Jørgensen, K. A. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1080. (b) Held, F. E.; Grau, D.; Tsogoeva, S. B. *Molecules* **2015**, *20*, 16103.
- ⁴ Revisiones seleccionadas de cicloadiciones (2+2): (a) Xu, Y.; Conner, M. L.; Brown, M. K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11918. (b) Smith, A. D.; Douglas, J.; Morrill, L. C.; Richmond, E. *Lewis Base Catalyzed Asymmetric Formal [2+2] Cycloadditions*. En *Methods and Applications of Cycloaddition Reactions in Organic Syntheses*; Nishiwaki, N., Ed.; Wiley: New Jersey, 2014, pp 89-114. (c) Parthasarathy, K.; Cheng, C.-H. *Metal-Mediated and Metal-Catalyzed [2+2] Cycloadditions*. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Knochel, P.; Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Italia, 2014, *4*, pp 412-494.
- ⁵ Revisiones seleccionadas de cicloadiciones (3+2): (a) Otero-Fraga, J.; Montesinos-Magraner, M.; Mendoza, A. *Synthesis* **2017**, *49*, 802. (b) de Cózar, A.; Cossío, F. P. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 10858. (c) Pearson, W. *Pure Appl. Chem.* **2002**, *74*, 1339.
- ⁶ Revisiones seleccionadas de cicloadiciones (4+2): (a) Merino, P.; Marqués-López, E.; Tejero, T.; Herrera, R. *Synthesis* **2010**, *1*, 1. (b) Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A.; Montagnon, T.; Vassilikogiannakis, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668. (c) Evans, D. A.; Johnson, J. S. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, 1999.
- ⁷ Revisiones seleccionadas: (a) Sarkar, D.; Bera, N.; Ghosh, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 1310. (b) Gao, K.; Zhang, Y-G.; Wang, Z.; Ding, H. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1859. (c) Yin, Z.; He, Y.; Chiu, P. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 8881. (d) Ylijoki, K. E. O.; Stryker, J. M. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 2244.

En lo que a las ciclaciones⁸ y a las reacciones transanulares⁹ se refiere, éstas cuentan con la ventaja entrópica inherente a todas las reacciones en las que los centros reactivos son parte de la misma molécula, dado que en estos procesos no aumenta significativamente el orden de la mezcla. Por otro lado, la proximidad de los centros reactivos da lugar a una concentración efectiva muy alta, lo que suele provocar un aumento en las velocidades de reacción con respecto a sus análogos intermoleculares.¹⁰ Sin embargo, en el caso de las ciclaciones, esto a veces no es suficiente para evitar que ocurran reacciones de dimerización competitivas, es decir, que la aproximación intermolecular compita con la intramolecular. Debido a ello, es habitual tener que trabajar en condiciones de alta dilución con el objetivo de disminuir la frecuencia de las colisiones intermoleculares.¹¹

En el caso de las reacciones transanulares, tal y como se ha mencionado previamente, los centros reactivos forman parte del mismo macrociclo. Es por ello que la formación de enlaces covalentes ocurre a través del anillo, dando lugar a la formación de dos o más ciclos más pequeños y, habitualmente, con múltiples estereocentros. Son muchas las reacciones que se pueden llevar a cabo de manera transanular y, además, tal y como se ha comentado anteriormente, la relativa proximidad de los centros reactivos supone una ventaja entrópica adicional, permitiendo que se den reacciones en estructuras estéricamente congestionadas que serían inertes en sus análogos intermoleculares o intramoleculares acíclicos. Sin embargo, hasta la fecha, las reacciones transanulares han recibido mucha menos atención que las otras dos estrategias, debido principalmente a la dificultad de preparación del macrociclo de partida. No obstante, los recientes avances en metodología sintética para

⁸ Revisiones seleccionadas: (a) Knight, D. W. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *127*, 1. (b) McCourt, R.; Scanlan, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*, e1900162. (c) Albano, G.; Aronica, L. A. *Synthesis* **2018**, *50*, 1209. Ejemplo seleccionado: (d) Aubineau, T.; Cossy, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 7513.

⁹ Revisiones seleccionadas: (a) Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 9461. (b) Yang, J.; Xue, H. *Transannular cyclization in natural product total synthesis*. En *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*; Andrushko, V.; Andrushko, N., Eds.; Wiley: Karlsruhe, 2013, pp 551-579. (c) Clarke, P. A.; Reeder, A. T.; Winn, J. *Synthesis* **2009**, 691.

¹⁰ (a) Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S. En *Organic chemistry*; Oxford: USA, 2001. (b) Streitwieser, A.; Heathcock, C. H.; Kosower, E. M. En *Introduction to Organic Chemistry*; Macmillan: USA, 1992.

¹¹ Donald, J. R.; Unsworth, W. P. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 8779.

construir ciclos de tamaño medio y grande¹² han permitido superar esa barrera y convertirlas en una herramienta útil para acceder a estructuras policíclicas complejas, postulándose como una alternativa eficaz a las ciclaciones o cicloadiciones más clásicas. En vista de su elevado potencial en síntesis orgánica, la ampliación del alcance de las reacciones transanulares resulta de gran interés, por lo que el presente trabajo de investigación se centrará en el estudio de este tipo de transformaciones.

¹² (a) Zheng, K.; Hong, R. *Nat. Prod. Rep.* **2019**, *36*, 1546. (b) Peterson, M. L. *The synthesis of macrocycles for drug discovery*. En *Macrocycles in Drug Discovery*; Levin, J. I., Eds.; RSC: Cambridge, 2015, pp 398-465. (c) Yu, X.; Sun, D. *Molecules* **2013**, *18*, 6230. (d) Hoveyda, A. H.; Zhugralin, A. R. *Nature* **2007**, *450*, 243. (e) Zhang, W.; Moore, J. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416. (f) Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086. (g) Roxburgh, C. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 9767.

2. REACCIONES TRANSANULARES

Para entender mejor el curso de las reacciones transanulares desde un punto de vista termodinámico, es necesario conocer los factores estructurales y energéticos inherentes al precursor cíclico y al producto policíclico formado, ya que éstos serán los que determinen los cambios de entalpía y entropía del proceso.

2.1. Factores estructurales de los precursores cíclicos

Uno de los factores más importantes a tener en cuenta en el estudio de las reacciones transanulares es la tensión anular inherente a los compuestos cíclicos, que condiciona de un modo muy importante la reactividad de los anillos de tamaño medio y grande. Ésta surge a raíz de la imposibilidad de que los átomos puedan mantener sus parámetros ideales en lo que se refiere al grado de hibridación, longitudes de enlace, ángulos de enlace y ángulos diedros, debido a su propia geometría cíclica. Es por ello que estos compuestos son más energéticos que sus análogos lineales, lo que incrementa notablemente su reactividad. Esta tensión anular es una combinación de la tensión angular (o tensión de Baeyer), la tensión torsional (o tensión de Pitzer) y la tensión transanular (o tensión de Prelog), que se ilustran en la Figura 1.2.¹³ La tensión de Baeyer¹⁴ (a) es la que deriva de la desviación de los ángulos de enlace con respecto a los ángulos ideales determinados por el grado de hibridación de los átomos, es decir, aquellos requeridos para conseguir el solapamiento más efectivo entre los orbitales atómicos y la máxima fuerza de enlace. Por otro lado, la tensión de Pitzer¹⁵ (b) es consecuencia de la repulsión existente entre los pares de electrones de enlaces que están eclipsados, lo cual es habitual en los compuestos cíclicos debido a la falta de libertad en la rotación de enlaces y a las limitaciones en los cambios conformacionales inherentes a los mismos que no permiten aliviar esta tensión torsional. Por último, la tensión de Prelog¹⁶ (c)

¹³ Yang, L.; Xie, L.; Wei, Y.; Liu, Y.; Devi, M.; Huang, W. *Steric strain in molecular organics*. En *Encyclopedia of Physical Organic Chemistry*; Wang, Z., Eds.; Wiley: USA, 2017.

¹⁴ Baeyer, A. *Ber. Dfsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2278.

¹⁵ Kemp, J. D.; Pitzer, K. S. *J. Chem. Phys.* **1936**, *4*, 749.

¹⁶ Dunitz, J. D.; Prelog, V. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 896.

aparece como consecuencia de las repulsiones entre los sustituyentes de los carbonos no adyacentes en el compuesto cíclico.

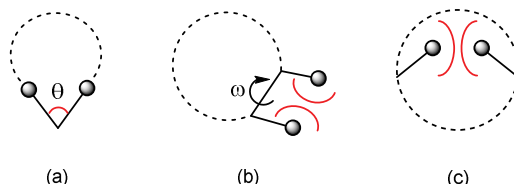


Figura 1.2. Modelos de tensión angular (a), torsional (b) y transanular (c).

La manera más habitual de cuantificar la tensión anular es medir la diferencia entre el calor de combustión del compuesto cíclico y el de su análogo de cadena lineal, y estos valores se muestran en la Figura 1.3, que refleja la variación de la tensión en función del tamaño de anillo.¹³ En los ciclos de tamaño pequeño (tres o cuatro eslabones), se observa que la tensión anular es extraordinariamente alta, lo que se debe a la naturaleza rígida de sus estructuras, siendo las tensiones angular y torsional las que juegan un papel más importante en sus propiedades físicas y químicas. En lo que a la tensión angular se refiere, ésta es especialmente relevante en el ciclopropano, en el que los ángulos de enlace C-C-C (60°), distan mucho del ángulo ideal de un carbono con hibridación sp^3 (109.5°). Además, también la tensión de Pitzer es de gran importancia, ya que los grupos CH_2 adyacentes en estos ciclos pequeños se encuentran necesariamente en una conformación eclipsada. Por el contrario, en los cicloalcanos más comunes (de cinco, seis o siete miembros) la tensión de anillo es pequeña, especialmente en la conformación de tipo silla del ciclohexano, que se utiliza como punto de referencia en la determinación de la tensión anular de los cicloalcanos. En anillos de entre ocho y once miembros, también denominados ciclos de tamaño medio, las tensiones de Baeyer y de Pitzer son también relativamente bajas, pero la tensión transanular generada al tratar de modificar la conformación del anillo para minimizar las dos primeras toma gran importancia. En este sentido, sirve de ejemplo el caso de la conformación más estable del ciclodecano, en la que los átomos de hidrógeno de algunos carbonos no adyacentes están muy próximos en el espacio y, por lo tanto, se generan interacciones repulsivas. Por último, en ciclos aún más grandes (a partir de doce

eslabones), se observa que la tensión anular es menor debido a la alta flexibilidad de los mismos, que les permite adquirir conformaciones en las que las repulsiones son mínimas.

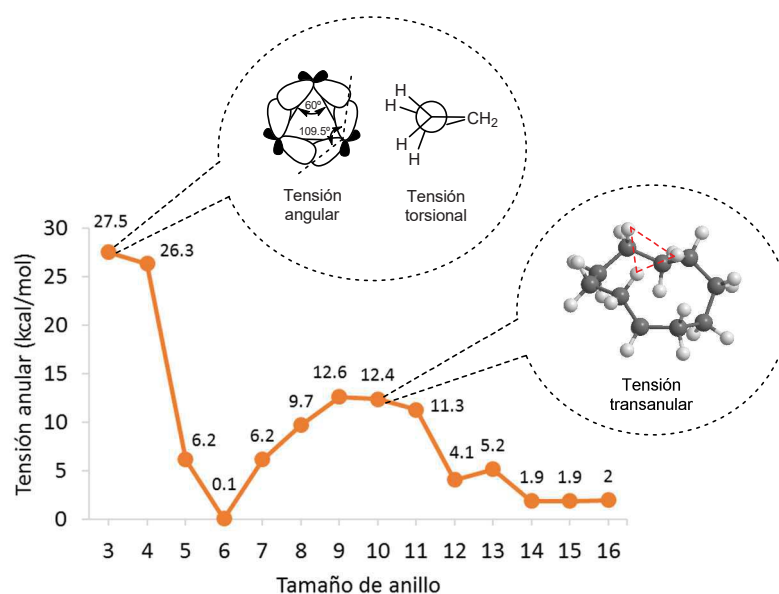


Figura 1.3. Tensión anular de cicloalcanos de diferente tamaño.

Se han llevado a cabo numerosos estudios acerca de las conformaciones más estables de cicloalcanos sencillos,¹⁷ observándose que, mientras que los ciclos pequeños y medianos sí poseen conformaciones más favorables fácilmente predecibles, en los ciclos de mayor tamaño el análisis conformacional se torna mucho más complejo. Esto se debe al mencionado aumento de la flexibilidad de los mismos y de la libertad de giro alrededor de sus enlaces, ya que esto da lugar a un número muy elevado de posibles conformaciones. Así, en la Figura 1.4 se muestran las conformaciones más favorecidas para los ciclos de tres a once miembros, apreciándose que, a medida que aumenta el tamaño de anillo, éstas se vuelven más complejas. En el caso del cicloundecano, el número de conformaciones energéticamente similares es mayor por lo que, aunque la conformación que se muestra es

¹⁷ (a) Dragojlovic, V. *ChemTexts* **2015**, *1*, 14. (b) Nasipuri, D. *Stereochemistry of organic compounds. Principles and applications*; New Age International Publishers: New Delhi, 2005.

la que predomina a baja temperatura, se ha de tener en cuenta que al aumentar la misma tiene lugar un incremento en la población de otras conformaciones.¹⁸

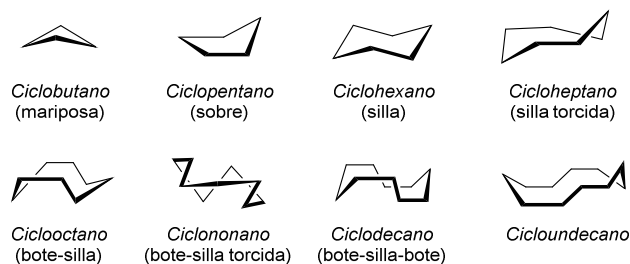


Figura 1.4. Conformaciones más favorecidas para los cicloalcanos de tamaño pequeño y mediano.

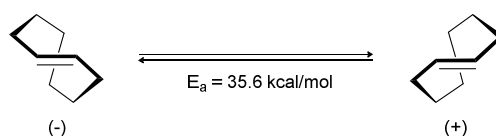
Cabe mencionar que el estudio energético y conformacional de cicloalcanos funcionalizados es mucho más complicado, ya que los sustituyentes o funcionalidades incorporados en la estructura cíclica condicionan en gran medida la geometría molecular que adoptan, afectando asimismo a sus propiedades físicas y químicas. En este sentido, la naturaleza y el tamaño de los sustituyentes determinan la energía de las interacciones entre los mismos, por lo que las conformaciones adquiridas para minimizar las repulsiones generadas, así como las barreras cinéticas que las separan, dependen a su vez de dichos factores. Por otro lado, la presencia de insaturaciones en el macrociclo disminuye notablemente su flexibilidad conformacional, pudiendo incluso observarse una quiralidad planar en ciertos cicloalquenos, cuya estabilidad estereoquímica es altamente dependiente del tamaño de anillo y de los sustituyentes existentes en el mismo.¹⁹ En este sentido, cabe destacar el caso del *trans*-cicloocteno, cuyos conformeros enantioméricos son estables a temperatura ambiente, no observándose la interconversión entre los mismos debido a la elevada energía de activación implícita en la rotación del doble enlace con respecto al resto de la molécula (Esquema 1.1).²⁰ Dicha barrera energética es consecuencia de la tensión

¹⁸ Pawar, D. M.; Brown II, J.; Chen, K.-H.; Allinger, N. L.; Noe, E. A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6512.

¹⁹ Revisión seleccionada sobre quiralidad planar en anillos de 8 a 10 miembros: Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 1801.

²⁰ (a) Cope, A. C.; Pawson, B. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3649. (b) Cope, A. C.; Mehta, A. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 5626.

transanular inherente a la conformación plana por la que habría de pasar la molécula en dicho proceso de interconversión.



Esquema 1.1. Interconversión entre los conformeros enantioméricos del *trans*-cicloocteno.

Además, se ha de mencionar que estudios recientes han demostrado que pequeñas modificaciones estructurales en un punto de un macrociclo no sólo afectan a su entorno más inmediato, sino que también pueden propagarse a lo largo del anillo y provocar reorganizaciones conformacionales en regiones remotas (a más de tres enlaces de distancia).²¹ Aunque no se conocen con certeza los factores responsables de este fenómeno, es sabido que las interacciones transanulares como, por ejemplo, la formación de enlaces de hidrógeno, intervienen en el mismo. Sin embargo, se ha de seguir investigando para poder llegar a controlar en mayor medida las propiedades de estos macrociclos racionalizando las modificaciones que se realizan en ellos.

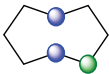
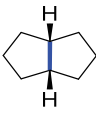
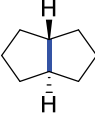
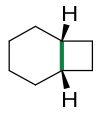

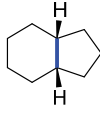
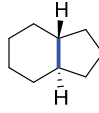
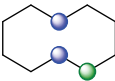
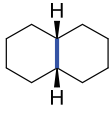
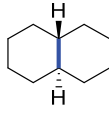
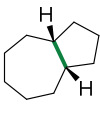
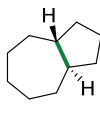
2.2. Factores termodinámicos

Todos los compuestos cíclicos, a excepción de los de tres miembros, pueden sufrir reacciones transanulares, pero son las que implican anillos de tamaño medio o grande las que han encontrado mayor aplicación sintética.⁹ Este hecho puede atribuirse, en parte, a que la transformación de estos anillos en la correspondiente estructura policíclica está entálpicamente favorecida, lo cual depende de la diferencia entre las energías del precursor y del producto. En este sentido, se puede decir que la tensión liberada al formarse este último es la fuerza conductora de la reacción. Por lo tanto, además de tener en cuenta la tensión anular de los sustratos (ver Figura 1.3), es importante considerar también la energía de la estructura policíclica formada, que depende en gran medida del tamaño de los anillos fusionados.

²¹ Appavoo, S. D.; Huh, S.; Diaz, D. B.; Yudin, A. K. *Chem.Rev.* **2019**, *119*, 9724.

A pesar de que las conformaciones de los esqueletos bicíclicos son, en general, diferentes a las de los anillos por separado y que, además, en los primeros existe una interacción torsional adicional debida al enlace transanular, se observa que la estabilidad de los biciclos sigue una tendencia similar a la de sus componentes monocíclicos, tal y como se refleja en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Tensión anular de cicloalcanos y biciclos de tamaño medio.²²

Cicloalcano, tensión anular (kcal/mol)	Posibles productos, tensión anular (kcal/mol)			
 11.9	 12.0	 18.4	 28.2	
 15.5	 8.9	 7.9		
 16.4	 4.1	 1.0	 13.4	 13.1

En este sentido, se observa cómo las fusiones de anillos [6,6] son las más estables, seguidas por las estructuras [6,5] y, finalmente, por las [5,5] y [5,7], de energía similar. Por otra parte, la presencia de un anillo altamente tensionado como el ciclobutano en los biciclo[4.2.0]octanos incrementa notablemente la energía de estos, haciendo que su formación no sea favorable. Se ha de considerar también que, para un mismo tipo de

²² (a) Engler, E. M.; Andose, J. D.; Schleyer, P. V. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 8005. (b) Chang, S.-J.; McNally, D.; Shary-Tehrany, S.; Hickey, M. J.; Boyd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3109.

estructura bicíclica, la estabilidad se ve influenciada por la configuración relativa de los átomos entre los cuales se establece el enlace transanular, no estando igualmente favorecidas las fusiones de anillo *cis* y *trans*. Comparando las energías de los macrociclos y las de sus posibles productos, se observa que en el caso del ciclooctano la reacción transanular no se encuentra favorecida, ya que la tensión de anillo de las estructuras bicíclicas es mayor que la del cicloalcano de partida. Además, cabe mencionar que en el octahidropentaleno es la fusión *cis* la que resulta más favorable, debido a que la repulsión estérica entre los sustituyentes es menor. Sin embargo, cuando se consideran los anillos de nueve y diez miembros, se observa que una hipotética conversión a compuestos bicíclicos estaría favorecida desde el punto de vista termodinámico, teniendo en cuenta la liberación de tensión anular asociada a la formación de los productos, especialmente en los casos en los que la fusión de anillos es *trans*.

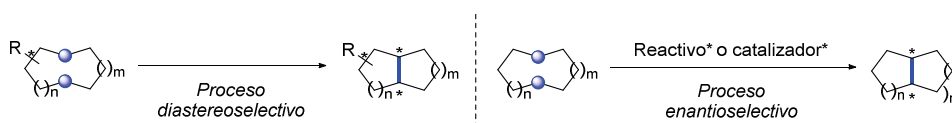
Se ha de tener en cuenta, no obstante, que las tendencias reflejadas en la tabla no son necesariamente extrapolables a cualquier cicloalcano ya que, tal y como se ha comentado previamente, las funcionalidades del mismo influyen notablemente en sus propiedades. Por otra parte, también se han de tener en cuenta las reglas de Baldwin, que determinarán la mayor o menor probabilidad de que tenga lugar una determinada reacción transanular, dependiendo del tamaño de los ciclos formados y del grado de hibridación de los carbonos implicados en la reacción.²³ Además, en cualquier caso, las barreras energéticas pueden superarse en determinadas condiciones experimentales.

2.3. Reacciones transanulares estereoselectivas

En los últimos años, los estudios de las reacciones transanulares se han centrado en desarrollar versiones estereoselectivas de las mismas, ya que éstas constituyen una herramienta eficaz para la síntesis enantioselectiva de estructuras policíclicas complejas, de elevado interés por su presencia en numerosos productos naturales y compuestos bioactivos.⁹ Una manera de lograr el control estereoquímico en la formación de policiclos

²³ (a) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939. (b) Baldwin, J. E.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, *13*, 233. (c) Baldwin, J. E.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, *12*, 734.

enantiopuros consiste en hacer uso de la inducción asimétrica interna ejercida por el propio macrociclo, gracias a las propiedades conformacionales intrínsecas del mismo. En este sentido, las restricciones conformacionales derivadas de la introducción de elementos quirales en el ciclo de partida condicionan la estereoquímica del producto final, debido a las interacciones repulsivas generadas y a la conformación adquirida por la estructura macrocíclica para minimizar las mismas. Este hecho ha permitido el desarrollo de numerosos ejemplos de reacciones diastereoselectivas en las que se parte de sustratos quirales enantiopuros. Por otra parte, las variantes enantioselectivas, que requieren del uso de catalizadores o reactivos quirales externos para optar al producto enantioméricamente enriquecido, partiendo de precursores aquirales, han sido mucho menos estudiadas. A continuación, se presentarán algunos ejemplos relevantes de reacciones transanulares estereoselectivas que dan acceso a esqueletos enantiopuros, abordando tanto procesos diastereoselectivos como enantioselectivos (Esquema 1.2).



Esquema 1.2. Estrategias para lograr el control estereoquímico en las reacciones transanulares.

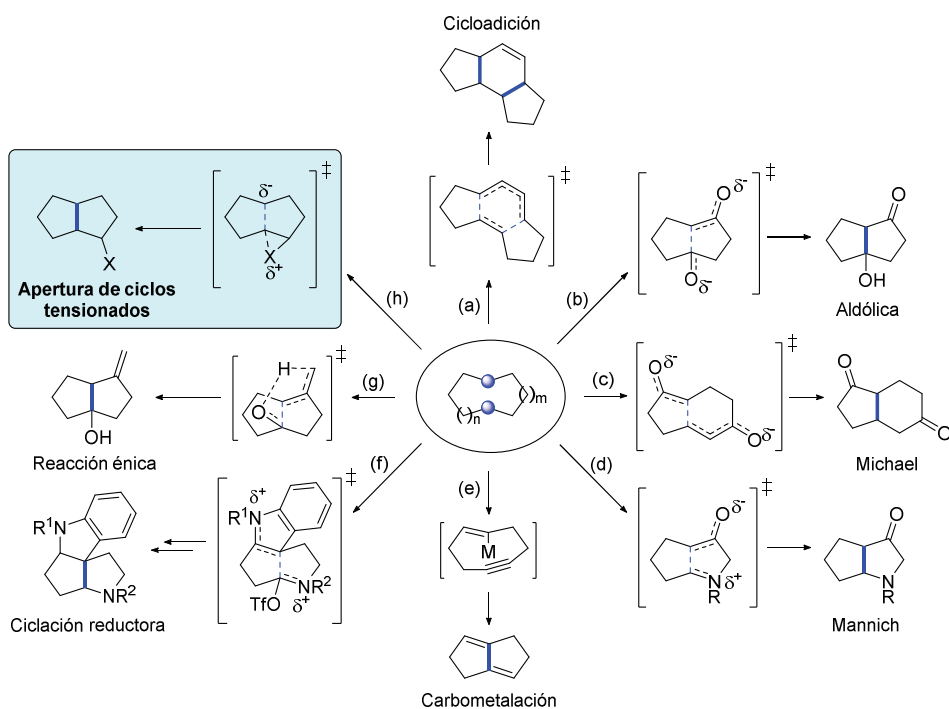
2.3.1. Reacciones transanulares diastereoselectivas

Tal y como se ha comentado, con objeto de acceder a estructuras policíclicas enantioméricamente enriquecidas y diferentemente funcionalizadas, se han llevado a cabo numerosas transformaciones transanulares diastereoselectivas en las que se emplean precursores enantiopuros (Esquema 1.3). Así, por ejemplo, se han desarrollado reacciones de cicloadición (a),²⁴ que proporcionan esqueletos tricíclicos en un solo paso, así como

²⁴ Ejemplos seleccionados de cicloadición (2+2): (a) Takao, K.-I.; Kai, H.; Yamada, A.; Fukushima, Y.; Komatsu, D.; Ogura, A.; Yoshida, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9851. Cicloadición (4+2): (b) Phoenix, S.; Reddy, M. S.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13989. (c) Munakata, R.; Katakai, H.; Ueki, T.; Kurosaka, J.; Takao, K.-I.; Tadano, K.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11254. (d) Soucy, P.; L'Heureux, A.; Toró, A.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9983. (e) Toró, A.; Nowak, P.; Deslongchamps, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4526. Cicloadición (4+3): (f) Zhurakovskiy, O.; Ellis, S. R.; Thompson, A. L.; Robertson, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2174. Cicloadición (5+2): (g) Tang, B.; Bray, C. D.; Pattenden, G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4448.

transformaciones que implican compuestos carbonílicos tales como reacciones aldólicas (b),²⁵ de Michael (c)²⁶ de Mannich (d).²⁷ También se han llevado a cabo, aunque en menor medida, algunas reacciones de carbometalación (e),²⁸ ciclaciones reductoras partiendo de lactamas con un indol en su estructura (f),²⁹ o reacciones énicas (g),³⁰ entre otras.

-
- ²⁵ Ejemplos seleccionados: (a) Inoue, M.; Sato, T.; Hiram, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4843. (b) Brittain, D. E. A.; Griffiths-Jones, C. M.; Linder, M. R.; Smith, M. D.; McCusker, C.; Barlow, J. S.; Akiyama, R.; Yasuda, K.; Ley, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2732. (c) Evans, D. A.; Ripin, D. H. B.; Halstead, D. P.; Campos, K. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6816.
- ²⁶ Ejemplos seleccionados: (a) Meng, Z.; Fürstner, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 805. (b) Yu, K.; Gao, B.; Liu, Z.; Ding, H. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4485. (c) Han, J.-C.; Li, F.; Li, C.-C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13610. (d) Wzorek, J. S.; Knopfel, T. F.; Sapountzis, I.; Evans, D. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5840. (e) Kanematsu, M.; Yoshida, M.; Shishido, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2618. (f) Scheerer, J. R.; Lawrence, J. F.; Wang, G. C.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8968. (g) Evans, D. A.; Scheerer, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6038.
- ²⁷ Ejemplos seleccionados: (a) Samame, R. A.; Owens, C. M.; Rychnovsky, S. D. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 188. (b) Lee, A. S.; Liao, B. B.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13442. (c) Ramharter, J.; Weinstabl, H.; Mulzer, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14338.
- ²⁸ (a) Ji, N.; O'Dowd, H.; Rosen, B. M.; Myers, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14825. (b) Gu, Z.; Zakarian, A. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4224.
- ²⁹ (a) Antropow, A. H.; Garcia, N. R.; White, K. L.; Movassaghi, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3647. (b) Hu, L.; Li, Q.; Yao, L.; Xu, B.; Wang, X.; Liao, X. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 6202. (c) Kang, T.; White, K. L.; Mann, T. J.; Hoveyda, A. H.; Movassaghi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 13857.
- ³⁰ (a) Yang, J.; Long, Y. O.; Paquette, L. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1567. (b) Paquette, L. A.; Yang, J.; Long, Y. O. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6542. (c) Barriault, L.; Deon, D. H. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1925.

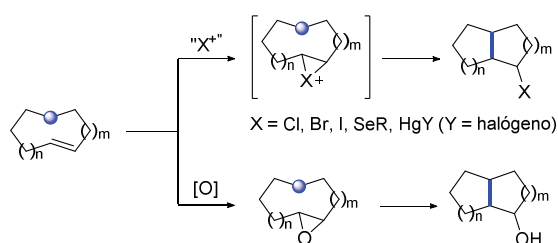


Esquema 1.3. Reacciones transanulares en compuestos macrocíclicos.

Por último, otra metodología empleada habitualmente para desencadenar procesos transanulares consiste en la activación de un alqueno mediante la formación de anillos pequeños tensionados, cuya apertura tiene lugar posteriormente promovida por un pronucleófilo presente en otra región del macrociclo (h). Dada su estrecha relación con los objetivos del presente trabajo de investigación, en este apartado nos centraremos en este último tipo de reacciones.

Así, la activación del alqueno se consigue mediante la generación de heterociclos de tres miembros de carácter electrofílico, tales como epóxidos o iones halonio, entre otros, que presentan alta tendencia a liberar la tensión anular inherente a los mismos. La formación y subsiguiente apertura de estos anillos pueden tener lugar en un mismo paso, tal y como

ocurre con los cationes seleninio,³¹ mercurinio³² o halonio, generados *in situ*, o bien pueden requerir de dos etapas diferenciadas, como es el caso de los epóxidos (Esquema 1.4). En este sentido, el empleo de esta última estrategia implica por lo general una etapa previa de epoxidación de la olefina, seguida de la etapa posterior de apertura diastereoselectiva del oxirano preformado. Concretamente, en esta sección nos enfocaremos en reacciones que implican la participación tanto de iones halonio como de epóxidos, de acuerdo con su relación con los objetivos del presente trabajo de investigación.



Esquema 1.4. Reacciones transanulares de apertura de anillos tensionados electrofílicos.

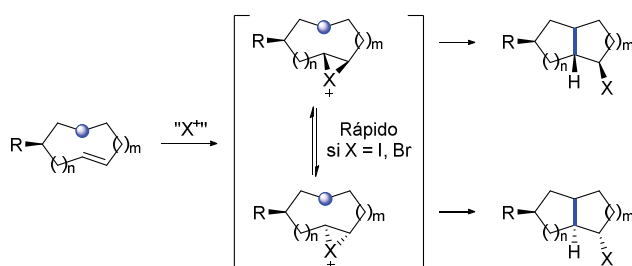
En lo que a la estereoquímica del proceso se refiere, se ha de mencionar que la configuración relativa de los dos nuevos centros estereogénicos vendrá determinada por el hecho de que la apertura del ciclo tensionado promovida por el nucleófilo ocurre siempre en disposición *anti*. Asimismo, cabe destacar que la configuración absoluta estará controlada por la estereoquímica del macrociclo, enantioméricamente puro. En este sentido, la estructura, los sustituyentes y las interacciones existentes entre las diferentes regiones del precursor determinarán la formación predominante de uno u otro intermedio diastereomérico y, por tanto, la obtención mayoritaria de uno de los dos posibles diastereoisómeros del producto, ocurriendo una transferencia de quiralidad.

En lo que respecta a las reacciones transanulares de apertura de iones halonio, cabe mencionar que éstas implican, en casi todos los casos, la participación de iones yodonio, encontrándose escasos ejemplos en los que el halógeno que interviene es el bromo, y no existiendo ningún caso en el que sean el cloro o el flúor los que tomen parte. Este hecho

³¹ Algunos ejemplos seleccionados: (a) Jung, Y.-H.; Kim, Y.-J.; Lee, J.; Tae, J. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 656. (b) Clark, J. S.; Wong, Y.-S. *Chem. Commun.* **2000**, 1079.

³² Ejemplo seleccionado: Lee, J.; Parker, K. A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2682.

puede tener su origen en la mayor estabilidad química inherente a los primeros, debido a que la carga positiva sobre el halógeno es más estable cuanto menor es la electronegatividad del mismo.³³ Sin embargo, resulta importante destacar que la estabilidad estereoquímica sigue una tendencia opuesta, ya que en los casos de los iones yodonio y bromonio existe un proceso rápido de transferencia del halógeno que tiene lugar entre dichos cationes y una molécula del sustrato olefínico del que derivan.³⁴ En las reacciones en las que se parte de un sustrato enantiopuro, esto puede suponer la formación de dos intermedios diastereoméricos si este proceso de intercambio tiene lugar más rápidamente que la apertura promovida por el nucleófilo, ya que la captura del halógeno por la nueva molécula de sustrato puede tener lugar por la cara opuesta de la olefina (Esquema 1.5).



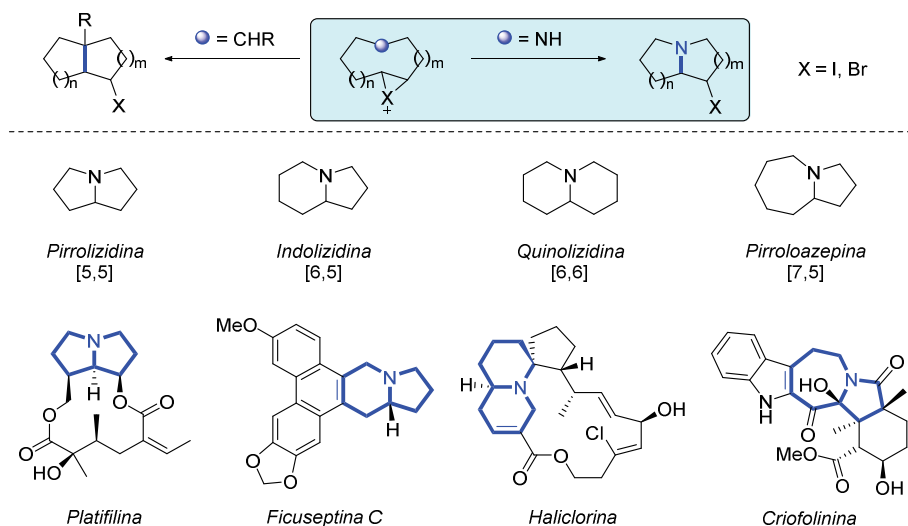
Esquema 1.5. Formación de iones halonio diastereoméricos mediante transferencia de halógeno.

³³ Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4744.

³⁴ Transferencia de iones halonio de olefina a olefina: (a) Brown, R. S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 131. (b) Neverov, A. A.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 962. (c) Brown, R. S.; Nagorski, R. W.; Bennet, A. J.; McClung, R. E. D.; Aarts, G. H. M.; Klobukowski, M.; McDonald, R.; Santarsiero, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2448.

Por otra parte, en lo que a la naturaleza del pronucleófilo se refiere, éste ha de tratarse de un átomo rico en electrones, como puede ser, por ejemplo, un carbono olefínico,^{19,35} o bien un heteroátomo con pares de electrones sin compartir, siendo este último tipo de nucleófilo aquél sobre el que se centrará la atención en este trabajo. Más concretamente, en todas las reacciones desarrolladas hasta el momento, el nucleófilo heteroatómico se trata de un átomo de nitrógeno perteneciente a lactamas o aminas, lo cual permite acceder a sistemas azabíclicos de interés por su presencia en diferentes compuestos bioactivos.³⁶ En este sentido, existen numerosos productos naturales que poseen un átomo de nitrógeno como cabeza de puente, siendo comunes, entre otras, las estructuras de pirrolizidina, indolizidina, quinolizidina y pirroloazepina (Esquema 1.6), a las que se puede acceder a partir de macrociclos de 8, 9 y 10 miembros, respectivamente.

-
- ³⁵ Reacciones transanulares de apertura de epóxidos por carbonos nucleófilos: (a) Tomooka, K.; Iso, C.; Uehara, K.; Suzuki, M.; Nishikawa-Shimono, R.; Igawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10355. (b) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Shimada, M.; Runyan, N.; Uehara, K. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4926. (c) Chen, P.; Carroll, P. J.; Sieburth, S. M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4510. (d) Barrero, A. F.; Herrador, M. M.; Quílez del Moral, J. F.; Arteaga, P.; Sánchez, E. M.; Arteaga, J. F.; Piedra, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 3434. (e) Cole, K. P.; Hsung, R. P. *Chem. Commun.* **2005**, 5784. (f) Appendino, G.; Tron, G. C.; Jarevång, T.; Sterner, O. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1609. (g) Appendino, G.; Jakupovic, J.; Cravotto, G.; Biavatti-Webber, M. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4681. (h) Williams, D. R., Coleman, P. J., Henry, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11654. (i) de Pascual Teresa, J.; Gonzalez, M. S.; Caballero, M. C.; Parra, T.; Bellido, I. S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 821.
- ³⁶ Revisiones seleccionadas: (a) Robertson, J.; Stevens, K. *Nat. Prod. Rep.* **2017**, *34*, 62. (b) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, *24*, 191



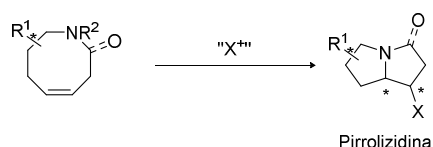
Esquema 1.6. Azabiciclos accesibles mediante reacciones transanulares y su presencia en compuestos bioactivos.

Finalmente, cabe destacar que los estudios llevados a cabo hasta el momento en este campo no se han centrado en la investigación del alcance o las limitaciones de las propias metodologías sintéticas, sino que se encuentran muy orientados a la síntesis de los núcleos azabíciclicos enantiopuros presentes en moléculas de interés. Por ello, en la próxima sección se presentarán ejemplos de reacciones transanulares diastereoselectivas de apertura de halonios o epóxidos, promovidas por nucleófilos nitrogenados, clasificadas en función de la naturaleza del esqueleto azabíciclico sintetizado en cada caso.

2.3.1.1. Síntesis de pirrolizidinas

Los precursores predilectos para optar al esqueleto de pirrolizidina se caracterizan por la presencia de un átomo de nitrógeno y una olefina de configuración *Z* en la estructura de un anillo de 8 miembros. Las reacciones transanulares que experimentan estos macrociclos no suelen presentar, en general, problemas de regioselectividad, dado que la formación del esqueleto pirrolizidínico está notablemente más favorecida que la de la estructura 1-azabiciclo[4.2.0]octano, con fusión de anillos [6,4] (ver Tabla 1.1). En lo que respecta al nucleófilo, se han desarrollado ejemplos en los que el nitrógeno es parte de una lactama,

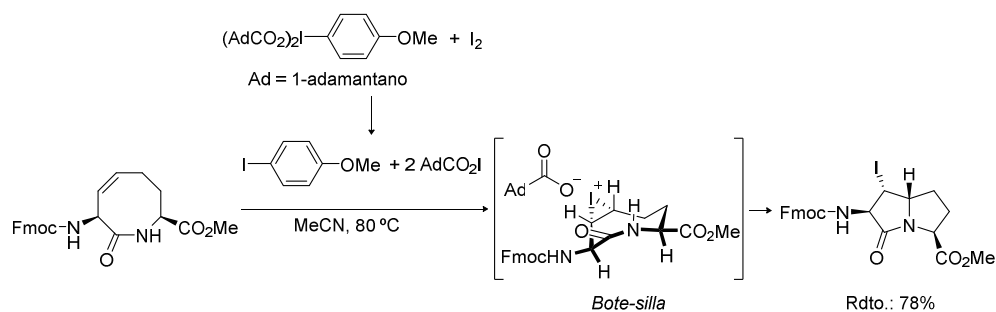
así como transformaciones en las que se emplean aminas, tanto libres como protegidas, siempre y cuando la escisión de los grupos protectores tenga lugar *in situ* en el propio medio de reacción (Esquema 1.7).



Esquema 1.7. Síntesis de pirrolizidinas mediante reacciones transanulares de apertura de anillos tensionados.

En este campo, y dentro de la activación del alqueno *via* ion halonio, destacan los estudios llevados a cabo por Lubell y colaboradores, que dedicaron sus esfuerzos a la síntesis diastereoselectiva de 4-yodopirrolizidinonas partiendo de lactamas macrocíclicas.³⁷ Concretamente, observaron que el precursor enantiopuro que se muestra en el Esquema 1.8, que poseía dos centros estereogénicos como elementos inductores de quiralidad, daba lugar al bicyclo objetivo al emplear una combinación de yodo molecular y un reactivo de yodo hipervalente como fuente halogenante. Tras llevar a cabo una optimización de los ligandos del yodo, observaron que se optaba a un rendimiento del 78% al utilizar 4-metoxiyodosobenceno di(adamantano-1-carboxilato). En lo que al mecanismo de la reacción se refiere, los autores propusieron que la combinación del reactivo de yodo hipervalente y el I₂ proporcionaba rápidamente yodoanisol y dos equivalentes de hipoyodito de adamantanocarbonilo, siendo este último el que actuaba como agente halogenante. La aproximación del yodo por la cara *Re,Re* de la olefina, estéricamente menos impedida en la conformación de menor tensión anular, daba lugar al ion yodonio intermedio, que sufría la apertura promovida por el nitrógeno dando lugar al bicyclo [5,5].

³⁷ (a) Atmuri, N. D. P.; Reilly, D. J.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5066. (b) Atmuri, N. D. P.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 4904.

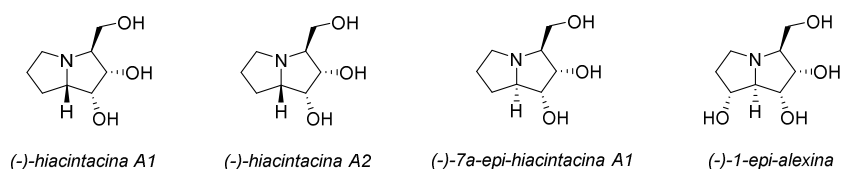
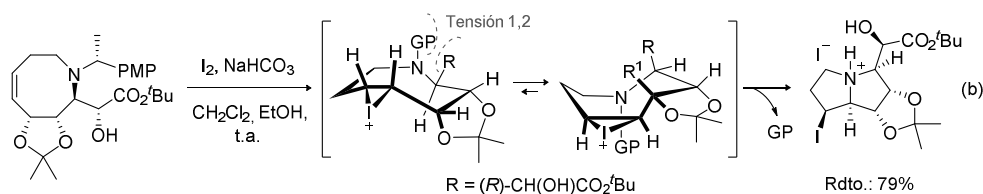
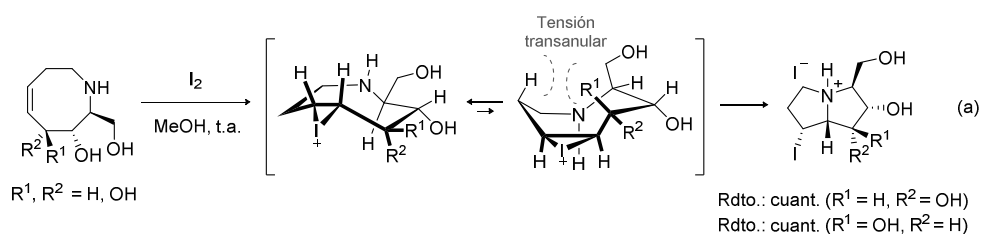


Esquema 1.8. Yodolactamización transanular para la síntesis del esqueleto de 4-yodopirrolizidinona.

Davies y colaboradores también realizaron importantes aportaciones en el campo de la síntesis de pirrolizidinas, empleando en este caso aminas macrocíclicas, libres o protegidas con un grupo bencílico, como precursores para llevar a cabo yodoaminaciones transanulares.³⁸ Concretamente, los autores desarrollaron una síntesis diastereodivergente en la que la diferencia energética de los iones yodonio intermedios, dependiente de la naturaleza de la amina, permitía acceder selectivamente a uno u otro diastereoisómero del producto objetivo. Así, el tratamiento del sustrato macrocíclico que poseía la amina libre con yodo molecular daba lugar a la formación de dos iones halonio diastereoméricos, que se encontraban en equilibrio debido al proceso de intercambio de olefina a olefina mencionado previamente (Esquema 1.9a).³⁴ No obstante, la formación de uno de los dos intermedios se encontraba desfavorecida debido a la mayor tensión transanular presente en el mismo, de modo que la reacción transcurría a través del ion halonio más estable, dando lugar al producto bicíclico con total diastereoselectividad. Por otra parte, en el caso de las aminas protegidas con un grupo *N*- α -metil-*p*-metoxibencilo (Esquema 1.9b), el aducto deseado se obtenía tras tener lugar la escisión *in situ* del grupo protector una vez formado el enlace transanular, mediante un proceso $\text{S}_{\text{N}}1$ que implicaba la captura del carbocatión por el EtOH del medio. En lo que a la estereoquímica del proceso se refiere, la diferenciación entre los dos iones halonio se basaba en este caso en la existencia en uno de

³⁸ (a) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3187. (b) Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1594.

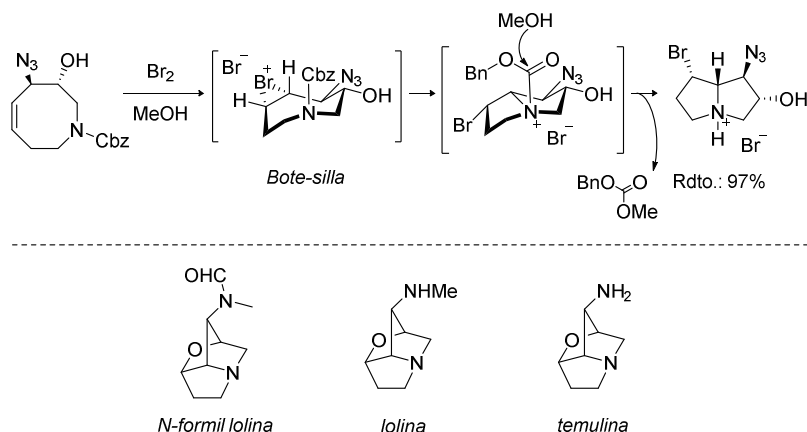
ellos de una interacción repulsiva 1,2 entre el grupo protector y el sustituyente en α al nitrógeno. Esta repulsión hacía que su formación se encontrase desfavorecida, lo que conllevaba que la yodoaminación transcurriese únicamente a través del otro diastereoisómero posible, conduciendo así a un isómero configuracional del esqueleto pirrolizidínico anterior. Finalmente, cabe mencionar que la elaboración posterior de los cicloadductos así obtenidos dio lugar a productos naturales de interés tales como (-)-hiacintacina A1, (-)-7a-*epi*-hiacintacina A1, (-)-hiacintacina A2 y (-)-1-*epi*-alexina.



Esquema 1.9. Yodoaminación transanular diastereodivergente aplicada en la síntesis de productos naturales.

Éste no es, sin embargo, el único ejemplo en el que se emplean aminas protegidas en reacciones diastereoselectivas de haloaminación transanular. En este sentido, Trauner y colaboradores llevaron a cabo una aminobromación mediante la cual transformaron una amina cíclica protegida como carbamato en una bromopirrolizidina, con excelente

rendimiento y completa diastereoselectividad (Esquema 1.10).³⁹ En este caso, la generación del enlace C-N de manera transanular daba lugar a un ion amonio que, al igual que en el ejemplo anterior, tras reaccionar con el disolvente sufría la escisión del grupo protector, formándose carbonato de bencil metilo como subproducto estequiométrico. En lo que a la estereoquímica del proceso se refiere, al tratar el precursor con bromo molecular en MeOH tenía lugar la formación del ion bromonio por la cara *Si,Si* de la olefina, por encontrarse ésta menos impedida, sufriendo el halonio seguidamente el ataque en *anti* promovido por el átomo de nitrógeno. Por otra parte, los autores propusieron que el alto nivel de regioselectividad observado en la transformación se debía a la existencia de una preorganización conformacional que favorecía el ataque por el nitrógeno y no por el oxígeno nucleofílico del carbamato, hipótesis que pudo confirmarse mediante experimentos de difracción de rayos X. Por último, cabe destacar que la aplicabilidad de esta metodología se pudo corroborar mediante la síntesis de tres compuestos bioactivos de la familia de los alcaloides de lolina a partir del hidrobromuro de pirrolizidina obtenido.

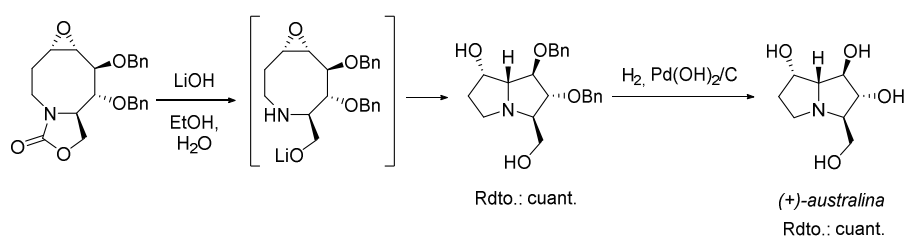


Esquema 1.10. Aminobromación transanular diastereoselectiva y aplicación en la síntesis de derivados de lolina.

Las aminas protegidas como carbamatos también han sido empleadas, de manera análoga, en la preparación de pirrolizidinas mediante la apertura de epóxidos, siendo White

³⁹ Cakmak, M.; Mayer, P.; Trauner, D. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 543.

y colaboradores los pioneros en este campo (Esquema 1.11).⁴⁰ En este caso, el tratamiento con LiOH del epóxido macrocíclico daría lugar, primeramente, a la apertura de la oxazolidinona, generándose un aminoalcóxido de litio. De acuerdo con la propuesta mecanística de los autores, en esta nueva estructura el nitrógeno se encontraría en una orientación especialmente favorable para reaccionar con uno de los carbonos del epóxido, por lo que la reacción transcurriría de manera quimio-, regio- y diastereoselectiva, dando acceso al núcleo bicíclico objetivo. El potencial de la metodología fue demostrado al emplear esta reacción como paso clave en la síntesis total de (+)-australina, a la que pudo accederse fácilmente mediante una última etapa de hidrogenolisis del compuesto bencilado.

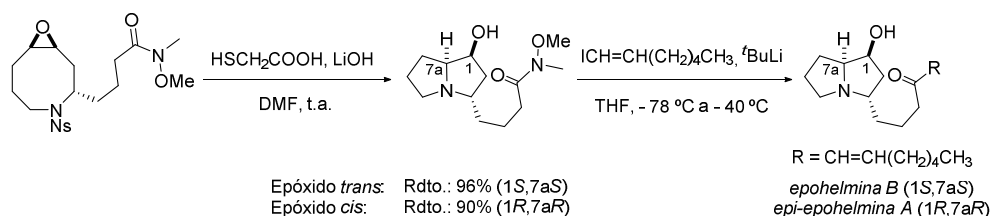


Esquema 1.11. Apertura transanular de epóxidos en la síntesis de pirrolizidinas.

Por otro lado, Fürstner y colaboradores también llevaron a cabo una apertura transanular de epóxidos diastereoselectiva, promovida en esta ocasión por aminas cíclicas protegidas como sulfonamidas (Esquema 1.12).⁴¹ En este caso, los dos epóxidos diastereoméricos fueron tratados independientemente con ácido tioglicólico y LiOH en DMF, condiciones que dieron lugar a la desprotección quimioselectiva del grupo nosilo seguida por la apertura del oxirano promovida por el átomo de nitrógeno. Además, cabe destacar que la utilidad de la metodología fue demostrada al transformar los dos azabiclos obtenidos en compuestos bioactivos tales como ephelmina B y *epi*-ephelmina A.

⁴⁰ (a) White, J. D.; Hrnciar, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 9129. (b) White, J. D.; Hrnciar, P.; Yokochi, A. F. *T. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7359. Síntesis total formal de (+)-australina, basada en la anterior: (c) Lauritsen, A.; Madsen, R. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 2898.

⁴¹ Fürstner, A.; Korte, A. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 310.



Esquema 1.12. Apertura transanular de epóxidos aplicadas en la síntesis de epohelmina B y *epi-epohelmina A*.

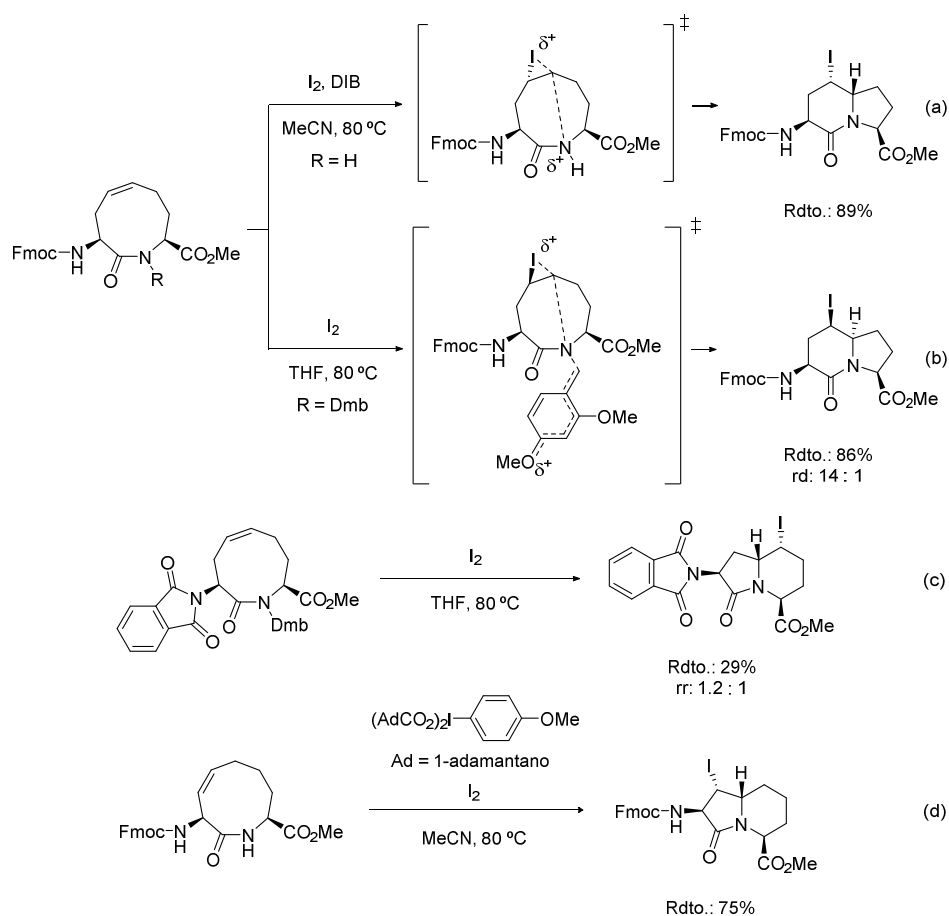
2.3.1.2. Síntesis de indolizidinas

El acceso al esqueleto de indolizidina puede lograrse mediante reacciones transanulares de apertura de iones halonio y epóxidos llevadas a cabo sobre macrociclos nitrogenados de 9 eslabones. Cabe mencionar que las reacciones de ciertos precursores podrían dar lugar a dos estructuras indolizídnicas diferentes, igualmente favorecidas energéticamente atendiendo al tamaño de los anillos fusionados. En estos casos, han de intervenir otros factores estructurales inherentes a cada sustrato en particular para hacer posible la diferenciación entre ambas estructuras, y poder así desarrollar procesos regioselectivos. En lo que al nucleófilo se refiere, se encuentran mayoritariamente reacciones promovidas por lactamas, libres o protegidas con grupos bencílicos, pero también se han desarrollado algunas transformaciones en las que participan aminas protegidas. Por otra parte, en cuanto a la geometría del alqueno, se han empleado olefinas tanto de configuración *Z* como *E*, siendo de gran relevancia el hecho de que en estas últimas puede aparecer la previamente mencionada quiralidad planar.

Así, en el campo de la apertura de iones halonio, destacan las aportaciones realizadas por Lubell y colaboradores, que investigaron la yodoamidación de las α -aminolactamas que se muestran en el Esquema 1.13.^{42,37a} Se ha de señalar que, al igual que en otros ejemplos previamente citados, cuando el nitrógeno de la lactama se encontraba bencilado la desprotección tenía lugar en el propio medio de reacción. Empleando estos macrociclos, los autores observaron que la modificación adecuada de factores como la naturaleza de los

⁴² (a) Atmuri, N. D. P.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1340. (b) Surprenant, S.; Lubell, W. D. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2851.

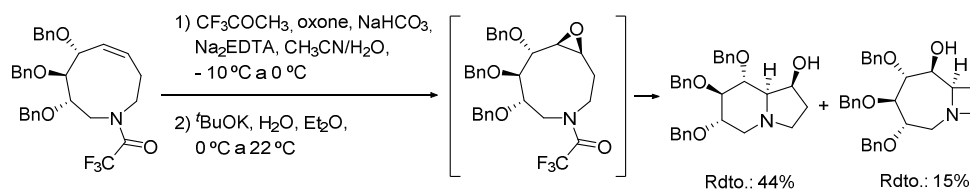
grupos protectores tanto de la lactama como de la amina en posición α , así como el tipo de disolvente, permitían modular la diastereo- y la regioselectividad del proceso (a, b y c). Asimismo, estudios posteriores demostraron que el alqueno homólogo permitía optar al esqueleto γ -lactámico en el cual el halógeno se encontraba en dicho anillo más pequeño (d), quedando así patente la versatilidad de la metodología.



Esquema 1.13. Yodolactamizaciones transanulares para la síntesis de yodoindolizidinonas.

Además de las reacciones de apertura de iones halonio, también se han empleado transformaciones que implican la apertura de epóxidos para optar a núcleos indolizidínicos.

En este contexto, Madsen y colaboradores, tras realizar la epoxidación diastereoselectiva del alqueno *Z* que se muestra en el Esquema 1.14, llevaron a cabo la subsiguiente ciclación transanular *in situ* sobre el crudo de reacción.⁴³ Concretamente, el tratamiento de dicho crudo con ^tBuOK y H₂O en Et₂O dio lugar a la escisión del grupo protector del nitrógeno y a la formación mayoritaria de la indolizidina deseada, junto con el correspondiente 1-azabicyclo[5.2.0]nonano, mucho más tensionado, como producto minoritario. Por último, cabe mencionar que la desprotección de los alcoholes de la indolizidina permitió obtener cuantitativamente (+)-castanospermina.

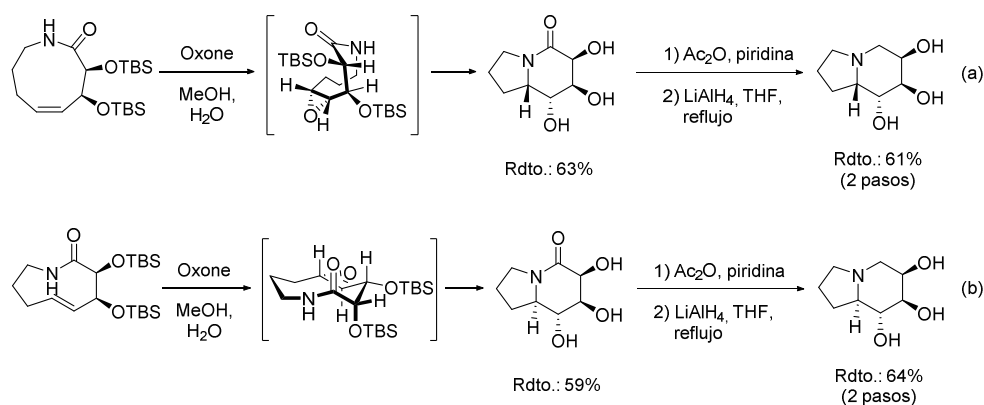


Esquema 1.14. Apertura transanular de epóxidos en la síntesis de indolizidinas.

Empleando también la apertura de epóxidos transanular como paso clave, Suh y colabores abordaron una síntesis diastereodivergente en la que el empleo de un precursor olefínico de configuración *Z* o *E* determinaba la estereoquímica del esqueleto indolizidínico obtenido (Esquema 1.15).⁴⁴ En este caso, tras la formación del epóxido empleando oxone como oxidante, su consiguiente apertura promovida por el nitrógeno de la lactama tenía lugar espontáneamente, de manera completamente regio- y diastereoselectiva, y ocurriendo simultáneamente la desprotección de los grupos *tert*-butildimetilsililo. Cabe mencionar que, dado que la formación del epóxido siempre ocurre por la misma cara del alqueno, era la geometría *Z* o *E* del mismo la que determinaba la configuración relativa de los dos nuevos centros formados, dando lugar, en este caso, a productos epiméricos. Finalmente, tras llevar a cabo transformaciones sencillas sobre estos aductos, fue posible acceder de manera eficaz a diferentes derivados de castanospermina.

⁴³ Jensen, T.; Mikkelsen, M.; Lauritsen, A.; Andresen, T. L.; Gotfredsen, C. H.; Madsen, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8886.

⁴⁴ Yun, H.; Kim, J.; Sim, J.; Lee, S.; Han, Y. T.; Cheng, D.-J.; Kim, D.-D.; Suh, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5389.

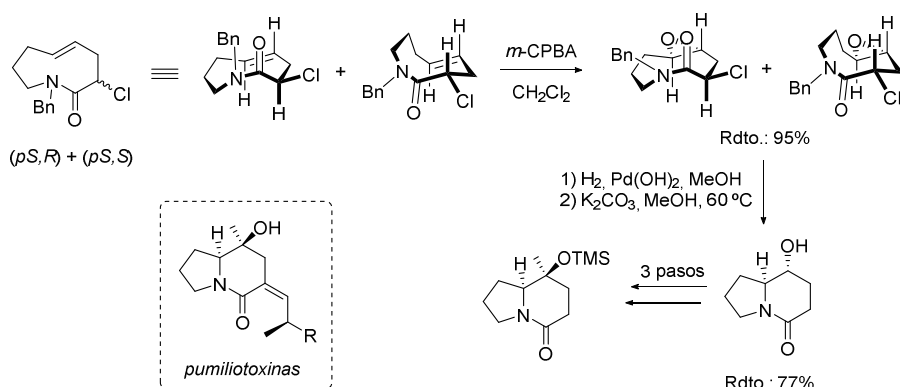


Esquema 1.15. Estrategia diastereodivergente de apertura transanular de epóxidos aplicada en la síntesis de derivados de castanospermina.

Continuando con las reacciones transanulares llevadas a cabo sobre precursores macrocíclicos con alquenos de configuración *E*, cabe destacar la reacción de apertura de epóxidos transanular desarrollada por Nubbemeyer y colaboradores, en la que empleaban como sustratos lactamas olefínicas con quiralidad planar.⁴⁵ Concretamente, partiendo de la mezcla de diastereoisómeros de configuración *pS* que se muestra en el Esquema 1.16, dicha quiralidad planar pudo ser transferida a los dos nuevos estereocentros generados al llevar a cabo la epoxidación del alqueno, obteniéndose así dos oxiranos enantiopuros y diastereoméricos entre sí. Esta inducción asimétrica ejercida por el plano quiral implicaba que la epoxidación tuviera lugar en ambos casos por la cara *Re,Re* de la olefina, la cual se encontraba estéricamente menos impedida independientemente de la configuración del centro estereogénico presente en el carbono en posición β . Tras esta primera etapa, que definía la configuración absoluta de la indolizidinona objetivo, la mezcla de epóxidos fue sometida a condiciones de hidrogenólisis, desencadenándose en primer lugar la escisión del grupo protector bencílico y del cloruro y, posteriormente, la formación diastereoselectiva del azabíciclo, siendo promovida esta última por el ataque del nitrógeno en disposición *anti* al epóxido. Procediendo de este modo, se obtenía una mezcla del producto indolizidínico deseado y el aminoéster derivado de la apertura de la lactama por el disolvente, cuyo

⁴⁵ Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J-W.; Nubbemeyer, U. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3304.

tratamiento con una base permitía completar la ciclación. Por último, cabe mencionar que la aplicabilidad de la metodología se demostró mediante la transformación del producto obtenido en el núcleo indolizidínico de las pumiliotoxinas, productos naturales de interés.

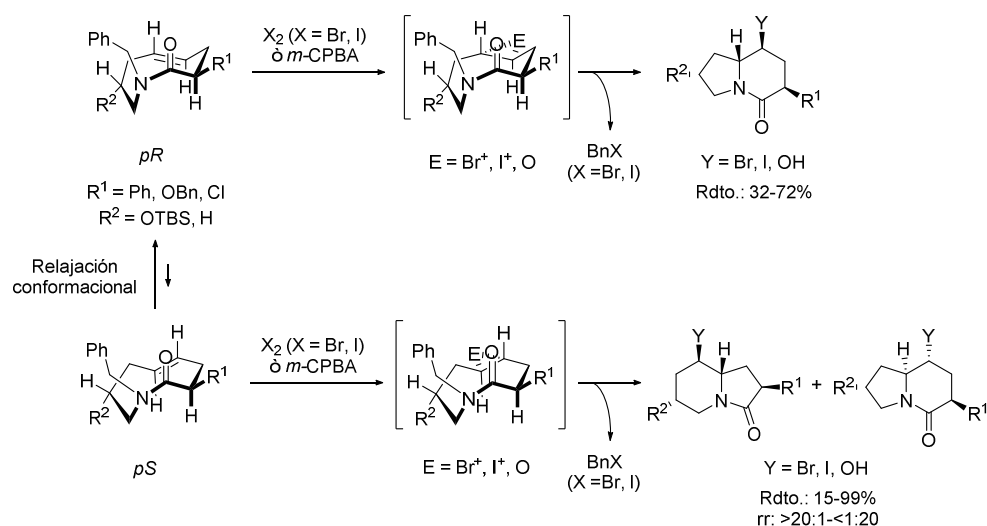


Esquema 1.16. Apertura transanular de epóxidos regio- y diastereoselectiva a partir de un macrociclo con quiralidad planar.

Empleando sustratos similares, con olefinas de configuración *E* y quiralidad planar, los mismos autores desarrollaron una metodología regio- y diastereodivergente para la síntesis de diferentes esqueletos indolizidínicos enantiopuros, transformaciones en las que, al igual que en ocasiones anteriores, la escisión del grupo bencilo presente en el nitrógeno de la lactama tenía lugar *in situ* mediante una última etapa de sustitución nucleófila (Esquema 1.17).^{45,46} En este caso, observaron que el precursor inicial de configuración *pS*, que poseía cierta estabilidad cinética, acababa experimentando un giro conformacional para dar lugar al macrociclo *pR*, de mayor estabilidad termodinámica. No obstante, ambos diastereoisómeros pudieron ser aislados y sometidos por separado a condiciones de halogenación o epoxidación, seguida por la apertura del halonio/oxirano, para promover la formación de indolizidinonas. Tal y como se observa, el precursor *pR* daba lugar a un único azabicyclo de manera regio- y diastereoselectiva, mientras que la selectividad de la transformación del diastereoisómero *pS* dependía del procedimiento experimental

⁴⁶ (a) Sudau, A.; Münch, W.; Bats, J-W.; Nubbemeyer, U. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 611. (b) Sudau, A.; Münch, W.; Nubbemeyer, U. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1710. (c) Diederich, M.; Nubbemeyer, U. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 894.

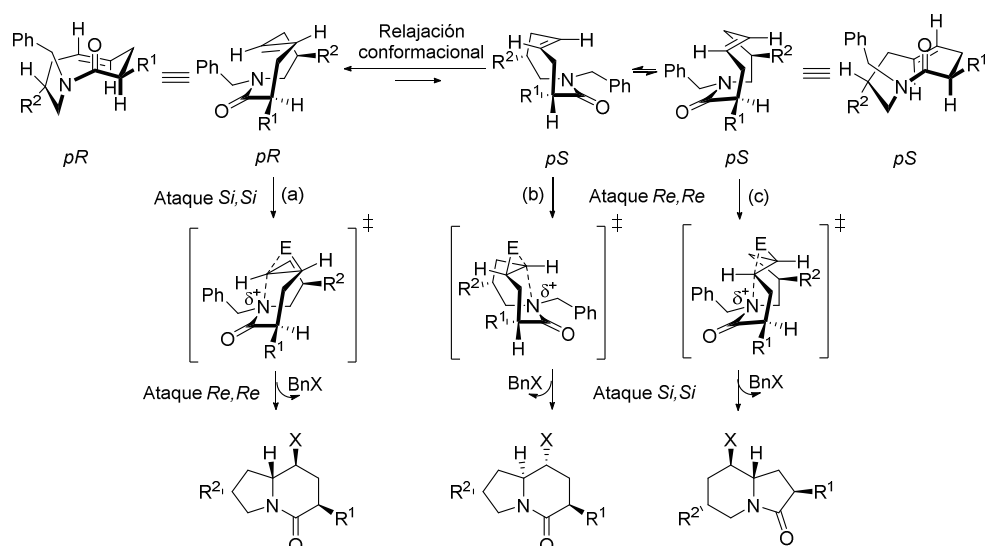
empleado, pudiéndose lograr la formación mayoritaria de uno u otro producto mediante la modificación de diferentes parámetros de la reacción.



Esquema 1.17. Apertura transanular de anillos electrofílicos a partir de un macrociclo con quiralidad planar.

En lo que a la estereoselectividad de estas reacciones se refiere, la formación del ion halonio o del epóxido siempre tenía lugar por la cara estéricamente menos impedida de la olefina, mientras que el nucleófilo que promovía su apertura, al igual que en los casos anteriores, se acercaba en disposición *anti*. Por otra parte, en cuanto a la regioselectividad del proceso, la principal hipótesis que consideraban los autores era que ésta estaba directamente relacionada con las distancias transanulares entre el átomo de nitrógeno y cada uno de los dos carbonos del correspondiente anillo electrofílico. En el caso más sencillo del macrociclo *pR* (Esquema 1.18a), el ataque del electrófilo tenía lugar por la cara *Re,Re* de la olefina, estéricamente menos impedida en la conformación más estable del macrociclo, mientras que el nucleófilo se aproximaba posteriormente por la cara *Si,Si*, reaccionando con el carbono electrofílico que se encontraba espacialmente más próximo. Por el contrario, la quiralidad planar opuesta en el diastereoisómero *pS* implicaba que fuera la cara *Si,Si* la más accesible para el electrófilo, conllevando que la posterior apertura de anillo promovida por el nucleófilo tuviera lugar por la cara *Re,Re* (Esquema 1.18b y c). La existencia de dos

regioisómeros se justificaba por la existencia de cierta movilidad conformacional que permitía la aparición de una tercera conformación, muy poco poblada pero mucho más reactiva frente a la reacción transanular que la conformación predominante, y cuya población se podía modular modificando las condiciones experimentales. En esta conformación adicional, la distancia entre el nucleófilo y los carbonos del anillo tensionado era diferente y, por lo tanto, la regioselectividad del proceso se veía alterada (Esquema 1.18b).



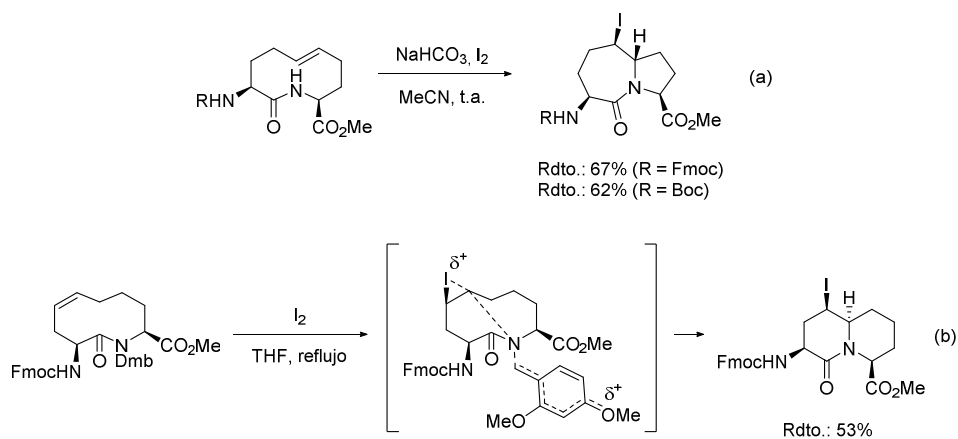
Esquema 1.18. Vías mecanísticas de la apertura transanular de heterociclos tensionados en una lactama olefínica con quiralidad planar.

2.3.1.3. Síntesis de pirroloazepinas y quinolizidinas

Las estructuras de pirroloazepina y quinolizidina, que presentan fusiones de anillos [7,5] y [6,6], respectivamente, pueden obtenerse mediante reacciones transanulares en macrociclos de 10 miembros. Aunque este tipo de precursores han sido menos estudiados que sus análogos de 8 o 9 eslabones y, de hecho, no se encuentran ejemplos en los que se haya abordado la síntesis asimétrica de los mencionados azabiciclos mediante la apertura de epóxidos, se han de destacar en este campo las haloaminaciones desarrolladas por Lubell y colaboradores. Estos autores exploraron la posibilidad de acceder a ambas estructuras

azabíclicas mediante reacciones de yodolactamización transanular, empleando para ello lactamas olefínicas de geometrías *E* y *Z* (Esquema 1.22). Cabe mencionar que, a diferencia de lo que ocurría en los macrociclos de 9 miembros, los precursores de 10 eslabones que poseían alquenos de configuración *E* no presentaban quiralidad planar, debido a la mayor flexibilidad inherente a estos anillos. Los autores llevaron a cabo la síntesis de pirroloazepinas empleando este tipo de precursores, cuyo tratamiento con yodo molecular en acetonitrilo permitía acceder regio- y diastereoselectivamente al azabíciclo objetivo, siendo necesario añadir un exceso de base para neutralizar el HI formado durante la reacción y evitar así la desprotección de la amina exocíclica (Esquema 1.22a).^{42b,47} En lo que respecta a la síntesis de quinolizidinas, ésta fue abordada mediante la yodolactamización llevada a cabo sobre la lactama protegida que se muestra en el Esquema 1.22b, regioisómero del precursor anterior y con la olefina en configuración *Z*.^{37b} En este caso, empleando las mismas condiciones de reacción, el ataque del nucleófilo sobre el carbono que se encontraba más próximo en la conformación más estable del sustrato de partida permitía acceder al 1-azabíciclo[4.4.0]decano, ocurriendo *in situ* la desprotección del grupo bencílico gracias al movimiento de electrones promovido por los grupos dadores del anillo aromático.

⁴⁷ Aplicación en la síntesis de compuestos bioactivos de interés: (a) Boukanoun, M. K.; Hou, X.; Nikolajev, L.; Ratni, S.; Olson, D.; Claing, A.; Laporte, S. A.; Chemtob, S.; Lubell, W. D. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7750. (b) Godina, T. A.; Lubell, W. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5846.



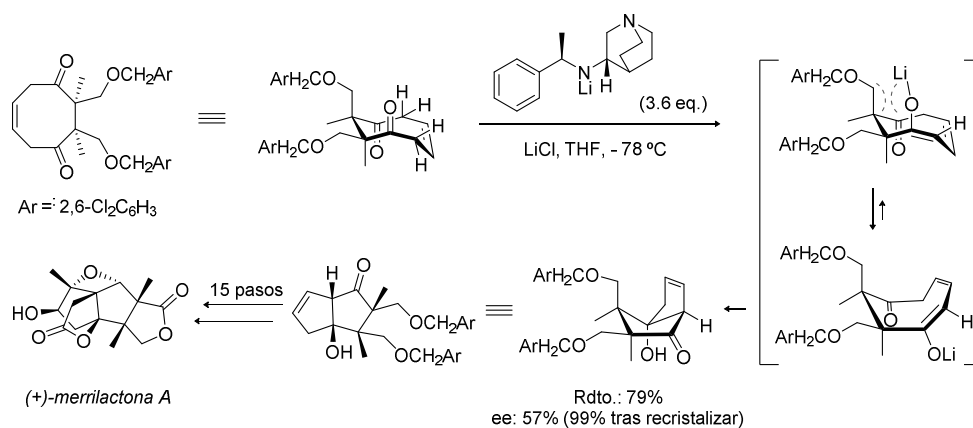
Esquema 1.19. Yodolactamización transanular para la obtención de pirroloazepinas y quinolizidinas.

2.3.2. Reacciones transanulares enantioselectivas

Entre los escasos estudios de reacciones transanulares enantioselectivas publicados en la bibliografía, no se encuentra ningún ejemplo que implique la apertura de heterociclos de tres miembros de carácter electrofílico. No obstante, en este apartado se describirán las diferentes transformaciones enantioselectivas descritas hasta la fecha. Dentro de este tipo de procesos, pueden distinguirse aquellos en los que la enantioselectividad deriva del uso de reactivos quirales en cantidades estequiométricas o superestoequiométricas, y aquellos en los que el compuesto quiral responsable del enantiocontrol se utiliza en cantidades catalíticas. En lo que respecta a los primeros, los ejemplos existentes se basan en desimetrizaciones de compuestos *meso*, tal y como la reacción aldólica de 1,4-dicetonas desarrollada por Inoue y colaboradores que se muestra en el Esquema 1.20, en la que empleaban como elemento estereodirigente una base quiral en cantidad superestoequiométrica.⁴⁸ Concretamente, un amiduro de litio era el responsable de desprotonar enantioselectivamente en la posición α a uno de los dos grupos carbonilo, resultando en la mencionada desimetrización del sustrato. Esta desprotonación, en condiciones cinéticas, conducía a la formación de un enolato *E* que reaccionaba con el

⁴⁸ Inoue, M.; Lee, N.; Kasuya, S.; Sato, T.; Hiram, M.; Moriyama, M.; Fukuyama, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3065.

segundo grupo carbonilo, estando la estereoselectividad determinada por la conformación adquirida por el macrociclo para minimizar las interacciones 1,3-diaxiales entre el grupo 2,6-diclorobenziloximetilo y el enlace C-O del enolato. Tal y como se observa, la reacción proporcionó el aducto bicíclico objetivo con exceso enantiomérico moderado, pudiéndose mejorar el mismo mediante un proceso de recristalización. La utilidad de esta reacción fue demostrada al emplearse como paso clave en la síntesis de (+)-merrilactona A, un sesquiterpeno con propiedades neuroprotectoras y neuritogénicas.



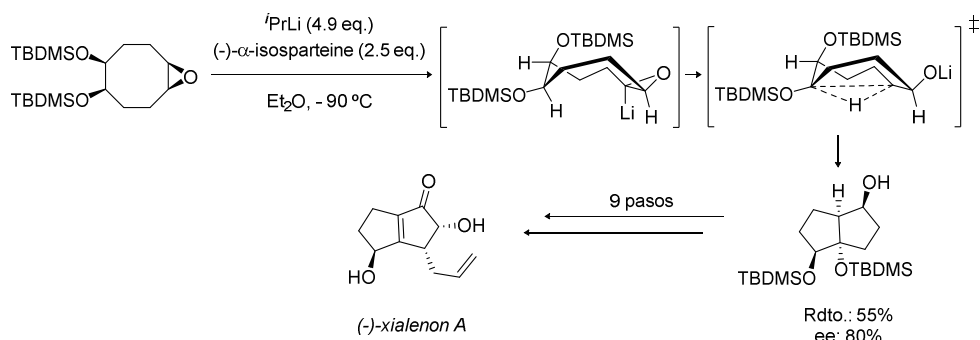
Esquema 1.20. Desimetrización transanular de dicetonas macrocíclicas y su aplicación en la síntesis de (+)-merrilactona A.

Hodgson y colaboradores emplearon una estrategia similar para llevar a cabo desimetrizaciones de epóxidos,⁴⁹ siendo buen ejemplo de ello la transformación que se ilustra en el Esquema 1.21.⁵⁰ Tal y como se muestra, la desprotonación enantioselectiva en la posición α del oxirano mediante el empleo de isopropillitio, en presencia del ligando quiral (-)- α -isosparteína, daba lugar a la formación de un intermedio quiral enantiopuro que sufría posteriormente una inserción C-H transanular, proporcionando la estructura bicíclica deseada con un exceso enantiomérico del 80%. Esta reacción fue utilizada posteriormente

⁴⁹ Hodgson, D. M.; Lee, G. P.; Marriott, R. E.; Thompson, A. J.; Wisedale, R.; Witherington, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 2151.

⁵⁰ Hodgson, D. M.; Cameron, I. D.; Christlieb, M.; Green, R.; Lee, G. P.; Robinson, L. A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 2161.

por los mismos autores como paso clave en la síntesis de (-)-xialenon A, un metabolito secundario aislado de bacterias del género *Streptomyces*.⁵¹

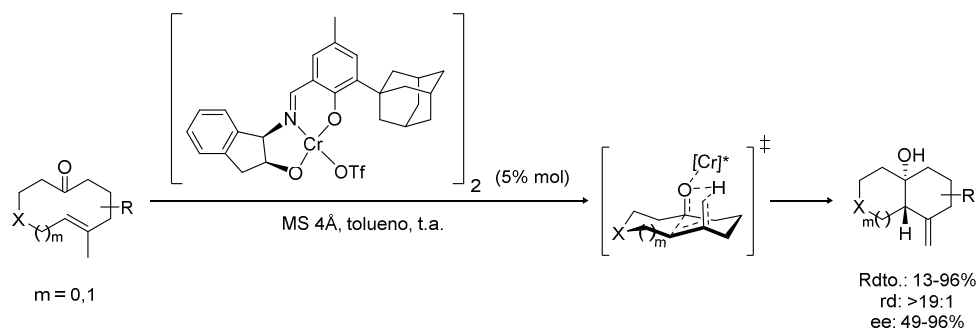


Esquema 1.21. Desimetrización transanular de epóxidos y su aplicación en la síntesis de (-)-xialenon A.

Por otra parte, dentro de las reacciones transanulares en las que la enantioselectividad está controlada por un compuesto quiral en cantidades subestequiométricas, pueden encontrarse tanto ejemplos en los que el catalizador se trata de un complejo metálico como distintas versiones de reacciones organocatalíticas. Así, dentro del área de la catálisis metálica se encuentra la reacción eno transanular de cetonas electrónicamente desactivadas desarrollada por Jacobsen y colaboradores, en la que empleaban como catalizador un ácido de Lewis, concretamente un complejo de cromo(III) con un ligando azometínico quiral tridentado (Esquema 1.22).⁵² Esta metodología se aplicó eficazmente sobre cetonas olefínicas de nueve y diez eslabones, incluyendo macrociclos heteroatómicos, y dio lugar a la formación diastereo- y enantioselectiva de alcoholes bicíclicos de elevado interés por su presencia en numerosos productos naturales. En lo que a los sustituyentes del macrociclo se refiere, los autores demostraron que la reacción toleraba la presencia de dos grupos metilo geminales en posiciones β o γ al carbonilo, así como acetales o alquenos exocíclicos en posición γ .

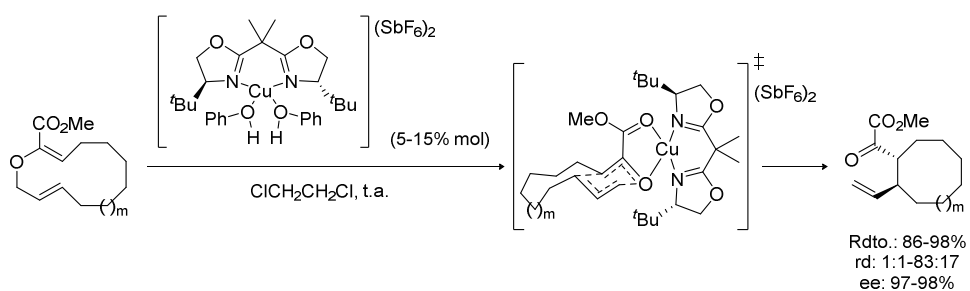
⁵¹ Hodgson, D. M.; Galano, J.-M.; Christlieb, M. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9719.

⁵² Rajapaksa, N. S.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4238.



Esquema 1.22. Reacción eno enantioselectiva catalizada por un complejo de cromo quiral.

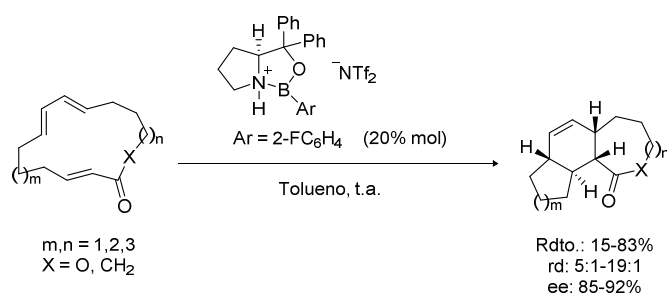
Además de los aductos de cromo, los complejos quirales de cobre también han sido empleados para determinar el curso estereoquímico de reacciones transanulares enantioselectivas. Concretamente, Hiersemann y colaboradores desarrollaron el reagrupamiento Gosteli-Claisen de alil vinil éteres que se muestra en el Esquema 1.23, en el que tanto el rendimiento como la estereoselectividad del proceso eran altamente dependientes de la estructura del catalizador, así como del tamaño del precursor macrocíclico y de la configuración de los dobles enlaces del mismo.⁵³ En este sentido, los autores observaron que los mejores resultados se obtenían con aquellos sustratos en los que se encontraba favorecida la adquisición de conformaciones de tipo silla en los correspondientes estados de transición.



Esquema 1.23. Reagrupamiento Gosteli-Claisen enantioselectivo catalizado por un complejo de cobre quiral.

⁵³ Jaschinski, T.; Hiersemann, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4114.

Además de los complejos de metales de transición, las oxazaborolidinas también han sido empleadas como ácidos de Lewis para activar precursores macrocíclicos. Así, Jacobsen y colaboradores pusieron a punto una metodología para llevar a cabo reacciones de Diels-Alder sobre sustratos triolefínicos, siendo los pioneros en el campo de las cicloadiciones transanulares enantioselectivas.⁵⁴ Concretamente, la oxazaborolidina quiral que se muestra en el Esquema 1.24 era capaz de inducir enantiocontrol de forma muy eficiente en la formación de estructuras tricíclicas de diferente tamaño, pudiéndose emplear como precursores tanto cetonas cíclicas como lactamas.

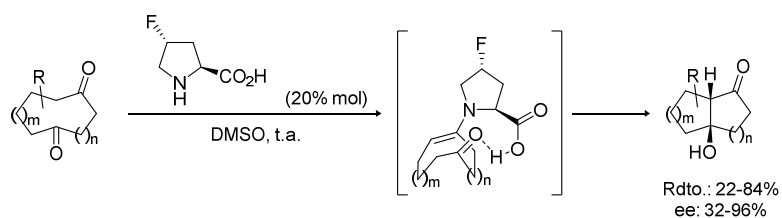


Esquema 1.24. Cicloadición de Diels-Alder enantioselectiva catalizada por una oxazaborolidina quiral.

Finalmente, en lo que a transformaciones organocatalíticas se refiere, sólo existe un ejemplo en la bibliografía desarrollado por List y colaboradores, que estudiaron la reacción aldólica transanular de cicloalcanodionas catalizada por un derivado de prolina (Esquema 1.25).⁵⁵ En este proceso, que transcurría mediante activación *via* enamina, la estereoquímica venía inducida por la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares, que forzaban una determinada aproximación de los centros reactivos. Esta reacción les permitió acceder con buen rendimiento y elevada enantioselectividad a β -hidroxicetonas cíclicas, de gran interés debido a la presencia de estructuras policíclicas similares en numerosos compuestos bioactivos.

⁵⁴ Balskus, E. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2007**, 317, 1736.

⁵⁵ Chandler, C. L.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 6737.



Esquema 1.25. Reacción aldólica organocatalítica enantioselectiva.

Por último, cabe mencionar que nuestro grupo de investigación ha desarrollado recientemente otros dos ejemplos de reacciones transanulares enantioselectivas, las cuales se abordarán en el Capítulo 2, en el cual se tratarán específicamente los antecedentes en el grupo.

Capítulo 2

2

Objetivos generales

1. ANTECEDENTES EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

2. OBJETIVOS GENERALES

1. ANTECEDENTES EN EL GRUPO DE INVESTIGACIÓN

A lo largo de los años, nuestro grupo de investigación se ha centrado en el desarrollo de metodologías dentro del campo de la síntesis asimétrica. Inicialmente, los estudios se basaban en el empleo de auxiliares quirales para lograr el estereocontrol,¹ pero las investigaciones más recientes se han enfocado en la organocatálisis asimétrica como estrategia para sintetizar compuestos enantioméricamente puros. Entre los diferentes modos de activación estudiados, y dentro de la organocatálisis covalente, la aminocatálisis² ha sido uno de los más relevantes, pero también el empleo de carbenos *N*-heterocíclicos³ o de fosfinas quirales ha permitido llevar a cabo con éxito diferentes transformaciones asimétricas. En lo que a la organocatálisis no covalente se refiere, se ha explorado el empleo de diferentes ácidos de Brønsted, tales como escuaramidas,^{2c,4} y también fosforamidas y ácidos fosfóricos derivados de BINOL.⁵

Actualmente, el grupo se encuentra centrado en el estudio de transformaciones enantioselectivas promovidas por la liberación de la tensión anular inherente a ciclos de distinto tamaño, empleando los diferentes tipos de organocatálisis mencionados. En este sentido, por un lado, la tensión anular presente en macrociclos de tamaño mediano y

¹ Ejemplos más recientes: (a) Ocejo, M.; Carrillo, L.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 460. (b) Ocejo, M.; Carrillo, L.; Badía, D.; Vicario, J. L.; Fernández, N.; Reyes, E. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4404. (c) Iza, A.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Synthesis* **2006**, 4065. (d) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Uria, U.; Iza, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7763. (e) Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Badía, D.; Iza, A.; Uria, U. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2535.

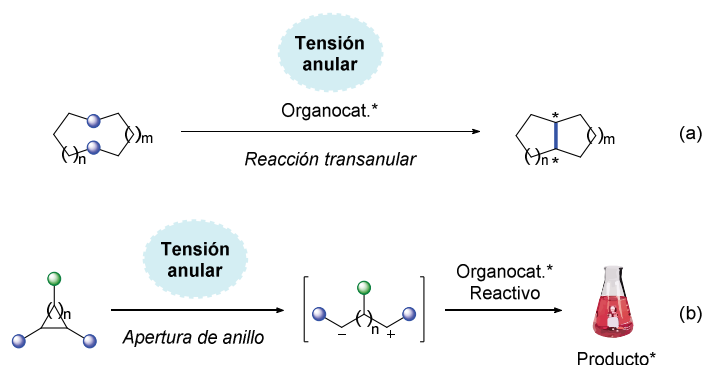
² Ejemplos seleccionados: (a) Riaño, I.; Díaz, E.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 2330. (b) Orue, A.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3043. (c) Prieto, L.; Talavera, G.; Uria, U.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2145. (d) Talavera, G.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L.; Uria, U. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 653. (e) Talavera, G.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4104. (f) Uria, U.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 336. (g) Uria, U.; Vicario, J. L.; Badía, D.; Carrillo, L. *Chem. Commun.* **2007**, 2509. (h) Vicario, J. L.; Reboredo, S.; Badía, D.; Carrillo, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5168.

³ Sánchez-Díez, E.; Fernández, M.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8384.

⁴ Martínez, J. I.; Villar, L.; Uria, U.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Vicario, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3627.

⁵ Zabaleta, N.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8905.

grande, convenientemente funcionalizados, permite desencadenar procesos transanulares (Esquema 2.1a), mientras que la tensión existente en carbo- o heterociclos de tres miembros los hace susceptibles de sufrir una apertura de anillo que conduce a la formación de un intermedio polifuncionalizado, capaz de experimentar una transformación química en presencia de otros reactivos (Esquema 2.1b).

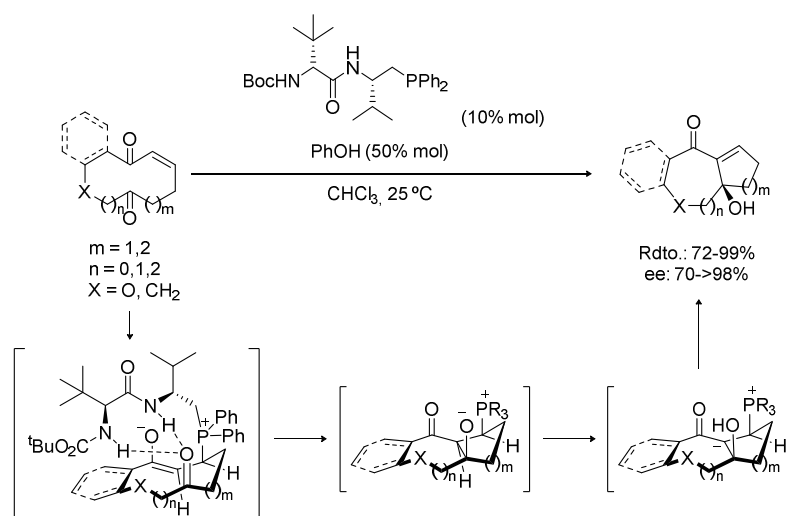


Esquema 2.1. Uso de la tensión anular para promover transformaciones organocatalíticas.

Así, en lo que respecta al primer tipo de procesos, recientemente se han desarrollado dos ejemplos de reacciones transanulares en macrociclos que contienen una enona y una cetona en su estructura, precursores que experimentan una liberación de tensión al formarse las correspondientes estructuras bicíclicas. El primero de estos ejemplos consiste en una reacción de tipo Morita–Baylis–Hillman transanular catalizada por una fosfina bifuncional quiral, que permite el acceso a gran variedad de estructuras bicíclicas combinando diferentes tamaños de anillo (Esquema 2.2).⁶ La optimización de la estructura del catalizador, en la que resultaron especialmente relevantes la naturaleza del sustituyente en posición α al carbonilo y la configuración relativa de ambos estereocentros, permitió obtener los productos con buenos rendimientos, así como excelente enantiocontrol en la formación del estereocentro cuaternario. En lo que al mecanismo se refiere, tras la activación de los precursores macrocíclicos mediante la adición conjugada de la fosfina, tenía lugar la adición aldólica transanular a la cetona electrofílica, estando determinada la

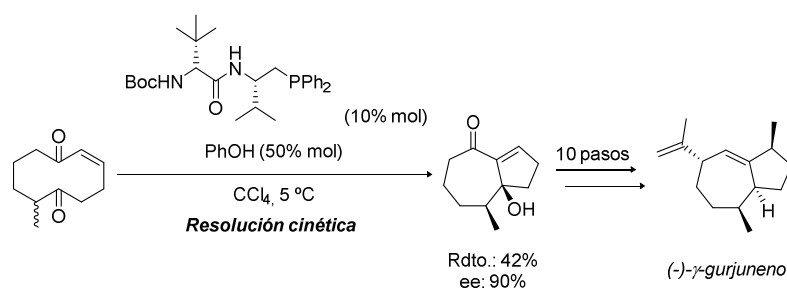
⁶ Mato, R.; Manzano, R.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Uria, U.; Vicario, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 9495.

estereoquímica del proceso por la presencia de enlaces de hidrógeno entre los grupos NH del catalizador y el oxígeno de dicho grupo carbonilo. Cabe mencionar que la adición de un aditivo prótico, tal como el fenol, mejoraba significativamente tanto el rendimiento como la enantioselectividad de la reacción, debido a que facilitaba la transferencia de protón previa a la eliminación β que permitía recuperar el catalizador.



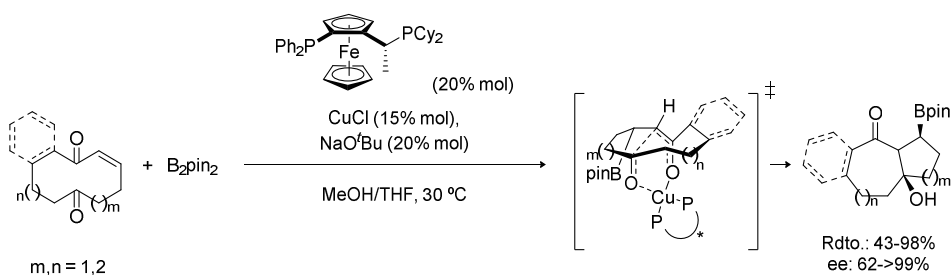
Esquema 2.2. Reacción Morita-Baylis-Hillman transanular enantioselectiva.

Además, cabe destacar que el potencial de esta metodología quedó demostrado al emplearse como paso clave en la primera síntesis total enantioselectiva de (-)- γ -gurjuneno, un producto natural sesquiterpénico (Esquema 2.3). En este caso, se empleó una mezcla racémica de una cetoenona quiral, conteniendo el sustituyente metilo presente en el compuesto bioactivo, como precursora de la reacción, teniendo lugar un proceso de resolución cinética que permitió optar al aducto bicíclico deseado con un rendimiento del 42% y un excelente exceso enantiomérico del 90%. Una serie de transformaciones sobre el producto bicíclico obtenido dieron acceso, finalmente, al producto natural objetivo.



Esquema 2.3. Aplicación de la reacción de Morita–Baylis–Hillman en la síntesis de (-)- γ -gurjuneno.

Haciendo uso de los mismos sustratos, se ha desarrollado también una reacción transanular borilativa, fruto de la reciente colaboración de nuestro grupo de investigación con el grupo de E. Fernández de la Universidad Rovira i Virgili (Tarragona), siendo en este caso un catalizador quiral de cobre el responsable de la inducción asimétrica.⁷ Concretamente, al tratar los precursores macrocíclicos mostrados en el Esquema 2.4 con B_2pin_2 , en presencia de ${}^t\text{BuONa}$ y CuCl para promover su activación y de Josiphos como ligando quiral, tenía lugar la borilación conjugada de la cetona α,β -insaturada, seguida de la adición transanular del enolato de cobre intermedio al grupo carbonilo. Tal y como se observa, esta metodología permitía acceder a estructuras bicíclicas complejas con buenos rendimientos y elevada estereoselectividad, siendo además especialmente útil la funcionalidad borilada por su facilidad de transformación en otros grupos funcionales.⁸

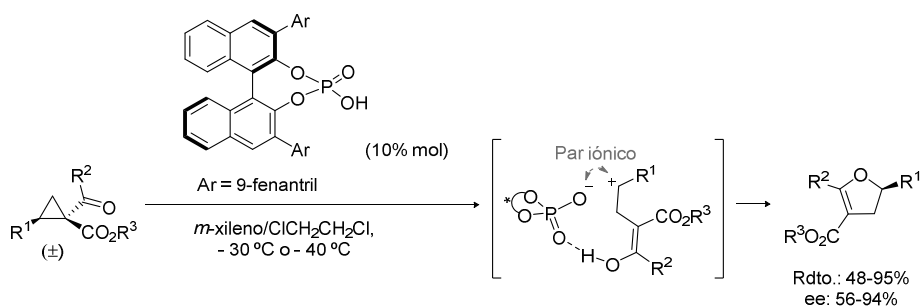


Esquema 2.4. Reacción de borilación conjugada/aldólica transanular enantioselectiva catalizada por cobre.

⁷ Sendra, J.; Manzano, R.; Reyes, E.; Vicario, J. L.; Fernández, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2100.

⁸ Revisión sobre transformaciones estereoespecíficas de ésteres borónicos: Sandford, C.; Aggarwal, V. K. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5481.

Por otro lado, tal y como se ha comentado anteriormente, también se han desarrollado transformaciones enantioselectivas en las que la liberación de tensión anular que actúa como fuerza conductora proviene de la apertura de ciclos pequeños, habiéndose desarrollado metodologías basadas en organocatálisis covalente y no covalente con objeto de promover dichos procesos. En lo que a la organocatálisis no covalente se refiere, los ácidos de Brønsted han demostrado ser excelentes promotores a la hora de llevar a cabo transformaciones iniciadas por la apertura de anillos de tres miembros. Tal es el caso, por ejemplo, del reagrupamiento de tipo Cloke-Wilson de ciclopropil cetona, catalizado por un ácido fosfórico derivado de BINOL, que se muestra en el Esquema 2.6.⁹ En esta ocasión, tras ocurrir la apertura del ciclopropano promovida por el ácido, la formación de un par iónico de contacto entre el carbocatión generado y el fosfato quiral, reforzado por la presencia de enlaces de hidrógeno, hacía posible una transferencia de quiralidad que permitía obtener los productos de la ciclación con excelente estereoselectividad.

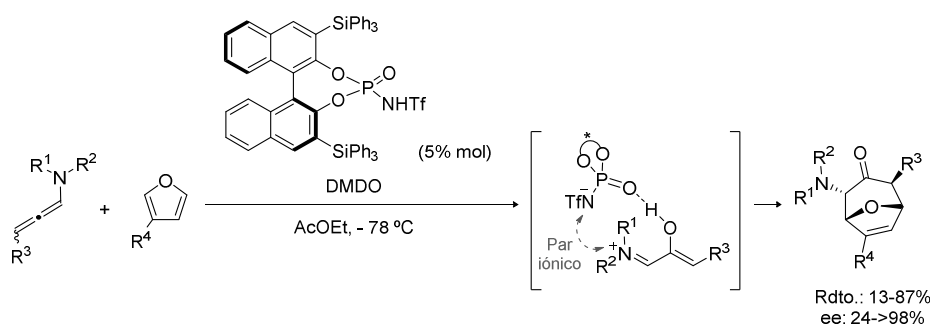


Esquema 2.5. Reacción promovida por la apertura de un ciclopropano empleando organocatálisis no covalente.

Por último, cabe destacar que también se ha empleado este tipo de catálisis para llevar a cabo de manera eficaz una reacción de cicloadición (4+3) entre furanos y cationes oxalílicos (Esquema 2.66), siendo estos últimos generados *in situ* mediante la epoxidación de alenamidas y la posterior apertura del oxirano promovida por una sulfonil fosforamida

⁹ Ortega, A.; Manzano, R.; Uria, M.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Tejero, T.; Merino, P.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8225.

derivada de BINOL.¹⁰ La base conjugada del catalizador, análogamente al ejemplo anterior, ejercía una doble activación sobre el catión oxalílico, tanto mediante la formación de un par iónico de contacto como por enlaces de hidrógeno, permitiendo así construir la estructura 8-oxabicyclo[3.2.1]octano de manera regio-, diastereo- y enantioselectiva.



Esquema 2.6. Reacción promovida por la apertura de un epóxido empleando una sulfonyl fosoramida como catalizador.

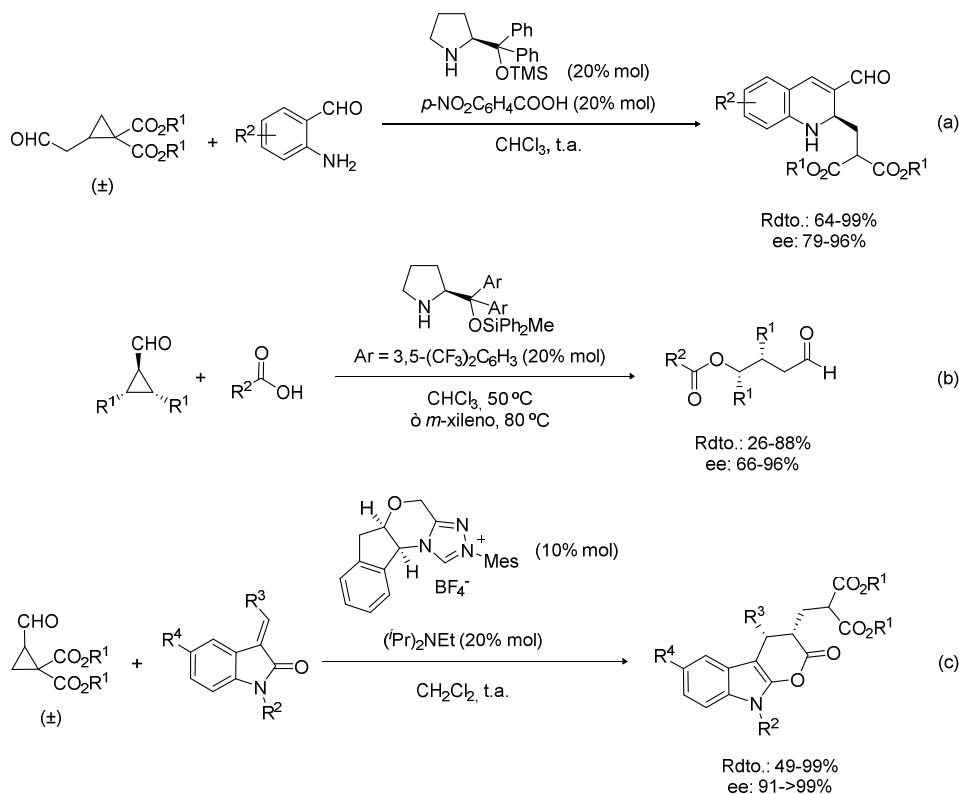
Por otra parte, la organocatálisis covalente se ha empleado para llevar a cabo las reacciones que se muestran en el Esquema 2.7, en el que se observa cómo diferentes aminocatalizadores, así como carbenos *N*-heterocíclicos, han sido capaces de promover procesos enantioselectivos iniciados por la apertura de ciclopropanos. Estas transformaciones incluyen una reacción en cascada aza-Michael/aldólica (a),¹¹ una apertura nucleofílica promovida por ácidos carboxílicos (b)¹² y una cicloadición (4+2) (c),¹³ las cuales han permitido acceder a una variedad de compuestos con excelente enantiocontrol.

¹⁰ Villar, L.; Uria, U.; Martínez, J. I.; Prieto, L.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 10535.

¹¹ Sánchez-Díez, E.; Vesga, D. L.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1270.

¹² Díaz-Soto, E.; Reyes, E.; Uria, U.; Carrillo, L.; Tejero, T.; Merino, P.; Vicario, J. L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8764.

¹³ Prieto, L.; Sánchez-Díez, E.; Uria, U.; Reyes, E.; Carrillo, L.; Vicario, J. L. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1678.



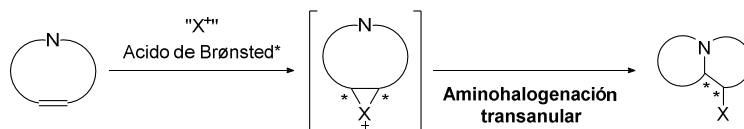
Esquema 2.7. Reacciones promovidas por la apertura de ciclopropanos empleando organocatálisis covalente.

Todos estos ejemplos reflejan los esfuerzos de nuestro grupo de investigación en torno al desarrollo de reacciones organocatalíticas promovidas por la liberación de tensión anular inherente a los compuestos cíclicos, y permiten contextualizar mejor los objetivos del presente trabajo de investigación, que se expondrán en la próxima sección.

2. OBJETIVOS GENERALES

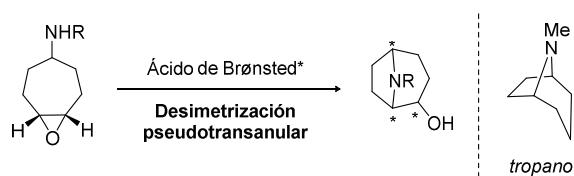
En línea con la actividad investigadora de nuestro grupo, este trabajo se ha orientado al estudio de nuevas metodologías sintéticas asimétricas dentro del campo de la organocatálisis. Más concretamente, en relación con las líneas de investigación abiertas en la actualidad, y teniendo en cuenta el elevado interés de las transformaciones que proporcionan estructuras complejas de manera directa y eficiente, la investigación se ha centrado en el estudio de reacciones transanulares y pseudotransanulares en anillos de tamaño medio. Considerando también los estudios previos acerca de la apertura de anillos pequeños tensionados, y en vista de la capacidad de los ácidos de Brønsted quirales para inducir enantiocontrol en gran variedad de procesos, pensamos en evaluar la eficacia de los mismos en reacciones de apertura de heterociclos de tres miembros por aminas activadas de manera transanular. Además, contemplamos la posibilidad de demostrar la utilidad sintética de estas transformaciones mediante su aplicación en la síntesis total de productos naturales.

Así pues, por un lado (**objetivo general 1**), se propone estudiar una reacción transanular de aminohalogenación de alquenos bajo catálisis por ácidos de Brønsted, que transcurriría a través de iones halonio generados *in situ* y permitiría acceder de manera inmediata a diferentes estructuras bicíclicas funcionalizadas (Esquema 2.8). Este tipo de esqueletos resultan interesantes tanto por su presencia habitual en compuestos bioactivos como por su versatilidad como intermedios sintéticos, debido a que el halógeno es un grupo funcional fácilmente transformable mediante reacciones de sustitución o de acoplamiento cruzado. Además, hasta el momento, no existen en la bibliografía aproximaciones enantioselectivas para este tipo de reacciones transanulares, por lo que el desarrollo de una metodología regio-, diastereo- y enantioselectiva sería de gran interés.



Esquema 2.8. Aminohalogenación de alquenos transanular enantioselectiva.

Por otro lado (**objetivo general 2**), teniendo en cuenta que las estructuras bicíclicas que contienen un átomo de nitrógeno actuando como puente son también muy comunes en la naturaleza, se pretende estudiar una reacción de apertura de epóxidos pseudotransanular promovida por aminas, empleando para ello el mismo tipo de organocatálisis. Más concretamente, se plantea investigar la desimetrización de los epóxidos derivados de ciclohept-4-en-1-aminas, cuya apertura transanular daría lugar a la estructura 8-azabicyclo[3.2.1]octano, es decir, al esqueleto del tropano, cuya obtención de manera directa y estereoselectiva resultaría de elevado interés (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Apertura de epóxidos transanular enantioselectiva.

Asimismo, tal y como se ha comentado, se propone demostrar el potencial de las metodologías desarrolladas abordando la síntesis de diferentes compuestos bioactivos relacionados, empleando la reacción organocatalítica como paso clave.

Capítulo 3

3

Aminohalogenación de alquenos transanular enantioselectiva

1. INTRODUCCIÓN: HALOFUNCIONALIZACIÓN ELECTRÓFILA DE ALQUENOS

1.1. Reacciones de aminohalogenación enantioselectivas

1.1.1. Catálisis por ácidos de Lewis

1.1.2. Catálisis por bases de Lewis

1.1.3. Catálisis bifuncional

1.1.4. Catálisis por transferencia de fase

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Síntesis del producto de partida

3.2. Viabilidad de la reacción

3.3. Optimización de condiciones

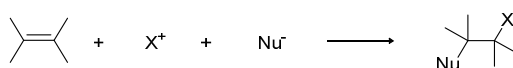
3.4. Alcance y limitaciones

3.5. Aspectos mecanísticos

4. CONCLUSIONES

1. INTRODUCCIÓN: HALOFUNCIONALIZACIÓN ELECTRÓFILA DE ALQUENOS

La halofuncionalización electrófila de alquenos constituye una herramienta sintética muy general para la difuncionización de olefinas, hecho que se refleja en la amplitud de ejemplos y revisiones que se encuentran en la bibliografía,¹ habiendo sido una estrategia empleada por los químicos desde principios del siglo XX.² Se trata de una aproximación que permite acceder a una gran variedad de moléculas de interés, ya sea por tratarse de intermedios halogenados fácilmente transformables en compuestos más complejos, o bien por ser en sí mismas estructuras relevantes al formar parte del esqueleto de compuestos bioactivos (Esquema 3.1).³



Esquema 3.1. Representación general de las reacciones de halofuncionalización electrófila de alquenos.

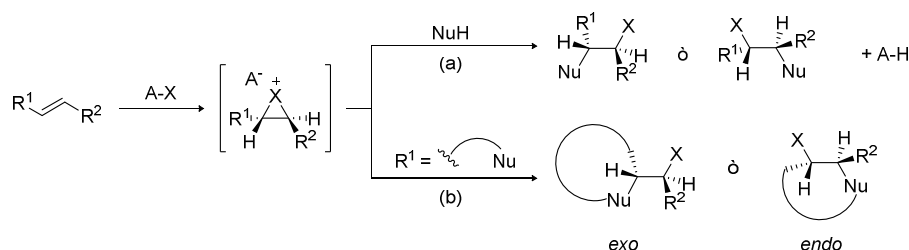
Para que estas transformaciones tengan lugar, se precisa de una fuente halogenante electrófila así como de un nucleófilo, cuya reacción con el alqueno proporciona el correspondiente derivado 1,2-funcionalizado, pudiendo transcurrir este proceso a través de un mecanismo por pasos o bien de manera concertada. En este sentido, clásicamente, se ha considerado que la transformación tiene lugar por pasos, implicando una primera interacción del halógeno electrofílico con el sistema π de la olefina, con la consecuente

¹ Revisiones seleccionadas: (a) Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 728. (b) Tan, C. K.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.-Y. *Chirality* **2014**, *26*, 328. (c) Cheng, Y. A.; Zongrong, W.; Cheng, Y.-Y., *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2333. (d) Zheng, S.; Schienebeck, C. M.; Zhang, W.; Wang, H.-Y.; Tang, W. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 366. (e) Jiang, X.; Liu, H.; *Electrophilic cyclizations*. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Knochel, P.; Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Italia, 2014, *4*, pp 412-494. (f) Murai, K.; Fujioka, H. *Heterocycles* **2013**, *87*, 763. (g) Denmark, S. E.; Kuester, W. E.; Burk, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10938. (h) Hennecke, U. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 456. (i) Castellanos, A.; Fletcher, S. P. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 5766. (j) Snyder, S. A.; Treitler, D. S.; Brucks, P. *Aldrichimica Acta* **2011**, *44*, 27. (k) Rodríguez, J.; Dulcère, J.-P. *Synthesis* **1993**, 1177.

² Gilman, H. En *Organic Chemistry: An Advanced Treatise, Vol. 1*; Wiley: Nueva York, 1938.

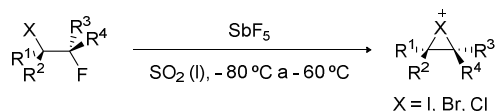
³ Revisiones seleccionadas sobre productos naturales que contienen halógenos en su estructura: (a) Gribble, G. W. *Structure and Biosynthesis of Halogenated Alkaloids*. En: *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis, and Biology*; Fattorusso, E.; Tagliatela-Scafati, O., Eds.; Wiley: Weinheim, 2008, pp 591-618. (b) Gribble, G. W. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 141.

formación de un catión halonio cíclico, seguida por una segunda etapa de apertura del anillo promovida por el nucleófilo, de manera inter- o intramolecular (Esquema 3.2).



Esquema 3.2. Mecanismo clásico de halofuncionalización electrófila de alquenos intermolecular (a) e intramolecular (b).

La participación de los iones halonio contemplados en este mecanismo clásico como intermedios en las reacciones de halofuncionalización fue propuesta por primera vez por Roberts y Kimball en 1937.⁴ Sin embargo, no fue hasta 30 años más tarde cuando fueron observados por primera vez por Olah y colaboradores, quienes al tratar diferentes dihaluros vecinales con SbF_5 en SO_2 líquido a baja temperatura sintetizaron los correspondientes iones cíclicos derivados de cloro, bromo y yodo, y los detectaron mediante RMN- 1H (Esquema 3.3).⁵



Esquema 3.3. Iones halonio cíclicos detectados espectroscópicamente.

⁴ Roberts, I.; Kimball, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 947. Estudio relacionado con las bromaciones y cloraciones de alquenos sustituidos llevadas a cabo por Bartlett y Tarbell el año anterior: (a) Tarbell, D. S.; Bartlett, P. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 407. (b) Bartlett, P. D.; Tarbell, D. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 466.

⁵ (a) Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 947. (b) Olah, G. A.; Bollinger, J. M.; Brinich, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2587. (c) Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 4744.

En lo que a la regioselectividad en la apertura del ion halonio se refiere, en el caso de las reacciones intermoleculares, ésta se rige por lo general por la regla de Markovnikov,⁶ mientras que en las halofuncionalizaciones intramoleculares se han de tener en cuenta también las reglas de Baldwin,⁷ las cuales pronosticarán una mayor o menor probabilidad de formación de los aductos *exo* o *endo*. Por otra parte, en el aspecto de la diastereoselectividad, el nucleófilo reacciona siempre por la cara opuesta al halonio, dando lugar selectivamente a los productos de configuración relativa *anti*. Asimismo, cabe mencionar que se trata de una transformación diastereoespecífica, en la que la configuración *Z* o *E* del precursor olefínico condicionará la estereoquímica del producto final.

Aunque, tal y como se ha mencionado, se han detectado iones halonio conteniendo diferentes átomos de halógeno en su estructura, se ha de destacar que no todos ellos presentan la misma estabilidad química y, concretamente, ésta se halla relacionada con el grado en que la carga positiva está localizada sobre el heteroátomo en cada uno de ellos. En este sentido, la menor electronegatividad del yodo y del bromo implica que dichos átomos de halógeno son capaces de albergar una mayor densidad de carga positiva, sin que ésta recaiga apenas sobre los átomos de carbono.^{5c} Por el contrario, en el caso del ion cloronio, la mayor electronegatividad del halógeno conlleva que sobre dicho heteroátomo exista una menor carga positiva, la cual es soportada en mayor medida por los carbonos adyacentes. Este fenómeno conlleva un aumento de la tendencia de los mismos a sufrir transformaciones características de carbocationes, tales como reacciones de eliminación o reagrupamientos de Wagner-Meerwein. Por otro lado, debido a la limitada capacidad del flúor para albergar densidad de carga positiva, como consecuencia de su elevada electronegatividad, no se ha observado en disolución un “ion fluoronio” análogo a los correspondientes cloronios, bromonios y yodonios cíclicos.⁸ Esto implica que las reacciones

⁶ Markownikoff, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1870**, 153, 228.

⁷ (a) Baldwin, J. E.; Lusch, M. J. *Tetrahedron* **1982**, 38, 2939. (b) Baldwin, J. E.; Kruse, L. I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1977**, 13, 233. (c) Baldwin, J. E.; *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 12, 734.

⁸ (a) Holl, M. G.; Pitts, C. R.; Lectka, T. *Acc. Chem. Res.* **2020**, 53, 265. (b) Christe, K. O.; Haiges, R.; Rahm, M.; Dixon, D. A.; Vasiliu, M. *J. Fluorine Chem.* **2017**, 204, 6. (c) Struble, M. D.; Scerba, M. T.; Siegler, M.; Lectka, T. *Science* **2013**, 340, 57.

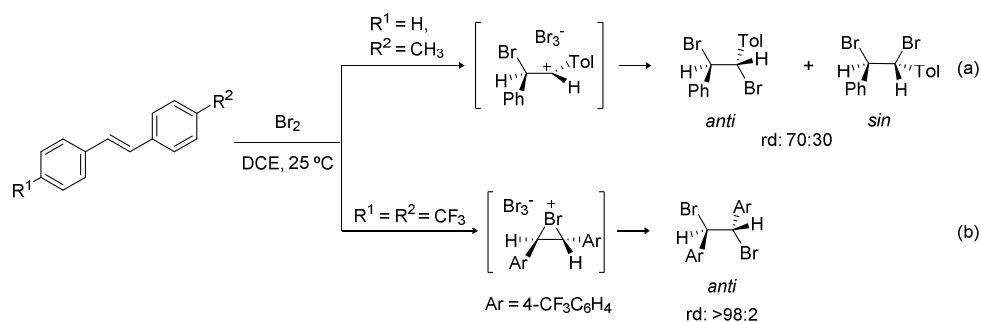
de fluorofuncionalización no pueden tener lugar siguiendo el mecanismo clásico, habiendo de existir vías alternativas.

En este sentido, a finales del siglo XX, diferentes autores llegaron a la conclusión de que la especie intermedia implicada en las reacciones de halofuncionalización estaba mejor descrita como un equilibrio entre los correspondientes β -halocarbo-cationes y, en caso de que existiese, el ion halonio cíclico.⁹ Así, dependiendo tanto de la estructura de la olefina como de la naturaleza del halógeno implicado en cada caso, el intermedio catiónico poseería la mayor densidad de carga positiva localizada sobre el halógeno (ion halonio), o bien sería uno de los átomos de carbono el que albergaría la carga neta positiva (β -halocarbo-catión). En este aspecto, existe una competición entre el halógeno entrante y los sustituyentes de la olefina por estabilizar la carga positiva desarrollada durante la reacción. De este modo, en caso de que ninguno de los sustituyentes sea capaz de estabilizar la carga mejor que el átomo de halógeno, como ocurre en los alquenos con sustituyentes electroattractores, los intermedios serán iones halonio. Por el contrario, cuando es posible formar carbocationes estables, tal y como sucede al emplear olefinas con sustituyentes electrodadores o conjugadas con ciertos grupos arilo, predominan los intermedios abiertos. Esta tendencia se ilustra perfectamente en los experimentos llevados a cabo por Bellucci y colaboradores, quienes demostraron que la bromación electrofílica de *trans*-estilbenos sustituidos daba lugar a diferentes intermedios en función de la sustitución de los anillos aromáticos (Esquema 3.4).¹⁰ Tal y como se observa, la presencia de un sustituyente *p*-tolilo daba lugar a la formación del correspondiente β -halocarbo-catión intermedio, estabilizado por el anillo aromático rico en electrones, cuya captura por el nucleófilo daba lugar a una mezcla de diastereoisómeros (a). Por otra parte, la incorporación de sustituyentes fuertemente aceptores, tales como el grupo trifluorometilo, favorecía la formación del bromonio cíclico, con la consiguiente estereoselectividad *anti* en la apertura promovida por el nucleófilo (b). Asimismo, cabe destacar que con sustituyentes

⁹ (a) Ohta, B. K.; Hough, R. E.; Schubert, J. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2317. (b) Ruasse, M.-F. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 87.

¹⁰ Bellucci, G.; Bianchini, R.; Chiappe, C.; Brown, R. S.; Slebolcak-Tilk, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8012.

débilmente dadores o aceptores existe una competición entre ambas vías, lo cual complica notablemente el estudio mecanístico y el análisis de los resultados obtenidos.



Esquema 3.4. Mecanismo de halofuncionalización electrófila por pasos a través de un intermedio β -halocarbocatiónico (a) frente al mecanismo clásico *via* ion halonio (b).

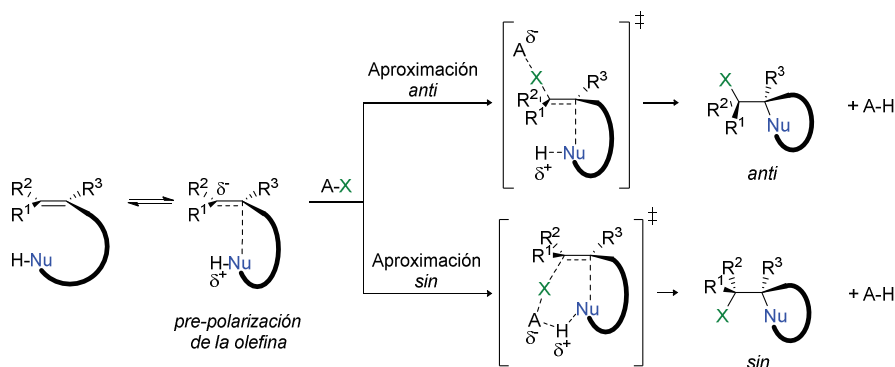
En el caso de estas reacciones que transcurren *via* carbocatión, tal y como se ha reflejado en el ejemplo, el ataque del nucleófilo sobre el carbocatión más estable da lugar la formación regioselectiva del producto Markovnikov. No obstante, la presencia de una especie plana abre la posibilidad de que dicho nucleófilo se aproxime por ambas caras de la misma, pudiéndose obtener los productos de configuración relativa *anti* o *sin*, en contradicción con la visión clásica.

Más recientemente, se ha comprobado que existe una tercera vía para las reacciones de halofuncionalización, y que la transformación no ocurre necesariamente por pasos, es decir, mediante la intercepción de un intermedio catiónico, previamente formado, por un nucleófilo. En este sentido, los grupos de investigación de Denmark¹¹ y Borhan¹² han demostrado que podría tratarse de un proceso concertado, en el que el componente nucleófilo afecta en gran medida tanto a la velocidad como a la regio- y estereoselectividad de la reacción. Cabe mencionar que es más habitual que este tipo de mecanismo se encuentre favorecido en procesos intramoleculares, dada la mayor proximidad espacial entre el nucleófilo y la olefina. Concretamente, estos autores proponen un estado de

¹¹ Denmark, S. E.; Ryabchuk, P.; Burk, M. T.; Gilbert, B. B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 10411.

¹² Ashtekar, K. D.; Vetticatt, M.; Yousefi, R.; Jackson, J. E.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8114.

transición de tipo Ad_E3 (formalmente Ad_E2 en el caso de las reacciones intramoleculares), en el que el ataque electrofílico sobre el alqueno está favorecido gracias a la donación de electrones simultánea por parte del nucleófilo (Esquema 3.5).¹³



Esquema 3.5. Activación del alqueno asistida por el nucleófilo en reacciones de halofuncionalización.

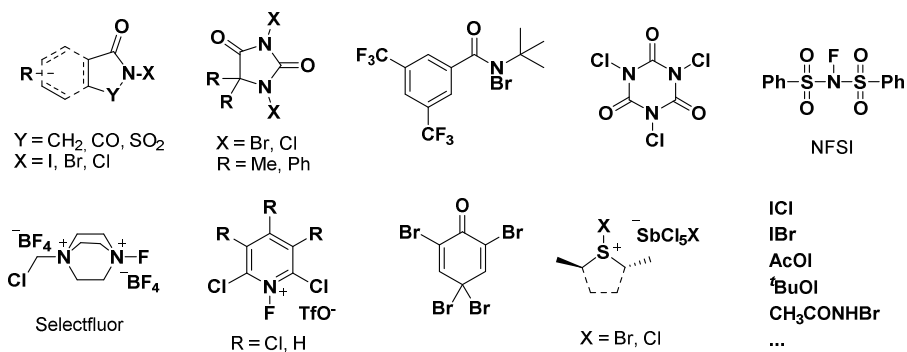
En lo que a la regioselectividad de este tipo de transformaciones se refiere, a pesar de que el componente nucleófilo condicionará la misma, predominará por lo general la generación del producto Markovnikov, ya que es frecuente que el estado de transición concertado tenga cierto carácter asíncrono, de modo que se desarrollará cierta densidad de carga positiva sobre el átomo de carbono en el cual ésta se encuentre más estabilizada. Por otra parte, en lo que respecta a la diastereoselectividad, las interacciones establecidas (o la ausencia de las mismas) entre el nucleófilo y el agente halogenante condicionarán la disposición relativa *anti* o *sin* de las nuevas funcionalidades en el producto final.

En cuanto a las fuentes halogenantes empleadas en las reacciones de halofuncionalización, existen numerosos compuestos con diferentes estructuras y diversa naturaleza electrónica (Figura 3.1). En este aspecto, lo más habitual es recurrir al uso de reactivos en los que el propio entorno químico del átomo de halógeno da lugar a una densidad de carga positiva inherente al mismo (a), tal y como ocurre, por ejemplo, en las

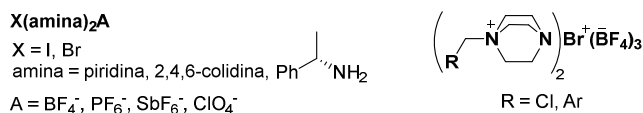
¹³ Para más información, véase el siguiente ejemplo seleccionado: Marzijarani, N. S.; Yousefi, R.; Jaganathan, A.; Ashtekar, K. D.; Jackson, J. E.; Borhan, B. *Chem. Sci.* **2018**, 9, 2898.

amidas, hidantoínas o sulfonamidas *N*-halogenadas. No obstante, en otras estructuras, la separación de cargas es incluso mayor y los halógenos se encuentran en forma catiónica (b), destacando así los reactivos de tipo $X(\text{amina})_2A$ o los compuestos altamente cargados derivados de DABCO. La densidad de carga positiva también puede, sin embargo, generarse *in situ* mediante la creación de un momento dipolar instantáneo inducido por el entorno, que da lugar a cargas parciales sobre cada uno de los átomos de un enlace no polarizado (c), siendo este el caso de las moléculas diatómicas de I_2 , Br_2 y Cl_2 . Además, cabe mencionar que también se han empleado precursores de la correspondiente fuente halogenante que dan lugar a la formación *in situ* del agente electrofílico, mediante una transformación previa de los mismos en el propio medio de reacción.¹⁴

(a) Halógenos con carga parcial positiva:



(b) Halógenos catiónicos:



(c) Halógenos diatómicos con momento dipolar instantáneo:



Figura 3.1. Selección de agentes halogenantes empleados en reacciones de halofuncionalización.¹

¹⁴ Véase, por ejemplo, la adición de un reactivo de yodo hipervalente para generar la fuente electrofílica de cloro al emplear cloruro de piridinio como precursor: Ngatimin, M.; Gartshore, C. J.; Kindler, J. P.; Naidu, S.; Lupton, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6008.

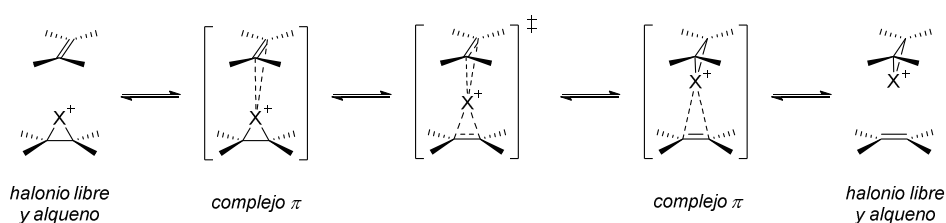
Asimismo, cabe mencionar que resulta habitual el empleo de diferentes estrategias catalíticas con la finalidad de activar la fuente halogenante, para promover que la correspondiente halofuncionalización tenga lugar. En este sentido, se han empleado ácidos o bases de Lewis, además de ácidos de Brønsted, con objeto de aumentar la electrofilia del halógeno, así como catalizadores de transferencia de fase para facilitar la migración del agente halogenante desde una fase acuosa o sólida a la fase orgánica.^{1g}

A la hora de acceder a productos de halofuncionalización enantioméricamente enriquecidos, la estrategia más habitual consiste en llevar a cabo transformaciones diastereoselectivas sobre precursores enantiopuros, en las cuales es la inducción asimétrica interna ejercida por el propio sustrato la responsable del control estereoquímico.^{1j,k} En este sentido, la configuración absoluta de los dos nuevos centros formados vendrá determinada por las propiedades conformacionales intrínsecas del precursor olefínico, condicionadas a su vez por los elementos quirales presentes en el mismo. No obstante, las metodologías catalíticas enantioselectivas, las cuales permiten obtener productos enantioméricamente enriquecidos partiendo de precursores aquirales, han emergido en las dos últimas décadas como una alternativa altamente eficaz para la funcionalización selectiva de alquenos.^{1a-i}

La manera más frecuente de que estos últimos procesos transcurran con éxito consiste en lograr que la adición electrófila tenga lugar de manera enantioselectiva, es decir, que el catalizador quiral realice una discriminación enantiofacial eficaz en la incorporación del halógeno, lo cual, en el caso de las transformaciones que transcurren a través de un mecanismo por pasos, implicará la generación de un intermedio catiónico enantiopuro. No obstante, tal y como se comentó en el Capítulo 1, cuando se llevan a cabo bromo- o yodofuncionalizaciones que implican la formación de un ion halonio cíclico, se ha de tener en cuenta la posible existencia de un proceso rápido de transferencia de halógeno que se produce entre los correspondientes cationes bromonio o yodonio y una molécula del sustrato olefínico. En este sentido, Brown y colaboradores llevaron a cabo cálculos computacionales que apoyaban la hipótesis de que el intercambio ocurría mediante un desplazamiento asociativo con baja energía de activación (Esquema 3.5).¹⁵ Tal y como se

¹⁵ (a) Brown, R. S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 131. (b) Neverov, A. A.; Brown, R. S. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 962. (c) Rodebaugh, R.; Fraser-Reid, B. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7663. (d) Brown, R. S.; Nagorski,

observa, la aproximación de una olefina al ion halonio da lugar a la formación de un complejo π , que evoluciona a través de un estado de transición de mayor energía para proporcionar finalmente la olefina de la cual derivaba el catión original, así como un nuevo ion halonio en el compuesto inicialmente olefínico. Como prueba de la existencia y de la aplicabilidad de este fenómeno, cabe destacar que se ha desarrollado un estudio en el que un alqueno tensionado actúa como catalizador, capturando el halógeno del agente halogenante y transfiriéndoselo posteriormente al precursor olefínico.¹⁶



Esquema 3.6. Mecanismo de transferencia de halógeno entre olefinas.

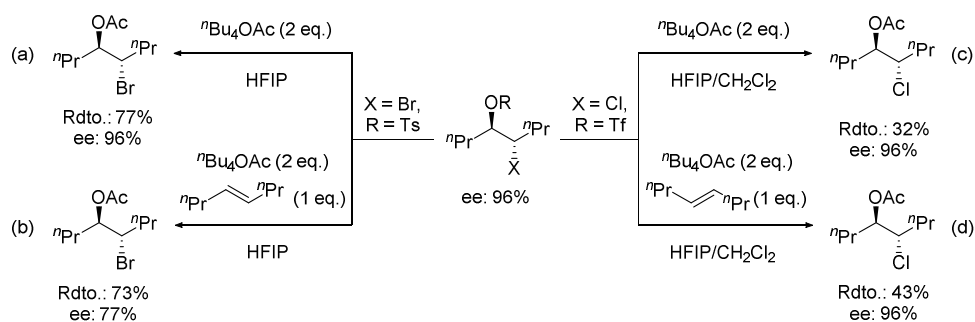
El hecho de que esta transferencia tenga lugar principalmente con los iones bromonio y yodonio, y no con el ion cloronio, puede explicarse, al igual que su correspondiente estabilidad química, teniendo en cuenta el grado en que la carga positiva está localizada sobre el átomo de halógeno en cada caso. En este sentido, debido a que el mecanismo de transferencia conlleva el ataque nucleofílico de un alqueno sobre el correspondiente heteroátomo, el intercambio es más factible cuando la carga positiva localizada sobre este último es mayor, razón por la cual los iones halonio con halógenos menos electronegativos son más susceptibles de sufrir la transferencia. Este hecho fue observado por Denmark y colaboradores al llevar a cabo la generación y posterior captura de iones bromonio y cloronio formados a partir de derivados de bromohidrina y clorohidrina enantiopuros, en ausencia y en presencia de olefinas (Esquema 3.7).¹⁷ Tal y como se observa, tras ocurrir la

R. W.; Bennet, A. J.; McClung, R. E. D.; Aarts, G. H. M.; Klobukowski, M.; McDonald, R.; Santarsiero, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 2448.

¹⁶ Einaru, S.; Shitamichi, K.; Nagano, T.; Matsumoto, A.; Asano, K.; Matsubara, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13863.

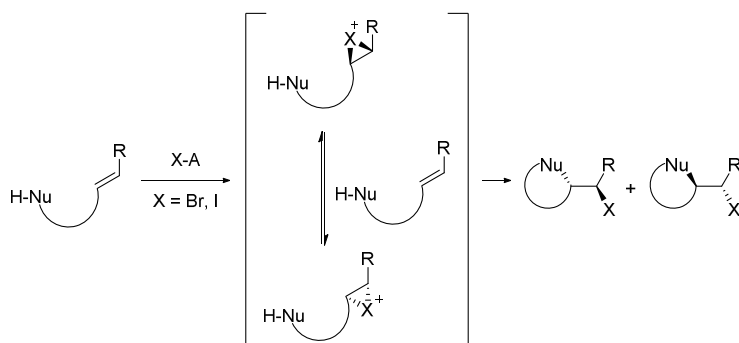
¹⁷ Denmark, S. E.; Burk, M. T.; Hoover, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1232. Estudio relacionado acerca de la estabilidad de iones bromonio enantiopuros: Braddock, C.; Hermitage, S. A.; Kwok, L.; Pouwer, R.; Redmonda, J. M.; White, A. J. P. *Chem. Commun.* **2009**, 1082.

formación del ion bromonio derivado de un bromosilato enantiopuro, la subsiguiente apertura enantioespecífica del mismo mediante una acetólisis permitía optar a los productos manteniendo el exceso enantiomérico de los precursores (a). Sin embargo, la adición de 4-octeno a la mezcla de reacción daba lugar a un descenso en el exceso enantiomérico del producto, lo cual demostraba su inestabilidad estereoquímica en presencia de olefinas (b). Por otro lado, observaron que, en condiciones de reacción comparables, el ion cloronio análogo podía ser capturado con total estereoespecificidad aún en presencia del alqueno, lo que permitió corroborar su mayor estabilidad estereoquímica (c y d).



Esquema 3.7. Pérdida de enantioespecificidad debida a la transferencia de halógeno entre olefinas.

En el contexto de las transformaciones catalíticas enantioselectivas, este proceso de transferencia de halógeno, que lleva a la racemización de los iones halonio enantiopuros, puede ocurrir a velocidades lo suficientemente elevadas como para competir con el ataque del nucleófilo por lo que, si el correspondiente catalizador quiral no es capaz de evitarlo, y la captura por el nucleófilo no es lo suficientemente rápida, los excesos enantioméricos de los productos se verán perjudicados (Esquema 3.8). Por lo tanto, en general, resulta necesario inhibir el proceso de racemización o bien promover el ataque rápido del nucleófilo para garantizar la formación de los aductos con excesos enantioméricos satisfactorios.



Esquema 3.8. Racemización de iones halonio cíclicos mediante el proceso de transferencia de halógeno.

En las últimas décadas, se ha desarrollado una gran variedad de reacciones de halofuncionalización enantioselectivas, habiéndose llevado a cabo dihalogenaciones,¹⁸ así como procesos que implican la participación de nucleófilos carbonados,^{19,1j} o bien de

¹⁸ Revisiones de dihalogenaciones de alquenos estereoselectivas: (a) Landry, M. L.; Burns, N. Z. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1260. (b) Cresswell, A. J.; Eey, S. T.-C.; Denmark, S. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15642.

¹⁹ Ejemplos seleccionados de halocarbociclaciones: (a) Kitagawa, O.; Taguchi, T. *Synlett* **1999**, 1191. (b) Inoue, T.; Kitagawa, O.; Saito, A.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7384. (c) Inoue, T.; Kitagawa, O.; Ochiai, O.; Shimt, M.; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9333. Ciclaciones poliénicas: (d) Samanta, R. C.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 1460. (e) Sakakura, A.; Ukai, A.; Ishihara, K. *Nature* **2007**, *445*, 900. Reagrupamientos semipinacolónicos: (f) Romanov-Michailidis, F.; Romanova-Michaelides, M.; Pupier, M.; Alexakis, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5561. (g) Chen, Z.-M.; Zhang, Q.-W.; Chen, Z.-H.; Li, H.; Tu, Y.-Q.; Zhang, F.-M.; Tian, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 8818. (h) Wang, M.; Wang, N. M.; Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Wang, S. H.; Hu, X. D.; Zhang, S. Y. *Chem. Commun.* **2005**, 5580.

nucleófilos heteroatómicos basados en átomos de oxígeno²⁰ o nitrógeno.²¹ Dada su relación con los objetivos del presente trabajo de investigación, en la próxima sección se describirán diversas reacciones en las que toman parte nucleófilos nitrogenados.

1.1. Reacciones de aminohalogenación enantioselectivas

El estudio de las reacciones de aminohalogenación enantioselectivas ha sido un campo de investigación sobre el que se han centrado numerosos esfuerzos, debido a que estas transformaciones constituyen una herramienta muy eficaz para acceder a diferentes haloaminas de interés, ya sea por tratarse de intermedios halogenados fácilmente transformables o por encontrarse presentes en la estructura de diferentes compuestos bioactivos.²² Teniendo en cuenta el valor sintético de dichas moléculas orgánicas, se han desarrollado numerosas variantes de aminohalogenaciones en las que el empleo de un catalizador metálico u organocatalizador quiral apropiado permite acceder a los productos deseados de manera quimio-, regio- y estereoselectiva.

En este sentido, los modos de activación empleados más habitualmente en este tipo de transformaciones se ilustran en el Esquema 3.9. Así, los catalizadores más utilizados son ácidos de Lewis (a) que se coordinan con el sustrato así como con el agente halogenante,

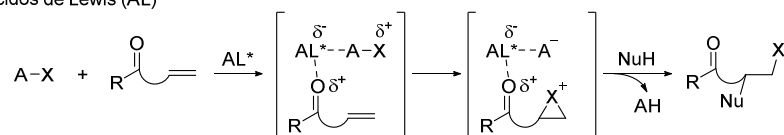
²⁰ Revisión seleccionada de halolactonizaciones organocatalíticas enantioselectivas: (a) Tan, C. K.; Zhou, L.; Yeung, Y.-Y. *Synlett* **2011**, *10*, 1335. Ejemplos seleccionados de halohidroxilación: (b) Li, J.; Li, Z.; Zhang, X.; Xua, B.; Shi, Y. *Org. Chem. Front.* **2017**, *4*, 1084. (c) Zhang, Y.; Xing, H.; Xie, W.; Wan, X.; Lai, Y.; Mab, D. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 68. (d) Brucks, A. P.; Treitler, D. S.; Liu, S.-A.; Snyder, S. A. *Synthesis* **2013**, *45*, 1886. Haloeterificación: (e) Xie, Q.; Long, H.-J.; Zhang, Q.-Y.; Tang, P.; Deng, J. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 1882. (f) Rauniyar, V.; Lackner, A. D.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Science* **2011**, *334*, 1681. (g) Kang, S. H.; Lee, S. B.; Park, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15748. Haloesterificaciones: (h) Wang, W.; He, H.; Gan, M.; Wang, H.; Wang, Y.; Jiang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 4797. (i) Klosowski, D. W.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1269. (j) Soltanzadeh, B.; Jaganathan, A.; Staples, R. J.; Borhan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9517.

²¹ Revisión de reacciones catalíticas de aminohalogenación y haloamidación: Chemler, S. R.; Bovino, M. T. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1076.

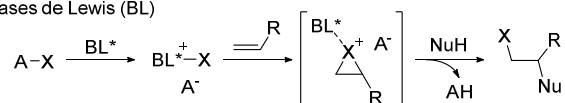
²² Como ejemplos de productos naturales que contienen haloaminas vecinales en su estructura, véanse, girollina: (a) Tsukamoto, S.; Yamashita, K.; Tane, K.; Kizu, R.; Ohta, T.; Matsunaga, S.; Fusetani, N.; Kawahara, H.; Yokosawa, H. *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 699. Palau'amina: (b) Kinnel, R. B.; Gehrken, H.-P.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3376. Virantmicina: (c) Nakagawa, A.; Iwai, Y.; Hashimoto, H.; Miyazaki, N.; Oiwa, R.; Takahashi, Y.; Hirano, A.; Shibukawa, N.; Kojima, Y.; Omura, S. *J. Antibiot.* **1981**, *34*, 1408.

provocando un aumento de la electrofilia de este último. Por otra parte, también se han empleado bases de Lewis (b), las cuales pueden activar la fuente halogenante mediante la captura del correspondiente halógeno, transfiriéndoselo posteriormente al sustrato olefínico. Asimismo, cabe destacar los catalizadores bifuncionales (c), los cuales contienen un punto ácido de Lewis o de Brønsted en su estructura, así como uno o más grupos funcionales que pueden actuar como base de Lewis. De este modo, el punto ácido es capaz de interaccionar con la fuente halogenante y aumentar su electrofilia, mientras que el punto básico puede establecer simultáneamente enlaces de hidrógeno con el sustrato. Finalmente, se ha recurrido al uso de catalizadores de transferencia de fase (d), cuya función consiste en facilitar la migración del agente halogenante desde una fase acuosa o sólida (cuando este reactivo no es soluble en el disolvente orgánico) a la fase orgánica, donde se encuentra el sustrato olefínico. Por último, se ha de mencionar que, en ocasiones, la selectividad observada experimentalmente podría provenir de mecanismos de acción diferentes de un mismo catalizador, por lo que en ciertos casos no se puede establecer de manera inequívoca el modo de actuación del mismo.

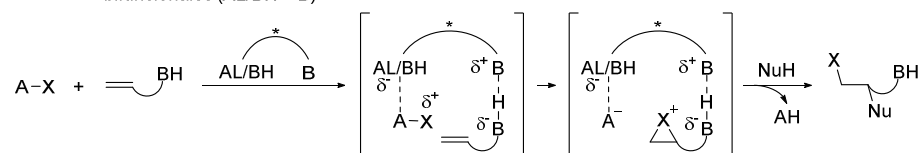
(a) Ácidos de Lewis (AL)



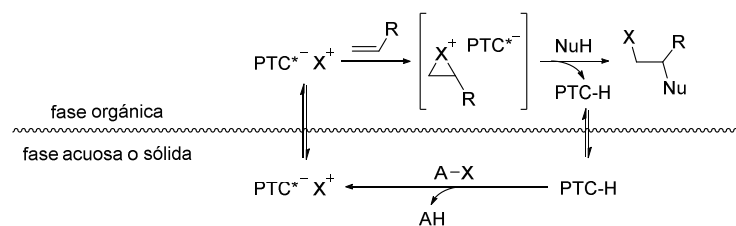
(b) Bases de Lewis (BL)



(c) Catalizadores bifuncionales (AL/BH + B)



(d) Catalizadores de transferencia de fase (PTC)

**Esquema 3.9.** Modos de activación más habituales en las reacciones de aminohalogenación.

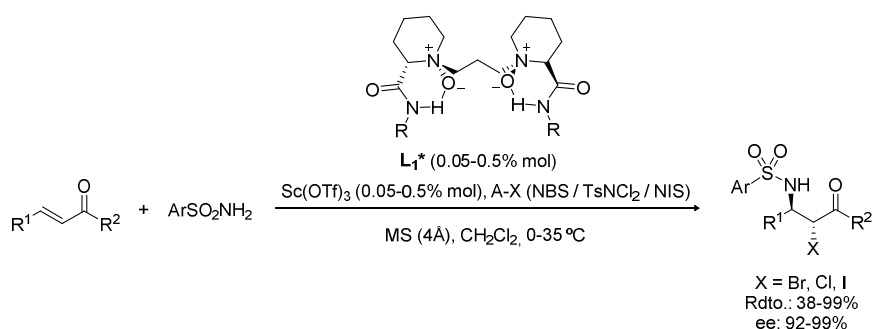
A continuación, se describirán diversos ejemplos de reacciones de aminohalogenación enantioselectivas, agrupando los mismos en función de la naturaleza de las interacciones establecidas entre el catalizador y las diferentes especies involucradas, de acuerdo con la clasificación establecida en el Esquema 3.9. Asimismo, se agruparán en una última sección algunos ejemplos de otros tipos de catálisis empleados con menos frecuencia, incluyendo el uso de catalizadores de transferencia de fase o de aminocatalizadores.

1.1.1. Catálisis por ácidos de Lewis

El empleo de catalizadores de tipo ácido de Lewis y, más concretamente, de complejos quirales de metales de transición ha emergido como una estrategia muy eficaz para llevar a

cabo reacciones de yodo-, bromo-, cloro- y fluoroaminación de olefinas en las que sulfonamidas, sulfamatos, sulfonilcarmabatos o imidas actúan como fuentes de nitrógeno. Al realizar una revisión bibliográfica, se puede concluir que los catalizadores más empleados han sido los complejos de escandio, encontrándose algún ejemplo aislado en el que la inducción asimétrica viene dada por complejos quirales de hierro o de lutecio.

En este campo, Feng y colaboradores fueron los pioneros al desarrollar reacciones de bromo-,²³ cloro-²⁴ y yodoaminación²⁵ enantioselectivas de enonas diferentemente sustituidas, utilizando sulfonamidas como nucleófilos externos, NBS, TsNCl₂ o NIS como fuente halogenante y un complejo quiral de escandio con ligandos de tipo *N,N'*-dióxido como catalizador (Esquema 3.10). Esta metodología toleraba el empleo de chalconas, γ -cetoésteres α,β -insaturados y β -trifluorometil enonas como precursores, y daba lugar a las correspondientes *trans*- α -halo- β -aminocetonas con excelente regio-, diastereo- y enantioselectividad.



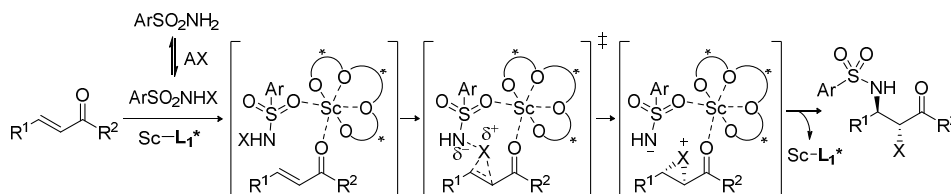
Esquema 3.10. Aminohalogenaciones intermoleculares enantioselectivas catalizadas por complejos quirales de escandio.

²³ Cai, Y.; Liu, X.; Hui, Y.; Jiang, J.; Wang, W.; Chen, W.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6160. Ejemplo de bromoaminación de chalconas empleando *N*-bromosuccinimida como fuente del halógeno y del nucleófilo: Wang, Z.; Lin, L.; Zhou, P.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 3462.

²⁴ Cai, Y.; Liu, X.; Jiang, J.; Chen, W.; Lin, L.; Feng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5636. Ejemplo de cloroaminaciones y bromoaminaciones similares empleando un complejo de hierro como catalizador: Cai, Y.; Liu, X.; Zhou, P.; Kuang, Y.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8054.

²⁵ Cai, Y.; Liu, X.; Li, J.; Chen, W.; Wang, W.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14916.

El hecho de que en todos los casos se obtuviesen los aductos en los que el halógeno y la sulfonamida se encontraban en disposición *anti* parecía indicar que las reacciones transcurrían mediante la formación de un ion halonio, tal y como contemplaron los autores en la propuesta mecanística realizada para justificar dicha estereoselectividad (Esquema 3.11). En este sentido, la reacción inicial de la sulfonamida con la correspondiente fuente halogenante daría lugar a una *N*-halosulfonamida, que sería la que transferiría el halógeno al precursor olefínico de manera enantioselectiva tras coordinarse con el ácido de Lewis. Así, tendría lugar la formación del ion halonio intermedio, cuya apertura en *anti* promovida por el sulfonamidato generado permitiría acceder a los productos deseados (Esquema 3.9c). Se ha de destacar que gracias a las interacciones establecidas con el catalizador y a que la captura del nucleófilo era lo suficientemente rápida, no se observó la racemización de los iones halonio, salvo en los casos en los que el anillo aromático adyacente a la olefina poseía sustituyentes fuertemente electrodadores. En este aspecto, la escasa enantioselectividad observada al emplear este último tipo de precursores fue asociada con la mayor tendencia de las olefinas ricas en electrones a participar como nucleófilos en el proceso de transferencia de halógeno.

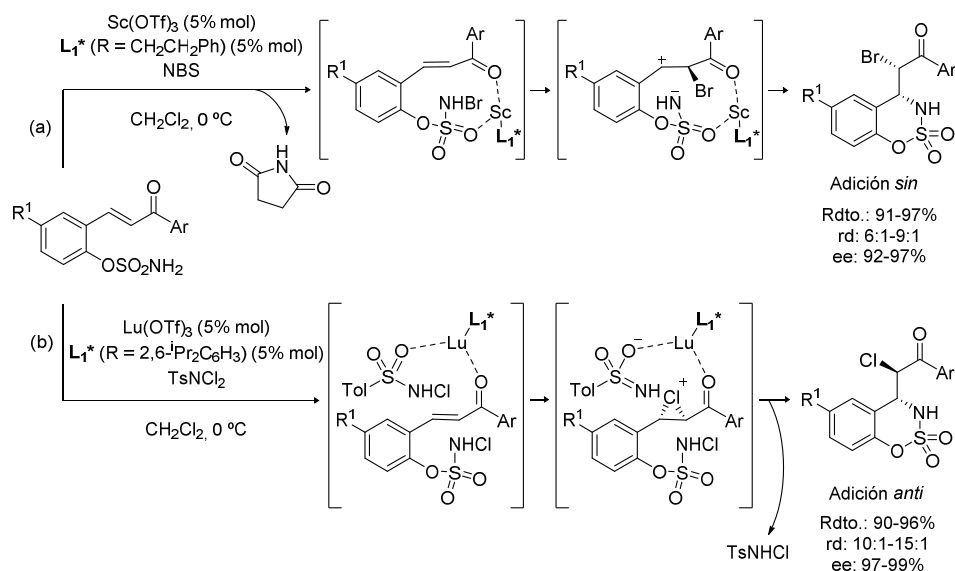


Esquema 3.11. Mecanismo de las aminohalogenaciones enantioselectivas catalizadas por complejos de escandio.

Por otra parte, los ligandos quirales de tipo *N,N'*-dióxido también fueron utilizados con éxito en procesos intramoleculares de haloaminociclación. En este sentido, empleando complejos de escandio y lutecio como catalizadores, los mismos autores desarrollaron una metodología diastereodivergente para la síntesis de sulfamatos cíclicos, en la que la modificación de factores tales como la fuente halogenante o el ligando quiral permitía modular la estereoselectividad del proceso, mientras que la regioselectividad se regía en todos los casos por la regla de Markovnikov, obteniéndose los aductos de la ciclación 6-*exo*

(Esquema 3.12).²⁶ En lo que al mecanismo se refiere, se planteó que al emplear NBS como fuente de bromo (a) ésta reaccionaba con el sulfamato libre dando lugar a la *N*-halogenación del mismo, formándose así un agente halogenante altamente reactivo de tipo $\text{ArOSO}_2\text{NHBr}$, similar a la especie propuesta en el Esquema 3.11 (TsNHX). En este caso, la adición electrófila intramolecular del halógeno al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ de la enona podría proporcionar un intermedio carbocatiónico, cuya subsiguiente captura nucleofílica por el átomo de nitrógeno, por la misma cara, generaría el aducto *sin*. Los autores consideraron que la formación del producto de configuración relativa *anti* se encontraría desfavorecida a causa de las repulsiones estéricas a las que daría lugar la rotación del enlace carbono-carbono del intermedio catiónico. Por otro lado, el empleo de TsNCl_2 como fuente de cloro (b) daría lugar, análogamente, a la formación del derivado *N*-clorado del precursor olefínico, generándose además TsNHCl . Esta última especie podría transferirle el halógeno al alqueno para formar el correspondiente cloronio intermedio, cuya apertura nucleofílica intramolecular promovida por el sulfamato en *orto* permitiría optar al diastereoisómero *anti*.

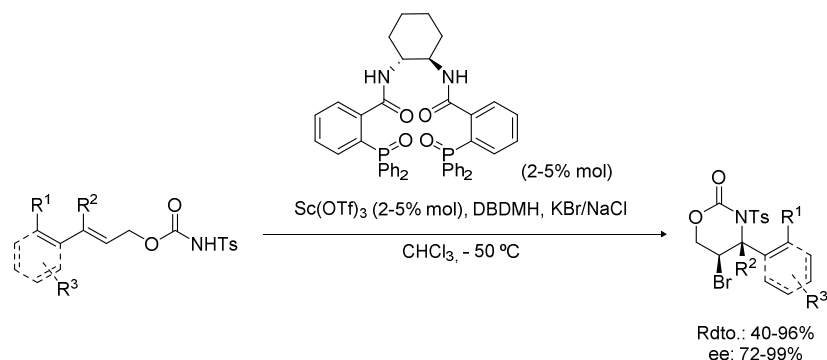
²⁶ Cai, Y.; Zhou, P.; Liu, X.; Zhao, J.; Lin, L.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 6386.



Esquema 3.12. Haloaminociclación 6-*exo* enantioselectiva y diastereodivergente en la síntesis de sulfamatos cíclicos.

Los complejos de escandio también han permitido llevar a cabo reacciones enantioselectivas de haloaminociclación 6-*endo*, tal y como demostraron Shi y colaboradores, quienes utilizaron óxidos de fosfina en lugar de N,N' -dióxidos como ligandos quirales para lograr la inducción asimétrica (Esquema 3.13).²⁷ Concretamente, estos autores realizaron bromoaminociclaciones de N -tosilcarbamatos alílicos, en las cuales el empleo de carbamatos alílicos 3-*aril* o 3-*vinil* sustituidos favorecía la formación del mencionado aducto 6-*endo*, accediendo así a una serie de oxazinanonas diferentemente sustituidas con rendimientos y excesos enantioméricos satisfactorios. Cabe destacar que la metodología también toleraba la utilización de olefinas trisustituidas, lo cual permitía optar al aducto cíclico objetivo con un centro estereogénico cuaternario. En lo que al mecanismo se refiere, se obtuvieron en todos los casos los productos de configuración relativa *anti*, lo cual parecía indicar que el proceso transcurría a través de un ion bromonio intermedio.

²⁷ (a) Tan, X.; Pan, H.; Tian, H.; Shi, Y. *Sci. China Chem.* **2018**, *61*, 656. (b) Pan, H.; Huang, H.; Liu, W.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 896. (c) Huang, H.; Pan, H.; Cai, Y.; Liu, M.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 3566.



Esquema 3.13. Bromoaminociclación 6-*endo* enantioselectiva catalizada por un complejo quiral de escandio.

Esta misma metodología también ha sido empleada en la síntesis de otras oxazinanonas,²⁸ así como de oxazolidinonas²⁹ y de productos más complejos, tales como espirociclos derivados de benzofurano.³⁰

1.1.2. Catálisis por bases de Lewis

El empleo de bases de Lewis como catalizadores no ha sido tan explorado como la catálisis metálica, pero no obstante cabe destacar algunos ejemplos en los que se han llevado a cabo halociclaciones sobre sustratos olefinicos que poseen sulfonamidas, amidas o carbamatos como nucleófilos internos en su estructura, dando lugar a la formación de esqueletos pirrolidínicos. Tal es el caso de la bromociclación asimétrica de sulfonamidas olefinicas trisustituidas desarrollada por Yeung y colaboradores, que les permitió acceder a una serie de pirrolidinas de manera regio-, diastereo- y enantioselectiva empleando un catalizador de selenio, así como *N*-bromoftalimida como agente halogenante (Esquema 3.14).³¹ Los autores propusieron que, una vez activado el bromo electrofílico por medio de la interacción Se-Br establecida por el catalizador, la subsiguiente interacción del mismo con el sustrato olefínico proporcionaba un ion bromonio intermedio, que se mantenía

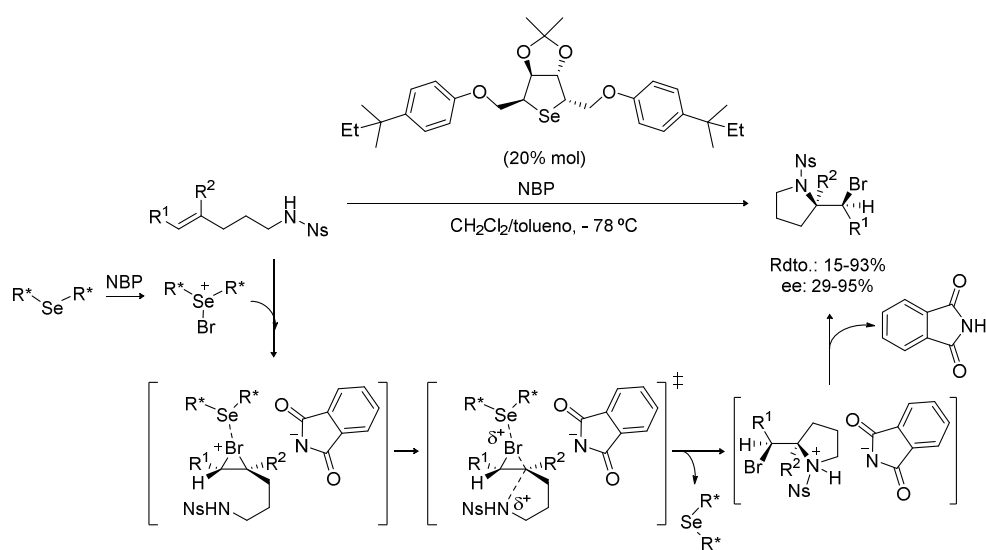
²⁸ Liu, W.; Pan, H.; Tian, H.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3956.

²⁹ Huang, D.; Liu, X.; Li, L.; Cai, Y.; Liu, W.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8101.

³⁰ Li, Z.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5752.

³¹ Chen, F.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1232.

coordinado con el catalizador quiral lográndose así evitar su racemización. A continuación, este intermedio sufría la apertura S_N2 en *anti* promovida por la sulfonamida, ocurriendo una ciclación 5-*exo* favorecida según las reglas de Baldwin y de Markovnikov, la cual daba lugar a la obtención de la pirrolidina deseada tras una última etapa de desprotonación.

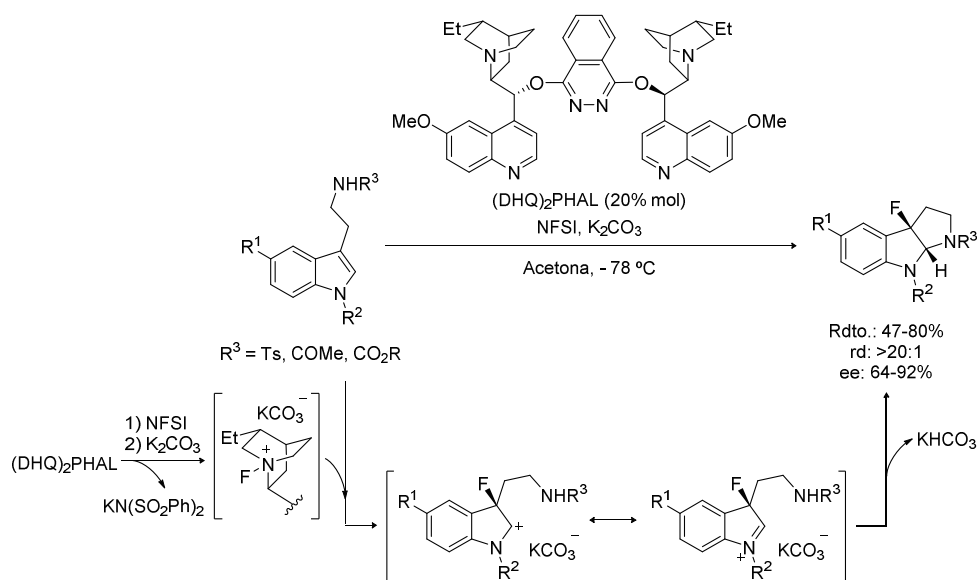


Esquema 3.14. Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por una base de Se de simetría C_2 .

Por otro lado, también se han empleado catalizadores basados en aminas terciarias, tal y como se refleja en la fluorociclación desarrollada por Gouverneur y colaboradores, quienes recurrieron, concretamente, al uso de $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$ como catalizador (Esquema 3.15).³² Esta metodología se trata de uno de los escasos ejemplos de fluoraminación electrófila enantioselectiva desarrollados hasta el momento y, de hecho, constituyó la primera fluorociclación asimétrica organocatalítica. Así, la transformación permitía acceder a hexahidropirrololo[2,3-*b*]-indoles enantioenriquecidos a partir del tratamiento con NFSI de los correspondientes precursores indólicos con una cadena en posición 3, la cual contenía el heteronucleófilo en posición terminal. En lo que respecta al mecanismo, los autores propusieron que el proceso comenzaba por la reacción del alcaloide de cincona con la

³² Lozano, O.; Blessley, G.; Martínez del Campo, T.; Thompson, A. L.; Giuffredi, G. T.; Bettati, M.; Walker, M.; Borman, R.; Gouverneur, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8105.

N-fluorobencenosulfonimida, formándose una sal de *N*-fluoroamonio estable con el anión sulfonimidato. Esta especie, sin embargo, no era lo suficientemente reactiva como para desencadenar la aminohalogenación, por lo que interaccionaba previamente con el carbonato potásico del medio intercambiando su anión por KCO_3^- .³³ Esta nueva sal de amonio reaccionaría con el sustrato olefínico transfiriéndole el flúor de manera enantioselectiva, dando lugar a la formación de un intermedio carbocatiónico estabilizado por resonancia mediante la formación de un ion iminio. Finalmente, el ataque nucleofílico intramolecular sobre dicho intermedio proporcionaba el aducto objetivo, generándose así el biciclo [5,5] con fusión de anillos *cis*.

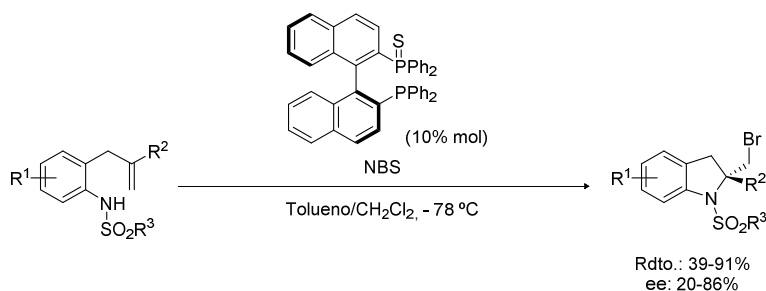


Esquema 3.15. Fluorociclación enantioselectiva catalizada por $(\text{DHQ})_2\text{PHAL}$.

Finalmente, se ha de destacar el empleo de fosfinas quirales como bases de Lewis para promover la activación de la fuente halogenante, siendo buen ejemplo de ello la síntesis de 2-bromometil indolinas llevada a cabo por Deng y colaboradores, quienes recurrieron al uso

³³ Ishimaru, T.; Shibata, N.; Horikawa, T.; Yasuda, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4157.

del monosulfuro de BINAP como catalizador (Esquema 3.16).³⁴ Esta transformación permitió optar a los correspondientes heterociclos nitrogenados con rendimientos y excesos enantioméricos moderados, partiendo de *N*-sulfonil-2-*alil* anilinas con diferente sustitución, tolerándose, en general, grupos de diversa naturaleza en las distintas posiciones del anillo aromático así como en el carbono interno de la olefina.



Esquema 3.16. Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por una fosfina quiral.

Cabe mencionar que las bases de Lewis se han empleado en mayor medida como parte de la estructura de diferentes catalizadores bifuncionales, tal y como se reflejará en los ejemplos presentados en la próxima sección.

1.1.3. Catálisis bifuncional

El empleo de catalizadores bifuncionales ha sido, junto con el uso de complejos metálicos quirales, la aproximación más utilizada para lograr el enantiocontrol deseado en las reacciones de aminohalogenación. Concretamente, la formación de enlaces de hidrógeno entre los puntos ácidos y básicos del catalizador y el sustrato o el agente halogenante ha demostrado ser una estrategia eficaz, siendo habitualmente ureas, tioureas, tiocarbamatos o amidinas (Figura 3.2a) o bien ácidos fosfóricos o fosforamidatos derivados de BINOL (Figura 3.2b) los compuestos que establecen dichas interacciones. Estas moléculas se comportan como ácidos de Brønsted, gracias a sus protones ácidos (NH, OH), a la vez que como bases de Lewis, debido a que poseen pares de electrones sin compartir (O, S, N). Por último, cabe mencionar que también se han empleado catalizadores que

³⁴ Yu, S.-N.; Li, Y.-L.; Deng, J. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2499.

albergan un punto básico y otro ácido de Lewis en su estructura, siendo éste el caso de las sales de fosfato (Figura 3.2c), las cuales presentan un metal unido a uno de los átomos de oxígeno.

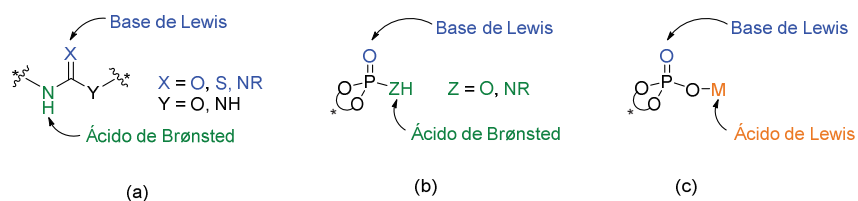
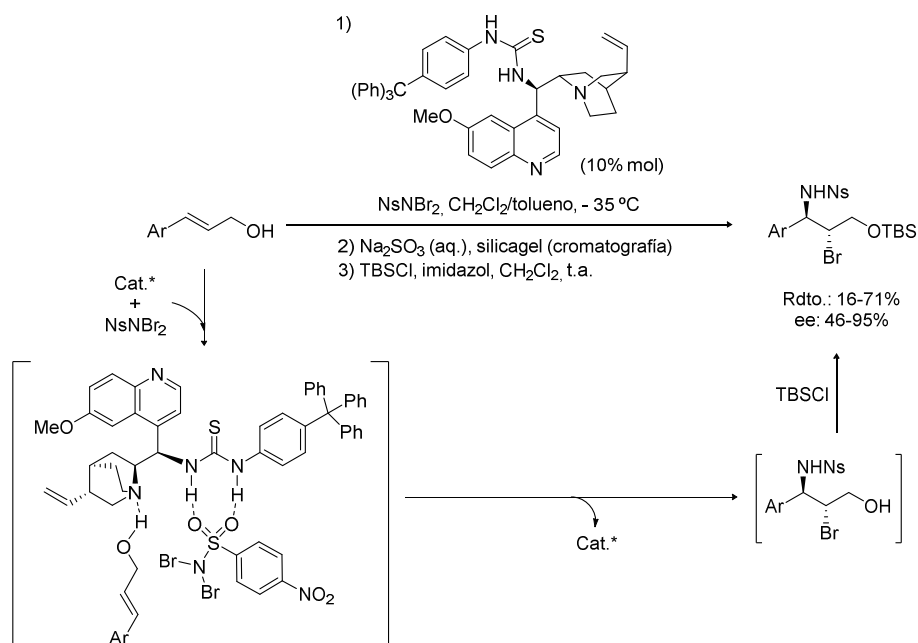


Figura 3.2. Puntos ácidos y básicos de las ureas, tioureas, tiocarbamatos y amidinas (a), ácidos fosfóricos y fosforamidatos (b) y sales de fosfato (c).

Estos catalizadores bifuncionales se han empleado de manera eficiente en procesos intermoleculares, en los que el anión proveniente del agente halogenante actúa como nucleófilo. Buen ejemplo de ello es la bromoaminación enantioselectiva de alcoholes alílicos, catalizada por una tiourea quiral derivada de cincona, desarrollada por Zhou y colaboradores, en la que utilizaban *N,N*-dibromo-4-nitrobenzenosulfonamida como fuente de bromo y como nucleófilo (Esquema 3.17).³⁵

³⁵ Qi, J.; Fan, G.-T.; Chen, J.; Sun, M.-H.; Dong, Y.-T.; Zhou, L. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 13841.

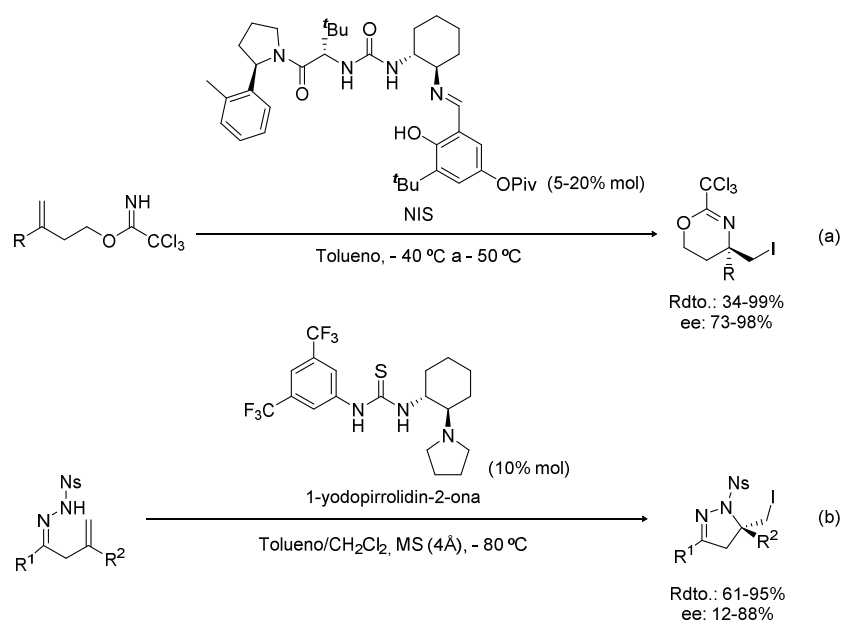


Esquema 3.17. Bromoaminación intermolecular enantioselectiva catalizada por una tiourea quiral derivada de cincona.

En este caso, los autores propusieron la participación de un intermedio rígido en el que la formación de enlaces de hidrógeno entre el catalizador y ambos componentes de la reacción permitía acceder a los productos deseados con buenos resultados. En este sentido, la presencia de la quinuclidina como punto básico adicional daba lugar a la interacción con el sustrato olefínico, mientras que la tiourea se coordinaba con la sulfonamida, promoviendo así la bromoaminación que proporcionaba, tras las etapas de elaboración y purificación, los correspondientes alcoholes enantioenriquecidos, que fueron aislados tras su protección como éteres de sililo.

Esta clase de catalizadores que presentan una tiourea y una base nitrogenada en su estructura, así como sus ureas análogas, también se han empleado para catalizar reacciones intramoleculares, en las que el nucleófilo nitrogenado forma parte del esqueleto del precursor olefínico. En este sentido, se han desarrollado dos ejemplos de yodoaminociclaciones de alquenos terminales en las que los átomos de nitrógeno de

acetimidatos y de hidrazonas son los que actúan como nucleófilos, proporcionando los correspondientes cicloadductos con regioselectividad Markovnikov (Esquema 3.18). En ambos casos, análogamente al ejemplo anterior, la formación de enlaces de hidrógeno entre el catalizador y los reactivos permitía acceder a estados de transición rígidos en los que la transferencia de quiralidad estaba asegurada. Con esta premisa, Jacobsen y colaboradores emplearon una urea que contenía también una base de Schiff en su estructura para catalizar una reacción de yodociclación de alquenil tricloroacetimidatos, metodología que les permitió acceder a acetimidatos cíclicos de seis miembros enantioméricamente enriquecidos (a).³⁶ Por otra parte, Mukherjee y colaboradores llevaron a cabo una transformación similar sobre hidrazonas β,γ -insaturadas, utilizando en este caso una tiourea bifuncional como catalizador, la cual les permitió optar con buenos rendimientos y excesos enantioméricos a 2-pirazolinas sustituidas (b).³⁷



Esquema 3.18. Yodoaminociclaciones enantioselectivas catalizadas por ureas y tioureas bifuncionales.

³⁶ Brindle, C. S.; Yeung, C. S.; Jacobsen, E. N. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2100.

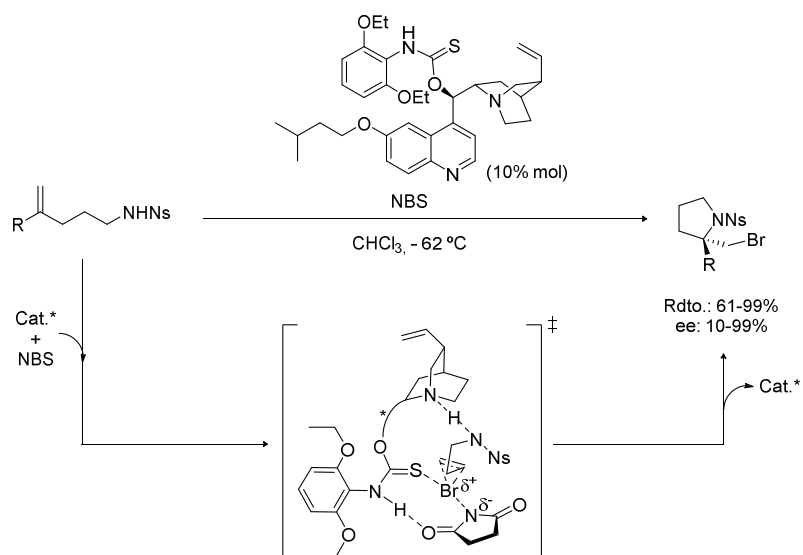
³⁷ Tripathi, C. B.; Mukherjee, S. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3368.

Este tipo de procesos intramoleculares también han proporcionado acceso a estructuras pirrolidínicas o piperidínicas, siendo buen ejemplo de ello las transformaciones desarrolladas por Yeung y colaboradores. Concretamente, la reacción de bromoaminociclación *exo* de las 4-nosilamidas olefínicas que se muestran en el Esquema 3.19,³⁸ catalizada por un tiocarbamato quiral, daba lugar regio-, diastereo- y enantioselectivamente a pirrolidinas diferentemente sustituidas. Los autores propusieron un estado de transición en el que tenía lugar la formación de un enlace de hidrógeno entre el grupo NH del carbamato y el carbonilo del reactivo halogenante, además de la activación del ion halonio promovida por el átomo de azufre, que se comportaba como base de Lewis. Asimismo, la coordinación adicional entre el grupo NH de la sulfonamida y la quinuclidina permitía mantener de manera más efectiva el entorno quiral en el que transcurría la aminohalogenación. Esta estrategia fue extendida posteriormente al empleo de tiocarbamatos análogos o de una tiohidantoína quiral como catalizadores, los cuales demostraron poseer una eficacia similar en reacciones de haloaminociclación de nosilamidas con olefinas internas³⁹ o de tosilamidas con alquenos terminales,⁴⁰ gracias a la generación de intermedios rígidos con interacciones semejantes.

³⁸ Zhou, L.; Chen, J.; Tan, C. K.; Yeung, Y.-Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9164. Reacción similar de bromoaminociclación *exo* empleando sustratos indólicos como precursores y un carbamato quiral como catalizador: Cheng, Y. A.; Yu, W. Z.; Yeung, Y.-Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12102.

³⁹ (a) Zhou, L.; Tay, D. W.; Chen, J.; Leung, G. Y. C.; Yeung, Y.-Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4412. (b) Chen, J.; Zhou, L.; Yeung, Y.-Y. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3808.

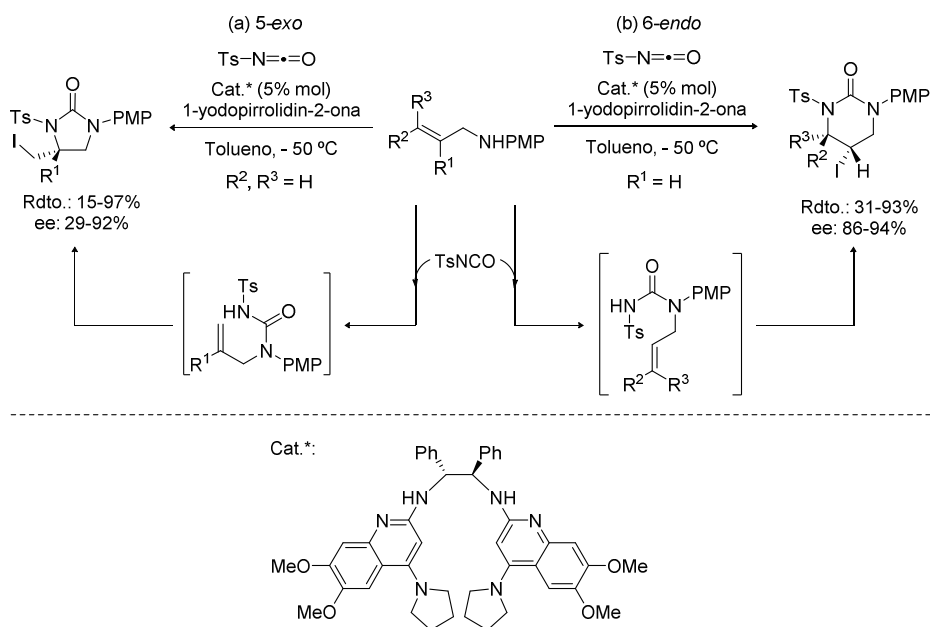
⁴⁰ Mizar, P.; Burrelli, A.; Günther, E.; Söftje, M.; Farooq, U.; Wirth, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13113.



Esquema 3.19. Acceso a pirrolidinas mediante una haloaminociclación enantioselectiva catalizada por un tiocarbamato.

Johnston y colaboradores demostraron que también es posible acceder a otras estructuras de interés, tales como ureas cíclicas, mediante reacciones enantioselectivas de haloaminociclación, empleando amidinas quirales como catalizadores (Esquema 3.20).⁴¹ En este caso, tal y como se observa, la captura de isocianato de tosilo por parte de aminas alílicas protegidas, seguida por la yodoaminociclación de la olefina, daba lugar a la formación enantioselectiva de las correspondientes ureas en un proceso one-pot. En lo que respecta a la regioselectividad, ésta podía controlarse en función del grado de sustitución del alqueno, observándose que al emplear olefinas terminales tenía lugar la ciclación 5-*exo* (a), mientras que la introducción de diferentes sustituyentes aromáticos o vinílicos en posición terminal implicaba la formación de los productos 6-*endo* (b), obteniéndose en ambos casos excesos enantioméricos satisfactorios.

⁴¹ Struble, T. J.; Lankswert, H. M.; Pink, M.; Johnston, J. N. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11926.

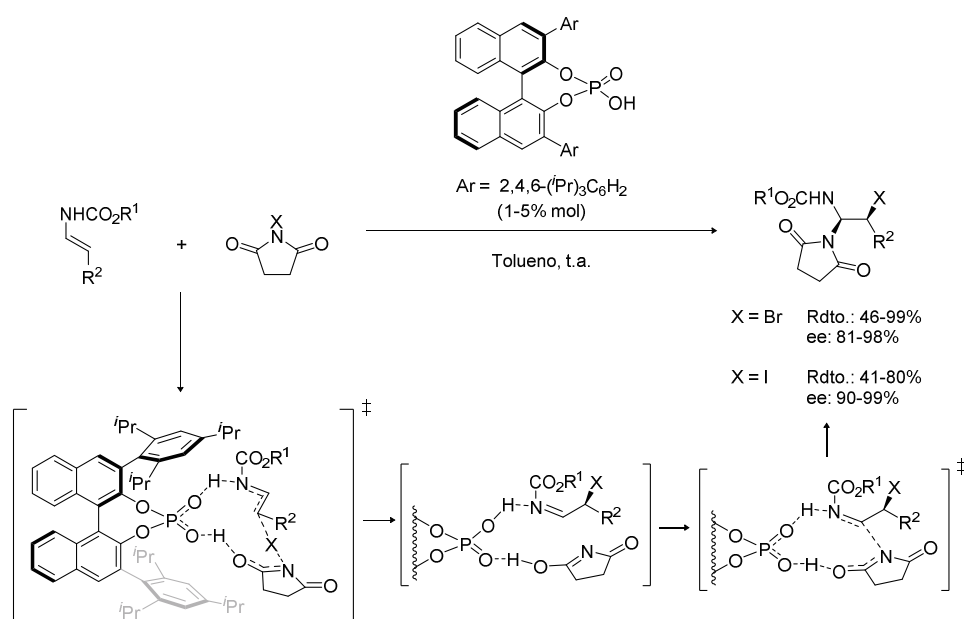


Esquema 3.20. Yodoaminación enantioselectiva en la síntesis de ureas cíclicas quirales.

Por otra parte, las estrategias basadas en el empleo de ácidos fosfóricos y de sales de fosfato derivados de BINOL también han demostrado su eficacia en diversas aminohalogenaciones enantioselectivas. Con respecto a los procesos intermoleculares, destacan las aportaciones de Masson y colaboradores, quienes exploraron el uso de un ácido fosfórico en las reacciones de bromo- y yodoaminación de los carbamatos olefínicos que se muestran en el Esquema 3.21.⁴² Tal y como se observa, las correspondientes haloaminas vecinales se formaban con total regio-, diastereo- y enantioselectividad, en un proceso en el que el agente halogenante actuaba como dador de halógeno y como nucleófilo, y en el que el catalizador bifuncional activaba tanto el agente halogenante como el precursor olefínico mediante enlaces de hidrógeno. En lo que a la estereoselectividad del proceso se refiere, el grupo triisopropilfenilo del ácido fosfórico bloqueaba de forma eficiente la cara *Si,Re* de la olefina, de modo que la incorporación del halógeno tenía lugar

⁴² (a) Lebéé, C.; Blanchard, F.; Masson, G. *Synlett* **2016**, 27, 559. (b) Alix, A.; Lalli, C.; Retailleau, P.; Masson, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 10389.

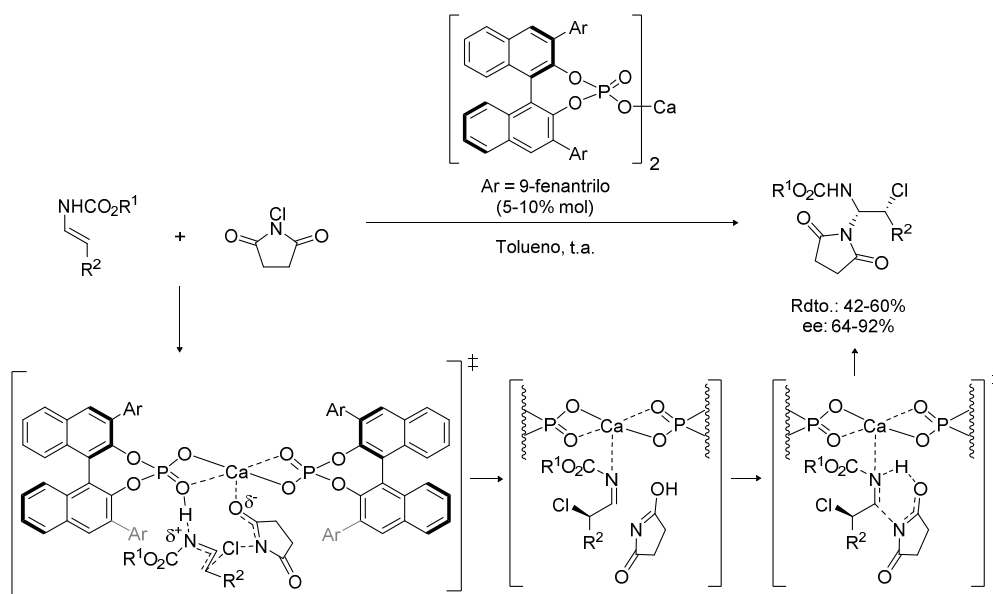
regio- y enantioselectivamente por la cara opuesta, dando lugar a la formación de una imina intermedia de configuración *S*. Finalmente, la adición diastereoselectiva de la succinimida, en un proceso controlado por el catalizador, daba lugar a los aductos objetivo con rendimientos moderados y elevada enantioselectividad. Cabe destacar el hecho de que este mecanismo, en el que no participaba un ion halonio como intermedio, implicaba la adición del nucleófilo en disposición *sin* con respecto al halógeno.



Esquema 3.21. Haloaminaciones enantioselectivas catalizada por un ácido fosfórico.

Empleando una sal de fosfato como catalizador, los mismos autores llevaron a cabo una cloroaminación análoga que proporcionó los aductos deseados con rendimientos moderados y resultados igualmente satisfactorios en cuanto a regio-, diastereo- y enantioselectividad (Esquema 3.22).⁴² En este caso, además de establecer un enlace de hidrógeno con el precursor olefínico, la sal de calcio activaba la fuente halogenante mediante quelación metálica, gracias a su carácter ácido de Lewis. En lo que respecta a la estereoselectividad de la reacción, cabe destacar que el empleo de la sal implicaba la formación del enantiómero opuesto al obtenido con el ácido fosfórico. En este sentido, la cara *Si,Re* del alqueno era la más accesible, teniendo lugar la adición enantioselectiva del

halógeno a través de un estado de transición en el que uno de los átomos de oxígeno del agente halogenante se coordinaba con el átomo metálico. En este caso, la formación de los productos deseados tenía lugar tras la adición nucleofílica diastereoselectiva de la succinimida sobre la correspondiente imina intermedia de configuración *R*, dando lugar, igualmente, al producto con ambos sustituyentes en disposición *sin*.

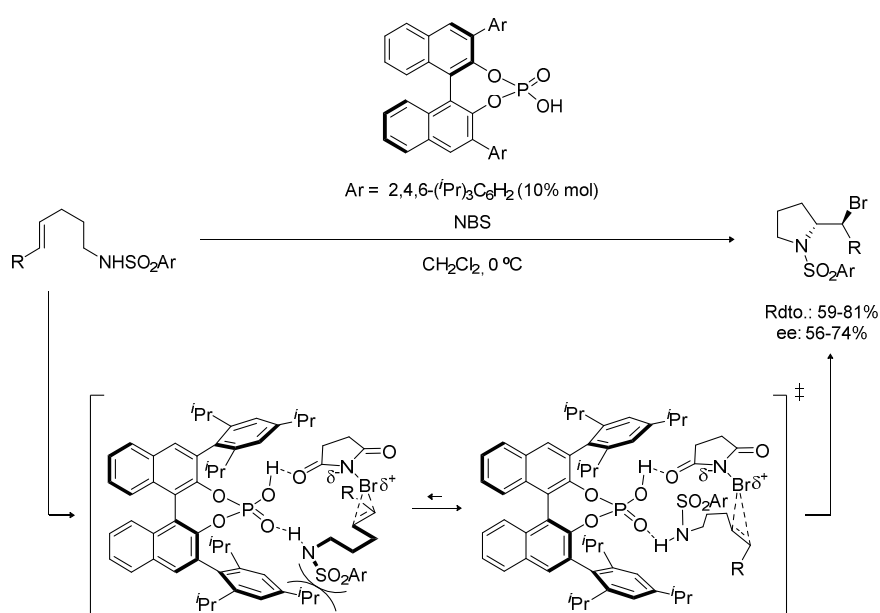


Esquema 3.22. Cloroaminación enantioselectiva catalizada por una sal de fosfato.

La inducción asimétrica ejercida por los ácidos fosfóricos derivados de BINOL también ha sido empleada para lograr la enantioselectividad en procesos intramoleculares, siendo Shi y colaboradores los pioneros en este campo al investigar la bromoaminociclación *exo* de olefinas *E* que se muestra en el Esquema 3.23.⁴³ En lo que al enantiocontrol del proceso se refiere, los autores propusieron que la existencia de una repulsión estérica entre la sulfonamida del sustrato y el grupo triisopropilfenilo del catalizador favorecería la formación predominante de un estado de transición en el que dicha interacción repulsiva se minimizase. Así, en esta etapa, en la que el catalizador activaba simultáneamente el

⁴³ Huang, D.; Wang, H.; Xue, F.; Guan, H.; Li, L.; Peng, X.; Shi, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6350.

agente halogenante y el nucleófilo, se establecería la estereoquímica de los productos finales gracias a la formación enantioselectiva del ion bromonio intermedio. Finalmente, la apertura diastereoselectiva del mismo daría acceso a los aductos objetivo con rendimientos y excesos enantioméricos satisfactorios. Por otro lado, los autores comprobaron que la reacción era completamente diastereoespecífica, siendo la geometría del alqueno presente en el sustrato la que determinaba la estereoquímica del producto final.

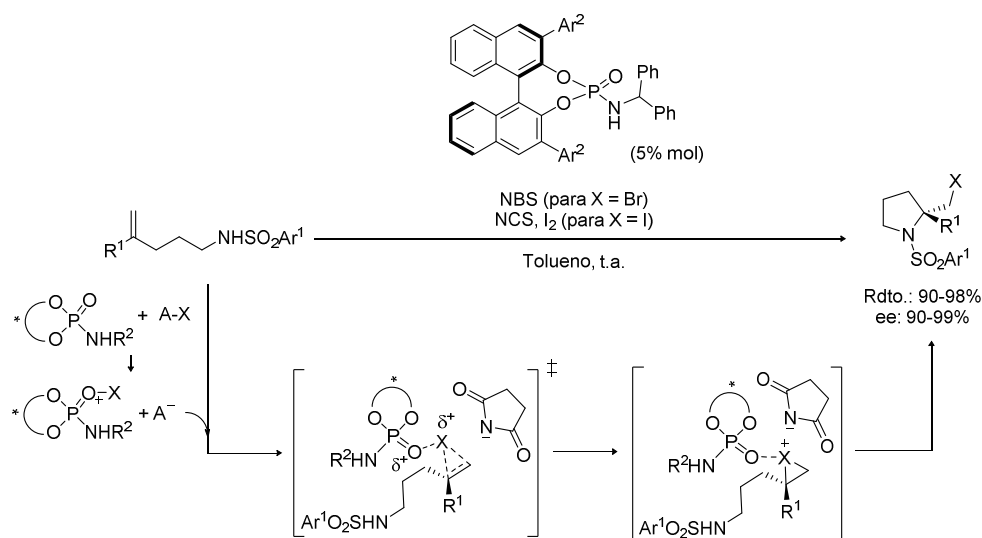


Esquema 3.23. Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por un ácido fosfórico quiral.

Por último, cabe destacar que Ishihara y colaboradores llevaron a cabo transformaciones similares empleando fosforamidatos quirales como catalizadores, generándose en este caso pirrolidinas enantioenriquecidas tras ocurrir una ciclación *exo* que implicaba la formación de un centro estereogénico cuaternario (Esquema 3.24).⁴⁴ Para la reacción de bromociclación, se utilizó *N*-bromosuccinimida como agente halogenante, mientras que en el caso de la yodociclación, además de emplear I_2 como fuente de halógeno, fue necesario recurrir a la adición de un ácido de Lewis como *N*-clorosuccinimida

⁴⁴ Lu, Y.; Nakatsuji, H.; Okumura, Y.; Yao, L.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6039.

para promover su activación.⁴⁵ En estas reacciones, la inducción asimétrica era ejercida por un agente halogenante quiral formado tras reaccionar el fosforamidato, como base de Lewis, con la correspondiente fuente de halógeno aquiral. En este sentido, la transferencia enantioselectiva del halógeno a la olefina, por parte de la especie catiónica generada, daba lugar a la formación de un ion halonio intermedio cuya subsiguiente apertura en *anti* permitía acceder a los heterociclos objetivo, obteniéndose éstos con excelente rendimiento y enantiocontrol. Se ha de mencionar que los autores descartaron que tuviese lugar una activación dual por parte del catalizador, en base a un estudio de la estructura de rayos X del mismo. No obstante, propusieron que el papel de los protones ácidos podría consistir en su interacción con el anión succinimidato, o bien en la activación del grupo carbonilo de la NCS en el proceso de yodoaminación.



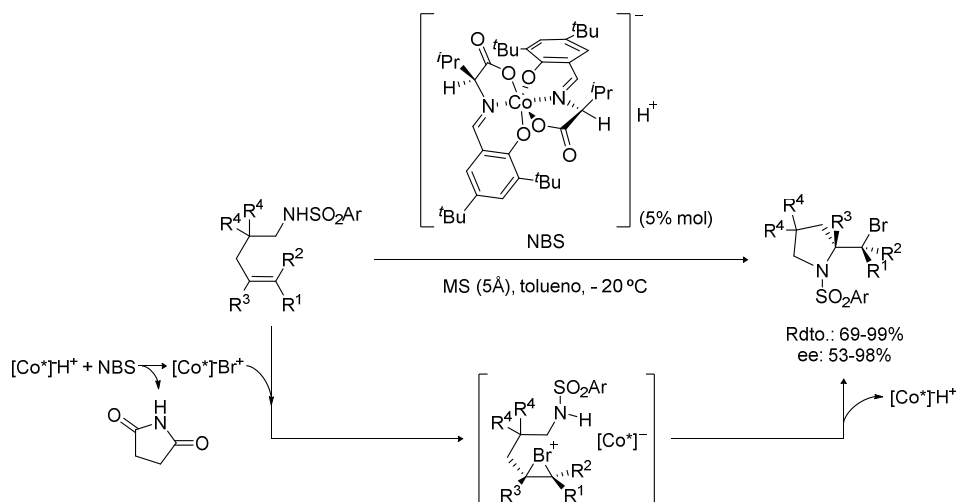
Esquema 3.24. Haloaminociclaciones enantioselectivas catalizadas por un fosforamidato quiral.

⁴⁵ Activación de yodo molecular por un ácido de Lewis halogenado: Nakatsuji, H.; Sawamura, Y.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6974.

1.1.4. Catálisis por transferencia de fase

Además de las estrategias catalíticas más habituales mostradas en las secciones previas, también la catálisis por transferencia de fase ha permitido optar a diferentes productos de aminohalogenación enantioenriquecidos. Buen ejemplo de ello es la bromoaminociclación de arilsulfonamidas olefínicas desarrollada por Yu, Gong y colaboradores, quienes recurrieron al uso de un ácido derivado de un complejo aniónico de Co(III) para lograr el enantiocontrol deseado (Esquema 3.25).⁴⁶ Tal y como se muestra, esta transformación daba lugar a la generación de pirrolidinas sustituidas con buenos rendimientos y elevada enantioselectividad, a través de un proceso en el que el complejo metálico actuaba como catalizador de transferencia de fase. Así, primeramente, éste reaccionaba con la NBS para generar un par iónico quiral, en el cual el halógeno se encontraba como catión. Dicha especie, que presentaba mayor solubilidad que la fuente halogenante precursora en el disolvente apolar, era la que promovía la bromoaminociclación 5-*exo* del sustrato olefínico, que transcurría en un entorno quiral favorecido por las interacciones electrostáticas establecidas con el complejo aniónico, así como por la formación de enlaces de hidrógeno entre este último y la sulfonamida.

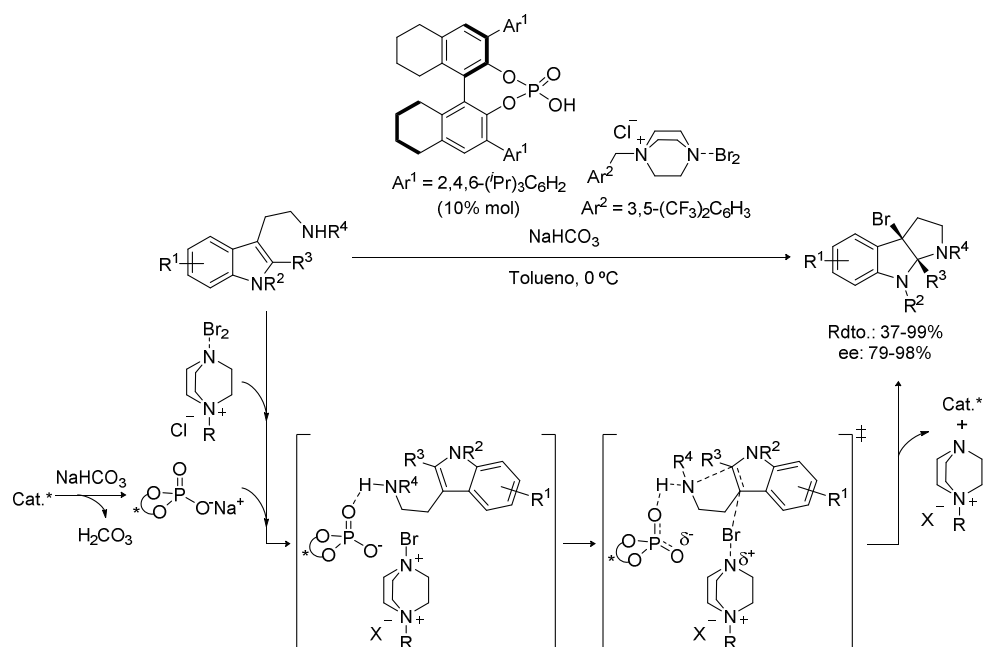
⁴⁶ Jiang, H.-J.; Liu, K.; Yu, J.; Zhang, L.; Gong, L.-Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11931.



Esquema 3.25. Bromoaminociclación enantioselectiva catalizada por un ácido de Brønsted derivado de un complejo de cobalto.

Por último, los fosfatos derivados de BINOL también han demostrado su eficacia como catalizadores de transferencia de fase, tal y como se refleja en la bromociclación enantioselectiva de triptaminas desarrollada por Xie, Lai, Ma y colaboradores, en la que utilizaron una sal derivada de DABCO, altamente insoluble en disolventes apolares, como fuente halogenante (Esquema 3.26).⁴⁷ En este caso, la desprotonación del ácido fosfórico TRIP con NaHCO_3 daba lugar a la generación del correspondiente fosfato quiral, que formaba un par iónico con la sal de bromo al establecerse interacciones coulombicas entre los mismos. Simultáneamente, la formación de un enlace de hidrógeno entre el punto básico del fosfato y el nucleófilo nitrogenado favorecía la aproximación de los reactivos, los cuales sufrían la transformación objetivo mediante un mecanismo concertado, a través de un estado de transición en el que las interacciones estéricas con el catalizador determinaban la estereoquímica de la 3-bromopirroloindolina deseada.

⁴⁷ Xie, W.; Jiang, G.; Liu, H.; Hu, J.; Pan, X.; Zhang, H.; Wan, X.; Lai, Y.; Ma, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12924.



Esquema 3.26. Bromoaminociclación enantioselectiva promovida por un fosfato quiral como catalizador de transferencia de fase.

Tal y como se ha reflejado a lo largo de esta sección, las reacciones de aminohalogenación enantioselectivas constituyen una herramienta muy eficaz para la difuncionalización de olefinas. La mayor parte de las transformaciones estudiadas se han centrado en el empleo de agentes electrofílicos dadores de bromo o yodo, e implican el uso de sulfonamidas como nucleófilos, encontrándose algunos ejemplos en los que participan imidas, así como casos particulares en los que son amidas, carbamatos, acetimidatos o hidrazonas los que toman parte en la reacción. En los diversos ejemplos mostrados, se ha podido observar que las reglas de Markovnikov y de Baldwin resultan muy útiles para hacer predicciones generales acerca de la regioselectividad, aunque se ha de mencionar que ésta siempre se ve condicionada por la sustitución y los factores estéricos inherentes a cada sustrato, así como por el empleo de otros reactivos o por las propias condiciones

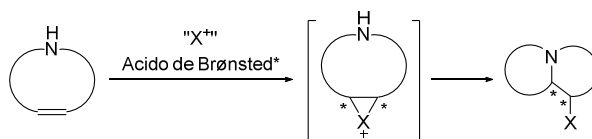
experimentales.⁴⁸ Por otra parte, la existencia de diversos mecanismos factibles, así como la diversidad de las interacciones que el catalizador puede establecer con los diferentes componentes del sistema, hacen que el estudio y la comprensión del curso de las reacciones de halofuncionalización sea, habitualmente, complicado. En este sentido, resulta necesario evaluar cada sistema en particular para poder racionalizar los resultados en lo que a la regio-, diastereo- y enantioselectividad del proceso se refiere.

⁴⁸ Véase, por ejemplo, la obtención del aducto Markovnikov o anti-Markovnikov en función de las condiciones experimentales en una halolactonización de ácidos carboxílicos insaturados: Griffin, J. D.; Cavanaugh, C. L.; Nicewicz, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2097.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO

La revisión bibliográfica realizada en la introducción del presente capítulo pone de manifiesto la diversidad de procesos enantioselectivos de aminohalogenación de alquenos desarrollados hasta el momento, los cuales han abierto el camino a la obtención de haloaminas vecinales enantioenriquecidas partiendo de sustratos aquirales. Así, se ha demostrado la capacidad de diferentes catalizadores quirales para lograr el enantiocontrol deseado en diferentes reacciones inter- e intramoleculares, tratándose estas últimas de una aproximación eficaz a una variedad de estructuras heterocíclicas. No obstante, cabe destacar que estas transformaciones no se han llevado a cabo de manera transanular, lo cual resultaría de gran interés dado el potencial de este tipo de reacciones para la construcción de estructuras complejas en un único paso (véase el Capítulo 1). En este sentido, las reacciones de aminohalogenación transanulares enantioselectivas constituirían una estrategia altamente eficaz para acceder de manera sencilla, directa y estereoselectiva a esqueletos azabíclicos con el átomo de nitrógeno como cabeza de puente, estructuras privilegiadas por su presencia habitual en la naturaleza.

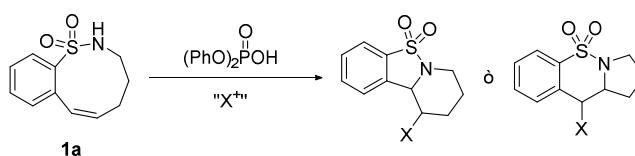
Estas consideraciones, unidas a la experiencia previa de nuestro grupo de investigación en el campo de la organocatálisis, nos llevaron a definir como primer objetivo del presente trabajo de investigación evaluar el **empleo de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores en la reacción enantioselectiva de aminohalogenación transanular de alquenos, con objeto de acceder a estructuras azabíclicas de interés** (Esquema 3.27). Tal y como se muestra, el tratamiento de un macrociclo olefínico con un agente halogenante electrófilo, en presencia de un ácido de Brønsted quiral apropiado, permitiría generar un ion halonio intermedio enantioméricamente puro, cuya apertura transanular promovida por un átomo de nitrógeno presente en el mismo macrociclo daría lugar a las estructuras deseadas. Así, para asegurar el enantiocontrol del proceso, el catalizador habrá de ser capaz de evitar la racemización de dicho intermedio, o bien de promover un proceso de resolución.



Esquema 3.27. Primer objetivo específico de este trabajo.

Con el fin de abordar el mencionado objetivo, se diseñó el siguiente plan de trabajo:

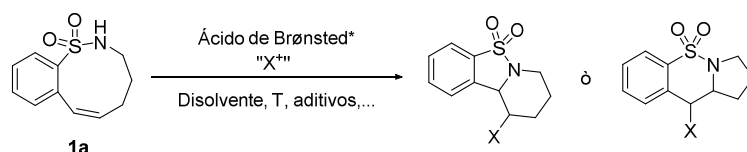
- *Viabilidad de la reacción:* con el fin de demostrar la posibilidad de llevar a cabo la transformación objetivo, se escogerá como sustrato modelo el 1,1-dioxido de (Z)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[h][1,2]tiazonina **1a**, cuyas características estructurales y electrónicas favorecerán, *a priori*, el curso de la reacción objetivo. En este sentido, el proceso resultará termodinámicamente favorable, ya que dicho anillo de nueve miembros daría lugar a la formación de estructuras bicíclicas constituidas por un anillo de 5 y otro de 6 eslabones, estando su generación favorecida gracias a la tensión liberada en la reacción transanular. En lo que respecta al nucleófilo, el átomo de nitrógeno se encontrará activado por la sulfona adyacente al mismo, que incrementará su acidez. Así, se evaluará la viabilidad de la reacción mediante el tratamiento de **1a** con un agente halogenante electrofílico en presencia de un ácido de Brønsted aquiral, tal como el ácido difenilfosfórico (Esquema 3.28). Dicho catalizador, *a priori*, podría promover la transformación mediante la activación de la fuente halogenante, o bien a través del aumento de la nucleofilia del átomo de nitrógeno.



Esquema 3.28. Viabilidad de la reacción.

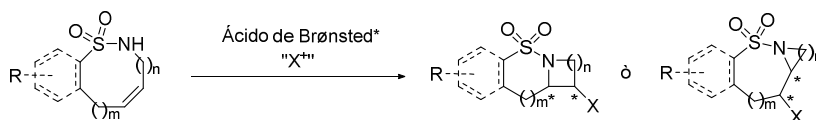
- *Optimización de condiciones:* una vez escogido el sustrato modelo y verificada la viabilidad de la transformación, se estudiará la versión enantioselectiva de la misma. En este sentido, se optimizarán las condiciones de reacción sobre dicho precursor para acceder al producto de interés con los mejores resultados en lo que

a rendimiento, regio-, diastereo- y enantioselectividad se refiere. Con este fin, se evaluarán ácidos de Brønsted quirales de diferente naturaleza, incluyendo compuestos de tipo ácido fosfórico, tiourea, escuaramida o amidina, y se estudiará la modificación de otras variables experimentales tales como la fuente halogenante, el disolvente o la temperatura (Esquema 3.29).



Esquema 3.29. Optimización de las condiciones de reacción.

- *Alcance y limitaciones:* con el objeto de evaluar la generalización de la metodología, se ensayarán precursores estructuralmente diferentes. En este aspecto, se estudiará la influencia de la riqueza electrónica del anillo aromático, así como el efecto de modificar el tamaño del macrociclo y la posición del alqueno en la estructura del mismo.



Esquema 3.30. Alcance y limitaciones de la reacción.

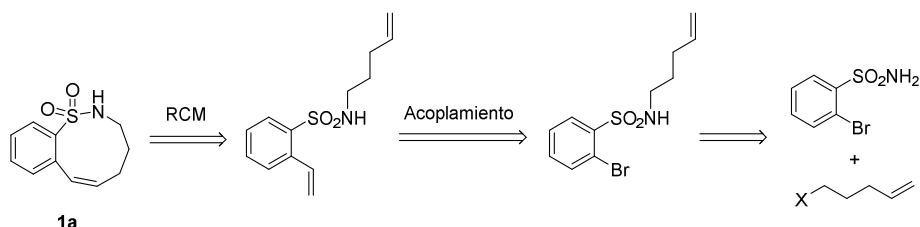
- *Estudios mecanísticos:* a fin de comprender mejor el curso de la transformación objetivo, se abordará el estudio mecanístico de la misma, para lo cual se llevarán a cabo cálculos DFT en colaboración con el grupo de investigación del profesor Merino de la Universidad de Zaragoza.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez establecidos los objetivos y el plan de trabajo a seguir, a continuación se presentarán y discutirán los resultados más relevantes obtenidos en el estudio de la reacción de aminohalogenación transanular de alquenos.

3.1. Síntesis del producto de partida

Tal y como se ha reflejado en el plan de trabajo propuesto, se decidió comenzar la investigación evaluando el empleo de 1,1-dioxido de (Z)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[h][1,2]tiazonina (**1a**) como sustrato modelo, por lo que previamente fue necesario diseñar una ruta sintética para su preparación. En este sentido, como paso clave de la síntesis, se propuso realizar el cierre de anillo a través de una reacción de metátesis, debido a que se trata de una metodología de demostrada eficacia para la construcción de ciclos de tamaño medio.⁴⁹ La cadena vinílica del dieno precursor provendría de un acoplamiento con el anillo aromático halogenado, mientras que la de mayor longitud se introduciría mediante una reacción de sustitución nucleófila entre 2-bromobencenosulfonamida y una cadena olefínica pentacarbonada con un buen grupo saliente terminal (Esquema 3.31).

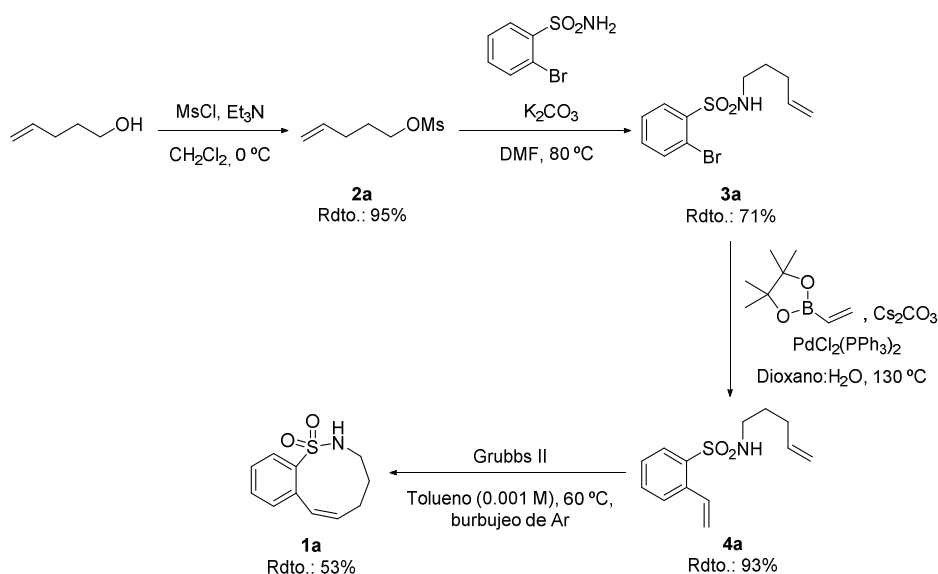


Esquema 3.31. Ruta retrosintética propuesta para la síntesis del sustrato modelo.

Con esta propuesta entre manos, comenzamos por la preparación del mesilato **2a**, fácilmente accesible a partir de pent-4-en-1-ol, cuya reacción con 2-bromobencenosulfonamida nos permitió acceder a la 2-bromo-N-(pent-4-en-1-

⁴⁹ Revisiones seleccionadas: (a) Gradillas, A.; Pérez-Castells, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6086. (b) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2073.

ii) bencenosulfonamida **3a** deseada con un rendimiento del 67% tras dos pasos de reacción (Esquema 3.32). A continuación, se introdujo la cadena vinílica mediante el acoplamiento de Suzuki entre el bromuro de arilo y el éster pinacólico del ácido vinilborónico, formándose la diolefina **4a** con un excelente rendimiento del 93%. Finalmente, se abordó la construcción del macrociclo **1a** mediante la metátesis de cierre de anillo, en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación. En este caso, resultó necesario llevar a cabo una optimización de las condiciones experimentales a fin de evitar las reacciones intermoleculares de dimerización, obteniéndose el mejor resultado al realizar la transformación en tolueno, a 60 °C, con un continuo burbujeo de argón y en condiciones de alta dilución. De este modo, se alcanzó un rendimiento del 53% del producto deseado, formándose el alqueno de configuración *Z* de manera completamente diastereoselectiva, tal y como se pudo verificar al observarse una constante de acoplamiento de 11.3 Hz entre ambos protones olefínicos en el experimento de RMN-¹H.



En este punto, cabe destacar que un estudio detallado del experimento de RMN-¹H del producto **1a** dejó patente que el compuesto poseía grupos metilénicos con protones

geminales magnéticamente no equivalentes, lo cual era indicativo de la rigidez conformacional del mismo. En este sentido, se observaba una clara diferencia entre las señales de los correspondientes protones en posición pseudoaxial y pseudoecuatorial de un mismo grupo metilénico, lo cual es una característica común en otros macrociclos conformacionalmente rígidos descritos previamente en la bibliografía.⁵⁰ Concretamente, al llevar a cabo el experimento en DMSO-d₆ a 25 °C se observaron dos señales con desplazamientos químicos bien diferenciados para los protones geminales del carbono adyacente al átomo de nitrógeno (3.42 ppm y 3.09 ppm), así como para aquellos pertenecientes al grupo metileno adyacente a la olefina (1.90 ppm y 1.70 ppm) (Figura 3.4a). Dichas señales se aproximaban a medida que aumentaba la temperatura (Figura 3.4b), observándose su completa coalescencia al llevar a cabo el experimento a 100 °C (Figura 3.4c).

⁵⁰ (a) Igawa, K.; Machida, K.; Noguchi, K.; Uehara, K.; Tomooka, K. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11587. (b) Tomooka, K.; Iso, C.; Uehara, K.; Suzuki, M.; Nishikawa-Shimono, R.; Igawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10355. (c) Tomooka, K.; Uehara, K.; Nishikawa, R.; Suzuki, M.; Igawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9232. (d) Tomooka, K.; Suzuki, M.; Shimada, M.; Yanagitsuru, S.; Uehara, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 963.

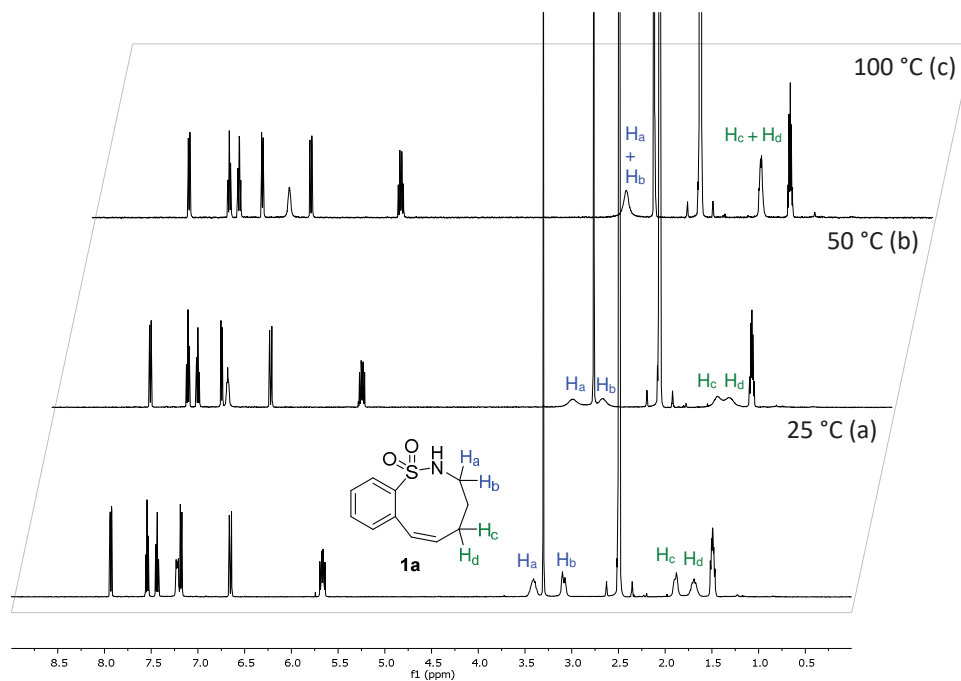
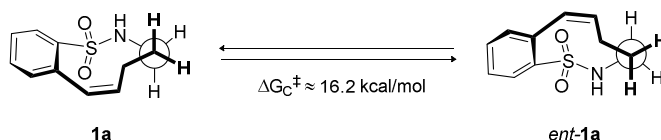


Figura 3.3. Espectros de RMN- ^1H del macrociclo **1a** a diferentes temperaturas.

Estas observaciones nos llevaron a pensar que existía una restricción conformacional debida a la rigidez conferida por el anillo aromático y el doble enlace, la cual limitaría notablemente la flexibilidad del macrociclo, e implicaría que, a temperatura ambiente, la interconversión entre ambos conformeros fuese lo suficientemente lenta en la escala de tiempo del RMN- ^1H como para detectar ambas especies. Un estudio más exhaustivo de RMN- ^1H nos llevó a concluir que la temperatura de coalescencia de las diferentes señales era de 85 °C, lo cual permitió calcular de manera aproximada el valor energético de la

barrera de interconversión,⁵¹ obteniéndose que ésta se encontraba en torno a las 16.2 kcal/mol (Esquema 3.33).⁵²



Esquema 3.33. Equilibrio entre los conformeros enantioméricos del sustrato modelo **1a**.

3.2. Viabilidad de la reacción

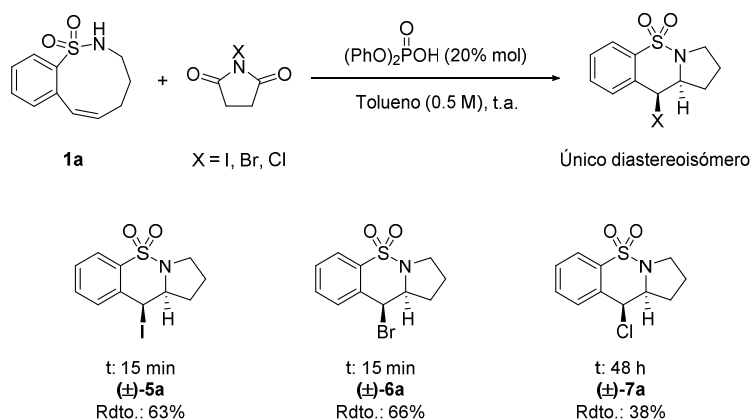
Con el sustrato modelo en nuestras manos, procedimos a evaluar la reacción de aminohalogenación transanular del mismo, ensayando como fuentes halogenantes *N*-yodo-, *N*-bromo y *N*-clorosuccinimida, ampliamente utilizadas en este tipo de transformaciones. Como catalizador, se recurrió al uso de ácido difenilfosfórico ($pK_a \approx 3.8$),⁵³ el cual se trata de un ácido de Brønsted aquiral estándar utilizado previamente por nuestro grupo de investigación. Estos precursores se hicieron reaccionar en tolueno y a temperatura ambiente, condiciones en las que se observaron mezclas de reacción heterogéneas, debido a que ni el sustrato macrocíclico ni las fuentes halogenantes eran completamente solubles en dicho disolvente aromático. En cualquier caso, en las tres reacciones se observó la generación del correspondiente producto halogenado tricíclico (**5a**, **6a** o **7a**) como único regio- y diastereoisómero (Esquema 3.34). Concretamente, la transformación tuvo lugar en tan solo 15 minutos al utilizar NIS o NBS, obteniéndose los correspondientes productos **5a** o **6a** con prometedores rendimientos del 63% y del 66%, respectivamente. En el caso de la NCS, por el contrario, el rendimiento alcanzado fue tan solo del 38% transcurridas 48 horas, debido probablemente a la inferior reactividad de dicho agente halogenante. En este caso,

⁵¹ Friebolin, H. En *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy*; Wiley: Weinheim, 1998, pp 308-309.

⁵² Cabe mencionar que, hasta el momento, no ha sido posible lograr la separación entre ambos conformeros en las distintas condiciones de HPLC en fase estacionaria quiral evaluadas, por lo que actualmente se continúa trabajando en este aspecto.

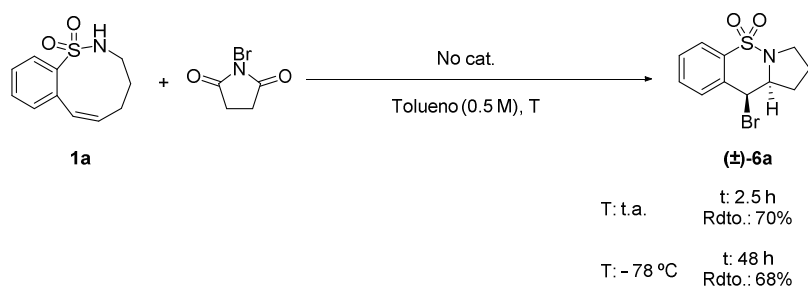
⁵³ Christ, P.; Lindsay, A. G.; Vormittag, S. S.; Neudörfl, J.-M.; Berkessel, A.; O'Donoghue, A. C. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8524.

se recuperó también un 38% del producto de partida, detectándose asimismo la formación de un producto secundario que no fue posible aislar.



Esquema 3.34. Viabilidad de la reacción empleando el macrociclo **1a** como precursor.

Considerando estos resultados, escogimos la *N*-bromosuccinimida como agente halogenante, y decidimos comprobar si existía reacción de fondo. Para ello, llevamos a cabo la transformación en ausencia del catalizador, observando que, desafortunadamente, la generación del producto tenía lugar con un rendimiento similar tras 2.5 horas de reacción (Esquema 3.35). Al disminuir la temperatura con objeto de minimizar dicha reacción racémica, observamos que ésta seguía transcurriendo a velocidad relativamente elevada incluso al trabajar a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, ocurriendo la transformación casi por completo en las primeras 5 horas, a pesar de que finalmente fuesen necesarias 48 h para alcanzar la conversión completa del material de partida. Por tanto, estos resultados nos indicaron que tendríamos que lidiar con la reacción de fondo a la hora de lograr el enantiocontrol mediante el uso de un catalizador quiral.

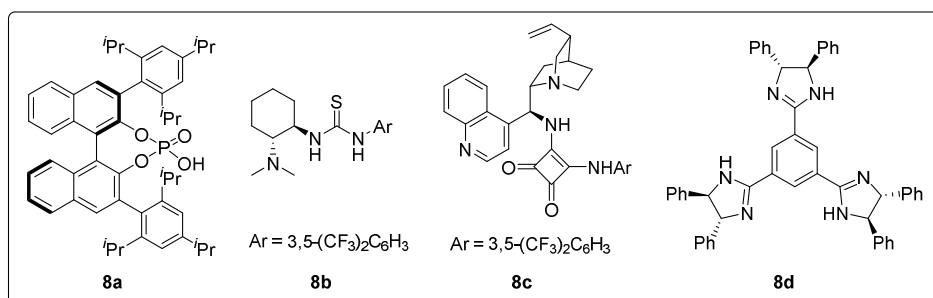
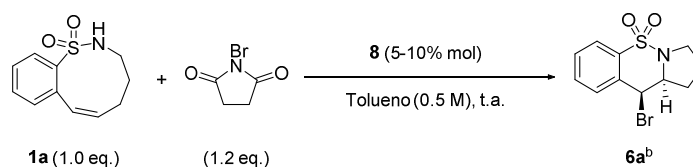


Esquema 3.35. Estudio de la reacción racémica de fondo.

Se ha de destacar que el análisis de los espectros de RMN-¹H de los productos permitió determinar la configuración relativa de los estereocentros, debido a que se observaron valores de 2.7 Hz, 3.3 Hz y 4.5 Hz (para **5a**, **6a**, y **7a**, respectivamente) para las constantes de acoplamiento entre los protones vecinales presentes en los mismos, lo cual indicaba que éstos se encontraban en disposición *cis*. En base a ello, pudo deducirse que la adición electrófila del halógeno y el ataque del nucleófilo nitrogenado tenían lugar en *anti*, tal y como ocurre habitualmente en este tipo de transformaciones.²¹

3.3. Optimización de condiciones

Una vez demostrada la posibilidad de promover la transformación objetivo en presencia de un ácido de Brønsted, se procedió a estudiar la versión asimétrica de la misma. Para ello, empezamos por evaluar una serie de catalizadores quirales de diferente naturaleza que poseían un punto ácido de Brønsted y un punto básico en su estructura, con la intención de acceder al producto **6a** de manera regio-, diastereo- y enantioselectiva con el mayor rendimiento posible (Tabla 3.1).

Tabla 3.1. Evaluación de catalizadores bifuncionales quirales en la reacción modelo.^a

Entrada	Catalizador	Carga catalítica (% mol)	Tiempo (min)	Rdto. (%) ^c	ee (%) ^d
1	8a	10	15	86	63
2	8a	5	15	89	65
3	8b	10	105	97	0
4	8c	10	105	76	0
5	8d	10	15	86	0

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando el catalizador indicado en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente.

^b La configuración absoluta del producto pudo determinarse mediante el análisis por difracción de rayos X del mismo (ver página 63). ^c Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^d Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

Así, decidimos ensayar un ácido fosfórico derivado de BINOL, una tiourea, una escuaramida y una amidina. Más concretamente, dentro del primer tipo de catalizadores, optamos por el empleo del ácido fosfórico arquetípico (*R*)-hidrogenofosfato de 3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo (TRIP) (**8a**), ya que dicho compuesto ha dado lugar en diversas ocasiones a resultados satisfactorios en reacciones de aminohalogenación.⁴²⁻⁴³ Asimismo, se ensayaron la tiourea de Takemoto⁵⁴ (**8b**) y una escuaramida con una amina terciaria en su estructura⁵⁵ (**8c**), de características similares a otros catalizadores bifuncionales empleados habitualmente en este tipo de

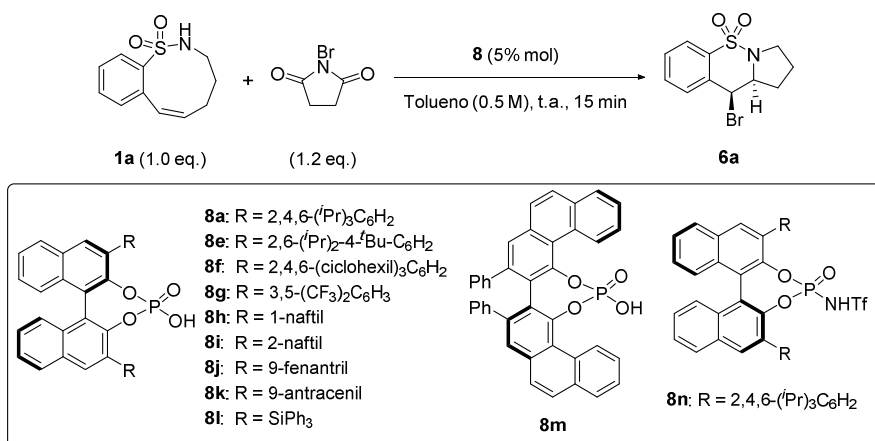
⁵⁴ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

⁵⁵ Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450.

transformación.³⁵⁻³⁹ Por último, se evaluó el uso de una trisimidazolina quiral⁵⁶ con simetría C_3 (**8d**) que podría dar lugar a un modo de activación semejante al de la bisamidina utilizada por Johnston y colaboradores.⁴¹ Todos los experimentos se llevaron a cabo en tolueno, a temperatura ambiente y empleando 1.2 equivalentes de *N*-bromosuccinimida, condiciones en las que se observó que todos los catalizadores promovían la reacción satisfactoriamente, proporcionando el cicloadducto **6a** con rendimientos buenos o excelentes. No obstante, únicamente el ácido fosfórico TRIP **8a** (entradas 1 y 2) permitió acceder al producto con resultados prometedores en lo que al exceso enantiomérico se refiere, independientemente de que se utilizase una carga catalítica del 10 o el 5% mol. Por el contrario, al utilizar la tiourea **8b**, la escuaramida **8c** o la trisimidazolina **8d** (entradas 3-5), el aducto **6a** se obtuvo en forma racémica, debido probablemente a que las interacciones establecidas por los catalizadores no eran lo suficientemente fuertes como para que la transformación asimétrica predominase sobre la reacción racémica de fondo.

A continuación, en vista del resultado proporcionado por el TRIP (**8a**) como catalizador, decidimos evaluar una serie de ácidos fosfóricos quirales derivados de BINOL, con características estéricas y electrónicas variables, empleando una carga catalítica del 5% mol (Tabla 3.2).

⁵⁶ Murai, K.; Fukushima, S.; Hayashi, S.; Takahara, Y.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 964.

Tabla 3.2. Evaluación de ácidos fosfóricos quirales como catalizadores en la reacción modelo.^a

Entrada	Catalizador	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	8a	89	65
2	8e	92	49
3	8f	91	40
4	8g	91	1
5	8h	88	21
6	8i	91	15
7	8j	89	28
8	8k	94	28
9	8l	92	33
10	8m	91	27
11	8n	99	17

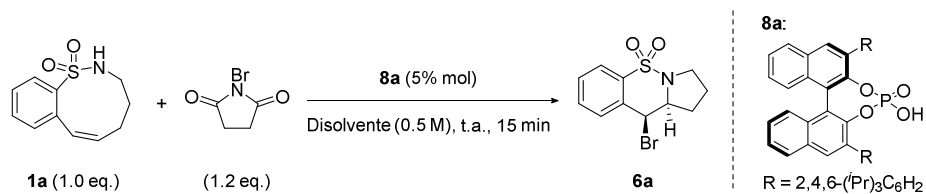
^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol de catalizador en tolueno (0.5 M) a temperatura ambiente. ^b Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^c Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

Como puede observarse, la introducción de ligeras modificaciones estructurales en los sustituyentes del anillo aromático en las posiciones 3,3' del binaftilo (catalizadores **8e** y **8f**) no permitió mejorar el exceso enantiomérico del producto (entradas 2 y 3). Por otra parte, el aumento de la acidez del catalizador mediante la incorporación de sustituyentes

electroattractores,⁵⁷ tales como los grupos -CF₃ presentes en el compuesto **8g**, implicó una pérdida total del enantiocontrol (entrada 4). Además, también se evaluó la presencia de diferentes sistemas aromáticos bi- y tricíclicos en las posiciones 3,3' (**8h-k**), que darían lugar a un sistema conjugado más extendido, así como la introducción de un sustituyente trifenilsililo (**8l**), no observándose, sin embargo, una mejora en los resultados previos (entradas 5-9). Lo mismo ocurrió al modificar el esqueleto de binaftilo y emplear el ácido fosfórico derivado de VAPOL (**8m**) (entrada 10). Finalmente, se probó la *N*-trifilil fosforamida derivada de BINOL **8n**, con un sistema aromático análogo al del catalizador **8a** pero de mayor acidez,⁵³ obteniéndose en este caso el producto de la reacción transanular con tan solo un 17% de exceso enantiomérico. Esto permitió corroborar que, en general, los catalizadores más ácidos no eran capaces de inducir enantiocontrol a temperatura ambiente. Por lo tanto, pudimos concluir que los mejores resultados en términos de enantioselectividad se obtenían al emplear el ácido fosfórico TRIP.

Tras establecer el catalizador óptimo para promover la aminohalogenación, se procedió a investigar la influencia de otros parámetros experimentales. En este sentido, comenzamos por evaluar el efecto de emplear disolventes de diferente naturaleza (Tabla 3.3), centrándonos en disolventes apolares aromáticos así como en disolventes clorados, dado que los ejemplos bibliográficos de aminohalogenaciones enantioselectivas se basan en el empleo de esta clase de compuestos.³⁸⁻⁴⁴

⁵⁷ Estudios sobre la acidez (pK_a) de diferentes ácidos fosfóricos: (a) Yang, C.; Xue, X.-S.; Jin, J.-L.; Li, X.; Cheng, J.-P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 7076. (b) Kaupmees, K.; Tolstoluzhsky, N.; Raja, S.; Rueping, M.; Leito, I. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 11569.

Tabla 3.3. Optimización del disolvente.^a

Entrada	Disolvente	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	Tolueno	89	65
2	<i>o</i> -Xileno	91	63
3	<i>m</i> -Xileno	91	70
4	1,2,4-trimetilbenceno	89	68
5	Mesitileno	92	74
6	PhCl	95	59
7	PhBr	90	62
8	C ₆ F ₅ Br	90	65
9	C ₆ F ₆	85	59
10	PhCF ₃	94	55
11	CH ₂ Cl ₂	91	19
12	CHCl ₃	91	28
13	DCE	92	12

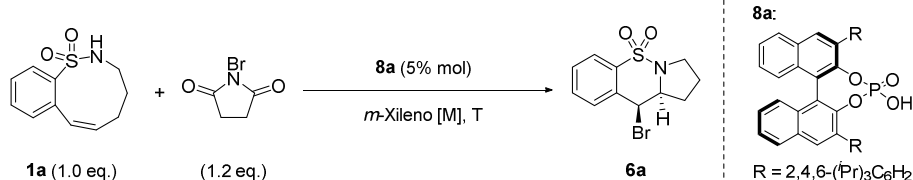
^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8a** en el disolvente indicado (0.5 M) a temperatura ambiente. ^b Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^c Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

Así, primeramente, se examinaron disolventes aromáticos similares al tolueno, tales como *orto*- y *meta*-xileno, observándose que, mientras la utilización del primero daba lugar a un exceso enantiomérico casi idéntico al obtenido al llevar a cabo la reacción en tolueno (entrada 2 vs 1), el empleo de *m*-xileno conllevaba una mejora en la enantioselectividad, permitiendo optar al producto **6a** con un exceso enantiomérico del 70% (entrada 3). El uso de un disolvente aromático trimetil sustituido como 1,2,4-trimetilbenceno dio lugar a un resultado similar (entrada 4), pero el empleo de mesitileno implicó un aumento del exceso enantiomérico hasta un 77% (entrada 5). Al ensayar otros disolventes aromáticos halogenados tales como clorobenceno, bromobenceno, bromopentafluorobenceno o hexafluorobenceno (entradas 6-9), se observó un enantiocontrol ligeramente inferior, al igual que ocurrió al utilizar trifluorometilbenceno (entrada 10). Finalmente, cabe destacar que al ensayar disolventes halogenados no aromáticos como diclorometano, cloroformo o

1,2-dicloroetano, tuvo lugar un descenso importante en la enantioselectividad (entradas 11-13), lo cual parecía confirmar una tendencia de la reacción a proporcionar resultados más pobres al aumentar la polaridad del disolvente. En este sentido, los bajos excesos enantioméricos obtenidos con los disolventes alifáticos polares podrían relacionarse con la mayor solubilidad de los reactivos en los mismos, ya que esto daría lugar a una mayor disponibilidad de *N*-bromosuccinimida y, en consecuencia, a un posible incremento de la reacción de fondo. Por lo tanto, en vista de los resultados obtenidos, concluimos que el mesitileno era la mejor opción como disolvente pero, no obstante, por motivos prácticos, optamos por continuar con la optimización de otras variables empleando *m*-xileno.

En este sentido, se decidió evaluar el efecto de la temperatura y de la concentración en el rendimiento y en el curso estereoquímico del proceso (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Efecto de la concentración y de la temperatura en la reacción.^a



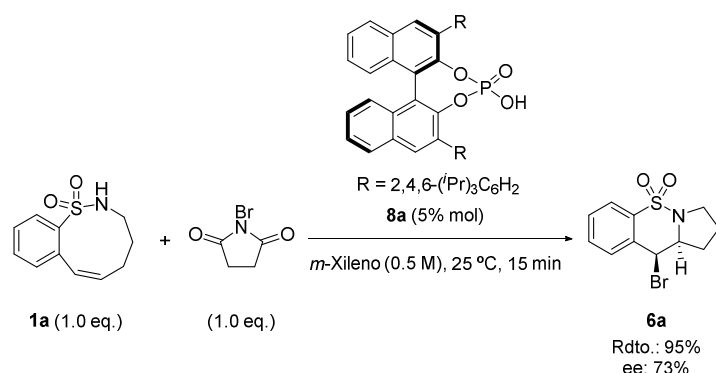
Entrada	T (°C)	[M]	Tiempo	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	t.a.	0.5	15 min	91	70
2	t.a.	0.2	15 min	95	66
3	t.a.	1.0	15 min	89	61
4	50	0.5	7 min	86	64
5	35	0.5	12 min	82	68
6	15	0.5	35 min	95	61
7	-20	0.5	22 h	80	49

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8a** en *m*-xileno a la concentración y temperatura indicadas. ^b Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^c Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

Comenzando por la influencia de la concentración, comprobamos que ni el incremento ni la disminución de la misma conllevaban una mejora en los resultados, observándose excesos enantioméricos similares al obtenido previamente (entradas 2 y 3 vs 1). En cuanto a la temperatura, ésta afectaba, por una parte, a los tiempos de reacción, acelerándose la conversión del material de partida a temperaturas elevadas (entradas 4 y 5) y

ralentizándose al descender la misma (entradas 6 y 7). Cabe destacar que en estas reacciones más lentas pudo apreciarse que el avance de las mismas era mayor al inicio, teniendo lugar una notable ralentización a medida que aumentaba la conversión del precursor. Por otro lado, en lo que a los excesos enantioméricos se refiere, se observó que la modificación de la temperatura en ambos sentidos implicaba un menor enantiocontrol, siendo este efecto más acusado cuanto más se alejaba ésta de la temperatura ambiente (25 °C) (entrada 1). Esta variación de los excesos enantioméricos con la temperatura podría explicarse en base a que un aumento de la misma provocaría un mayor incremento en la velocidad de la reacción de fondo, mientras que temperaturas más bajas darían lugar a una ralentización tanto de ésta como de la reacción en la que participaba el catalizador, resultando más afectada la transformación enantioselectiva.

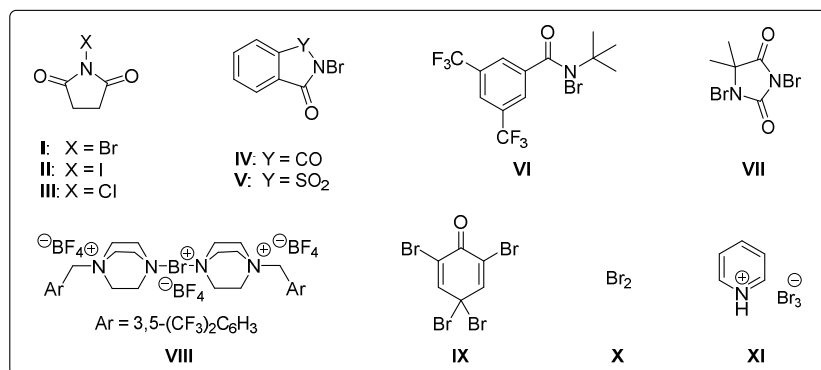
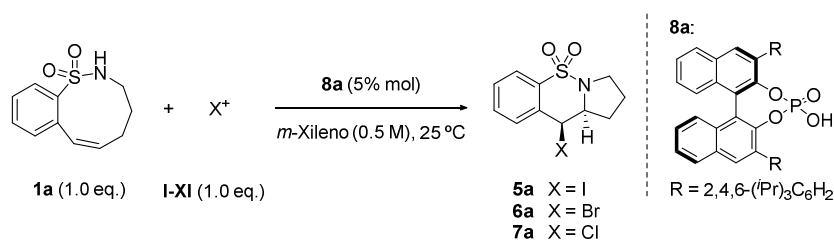
En este punto, en vista de las dificultades encontradas para mejorar el enantiocontrol del proceso, y con el propósito de minimizar la reacción de fondo, optamos por disminuir los equivalentes de NBS y emplear una mezcla equimolar de los reactivos. Por otra parte, en vista de la sensibilidad térmica mostrada por la transformación, y con el fin de evitar problemas de reproducibilidad, decidimos continuar trabajando en condiciones termostáticas, fijando 25 °C como temperatura de trabajo. En estas condiciones, se alcanzó un rendimiento del 95% y un exceso enantiomérico del 73% para el aducto **6a** (Esquema 3.36).



Esquema 3.36. Aminohalogenación transanular en condiciones termostáticas y empleando un equivalente de NBS.

En estas nuevas condiciones, decidimos volver a evaluar el efecto que tenía la naturaleza de la fuente halogenante sobre el rendimiento y la selectividad de la reacción (Tabla 3.5).

Tabla 3.5. Optimización del agente halogenante.^a



Entrada	Agente halogenante (X ⁺)	Producto	Tiempo	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	I	6a	15 min	95	73
2	II	7a	45 min	85	31
3	III	8a	72 h	< 5	n.d. ^d
4	IV	6a	24 h	84	55
5	V	6a	24 h	70	7
6	VI	6a	15 min	91	57
7	VII	6a	15 min	97	72
8 ^e	VII	6a	15 min	86	72
9	VIII	6a	24 h	63	62
10	IX	6a	24 h	65	5
11	X	6a	22 h	82	1
12	XI	6a	22 h	77	7

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8a** en *m*-xileno (0.5 M) a 25 °C.

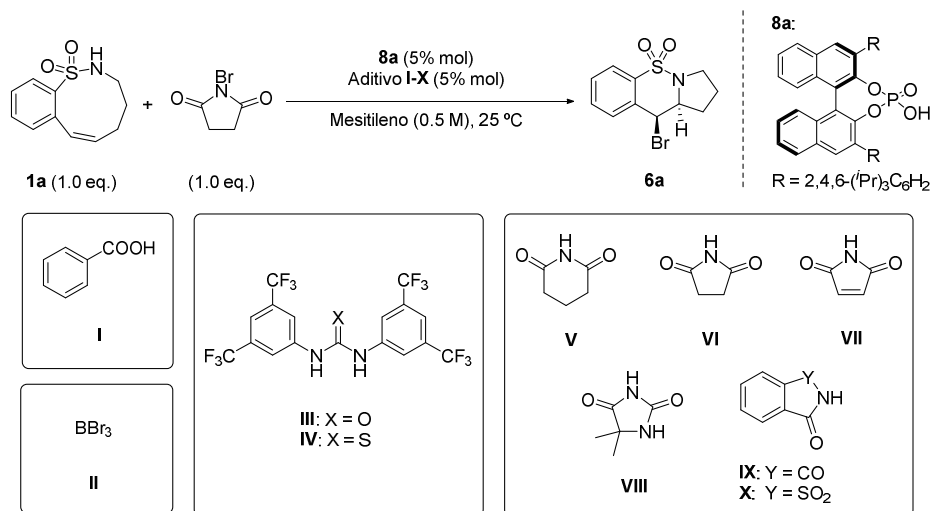
^b Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^c Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral. ^d n.d. = no determinado.

^e Reacción llevada a cabo empleando 0.5 eq. de **VII**.

Así, comenzamos por reevaluar la naturaleza del halógeno, para lo cual ensayamos de nuevo el uso de *N*-yodo- y *N*-clorosuccinimida, observando, no obstante, que ninguno de dichos agentes halogenantes proporcionaba resultados satisfactorios. Concretamente, la utilización de *N*-yodosuccinimida (**II**) implicaba un notable descenso en el exceso enantiomérico (entrada 2 vs 1), lo cual podría deberse a la menor estabilidad estereoquímica de los iones yodonio.^{5c,15} Por otra parte, la reactividad del agente halogenante clorado **III**, inferior a la de sus análogos **I** y **II**,^{5c} no fue suficiente para promover la reacción transanular del sustrato **1a** (entrada 3), recuperándose un 60% del sustrato de partida y detectándose un subproducto que no se pudo identificar. Centrándonos, por lo tanto, en los agentes que daban lugar a la generación de iones bromonio, evaluamos en primer lugar una serie de fuentes *N*-halogenantes derivadas de compuestos carbonílicos (**IV-VII**). El empleo de *N*-bromoftalimida (**IV**) o de *N*-bromosacarina (**V**) dio lugar a la formación del producto **6a** con buen rendimiento, a costa de un aumento del tiempo de reacción y una disminución de la enantioselectividad, alcanzándose excesos enantioméricos de tan solo un 55% y un 7%, respectivamente (entradas 4 y 5). El uso de la *N*-bromo-*N*-*tert*-butilamida **VI**, en la que *a priori* al acceso al halógeno se encontraría estéricamente más impedido, dio lugar a una reacción rápida sin mejorar el resultado en términos de enantioselectividad (entrada 6). En cambio, cabe destacar que la hidantoína **VII** permitió acceder al aducto **6a** con resultados idénticos a los observados con la NBS, ya fuera al emplear 1.0 ò 0.5 equivalentes de la misma (entradas 7 y 8), concluyéndose que ambos átomos de bromo eran accesibles para el nucleófilo. El empleo de fuentes halogenantes catiónicas, como es el caso de **VIII**, derivada de DABCO, tampoco permitió mejorar la enantioselectividad del proceso, obteniéndose el producto objetivo con un 62% de exceso enantiomérico (entrada 9). Finalmente, al utilizar un agente bromante carbonado como la ciclohexadienona **IX** no se observó ningún enantiocontrol (entrada 10), al igual que ocurrió al emplear fuentes halogenantes en las cuales la densidad de carga positiva sobre el átomo de bromo se generaba *in situ*, tales como bromo molecular (**X**) o tribromuro de piridinio (**XI**) (entradas 11 y 12). Esta variedad en los resultados podría deberse a que la velocidad de la reacción de fondo a la que cada uno de los agentes halogenantes daba lugar sería diferente, o bien a que dichas fuentes halogenantes establecían algún tipo de interacción con el

catalizador, ya que su estructura ejercía una gran influencia en la enantioselectividad del proceso.

Llegados a este punto, y en vista de que ninguna de las modificaciones de las variables estudiadas permitía mejorar los resultados en lo que a la enantioselectividad se refiere, decidimos continuar con la optimización de condiciones trabajando en mesitileno, ya que éste había proporcionado inicialmente un exceso enantiomérico ligeramente superior (ver Tabla 3.3). Así, seguidamente, investigamos la influencia de la incorporación de aditivos en el medio de reacción, con el objetivo de que las interacciones que éstos pudieran establecer con la fuente halogenante, el ion bromonio o el catalizador propiciasen que este último ejerciese la inducción asimétrica con mayor efectividad (Tabla 3.6).

Tabla 3.6. Evaluación del efecto de diferentes aditivos.^a

Entrada	Aditivo	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	-	94	77
2	I	93	65
3	II	86	3
4	III	95	5
5	IV	91	6
6	V	85	69
7	VI	92	84
8	VII	91	82
9	VIII	91	68
10	IX	91	78
11	X	87	70

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol de aditivo y del catalizador **8a** en mesitileno (0.5 M) a 25 °C. ^b Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna.

^c Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

En este sentido, comenzamos por evaluar el efecto de la adición de ácido benzoico (**I**) o de una disolución 1 M en diclorometano de tribromuro de boro (**II**), cuya capacidad de activar los ácidos fosfóricos, mediante la formación de enlaces de hidrógeno o a través de la coordinación con el oxígeno básico del catalizador, respectivamente, se ha demostrado

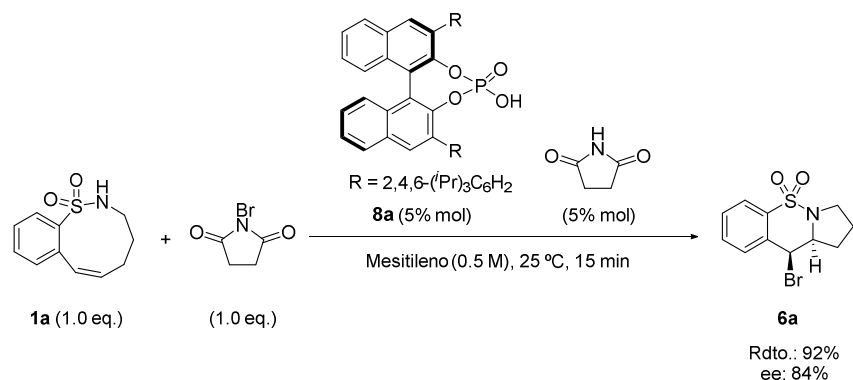
en la bibliografía.⁵⁸ No obstante, ninguno de ellos dio lugar a la inducción asimétrica deseada, obteniéndose excesos enantioméricos del 65% y del 3% para el producto objetivo (entradas 2 y 3). También se ensayó el empleo de diaril ureas y tioureas con sustituyentes de carácter electroattractor en el anillo aromático (**III** y **IV**), las cuales han demostrado ser aptas para activar simultáneamente un ácido fosfórico y un sustrato con un punto básico en su estructura, mediante la formación de enlaces de hidrógeno.⁵⁹ El rendimiento del proceso fue satisfactorio en ambos casos, pero se observó un descenso notable del exceso enantiomérico (entradas 4 y 5), debido probablemente a que estos aditivos podrían actuar como catalizadores aquirales de la reacción transanular. El empleo de los derivados de imida **V-X**, que podrían establecer interacciones similares a las de las ureas y tioureas entre el catalizador y el sustrato, proporcionó en general mejores resultados en lo que a enantioselectividad se refiere (entradas 6-11). Concretamente, al utilizar succinimida (**VI**) o maleimida (**VII**) (entradas 7 y 8), fue posible acceder al producto objetivo con excesos enantioméricos del 84% y del 82%, respectivamente, mejorando los resultados previos.

En vista de estos valores, escogimos la succinimida como aditivo óptimo, ya que daba lugar a un excelente rendimiento y al mejor resultado en términos de enantioselectividad. Para terminar, realizamos ensayos en los que se variaba el número de equivalentes de succinimida añadidos, en los cuales, sin embargo, observamos que la adición de una mayor o menor cantidad de la misma perjudicaba al enantiocontrol. Por lo tanto, concluimos que el empleo de un 5% mol de succinimida, junto con un 5% mol del catalizador **8a** y NBS como fuente halogenante, daba lugar a los mejores resultados en la aminohalogenación

⁵⁸ Activación por ácido benzoico: (a) Monaco, M. R.; Poladura, B.; Diaz de Los Bernardos, M.; Leutzsch, M.; Goddard, R.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7063. Empleo de otros ácidos carboxílicos como cocatalizadores en reacciones promovidas por ácidos fosfóricos: (b) Rueping, M.; Sugiono, E.; Schoepke, F. R. *Synlett* **2007**, 1441. (c) Rueping, M.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7832. (d) Akiyama, T.; Tamura, Y.; Itoh, J.; Morita, H.; Fuchibe, K. E. *Synlett* **2006**, 141. Activación por tribromuro de boro: (e) Sakamoto, T.; Mochizuki, T.; Goto, Y.; Hatano, M.; Ishihara, K. *Chem. Asian J.* **2018**, *13*, 2373. (f) Hatano, M.; Goto, Y.; Izumiseki, A.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13472.

⁵⁹ Maskeri, M. A.; O'Connor, M. J.; Jaworski, A. A.; Davies, A. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 17225.

transanular del macrociclo **1a**, trabajando en mesitileno (0.5 M) como disolvente y a 25 °C (Esquema 3.37).



Esquema 3.37. Condiciones óptimas para la reacción de aminohalogenación transanular.

Cabe mencionar que el compuesto **6a** se trataba de un sólido que pudo ser fácilmente recristalizado, lo cual permitió llevar a cabo un análisis de su estructura mediante difracción de rayos X de un monocristal. Así, una vez alcanzado un elevado exceso enantiomérico de dicho producto, pudo establecerse la configuración absoluta del mismo como (10*S*,10*aS*), tal y como se muestra en la Figura 3.4.

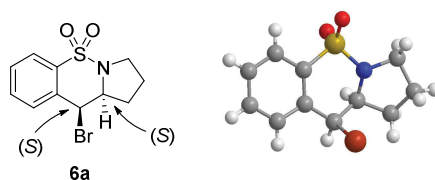


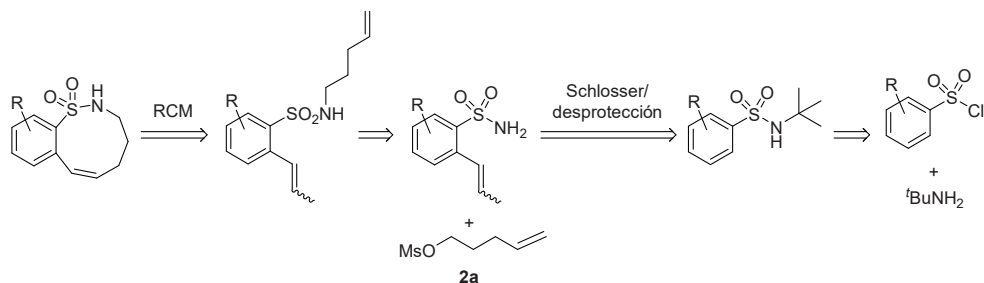
Figura 3.4. Estructura de rayos X del aducto **6a**.

3.4. Alcance y limitaciones

Una vez establecido el protocolo experimental óptimo para llevar a cabo la aminohalogenación transanular, procedimos a extender la metodología a la síntesis de una variedad de estructuras policíclicas, con el objetivo de determinar el alcance de la reacción. Para ello, en primer lugar, optamos por modificar la naturaleza electrónica del anillo aromático, con el fin de estudiar el efecto de la acidez de la sulfonamida y la riqueza

electrónica del alqueno en los resultados de la transformación. Así, decidimos evaluar la incorporación de sustituyentes electroattractores y electrodonadores tales como $-\text{CF}_3$, $-\text{F}$, $-\text{Me}$ y $-\text{OMe}$ en diferentes posiciones del anillo, así como estudiar la posibilidad de emplear un sistema π extendido como el naftilo.

La preparación de estos precursores, sin embargo, no pudo abordarse mediante la ruta sintética modelo, debido a que las halobencenosulfonamidas sustituidas disponibles comercialmente son escasas y económicamente muy costosas. Por ello, se diseñó una ruta sintética alternativa que implicaba, una vez más, una metátesis de cierre de anillo como paso clave (Esquema 3.38). En este caso, el dieno precursor podría obtenerse mediante una sustitución nucleófila entre la correspondiente sulfonamida libre y el mesitato **2a**, pudiéndose incorporar el sustituyente olefínico del anillo aromático mediante el procedimiento de Schlosser,⁶⁰ llevando a cabo el proceso con el átomo de nitrógeno protegido con un grupo voluminoso a fin de evitar reacciones no deseadas. Dicha sulfonamida protegida podría obtenerse directamente a partir de la reacción entre el correspondiente cloruro de sulfonilo, comercialmente disponible, y *tert*-butilamina.



Esquema 3.38. Ruta retrosintética propuesta para la síntesis de los precursores con sustituyentes en el anillo aromático.

Así, se comenzó por la preparación de las *N*-(*tert*-butil)bencenosulfonamidas **9**, las cuales se obtuvieron con excelentes rendimientos a partir de los correspondientes cloruros de sulfonilo diferentemente sustituidos, y a continuación, se llevó a cabo la introducción de

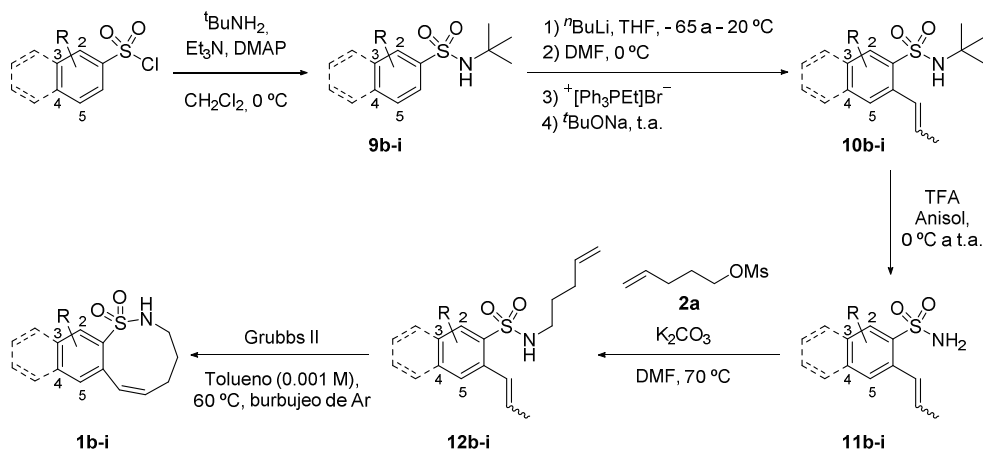
⁶⁰ (a) Shigehisa, H.; Koseki, N.; Shimizu, N.; Fjijisawa, M.; Niitsu, M.; Hiroya, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13534. (b) Kiefer, L.; Gorojankina, T.; Dauban, P.; Faure, H.; Ruat, M.; Dodd, R. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7483. (c) Wang, Q.; Wei, H.-X.; Schlosser, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3263.

una cadena propenilica mediante el procedimiento de Schlosser (Tabla 3.7). Dicha metodología implica una secuencia one-pot consistente en la desprotonación del anillo aromático en *orto* a la sulfonamida, la formación de un aldehído por tratamiento con *N,N*-dimetilformamida y una reacción de Wittig. Esta secuencia proporcionó los intermedios **10** con rendimientos moderados y como mezcla de diastereoisómeros *Z* y *E*,⁶¹ lo cual resultaba irrelevante dado que ambos convergerían en el mismo macrociclo objetivo. Cabe destacar en este punto que la aplicación del procedimiento de Schlosser sobre los precursores **9f** y **9g**, con sustituyentes metilo y metoxilo en posición 3, así como sobre el intermedio **9i**, con naftilo como grupo aromático, dio lugar a mezclas inseparables de productos regioisoméricos, derivados de la desprotonación no selectiva en las dos posiciones en *orto* a la sulfonamida.⁶² Seguidamente, la desprotección de las *terc*-butilsulfonamidas con ácido trifluoroacético proporcionó los intermedios **11b-i** con buenos rendimientos, compuestos sobre los cuales se llevó a cabo la introducción de la cadena pentenilica mediante una sustitución nucleófila empleando el mesilato **2a**. Esta transformación dio acceso a los dienos **12b-i** con rendimientos muy variables, observándose en casi todos los casos la formación de un aducto derivado de la adición conjugada de la sulfonamida sobre la posición 2 del doble enlace propenilico.⁶³ Este producto era mayoritario en presencia de los sustituyentes más aceptores, tal y como cabría esperar considerando su mayor capacidad para activar el electrófilo, por lo que los rendimientos obtenidos para los dienos deseados en estos casos eran muy pobres. Por esta razón, actualmente se está trabajando en rutas alternativas para la preparación de estos sustratos. Finalmente, la metátesis de cierre de anillo de los dienos dio lugar con rendimientos buenos o moderados a los macrociclos objetivo **1b-i**, cuyos espectros de RMN-¹H pusieron de manifiesto que, al igual que el precursor **1a**, poseían rigidez conformacional.

⁶¹ Para más información acerca de la diastereoselectividad de las reacciones, véase la sección experimental en el Capítulo 7.

⁶² Para mayor claridad, en la Tabla 3.7 se ha representado únicamente el regioisómero que proporcionó finalmente el macrociclo objetivo. rr (**10g** (3-Me): **10g'** (5-Me)): 4.5 : 1; rr (**10h** (3-MeO): **10h'** (5-MeO)): 1 : 2.8; rr (**10j** (3,4-naftilo): **10j'** (4,5-naftilo)): 1 : 3.4.

⁶³ Los rendimientos de este subproducto no se han reflejado en la Tabla 3.7. Para más información, véase el Capítulo 7.

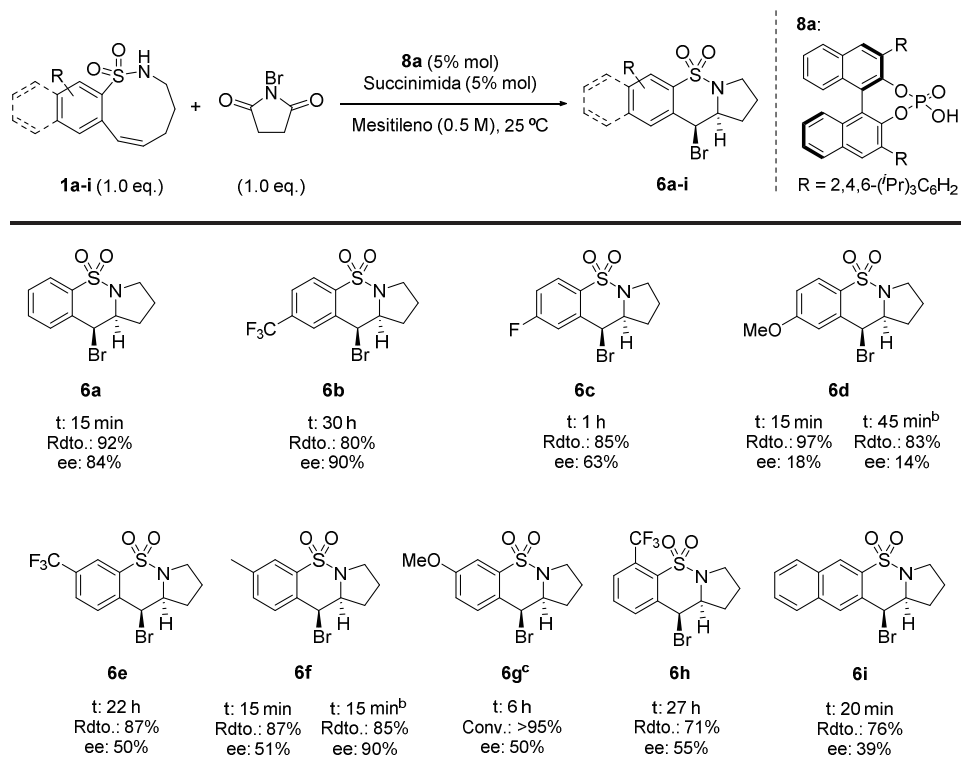
Tabla 3.7. Síntesis de los precursores **1b-i** con sustituyentes en el anillo aromático.⁶⁴

R	Rdto. 9b-i (%)	Rdto. 10b-i (%)	Rdto. 11b-i (%)	Rdto. 12b-i (%)	Rdto. 1b-i (%)
4-CF ₃	85	58	71	25	93
4-F	93	56	82	47	85
4-MeO	95	48	90	52	76
3-CF ₃	99	65	98	8	68
3-Me	99	88 ^a	64 ^a	67 ^a	42
3-MeO	99	82 ^a	74 ^a	8 ^b	62
2-CF ₃	98	88	83	5	61
naftilo	99	84 ^a	86 ^a	12 ^b	77

^a Rendimiento correspondiente a la mezcla de regioisómeros. ^b Rendimiento correspondiente únicamente al regioisómero representado (para más detalles, véase la sección experimental en el Capítulo 7).

Seguidamente, procedimos a evaluar estos macrociclos en la reacción de aminohalogenación, obteniendo los resultados que se muestran en la Tabla 3.8.

⁶⁴ La numeración de las posiciones del anillo en los compuestos **10-12** y **1** no se corresponde en todos los casos con las normas IUPAC, ya que dicha numeración depende de la posición relativa así como del nombre de los sustituyentes en cada caso. No obstante, para mayor claridad, se ha optado por mantener una numeración homogénea en todos los sustratos.

Tabla 3.8. Evaluación de sustratos con diferentes sustituyentes en el anillo aromático.^a

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8a** y un 5% mol de succinimida en mesitileno (0.5 M) a 25 °C; rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna; excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral; la configuración absoluta de los productos fue extrapolada a partir de la estereoquímica observada en el experimento de rayos X para el aducto **6a**. ^b Reacciones llevadas a cabo sin succinimida. ^c Compuesto inestable en la purificación, dando lugar a una mezcla del producto de eliminación y otros compuestos no identificados.

Tal y como se muestra, comprobamos que todos ellos permitían acceder al aducto objetivo con buenos rendimientos y completa regio- y diastereoselectividad. En lo que a la enantioselectividad se refiere, al introducir un sustituyente en posición 4, observamos que la presencia de un grupo fuertemente atractor por inducción como el trifluorometilo daba lugar a un excelente enantiocontrol, alcanzándose un exceso enantiomérico del 90% tras 30 horas de reacción (aducto **6b**). Sin embargo, a medida que disminuía el carácter aceptor del sustituyente, la enantioselectividad se veía perjudicada, llegándose a observar un

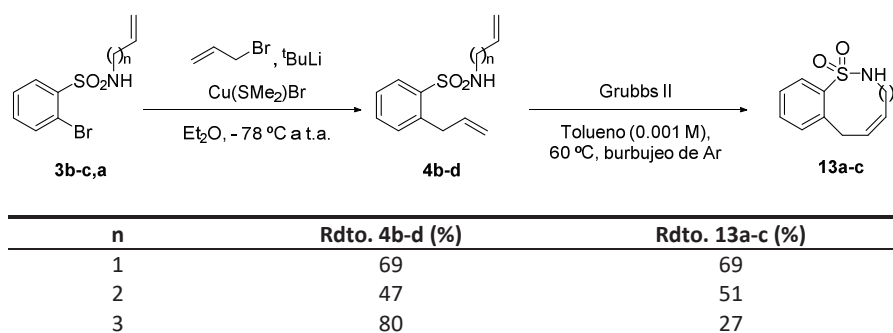
exceso enantiomérico de tan solo el 18% cuando se incorporaba un grupo altamente dador por resonancia como el metoxilo (productos **6b-d**), siendo estas transformaciones más rápidas al aumentar el carácter dador del sustituyente. Por lo tanto, el incremento de la acidez de la sulfonamida, propiciado por el carácter electroattractor del grupo en posición 4, favorecía que el proceso tuviera lugar con mayor enantiocontrol. Al sustituir la posición 3, se obtuvieron en todos los casos valores de excesos enantioméricos en torno al 50%, independientemente del carácter electrónico de los sustituyentes evaluados (productos **6e-g**), observándose igualmente una ralentización del proceso al aumentar el carácter electroattractor de los mismos. Cabe mencionar que el producto **6g**, con un grupo metoxilo, descomponía en la etapa de purificación, dando lugar a una mezcla del producto de eliminación, generándose un compuesto aquiral, y otros productos no identificados. Es por ello que en la Tabla 3.7 se ha indicado la conversión observada en RMN-¹H del crudo de reacción, en el que sólo se detectó la formación del producto deseado. Por otra parte, cuando se introdujo un grupo -CF₃ en posición 2, lo cual *a priori* aumentaría la acidez de la sulfonamida tal y como ocurría en el precursor **1b**, el enantiocontrol también disminuyó (cicloadducto **6h**).⁶⁵ Finalmente, al evaluar el empleo de un sistema aromático extendido como el naftilo, sólo fue posible obtener un 39% de exceso enantiomérico para el aducto objetivo **6i**. En vista de estos resultados, y ante la sospecha de que la succinimida pudiese estar perjudicando a la enantioselectividad por acelerar la reacción racémica de fondo, procedimos a llevar a cabo las reacciones más rápidas en ausencia de la misma. En estas condiciones, no se produjo una mejora en el enantiocontrol observado para el producto **6d**, pero al emplear el precursor con un sustituyente metilo en posición 3 fue posible alcanzar un excelente exceso enantiomérico del 90% para el aducto **6f**, lo cual confirmaba que en este último caso la succinimida estaba contribuyendo en mayor medida a catalizar la reacción de fondo.

A continuación, ampliamos el estudio a la utilización de precursores en los que el alqueno no se encontrase conjugado con el anillo aromático, así como a la evaluación del

⁶⁵ Al llevar a cabo la reacción con el sustrato **1h** se observó la formación de un producto minoritario (rr: 15.6 : 1) cuyos datos experimentales parecían ajustarse a la estructura del correspondiente regioisómero, aunque no fue posible obtener dicho compuesto puro (ver sección experimental en el Capítulo 7).

efecto de la ausencia de este último. Para ello, abordamos la síntesis de los macrociclos **13a-c**, de ocho, nueve y diez eslabones, empleando una ruta similar a la del sustrato modelo **1a**, tal y como se muestra en la Tabla 3.9.

Tabla 3.9. Síntesis de los precursores **13a-c**.



Así, tras preparar el correspondiente aducto **3b** ($n = 1$), mediante la reacción entre el cloruro de 2-bromobencenosulfonilo y alilamina, así como los compuestos **3c** y **3a** ($n = 2$ y $n = 3$, respectivamente), a través de una reacción de sustitución nucleófila con el mesilato apropiado en cada caso, dichos precursores fueron sometidos a una reacción de acoplamiento para introducir la cadena alílica. En esta ocasión, el proceso implicaba la generación *in situ* del organocuprato derivado del correspondiente bromuro de arilo y su consiguiente acoplamiento con bromuro de alilo, condiciones que dieron lugar a la generación de los aductos diolefínicos **4b-d** con rendimientos en el rango del 47% al 80%. Por último, se llevó a cabo la metátesis de cierre de anillo, que proporcionó diastereoselectivamente los correspondientes macrociclos **13a-c** de configuración *Z*. Concretamente, el precursor **4b** dio lugar a la formación del cicloaducto de ocho miembros **13a**⁶⁶ con buen rendimiento, mientras que los macrociclos **13b** y **13c**, de mayor tamaño, tan solo pudieron aislarse con rendimientos del 51% y del 27%, respectivamente, a partir de mezclas complejas de productos.

⁶⁶ Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287.

Cabe destacar en este punto que los aductos **13a** y **13b** presentaban señales anchas para los protones geminales en el espectro de RMN-¹H llevado a cabo en CDCl₃ y a 25 °C, lo cual indicaba que la interconversión a temperatura ambiente entre los dos posibles conformeros enantioméricos era más rápida que en el precursor **1a**. En el caso del macrociclo **13b**, se comprobó que dichas señales anchas se dividían en dos señales con desplazamientos químicos bien diferenciados al realizar el experimento a baja temperatura (Figura 3.5), lo cual indicaba que también en este macrociclo existía cierta rigidez y limitación de movimiento, alcanzándose, no obstante, la temperatura de coalescencia a temperatura ambiente.

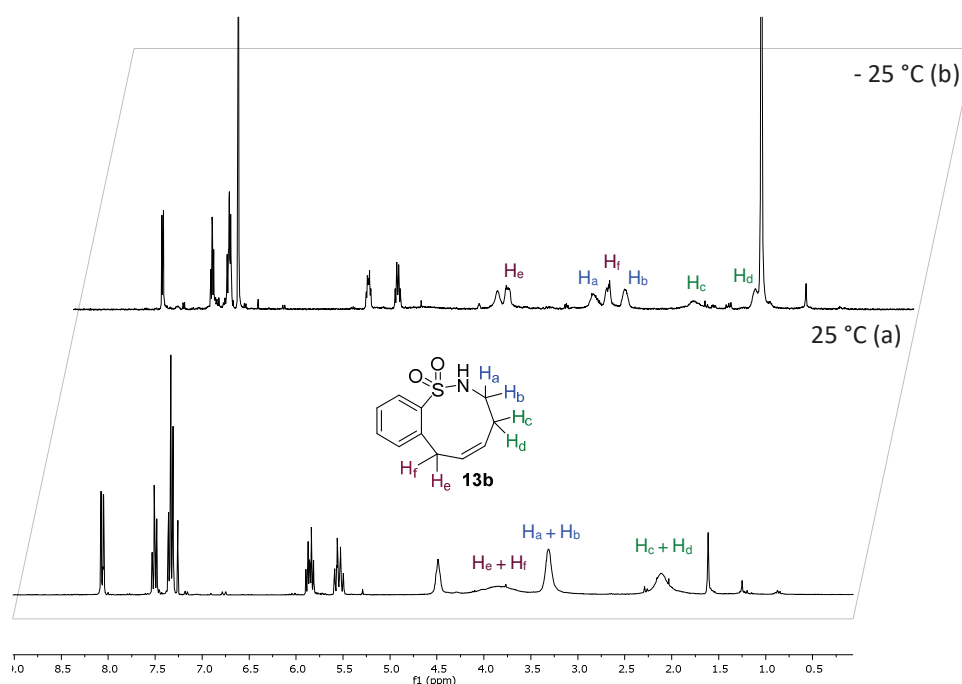
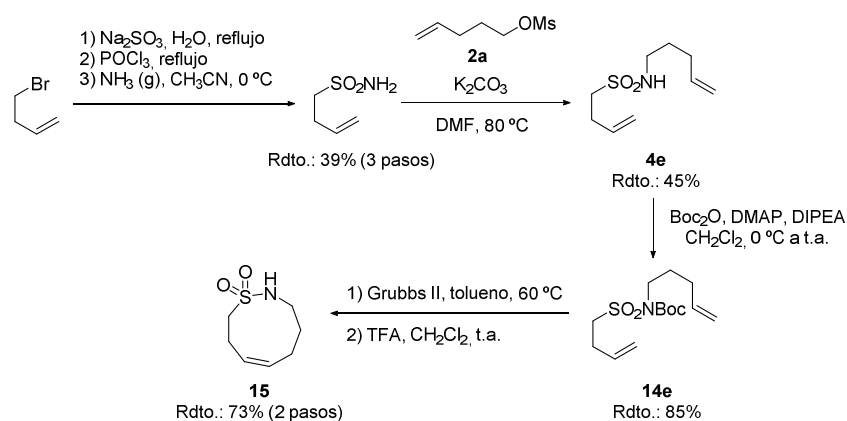


Figura 3.5. Espectros de RMN-¹H del macrociclo **13b** a diferentes temperaturas.

Además, con el fin de evaluar el efecto de la ausencia del anillo aromático en el alcance de la reacción de aminobromación, se preparó también el macrociclo **15** de nueve miembros, siguiendo la ruta sintética que se muestra en el Esquema 3.39. Así, inicialmente, se preparó but-3-en-1-sulfonamida a partir de 4-bromobut-1-eno, proceso que implicó una

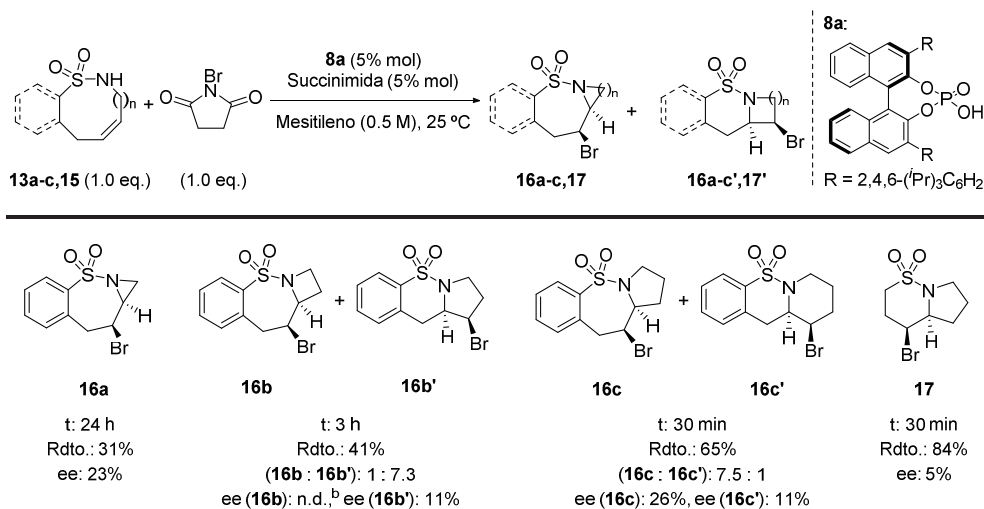
primera transformación del haluro en el correspondiente ácido sulfónico, seguida por la conversión del mismo en el cloruro de sulfonilo, y una última etapa de formación de la sulfonamida empleando amoníaco gaseoso.⁶⁷ A continuación, la introducción de la cadena pentenítica mediante sustitución nucleófila en las condiciones habituales proporcionó el dieno **4e**, el cual, sin embargo, al ser sometido a las condiciones de metátesis proporcionó el aducto **15** con un rendimiento inferior al 20%. Debido a ello, se optó por proteger la sulfonamida con un grupo voluminoso como *tert*-butoxicarbonilo (Boc), con objeto de favorecer la aproximación espacial de ambas cadenas olefínicas en la reacción de metátesis. Así, la reacción entre la sulfonamida y anhídrido *tert*-butoxicarbonílico permitió sintetizar con buen rendimiento el intermedio **14e**, precursor sobre el cual se llevó a cabo la metátesis y la desprotección *in situ* del carbamato, a través del tratamiento del crudo de reacción con ácido trifluoroacético. Dichas transformaciones dieron lugar a la formación del macrociclo objetivo **15** de configuración Z con rendimiento satisfactorio.



Esquema 3.39. Síntesis del precursor sin anillo aromático **15**.

Una vez sintetizados estos precursores, se sometieron a las condiciones de aminohalogenación, obteniéndose los resultados que se reflejan en la Tabla 3.10.

⁶⁷ Bersot, R.; Humphries, P. *Carbazole-containing sulfonamides as cryptochrome modulators* (Reset Therapeutics) WO2013170186, Nov 14, 2013.

Tabla 3.10. Evaluación de sustratos con el alqueno no conjugado.^a

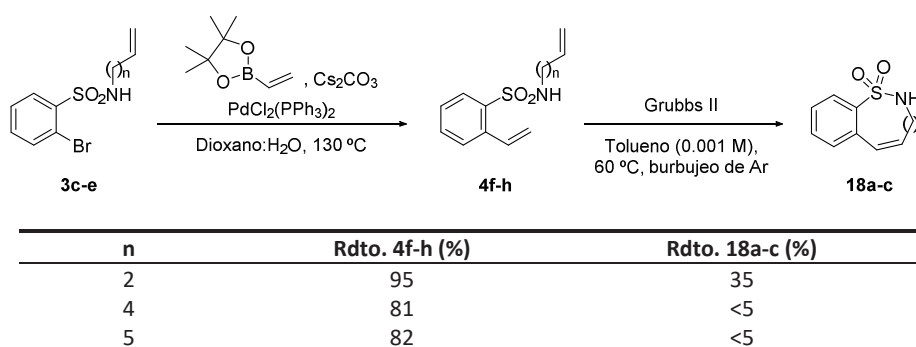
^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8a** y un 5% mol de succinimida en mesitileno (0.5 M) a 25 °C; rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna; excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral; la configuración absoluta de los productos fue extrapolada a partir de la estereoquímica observada en el experimento de rayos X para el aducto **6a**. ^b n.d. = no determinado.

En todos los casos se obtuvieron los correspondientes biciclos, no siendo, sin embargo, los resultados satisfactorios en términos de rendimiento y selectividad. En cuanto al sustrato de ocho miembros **13a**, se alcanzó una conversión del 71% del mismo tras 24 horas de reacción, obteniéndose el aducto **16a**, con fusión de anillos [7,3], con un 31% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 23%. Cabe destacar que la transformación resultó ser totalmente regioselectiva, probablemente debido a la elevada energía implícita en la formación del correspondiente regioisómero con un ciclobutano en su estructura. Por otra parte, se observó la formación de un producto secundario inestable e imposible de aislar, el cual parecía tratarse, una vez más, del correspondiente macrociclo *N*-bromado. En el caso del precursor **13b**, de nueve eslabones, la conversión fue casi completa tras 3 horas de reacción, pero tan solo se pudo optar a una mezcla de dos aductos regioisoméricos con un rendimiento del 41%, siendo el exceso enantiomérico del aducto mayoritario del 11%. También en este caso, gran parte del sustrato dio lugar a la formación del producto secundario análogo a los anteriores. En lo que respecta al empleo del precursor de mayor

tamaño **13c**, éste dio lugar a una mejora en el rendimiento, llegándose a aislar la correspondiente mezcla de regioisómeros con un rendimiento del 65% en tan sólo 30 minutos, observándose, no obstante, la formación de otros productos minoritarios que no fue posible identificar. Asimismo, una vez más, el catalizador quiral no ejerció el esperado enantiocontrol, no superándose un 26% de exceso enantiomérico para el aducto mayoritario. Por último, se observó que la ausencia del anillo aromático en el sustrato **15** no implicaba un descenso en el rendimiento o en la regioselectividad de proceso, en comparación con el sustrato modelo. No obstante, al igual que en los casos anteriores, el proceso transcurrió sin enantiocontrol.

En vista de estos resultados, pudimos concluir que la presencia del doble enlace unido directamente al anillo aromático parecía imprescindible para lograr la enantioselectividad en la transformación, no siendo, en este sentido, el tamaño del macrociclo el único factor a tener en cuenta. Debido a ello, decidimos proseguir la investigación evaluando el efecto que posee modificar el tamaño del macrociclo, manteniendo la olefina adyacente al anillo aromático, en los resultados de la reacción, para lo cual abordamos la preparación de los precursores de ocho, diez y once miembros **18a-c**, siguiendo la ruta sintética empleada previamente para la síntesis del sustrato modelo **1a** (Tabla 3.11).

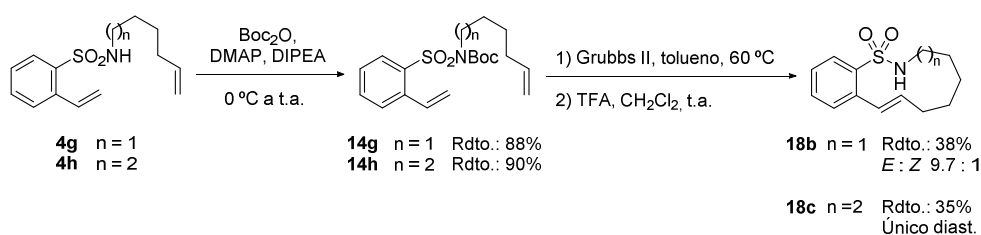
Tabla 3.11. Síntesis de los precursores **18a-c**.



Así, tras preparar las alquensulfonamidas **3c-e** a partir de 2-bromobencenosulfonamida y los correspondientes mesilatos, la introducción de la cadena vinílica mediante el

acoplamiento de Suzuki permitió obtener satisfactoriamente los dienos **4f-h**, que fueron sometidos a las condiciones de metátesis. En esta ocasión, las transformaciones proporcionaron mezclas complejas de productos, derivados probablemente de diferentes reacciones de metátesis cruzada, y tan solo en el caso del precursor **4f** fue posible aislar el correspondiente cicloaducto de ocho miembros **18a** con un rendimiento del 35%, obteniéndose el alqueno de configuración *Z* con total diastereoselectividad. El análisis del espectro de RMN-¹H de este macrociclo permitió apreciar que, al igual que los precursores **1a-i**, poseía grupos metilénicos con protones geminales magnéticamente no equivalentes, lo cual indicaba que también existía como mezcla de dos conformeros enantioméricos cuya interconversión era lenta a temperatura ambiente.

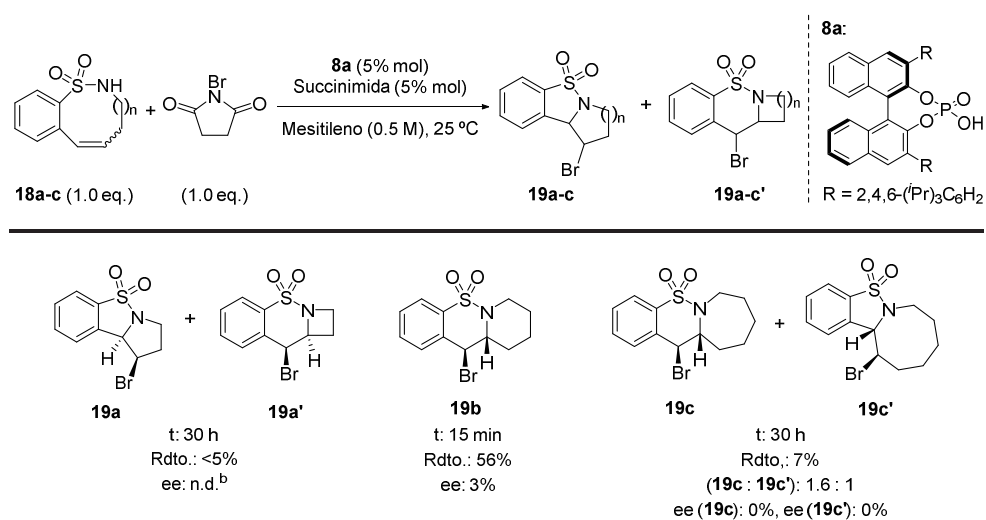
Con el fin de sintetizar los aductos **18b** y **18c**, se protegió la sulfonamida con el grupo *tert*-butoxicarbonilo, obteniéndose los intermedios **14g** y **14h** con excelentes rendimientos (Esquema 3.40). Afortunadamente, al someter dichos dienos a las condiciones de metátesis y desprotección, se obtuvieron los productos deseados con rendimientos del 38% y del 35% en dos pasos. En lo que a la estereoselectividad del proceso se refiere, cabe destacar que en ambos casos se obtuvo el producto de configuración *E* de forma mayoritaria, debido a que la mayor flexibilidad conformacional de estos macrociclos les permitiría formar el alqueno termodinámicamente más estable. Por otro lado, cabe mencionar que en los espectros de RMN-¹H de estos sustratos no se observaron señales diastereotópicas para los protones geminales presentes en los mismos, lo cual nos permitió concluir que su menor rigidez permitía una interconversión conformacional más rápida.



Esquema 3.40. Síntesis de los macrociclos **18b** y **18c**.

Una vez sintetizados los precursores **18a-c**, procedimos a evaluar la reacción de aminohalogenación transanular de los mismos en las condiciones óptimas encontradas para el macrociclo **1a**, las cuales dieron lugar a los resultados que se muestran en la Tabla 3.12.

Tabla 3.12. Evaluación de sustratos con diferente tamaño de anillo.^a



^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8a** y un 5% mol de succinimida en mesitileno (0.5 M) a 25 °C; rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna; excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral; la configuración absoluta de los productos fue extrapolada a partir de la estereoquímica observada en el experimento de rayos X para el aducto **6a**. ^b n.d. = no determinado.

Así, al emplear un ciclo más pequeño que el modelo, el sustrato **18a**, no se observó formación alguna de los productos de aminobromación, evolucionando el 55% del material de partida a un producto secundario muy inestable que resultó imposible de aislar. En vista de sus señales en RMN-¹H, y teniendo en cuenta los precedentes bibliográficos,²⁴⁻²⁶ dedujimos que dicho compuesto podría tratarse del correspondiente macrociclo *N*-bromado. Por otro lado, el aumento del tamaño del anillo (sustratos **18b** y **18c**), condujo a un descenso en el rendimiento de la reacción transanular. Concretamente, el producto **19b** se obtuvo con un 56% de rendimiento, a pesar de que tuviera lugar la conversión completa del precursor en 15 minutos, mientras que en el caso del sustrato **18c** se observó una conversión muy baja, recuperándose un 75% del material de partida inalterado. Esta

escasa reactividad podría atribuirse a que el mayor tamaño y flexibilidad del macrociclo desfavorecerían la aproximación de los centros reactivos, ya que éstos se encontrarían más alejados en la conformación menos energética del anillo. En cualquier caso, con ambos precursores se aislaron los productos de aminohalogenación en forma racémica. Por otra parte, la reacción resultó ser completamente diastereoespecífica, observándose que los productos derivados de las olefinas de configuración *E* presentaban los protones de los centros estereogénicos en disposición *trans*, de acuerdo con que la adición del halógeno y el nitrógeno nucleofílico ocurriese en *anti*. Esto pudo confirmarse gracias a la observación de valores de 10.5 Hz y 10.1 Hz para las constantes de acoplamiento entre dichos protones en los espectros de RMN-¹H de **19b** y **19c**, respectivamente.⁶⁸

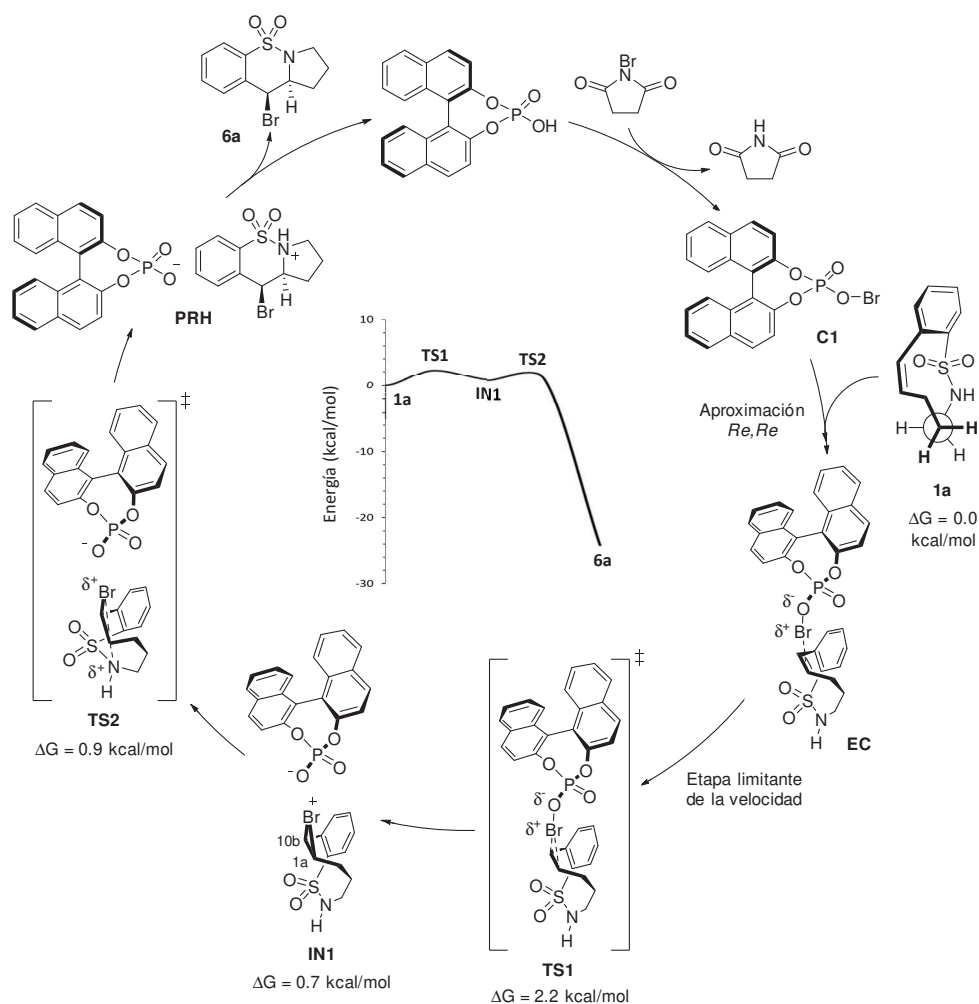
En general, todos los resultados obtenidos ponen de manifiesto el estrecho rango de características del precursor macrocíclico en el cual la reacción objetivo transcurre con éxito. En este sentido, tan solo ha sido posible optar a excesos enantioméricos satisfactorios al emplear anillos de nueve miembros conformacionalmente rígidos. Es por ello que, con el objeto final de ampliar el alcance de la metodología, y para entender el curso de la transformación, decidimos llevar a cabo estudios mecanísticos. Esto nos permitiría comprender mejor qué factores favorecen y desfavorecen el control estérico ejercido por el catalizador, así como interpretar los parámetros que influyen en el rendimiento y en la regioselectividad del proceso.

3.5. Aspectos mecanísticos

Con el fin de estudiar el mecanismo de la reacción de aminohalogenación transanular, se están llevando a cabo cálculos DFT en colaboración con el grupo de investigación del Profesor P. Merino de la Universidad de Zaragoza. En primer lugar, cabe mencionar que los cálculos proponen que no existe la activación observada habitualmente en otras reacciones de aminohalogenación intramolecular descritas en la bibliografía,⁴²⁻⁴³ en las que el ácido fosfórico se coordina simultáneamente mediante enlaces de hidrógeno con uno de los grupos carbonilo de la NBS y con el grupo NH nucleofílico, mientras tiene lugar la formación del ion bromonio. En este caso, la ausencia de dicho modo de activación se debería a que

⁶⁸ Karplus, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2870.

la olefina y el grupo NH de la sulfonamida no se encontrarían lo suficientemente próximos en el espacio como para establecer dichas interacciones simultáneas con el catalizador y el agente halogenante. Más concretamente, los estudios preliminares, en ausencia de succinimida como aditivo y empleando el ácido fosfórico derivado de (*R*)-BINOL como catalizador modelo, apuntan al ciclo catalítico que se refleja en el Esquema 3.41. Tal y como se observa, la reacción comenzaría por la formación de una fuente bromante quiral gracias a la transferencia de halógeno por parte de la *N*-bromosuccinimida al ácido fosfórico, que proporcionaría el correspondiente derivado *O*-bromado **C1** generándose una molécula de succinimida. Este agente halogenante interaccionaría con la olefina teniendo lugar la aproximación por la cara *Re,Re* de la misma (**EC**), lo cual derivaría en la generación del ion bromonio de configuración (1*aR*,10*bS*) (**IN1**) a través del estado de transición **TS1**, quedando establecido un par iónico entre dicho halonio y el anión fosfato quiral. El sucesivo ataque nucleofílico del nitrógeno en *anti*, que daría lugar a la formación del producto protonado **PRH**, ocurriría a través del estado de transición **TS2**, el cual se encontraría favorecido por la proximidad espacial del átomo de nitrógeno y el carbono del ion bromonio sobre el que tiene lugar la reacción. Finalmente, una última etapa de transferencia de protón entre el intermedio catiónico y el anión fosfato conduciría a la formación del producto **6a**, de configuración (*S,S*), y a la regeneración del catalizador quiral. Cabe destacar que, tal y como se puede inferir de los valores energéticos indicados, la formación del estado de transición **TS1** que daría lugar al bromonio sería la etapa que requeriría de la superación de una mayor barrera energética (etapa limitante), al contrario que la generación del subsiguiente estado de transición **TS2**, que ocurriría sin apenas coste energético. Por otra parte, en lo que al papel de la succinimida se refiere, ésta podría facilitar el último paso de transferencia de protón para recuperar el catalizador, aunque se ha de considerar que, tal y como se ha comentado previamente, su presencia también podría resultar perjudicial al ser capaz de catalizar la reacción racémica de fondo.



Esquema 3.41. Ciclo catalítico propuesto para la aminohalogenación del sustrato modelo **1a**.

Por otra parte, se ha de tener en cuenta que, *a priori*, cada uno de los conformémeros enantioméricos del sustrato, debido al impedimento estérico ejercido por el propio macrociclo, tan solo permitiría la aproximación de la fuente halogenante quiral por una de las caras de la olefina. Así, ambos conformémeros proporcionarían dos bromonios de configuración opuesta, los cuales conducirían a los correspondientes productos **6a** y *ent*-**6a**. Debido a ello, para optar a excesos enantioméricos elevados con buen rendimiento, habría

de estar ocurriendo una interconversión entre los mismos en el medio de reacción. En este sentido, se está estudiando la posibilidad de que exista de algún factor que disminuya la barrera energética de dicha interconversión y permita que se establezca un equilibrio, abriendo la posibilidad de llevar a cabo una resolución cinética dinámica (DKR). En este aspecto, se ha de valorar la posibilidad de que alguno de los componentes de la reacción establezca con el sustrato interacciones que faciliten dichos cambios en su conformación. Asimismo, la realización de los cálculos considerando el catalizador **8a** empleado experimentalmente se encuentra actualmente en proceso, lo cual permitirá desarrollar el modelo que se ajuste con mayor exactitud al sistema real.

En lo que respecta a los macrociclos con mayor flexibilidad conformacional (**13c**, **15**, **18b-c**), la inducción asimétrica vendría ejercida únicamente por el catalizador, no existiendo un segundo elemento inductor que favoreciese la formación de uno u otro bromonio intermedio. En este sentido, si el catalizador no es capaz de establecer una diferencia energética lo suficientemente grande entre los estados de transición que llevan a ambos iones bromonio enantioméricos, estos se formarán en proporción similar, de modo que su evolución rápida hacia la formación de los productos conducirá a la obtención de mezclas de enantiómeros con bajo exceso enantiomérico. Por otra parte, aquellos sustratos en los cuales la interconversión entre los enantiómeros del precursor es más rápida a temperatura ambiente (**13a-b**) en comparación con el macrociclo **1a**, se encontrarían en una situación intermedia, siendo mucho más débil el efecto inductor de quiralidad ejercido por el sustrato y tomando mayor importancia la inducción promovida por el catalizador, la cual resultaría más o menos eficiente en función de la estructura del precursor.

4. CONCLUSIONES

Considerando los resultados presentados a lo largo de este capítulo, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

- Se han diseñado metodologías sintéticas válidas para la preparación de 1,1-dióxidos de hidrotiazocina, -tiazonina, -tiazecina, y -azacicoundecina, tratándose casi en su totalidad de compuestos no descritos previamente en la bibliografía. Las estrategias desarrolladas permiten modular la estructura de los anillos modificando la distancia entre la olefina y la sulfonamida, así como introducir sustituyentes de diferente naturaleza en aquellos precursores que poseen un anillo aromático fusionado.
- La catálisis mediante ácidos de Brønsted y, concretamente, el ácido fosfórico quiral (*R*)-TRIP derivado de BINOL (**8a**), en combinación con NBS como fuente halogenante, ha demostrado su eficiencia en la reacción de aminobromación transanular de macrociclos olefínicos de tamaño medio, transformación que ha permitido acceder a una variedad de esqueletos policíclicos. Concretamente, la metodología desarrollada ha proporcionado acceso a 5,5-dióxidos de 10-bromo-2,3,10,10a-tetrahidro-1*H*-benzo[*e*]pirrolo[1,2-*b*][1,2]tiazina diferentemente sustituidos con excelente regio- y diastereoselectividad, observándose, sin embargo, diferente grado de enantiocontrol. En este sentido, se ha encontrado que el uso de succinimida como aditivo resulta eficaz, en algunos casos, para optar a una mayor enantioselectividad.
- La reacción de aminohalogenación transanular ha resultado ser considerablemente sensible a la estructura del macrociclo, así como a la naturaleza de los sustituyentes presentes en el mismo, obteniéndose valores de excesos enantioméricos muy variables incluso para precursores relativamente similares en ambos aspectos.
- El estudio mecanístico mediante cálculos DFT indica que la etapa limitante de la reacción es la generación del ion bromonio, por lo que se habrán de centrar los esfuerzos en lograr que dicha etapa transcurra de manera enantioselectiva de cara a obtener los cicloaductos deseados con excesos enantioméricos satisfactorios.

- Se ha de continuar con los estudios mecanísticos para alcanzar una mayor comprensión del curso de la transformación, y poder así llevar a cabo una búsqueda racionalizada de condiciones que permitan generalizar la aplicabilidad de la metodología. En este sentido, se ha de tratar de ampliar su alcance para poder acceder a una mayor variedad de estructuras policíclicas de manera regio-, diastereo- y enantioselectiva.

Capítulo 4

4

Desimetrización enantioselectiva pseudotransanular de epóxidos

1. INTRODUCCIÓN: DESIMETRIZACIÓN DE EPÓXIDOS *MESO*

- 1.1. Reacciones de β -eliminación
- 1.2. Reacciones de α -metalación
- 1.3. Apertura nucleofílica
 - 1.3.1. Hidruros y nucleófilos carbonados
 - 1.3.2. Nucleófilos heteroatómicos

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 3.1. Viabilidad de la reacción
- 3.2. Optimización de condiciones
- 3.3. Alcance y limitaciones
- 3.4. Aspectos mecanísticos

4. CONCLUSIONES

1. INTRODUCCIÓN: DESIMETRIZACIÓN DE EPÓXIDOS MESO

La desimetrización constituye una metodología eficaz para generar moléculas complejas enantioméricamente enriquecidas a partir de precursores aquirales.¹ Por definición, estas reacciones implican la transformación de una molécula proquiral, que posee un plano de simetría, en un compuesto quiral como resultado de la pérdida de este elemento de simetría (Figura 4.1). Así, empleando los reactivos o catalizadores apropiados, es posible establecer uno o más estereocentros de manera enantioselectiva, razón por la cual se trata de una herramienta de gran utilidad para la síntesis de productos naturales enantiopuros.²

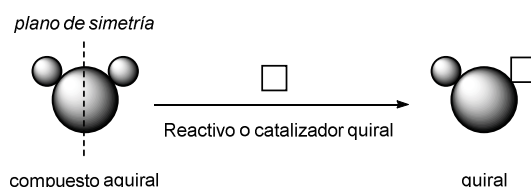


Figura 4.1. Generación de un compuesto quiral mediante un proceso de desimetrización enantioselectiva.

Dentro de la amplia variedad de sustratos sobre los cuales se han llevado a cabo reacciones de desimetrización,¹ los epóxidos resultan de gran interés, ya que se trata de compuestos fácilmente accesibles y de elevada reactividad. En este sentido, la tensión anular inherente a los mismos (~27 kcal/mol) los hace susceptibles de sufrir procesos que implican la apertura del anillo, con la consiguiente generación de aductos que poseen centros estereogénicos en su estructura. Dada su estrecha relación con los objetivos del presente trabajo de investigación, este apartado se centrará en la desimetrización de esta clase de precursores (Esquema 4.1).

¹ Revisiones seleccionadas: (a) Borissov, A.; Davies, T. Q.; Ellis, S. R.; Fleming, T. A.; Richardson, M. S. W.; Dixon, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474. (b) Petersen, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 6523. (c) Manna, M. S.; Mukherjee, S. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 18. (d) Canesi, S.; Maertens, G.; Ménard, M.-A. *Synthesis* **2014**, 1573. (e) Quintavalla, A.; Cerisoli, L.; Montroni, E. *Curr. Organocatal.* **2014**, *1*, 107. (f) Diaz-de-Villegas, M. D.; Galvez, J. A.; Badorrey, R.; Lopez-Ram-de-Viu, M. P. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13920. (g) Muller, C. E.; Schreiner, P. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6012. (h) Willis, M. C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1765.

² Wang, M.; Feng, M.; Tang, B.; Jiang, X. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 7147.



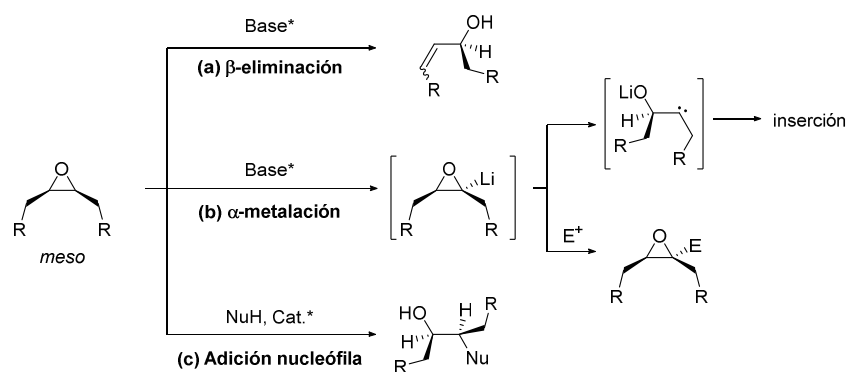
Esquema 4.1. Desimetrización de epóxidos *meso*.

En las reacciones de desimetrización de epóxidos *meso*, el agente quiral externo diferencia entre los dos carbonos enantiotópicos del oxirano, dirigiendo así la correspondiente transformación hacia la obtención de un único enantiómero del producto deseado.³ Este objetivo se puede alcanzar mediante las estrategias representadas en el Esquema 4.2, en el cual se han incluido las aproximaciones más habituales,⁴ que consisten en: (a) el empleo de una base quiral para promover la eliminación de uno de los átomos de hidrógeno en posición β con respecto al epóxido, implicando la apertura del mismo; (b) procesos de α -metalación, inducidos por la desprotonación en posición α , donde el intermedio organolítico formado puede sufrir una apertura de anillo que da lugar a la generación de un carbeno, con su posterior reactividad,⁵ o bien puede ser atrapado por un electrófilo; y (c) reacciones de adición nucleófila promovidas por un catalizador quiral, las cuales permiten acceder a una gran variedad de alcoholes 1,2-funcionalizados.

³ Revisiones seleccionadas: (a) Meninno, S.; Lattanzi, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3632. (b) Wang, P. A. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 1677. (c) Matsunaga, S. *Comprehensive Chirality* **2012**, *5*, 534. (d) Schneider, C. *Synthesis* **2006**, *23*, 3919. (e) Nielsen, L. P. C.; Jacobsen, E. N.; *Catalytic Asymmetric Epoxide Ring-opening Chemistry*. En *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley: Alemania, 2006, pp 229-269. (f) Hodgson, D. M.; Gibbs, A. R.; Lee, G. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 14361.

⁴ Como ejemplos de otras estrategias de desimetrización menos comunes, véanse, mediante copolimerización: (a) Li, J.; Ren, B.-H.; Chen, S.-Y.; He, G.-H.; Liu, Y.; Ren, W.-M. Zhou, H.; Lu, X.-B. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1915. (b) Yue, T.-J.; Ren, W.-M.; Chen, L.; Gu, G.-G.; Liu, Y.; Lu, X.-B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12670. (c) Liu, Y.; Ren, W.-M.; He, K.-K.; Zhang, W.-Z.; Li, W.-B.; Wang, M.; Lu, X.-B. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8959. Procesos radicalarios: (d) Gansäuer, A.; Bluhm, H.; Rinker, B.; Narayan, S.; Schick, M.; Lauterbach, T.; Pierobon, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 531 (e) Gansäuer, A.; Lauterbach, T.; Bluhm, H.; Noltemeyer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2909.

⁵ Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2, 704.



Esquema 4.2. Desimetrización de epóxidos *meso* mediante reacciones de β-eliminación, α-metalación y adición nucleófila.

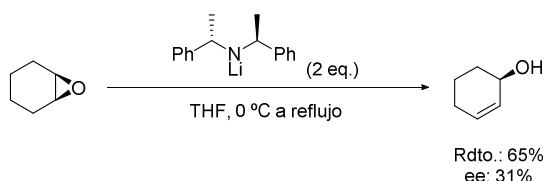
A continuación, se describirán algunos de los ejemplos más relevantes de desimetrización de epóxidos clasificados en función del tipo de reacción implicado en cada caso, los cuales ilustrarán la versatilidad de este tipo de procesos para la síntesis de compuestos oxigenados con diferente funcionalización.

1.1. Reacciones de β-eliminación

Las bases tales como los amiduros de litio voluminosos o los derivados de los alcaloides de cincona son capaces de desprotonar la posición β con respecto al oxirano para generar alcoholes alílicos. Estas transformaciones, aplicadas a la desimetrización de epóxidos *meso*, han permitido acceder a alcoholes cíclicos y acíclicos enantioenriquecidos, habiéndose empleado cantidades estequiométricas o catalíticas de las correspondientes bases quirales para optar a dicha enantioselectividad. El trabajo pionero en este campo fue publicado en 1980 por Whitesell y colaboradores, quienes llevaron a cabo la desprotonación enantioselectiva del óxido de ciclohexeno con bis((*S*)-1-feniletil)amiduro de litio, obteniendo 2-ciclohexenol con un modesto exceso enantiomérico del 31% (Esquema 4.3).⁶ En los años siguientes, fueron varios los grupos de investigación que desarrollaron ejemplos

⁶ Whitesell, J. K.; Felman, S. W. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 755.

similares empleando bases quirales de la misma naturaleza, utilizándose en todos los casos cantidades superestequiométricas de dichos reactivos.^{3e,7}



Esquema 4.3. Ejemplo pionero de β -eliminación promovida por un amiduro de litio quiral en cantidad superestequiométrica.

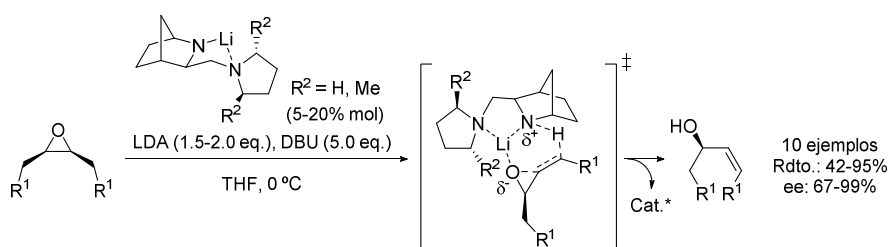
Sin embargo, llevar a cabo la versión catalítica supuso un mayor reto, ya que era necesario encontrar una combinación de una base fuerte quiral, que se añadiese en cantidad subestequiométrica, y una base aquiral, empleada en cantidad estequiométrica, que fuera lo suficientemente fuerte como para regenerar la primera pero sin competir por la desprotonación del precursor. Tras los primeros ejemplos en este campo,⁸ los resultados y el alcance de la metodología fueron notablemente mejorados por Andersson y colaboradores, quienes encontraron que los aductos derivados de *aza*-norbornano que se ilustran en el Esquema 4.4 proporcionaban resultados satisfactorios en lo que al rendimiento y a la enantioselectividad se refiere, permitiendo realizar la transformación sobre una variedad de precursores cíclicos sustituidos, de seis, siete u ocho miembros.⁹ Estos autores observaron que la adición de DBU mejoraba los excesos enantioméricos, efecto que asociaron a que dicha base era capaz de promover la ruptura de los agregados formados por el catalizador, haciendo que la especie activa fuera monomérica y ejerciera un mayor enantiocontrol. En cuanto al mecanismo del proceso, se propuso que la reacción transcurría a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, en el que el átomo de litio se coordinaba con el par de electrones del oxígeno facilitando la eliminación *sin* de

⁷ Revisiones seleccionadas: (a) Magnus, A.; Bertilsson, S. K.; Andersson, P. G. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 223. (b) O'Brien, P. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1439.

⁸ (a) Asami, M.; Suga, T.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6425. (b) Asami, M.; Ishizaki, T.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 793.

⁹ (a) Bertilsson, S. K.; Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1567. (b) Södergren, M. J.; Bertilsson, S. K.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6610. (c) Södergren, M. J.; Andersson, P. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10760.

uno de los hidrógenos en posición β . Finalmente, cabe destacar que esta metodología fue aplicada con éxito a la síntesis de una familia de compuestos tetrahidroxilados enantioenriquecidos,¹⁰ esqueletos de elevado interés por su presencia en compuestos bioactivos.¹¹



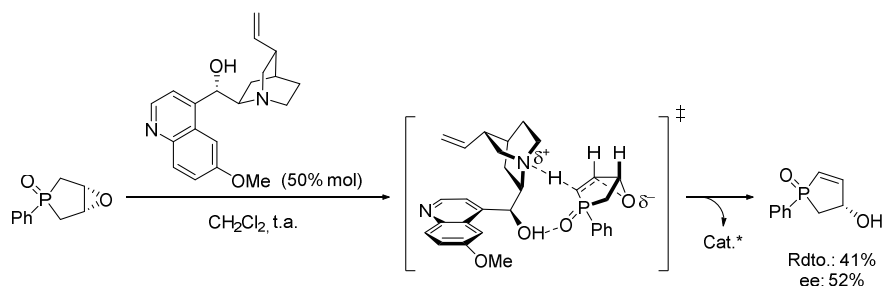
Esquema 4.4. Proceso catalítico de β -eliminación promovido por un amiduro de litio quiral.

Además de las amiduros de litio, también se han empleado organocatalizadores derivados de alcaloides de cincona para promover la β -eliminación de epóxidos, aunque esta aproximación ha sido notablemente menos estudiada. En este campo, cabe destacar el primer ejemplo llevado a cabo por Pietrusiewicz y colaboradores, en el que utilizaron quinidina como catalizador bifuncional para desencadenar la formación del alcohol alílico derivado del *meso*-epóxido de fosfoleno que se muestra en el Esquema 4.5.¹² Dicho producto, que posee además un centro estereogénico en el átomo de fósforo, se obtuvo con un exceso enantiomérico del 52% siendo necesario utilizar, no obstante, una carga catalítica elevada para optar a rendimientos aceptables. En lo que al mecanismo se refiere, los autores sugirieron que la quinidina desprotonaba preferentemente el átomo de hidrógeno en disposición *anti* al oxígeno del epóxido, siendo crucial la interacción del grupo hidroxilo del catalizador con el oxígeno del grupo fosforilo para dirigir dicha desprotonación selectiva.

¹⁰ Liu, D.; Kozmin, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4757.

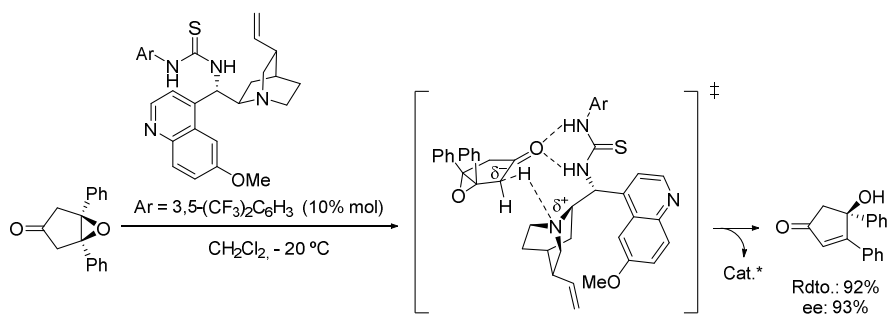
¹¹ (a) River-Cruz, J. F.; García-Aguirre, G.; Cerda-García-Rojas, C. M.; Mata, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5337. (b) Zhao, N.; Berova, N.; Nakanishi, K.; Rohmer, M.; Mougnot, P.; Jurgens, U. J. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 2777.

¹² Pietrusiewicz, K. M.; Koprowski, M.; Pakulski, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1017.



Esquema 4.5. β -Eliminación catalítica de un epóxido de fosfoleno promovida por quinidina.

Empleando tioureas derivadas de alcaloides de cincona, Jørgensen y colaboradores desarrollaron años más tarde una reacción de β -eliminación de *meso*-epoxiciclopentanonas sustituidas que dio lugar a la formación enantioselectiva de 4-hidroxiciclopent-2-enonas (Esquema 4.6).¹³ En este caso, la presencia de la tiourea en la estructura de los catalizadores permitía establecer una coordinación con el grupo carbonilo del sustrato, aumentando la acidez de los protones en posición α , y facilitando así la desprotonación selectiva en *anti* al epóxido promovida por el nitrógeno de la quinclidina. Finalmente, cabe mencionar que los autores propusieron que la transformación tenía lugar mediante un mecanismo de tipo E1cb,¹⁴ debido a que un proceso de tipo E2 daría lugar a interacciones desfavorables entre los orbitales implicados.



Esquema 4.6. β -Eliminación catalítica enantioselectiva promovida por un derivado de cincona.

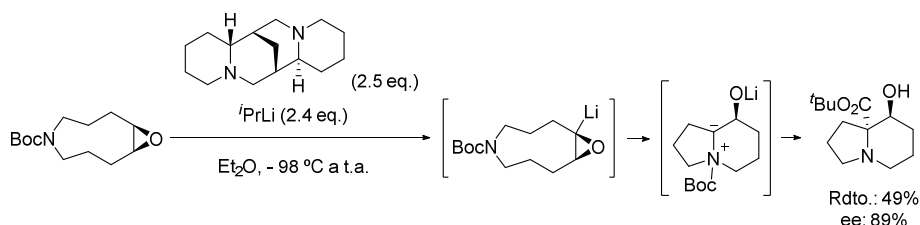
¹³ Dickmeiss, G.; De Sio, V.; Udmark, J.; Poulsen, T. B.; Marcos, V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6650.

¹⁴ McLennan, D. J. *Q. Rev. Chem. Soc.* **1967**, *21*, 490.

1.2. Reacciones de α -metalación

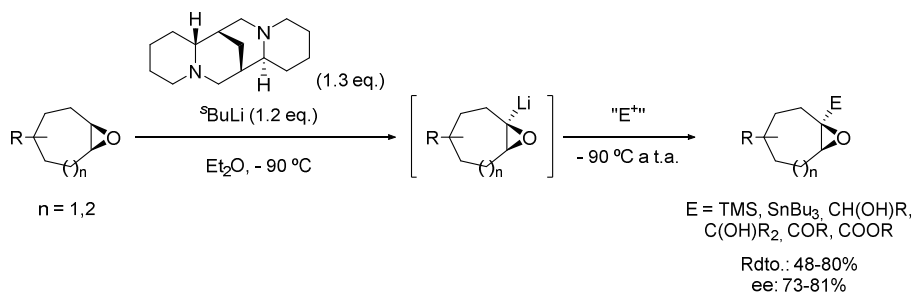
A pesar de que las reacciones de β -eliminación hayan sido ampliamente estudiadas, es habitual que el hidrógeno más ácido de los epóxidos sea aquél que se encuentra en posición α , gracias al efecto inductivo atractor ejercido por el átomo de oxígeno. De hecho, el tratamiento de los oxiranos con compuestos organolíticos proporciona, por lo general, epóxidos α litiados, los cuales, tal y como se ha comentado previamente, pueden dar lugar a reactividad de carbenos, o bien pueden ser atrapados por un electrófilo. En lo que respecta al primer tipo de procesos, destacan las investigaciones llevadas a cabo por Hodgson y colaboradores, quienes, tal y como se comentó en el Capítulo 1 (ver Esquema 1.21), estudiaron la reacción de α -desprotonación enantioselectiva de epóxidos *meso* presentes en ciclos de tamaño medio, que implicaba la formación del correspondiente carbeno y la subsiguiente inserción C-H transanular del mismo.¹⁵ Concretamente, el empleo de isopropillitio en presencia de (-)-esparteína como ligando quiral, ambos en cantidades superestequiométricas, permitió acceder a una serie de alcoholes bicíclicos conteniendo anillos de cinco y seis miembros con buenos rendimientos y elevados excesos enantioméricos. Asimismo, se ha destacar que la reacción se llevó a cabo sobre un oxirano derivado de un heterociclo nitrogenado, el cual dio lugar a la formación de un esqueleto indolizídínico tras la ciclación transanular (Esquema 4.7). Para esta transformación, los autores propusieron un mecanismo que implicaba la generación de un iluro de amonio mediante la reacción del átomo de nitrógeno con el epóxido α -litiado, ocurriendo a continuación una migración 1,2 del sustituyente exocíclico del nitrógeno para dar lugar, finalmente, con rendimiento moderado y elevado enantiocontrol, al alcohol bicíclico β -sustituido.

¹⁵ (a) Hodgson, D. M.; Cameron, I. D.; Christlieb, M.; Green, R.; Lee, G. P.; Robinson, L. A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **2001**, 2161. (b) Hodgson, D. M.; Lee, G. P.; Marriott, R. E.; Thompson, A. J.; Wisedale, R.; Witherington, J. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1998**, 2151.



Esquema 4.7. α -Desprotonación enantioselectiva seguida por una ciclación transanular.

Empleando precursores carbocíclicos similares, los mismos autores llevaron a cabo una reacción intermolecular entre los epóxidos α -litiados y electrófilos externos, siendo añadidos estos últimos a baja temperatura para evitar la inserción transanular, desarrollando así la segunda metodología anteriormente mencionada (Esquema 4.8).¹⁶ Esta estrategia resultó efectiva con el empleo de una gran variedad de electrófilos de distinta naturaleza, incluyendo cloruros de trimetilsililo o tributilestaño, así como compuestos carbonílicos tales como aldehídos, cetonas, amidas o cloruros de acilo, constituyendo una alternativa eficaz a la epoxidación asimétrica para la obtención de oxiranos enantioméricamente enriquecidos.



Esquema 4.8. α -Desprotonación enantioselectiva y posterior captura por un electrófilo externo.

Por último, cabe mencionar que los mismos autores ampliaron el alcance de la estrategia de α -metalación al emplear epóxidos derivados de alquenos cíclicos con un átomo de nitrógeno u oxígeno en posición β , los cuales daban lugar a procesos de doble apertura de

¹⁶ (a) Hodgson, D. M.; Buxton, T. J.; Cameron, I. D.; Gras, E.; Kirton, E. H. M. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4293. (b) Hodgson, D. M.; Gras, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2376.

anillo para proporcionar dioles o aminoalcoholes olefínicos en los que, además, se incorporaba un resto alquílico proveniente del correspondiente compuesto organometálico.¹⁷

1.3. Apertura nucleofílica

A pesar de la existencia de diversos procesos de desprotonación enantioselectiva, la apertura de anillo promovida por un nucleófilo se trata de la aproximación más empleada para la desimetrización de epóxidos *meso*, tal y como se refleja en los numerosos ejemplos que se encuentran en la bibliografía.³ Estas reacciones, que proporcionan por lo general productos quirales con dos centros estereogénicos contiguos en su estructura, transcurren habitualmente a través de un mecanismo de tipo S_N2, dando lugar a la formación de los aductos de configuración *anti*. En estos casos, el papel del agente quiral consiste en dirigir el ataque del nucleófilo hacia uno de los dos átomos de carbono enantiotópicos del epóxido simétrico, para generar así el correspondiente alcohol enantioenriquecido. En lo que respecta a los nucleófilos empleados, éstos han sido muy diversos, habiéndose utilizado desde nucleófilos simples como hidruros hasta nucleófilos carbonados o heteroatómicos más complejos. En esta sección se presentarán los ejemplos más relevantes de este tipo de transformaciones clasificados en función de la naturaleza de dicho nucleófilo.

1.3.1. Hidruros y nucleófilos carbonados

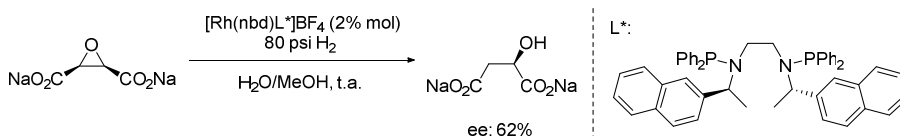
Comenzando con el nucleófilo más simple, es decir, con el hidruro, se ha de destacar que existe un único ejemplo consistente en la hidrogenólisis asimétrica de *cis*-epoxisuccinato de disodio, reacción que da acceso al correspondiente alcohol secundario enantiopuro. Tanto el grupo de investigación de Chan¹⁸ como el de Bakos¹⁹ llevaron a cabo dicha transformación empleando catalizadores quirales de rodio, siendo los primeros autores los que obtuvieron mejores resultados. Concretamente, el empleo de la diamina que se muestra en el Esquema 4.9 como elemento inductor de quiralidad les

¹⁷ Hodgson, D. M.; Maxwell, C. R.; Miles, T. J.; Paruch, E.; Stent, M. A. H.; Matthews, I. R.; Wilson, F. X.; Witherington, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4313.

¹⁸ Chan, A. S. C.; Coleman, J. P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 535.

¹⁹ Bakos, J.; Orosz, Á; Cserépi, S.; Tóth, I.; Sinou, D. *J. Mol. Catal. A* **1997**, *116*, 85.

permitió optar al producto objetivo con un exceso enantiomérico del 62%. Cabe mencionar que los estudios de marcaje isotópico con deuterio indicaron que la reacción procedía a través de la ruptura directa del enlace C-O, y no mediante la isomerización del epóxido a la correspondiente cetona seguida por la hidrogenación de la misma o del enol.

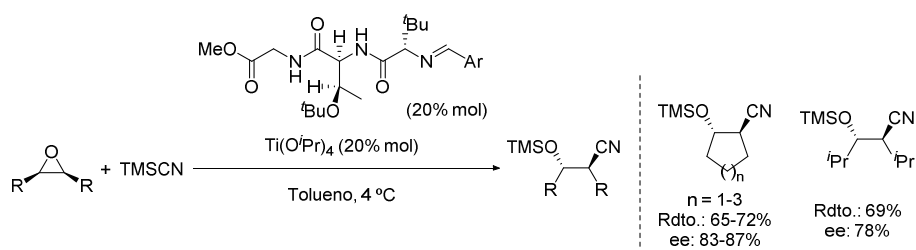


Esquema 4.9. Hidrogenólisis asimétrica de epóxidos *meso*.

En cuanto a la apertura asimétrica de epóxidos promovida por nucleófilos carbonados, se ha de destacar que ésta resulta de gran interés desde el punto de vista sintético, ya que permite generar enlaces C-C y aumentar así la complejidad estructural de las moléculas orgánicas. Sin embargo, hasta el momento, tan sólo se han desarrollado algunas transformaciones catalizadas por complejos metálicos que actúan como ácidos de Lewis, coordinándose con el epóxido y facilitando así el ataque nucleofílico.

Los trabajos pioneros en este campo fueron realizados por Snapper, Hoveyda y colaboradores, quienes observaron que el empleo de un complejo de titanio con ligandos quirales derivados de aminoácidos, que contenían una base de Schiff en su estructura, permitía llevar a cabo la desimetrización objetivo promovida por cianuro de trimetilsililo (Esquema 4.10).²⁰ Estos autores hicieron uso de la síntesis combinatoria para sintetizar y evaluar una amplia serie de ligandos peptídicos, encontrando que el catalizador óptimo para cada uno de los precursores oxiránicos estudiados era diferente, mostrándose así una selectividad comparable a la de los sistemas enzimáticos, en los que cada enzima cataliza eficazmente la reacción de un determinado sustrato.

²⁰ (a) Shimizu, K. D.; Cole, B. M.; Krueger, C. A.; Kuntz, K. W.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1704. (b) Cole, B. M.; Shimizu, K. D.; Krueger, C. A.; Harrity, J. P. A.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1668.

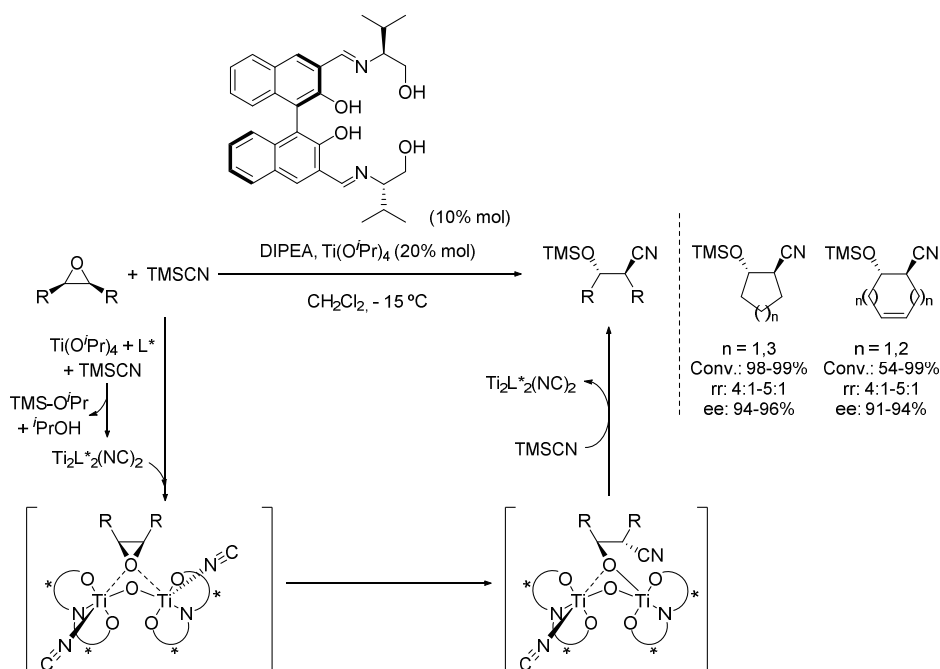


Esquema 4.10. Apertura nucleofílica con cianuro promovida por catalizadores de titanio con ligandos peptídicos.

Años más tarde, Belokon y colaboradores mejoraron los resultados obtenidos por el grupo de Hoveyda, demostrando la eficacia de un complejo dinuclear de titanio preparado a partir de dos equivalentes de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y una base de Schiff derivada de BINOL (Esquema 4.11).²¹ En lo que al mecanismo se refiere, los autores propusieron que el catalizador dinuclear, con un grupo cianuro en cada una de las esferas de coordinación del titanio, formaba un complejo con el epóxido gracias a la interacción de los pares de electrones libres del átomo de oxígeno con el metal. A continuación, el ataque intramolecular del ion cianuro daba lugar a la formación de un alcóxido, cuya posterior sililación proporcionaba, finalmente, los aductos deseados. Se ha de mencionar que en todos los casos se obtuvieron como productos minoritarios los correspondientes isonitrilos, que podrían provenir de la apertura intermolecular del epóxido promovida por el átomo de nitrógeno de una molécula libre de TMSCN.²²

²¹ Belokon, Y. N.; Chusov, D.; Peregudov, A. S.; Yashkina, L. V. Timofeeva, G. I.; Maleev, V. I. North, M.; Kagan, H. B. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 3157.

²² Como ejemplo de una desimetrización de epóxidos promovida por la adición de isocianuro, véase: Zhu, C.; Yuan, F.; Gu, W.; Pan, Y. *Chem. Commun.* **2003**, 692.



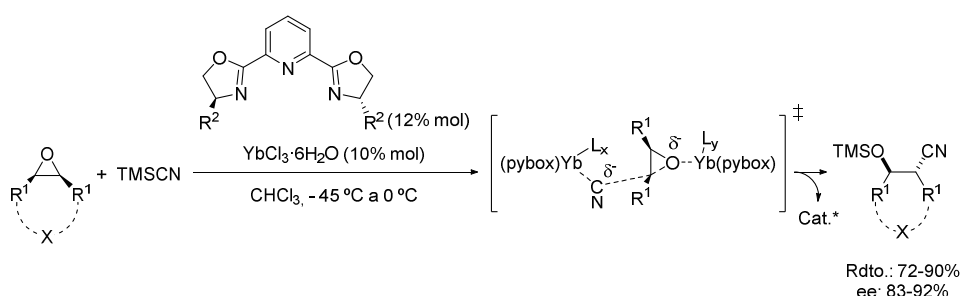
Esquema 4.11. Adición de cianuro catalizada por un complejo de titanio.

Otros metales como el iterbio, el itrio o el aluminio, en combinación con ligandos quirales de tipo base de Schiff, también se han empleado para catalizar reacciones de apertura de epóxidos promovidas por iones cianuro.²³ Así, por ejemplo, Jacobsen y colaboradores utilizaron complejos formados a partir de YbCl_3 y ligandos pybox para llevar a cabo de manera muy eficiente la desimetrización de diversos oxiranos, que formaban parte de estructuras acíclicas o cíclicas, incluyendo anillos heteroatómicos (Esquema 4.12).²⁴ Aunque no fue posible elucidar la estructura del catalizador formado, los estudios mecanísticos parecían indicar que la reacción transcurría a través de un intermedio bimetalico, en el que tanto el cianuro como el epóxido se coordinaban con sendas moléculas

²³ Ejemplos de reacciones catalizadas por complejos de itrio y aluminio, empleando ligandos salen, que dieron lugar a los aductos con excesos enantioméricos moderados: (a) Saha, B.; Lin, M.-H.; RajanBabu, T.V. *J. Org.Chem.* **2007**, *72*, 8648. (b) Palkulski, Z.; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 41.

²⁴ Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1001.

de complejo metálico. Gracias al entorno quiral generado por dichas interacciones, la adición del nucleófilo tenía lugar de manera enantioselectiva, proporcionando los correspondientes alcoholes sililados con rendimientos y excesos enantioméricos satisfactorios.

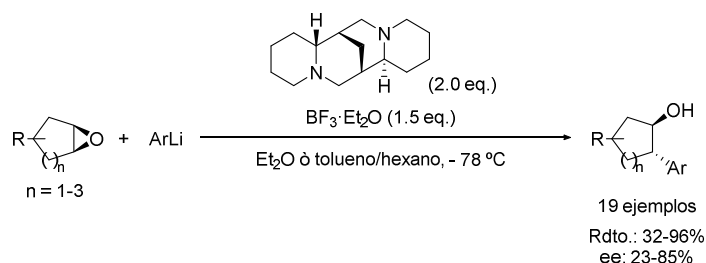


Esquema 4.12. Adición nucleófila de cianuro catalizada por un complejo quiral de iterbio.

Además de la adición nucleófila de cianuro, también se ha explorado la apertura de epóxidos con reactivos organometálicos. Tras los primeros estudios en este campo llevados a cabo por Tomioka y colaboradores, quienes realizaron la adición de PhLi como nucleófilo sobre el óxido de ciclohexeno,²⁵ Alexakis y colaboradores ampliaron el alcance de la metodología y accedieron a una variedad de *trans*-2-arilcicloalcanoles con buenos rendimientos y enantioselectividad moderada, empleando cantidades superestequiométricas de (-)-esparteína para inducir asimetría, BF₃·Et₂O como ácido de Lewis, y diferentes arilítios como nucleófilos (Esquema 4.13).²⁶

²⁵ Mizuno, M.; Kanai, M.; Iida, A.; Tomioka, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 2483.

²⁶ Vrancken, E.; Alexakis, A.; Mangeney, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 1354. (b) Alexakis, A.; Vranck, E.; Mangeney, P. *Synlett* **1998**, 1165.



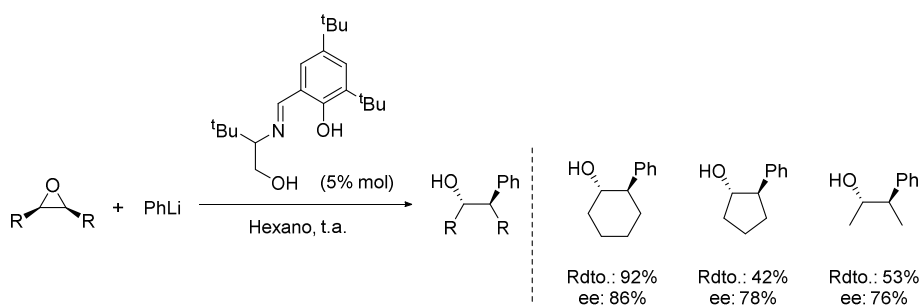
Esquema 4.13. Apertura nucleofílica promovida por compuestos organolíticos en presencia de (-)-esparteína.

No obstante, también ha sido posible desarrollar algunas versiones catalíticas, llegando la primera de ellas de la mano de Oguni y colaboradores, quienes comprobaron que la utilización de un 5% mol de la base de Schiff que se muestra en el Esquema 4.14 era suficiente para promover la adición enantioselectiva de PhLi sobre los tres oxiranos estudiados, obteniéndose los productos con rendimientos de moderados a buenos y excesos enantioméricos satisfactorios.²⁷ Cabe mencionar que otros reactivos de tipo alquililitio, en las mismas condiciones de reacción, dieron lugar a los correspondientes alcoholes con rendimientos pobres y escasa enantioselectividad. Asimismo, diferentes autores trataron de llevar a cabo desimetrizaciones de epóxidos *meso* con alquinillitios²⁸ o enolatos de litio²⁹ como nucleófilos, no encontrándose, sin embargo, una metodología que proporcionase simultáneamente buenos resultados en lo que a rendimientos y excesos enantioméricos se refiere.

²⁷ Oguni, N.; Miyagi, Y.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 9023.

²⁸ Zhu, C.; Yang, M.; Sun, J.; Zhu, Y.; Pan, Y. *Synlett* **2004**, 465.

²⁹ Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Favero, L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1997**, *127*, 273.

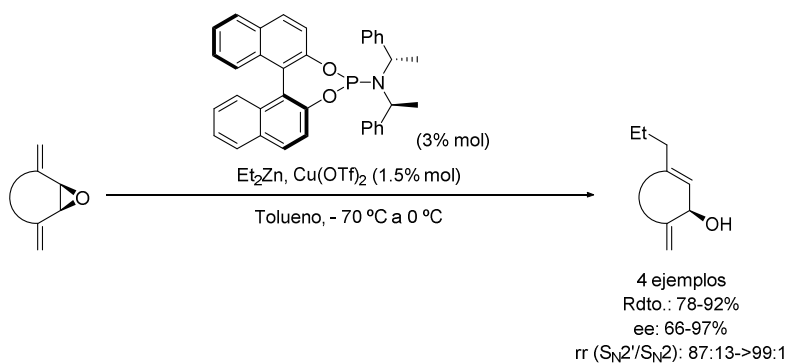


Esquema 4.14. Adición nucleófila de fenillitio en presencia de una base quiral.

Los compuestos organolíticos no han sido, sin embargo, los únicos reactivos organometálicos empleados como nucleófilos. En este sentido, Pineschi, Feringa y colaboradores observaron que era posible promover la apertura de epóxidos *meso* vinílicos de elevada reactividad combinando el uso de reactivos de alquilzinc con un complejo quiral de cobre (Esquema 4.15).³⁰ Concretamente, en presencia de un catalizador preparado a partir de triflato de cobre(II) y una fosforamidita derivada de BINOL, el reactivo organometálico daba lugar eficazmente a un proceso de tipo S_N2' , favorecido frente a la apertura S_N2 convencional, que proporcionó los correspondientes aductos con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. Cabe destacar que la transformación resultaba igualmente eficaz cuando los dobles enlaces eran internos y formaban parte de compuestos cíclicos, tal y como demostró el mismo grupo de investigación al aplicar la metodología sobre el epóxido derivado de ciclooctatetraeno.³¹

³⁰ Bertozzi, F.; Crotti, P.; Macchia, F.; Pineschi, M.; Arnold, A.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 933.

³¹ Bertozzi, F.; Crotti, P.; Di Bussolo, V.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1971. Aplicación similar de la metodología sobre oxepina, en equilibrio con el epóxido de benceno: Bertozzi, F.; Crotti, P.; Del Moro, F.; Feringa, B. L.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Chem. Commun.* **2001**, *37*, 2606.



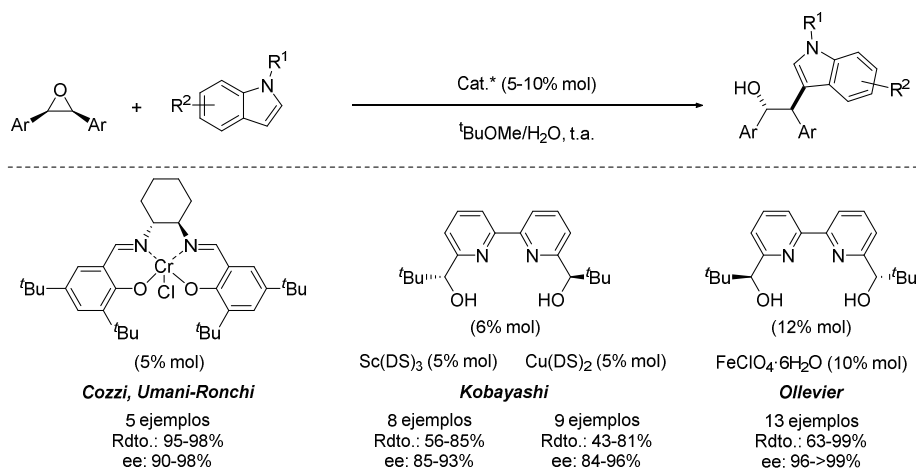
Esquema 4.15. Desimetrización de epóxidos *meso* mediante un proceso S_N2' .

Los indoles también han demostrado ser lo suficientemente reactivos como para desencadenar la apertura nucleofílica de epóxidos *meso* en presencia de catalizadores metálicos, aunque se ha de mencionar que el alcance de estas metodologías se limita al empleo de epóxidos derivados de estilbenos (Esquema 4.16). Cozzi, Umani-Ronchi y colaboradores fueron los pioneros en este campo al llevar a cabo la desimetrización del óxido de *cis*-estilbeno promovida por diferentes indoles con sustituyentes electroattractores, libres o protegidos como *N*-metil indoles.³² Así, en presencia de un complejo de Cr(salen)Cl, dichos nucleófilos reaccionaban por la posición 3, dando lugar a la apertura enantioselectiva del oxirano mencionado con excelentes valores de rendimiento y enantioselectividad. Más adelante, Kobayashi y colaboradores ampliaron el alcance de la metodología incorporando sustituyentes de diversa riqueza electrónica en el indol, así como diferentes grupos aromáticos en el oxirano, recurriendo al empleo de una biperidina como elemento inductor de quiralidad.³³ Concretamente, la combinación de dicho ligando con dodecilsulfato de escandio o de cobre proporcionaba los productos indólicos deseados con rendimientos moderados y elevados excesos enantioméricos. Se ha destacar que la metodología fue posteriormente extendida y mejorada por Ollevier y colaboradores al utilizar perclorato de hierro y el enantiómero de la misma biperidina quiral para promover

³² Bandini, M.; Cozzi, P. G.; Melchiorre, P.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 84.

³³ (a) Kokubo, M.; Naito, T.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1111. (b) Boudou, M.; Ogawa, C.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2585.

la reacción, condiciones que permitieron acceder a una amplia variedad de aductos sustituidos con buen rendimiento y excelente enantiocontrol.³⁴



Esquema 4.16. Apertura enantioselectiva de epóxidos promovida por indoles.

1.3.2. Nucleófilos heteroatómicos

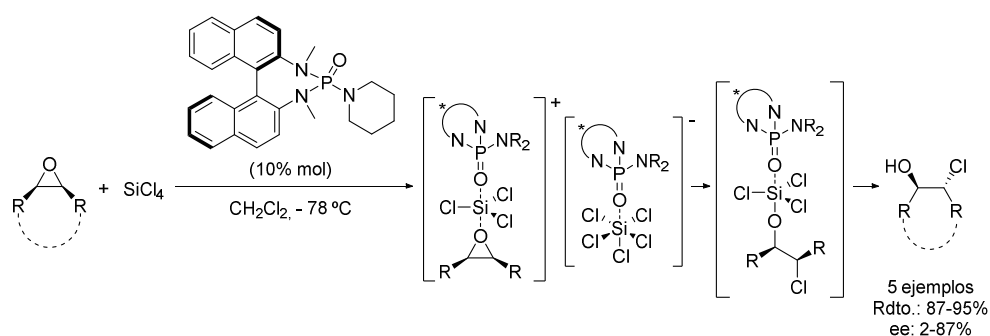
En comparación con sus análogos carbonados, el empleo de nucleófilos heteroatómicos como promotores de la apertura de epóxidos *meso* ha sido notablemente más estudiado, encontrándose numerosos ejemplos en la bibliografía en los que tanto complejos metálicos como organocatalizadores promueven la desimetrización objetivo. Así, se han utilizado haluros, tioles, selenoles, ácidos tiocarboxílicos o carboxílicos, alcoholes, agua, azidas y aminas como nucleófilos, los cuales han permitido optar a compuestos enantiopuros con un amplio abanico de funcionalidades,³ tal y como se reflejará en los ejemplos presentados a lo largo de esta sección.

Haluros

Comenzando por los haluros, la síntesis de clorhidrinas ha sido la aproximación más estudiada. Los primeros ejemplos en este campo se basaron en el empleo de complejos de

³⁴ Plancq, B.; Lafantaisie, M.; Companys, S.; Maroun, C.; Ollevier, T. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7463.

aluminio³⁵ o de bis(isopinocafenil)cloroborano³⁶ como fuentes de cloruro quirales en cantidad estequiométrica o superestequiométrica, las cuales, sin embargo, no dieron lugar a excesos enantioméricos satisfactorios. Afortunadamente, la organocatálisis emergió como una alternativa eficiente para acceder a este tipo de compuestos, demostrándose la eficacia de una variedad de bases de Lewis como promotoras de la desimetrización en presencia de tetracloruro de silicio como fuente halogenante.³⁷ Denmark y colaboradores fueron los pioneros en esta área al emplear una fosforamida quiral derivada de BINOL para inducir enantiocontrol en la apertura enantioselectiva de diversos epóxidos, transformación en la que observaron que los excesos enantioméricos eran altamente dependientes de la estructura del sustrato (Esquema 4.17).³⁸



Esquema 4.17. Cloración enantioselectiva catalizada por una fosforamida quiral.

Concretamente, los oxiranos derivados de alquenos acíclicos daban lugar a los productos objetivo con excelente rendimiento y moderada enantioselectividad, mientras que en algunos aductos cíclicos las halohidrinás se obtenían como mezclas casi racémicas. Estudios posteriores llevados a cabo por los mismos autores apuntaban hacia un mecanismo en el que se formaban dos especies de silicio intermedias, conteniendo cada una de ellas una molécula de catalizador coordinada.³⁹ Tal y como se observa en el Esquema

³⁵ Naruse, Y.; Esaki, T.; Yamamoto, H. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4747.

³⁶ (a) Srebnik, M.; Joshi, N. N.; Brown, H. C. *Isr. J. Chem.* **1989**, *29*, 229. (b) Joshi, N. N.; Srebnik, M.; Brown, H. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6246.

³⁷ Revisión seleccionada: Kotani, S.; Nakajima, M. *Comprehensive Chirality* **2012**, *6*, 506.

³⁸ Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Wong, K.-T.; Stavenger, R. A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2428.

³⁹ Denmark, S. E.; Barsanti, P. A.; Beutner, G. L.; Wilson, T. W. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 567.

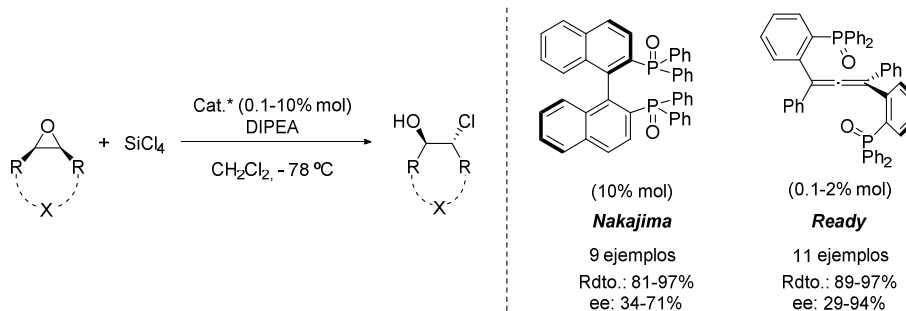
4.17, se generaría una especie catiónica en la que el silicio poseería tres cloruros en su esfera de coordinación, y en la que dicho átomo de silicio actuaría como ácido de Lewis activando el epóxido. Por otra parte, el cloruro disociado se combinaría con otro complejo de SiCl_4 /fosforamida para formar un silicato hexacoordinado, en el que el halógeno se encontraría activado para el ataque nucleofílico. Así, la apertura $\text{S}_{\text{N}}2$ del oxirano promovida por este último, que tendría lugar en un entorno quiral generado por las fosforamidas, establecería la estereoquímica de un intermedio que evolucionaría, finalmente, a la halohidrina objetivo.

De manera similar, los óxidos de fosfina también han demostrado ser efectivos en este tipo de reacciones (Esquema 4.18), tal y como demostraron Nakajima y colaboradores al emplear el dióxido de BINAP (BINAPO) para desimetrizar una serie de epóxidos *meso* de diferente naturaleza.⁴⁰ Dicho catalizador permitió optar a las correspondientes clorhidridinas con buenos rendimientos pero con excesos enantioméricos muy variables, observándose un mayor enantiocontrol en las reacciones de los epóxidos derivados de estilbenos sustituidos, así como en las de los oxiranos carbocíclicos. Cabe mencionar que Benaglia y colaboradores evaluaron otros óxidos de fosfina de simetría C_2 similares para llevar a cabo la desimetrización de estilbeno,⁴¹ no consiguiendo mejorar, sin embargo, los resultados ofrecidos por BINAPO. Por otra parte, se ha de destacar la contribución en esta área del grupo de investigación de Ready, el cual demostró que también la quiralidad de un aleno enantioenriquecido podía ser transferida de manera eficaz en la apertura enantioselectiva de epóxidos, gracias a lo cual fue posible ampliar el alcance de la metodología a la síntesis de una mayor variedad de clorhidridinas.⁴²

⁴⁰ (a) Kotani, S.; Furusho, H.; Sugiura, M.; Nakajima, M. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3075. (b) Tokuoka, E.; Kotani, S.; Matsunaga, H.; Ishizuka, T.; Hashimoto, S.; Nakajima, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2391.

⁴¹ Simonini, V.; Benaglia, M.; Benincori, T. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 561.

⁴² Pu, X.; Qi, X.; Ready, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10364.



Esquema 4.18. Cloración enantioselectiva catalizada por óxidos de fosfina quirales.

Por último, los *N*-óxidos de piridina han demostrado tener propiedades de base de Lewis similares a las de los óxidos de fosfina, y también han sido empleados eficazmente en reacciones de cloración de epóxidos *meso* (Esquema 4.19). Concretamente, Fu y colaboradores diseñaron un novedoso catalizador con quiralidad planar derivado de ferroceno⁴³ y, posteriormente, otros grupos de investigación estudiaron el empleo de un *N*-monoóxido de bipyridina⁴⁴ y de una piridina helicoidal,⁴⁵ los cuales permitieron ampliar el alcance de la metodología y mejorar algunos de los resultados previos. Además, se han utilizado catalizadores bidentados tales como un derivado de *N,N'*-dióxido de bipyridina con simetría C_2 ,⁴⁶ *N*-óxidos de piridina fusionados con un esqueleto de biciclo[3.3.1]nonano⁴⁷ y un *N,N'*-dióxido de bipyridina unido a esqueletos policíclicos rígidos.⁴⁸ En general, todos los catalizadores dieron lugar a los aductos objetivo con buenos rendimientos, obteniéndose los mejores resultados en lo que a la enantioselectividad se refiere con los epóxidos derivados de estilbena. Para los compuestos bidentados, los autores propusieron la existencia de una coordinación entre el silicio y el catalizador a través de sus dos átomos de oxígeno, cuando la geometría del correspondiente catalizador lo permite, dando lugar a

⁴³ Tao, B.; Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 353.

⁴⁴ Malkov, A. V.; Gordon, M. R.; Stončius, S.; Hussain, J.; Kočovský, P. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5390.

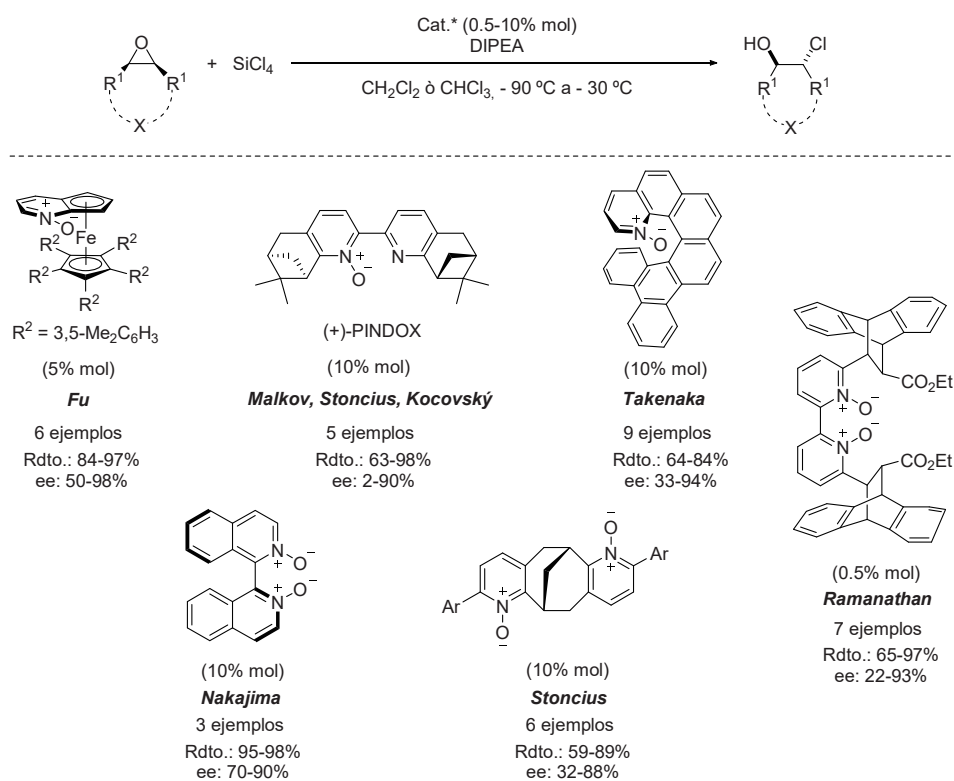
⁴⁵ Takenaka, N.; Sarangthem, R. S.; Captain, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9708.

⁴⁶ Nakajima, M.; Saito, M.; Uemura, M.; Hashimoto, S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8827.

⁴⁷ Neniskis, A.; Stončius, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 6359.

⁴⁸ Gnanamani, E.; Someshwar, N.; Sanjeevi, J.; Ramanathan, C. R. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2219.

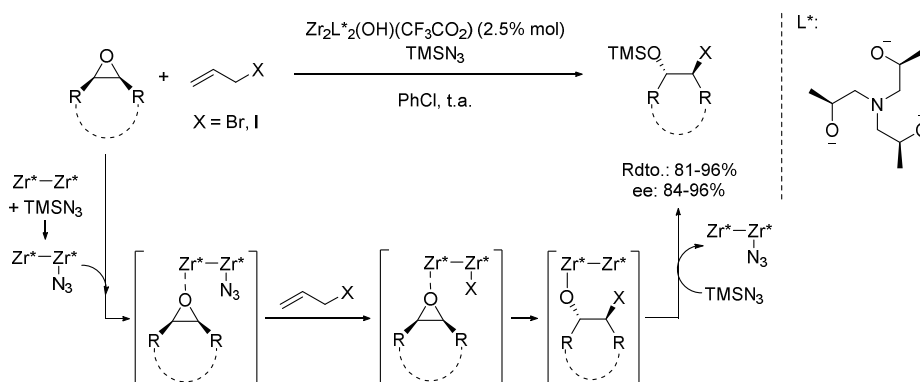
complejos hexacoordinados tras la disociación de uno de los iones cloruro y la coordinación con el oxirano.



Esquema 4.19. Cloración enantioselectiva catalizada por *N*-óxidos de piridina quirales.

En lo que respecta a la desimetrización de epóxidos aplicada a la preparación de bromo- y yodohidrin, tan solo se han desarrollado algunos ejemplos en los que se recurre al uso de agentes quirales en cantidad estequiométrica, así como algunas metodologías basadas en la catálisis metálica. Así, los primeros trabajos implicaban el empleo de cantidades superestequiométricas de los correspondientes bis(isopinocanfenil)haloboranos como agentes halogenantes, los cuales permitieron acceder a los aductos objetivo con rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a buenos.³⁶ No obstante, estos resultados fueron mejorados posteriormente por Nugent gracias a la utilización de un

complejo bimetálico de zirconio como catalizador, en presencia de azida de trimetilsililo y de bromuro o yoduro de alilo como fuentes de halógeno (Esquema 4.20).⁴⁹ En este caso, un ligando quiral de tipo trialcanolamina permitía inducir el enantiocontrol deseado en las reacciones de precursores cíclicos y acíclicos, optando en todos los casos a los productos halogenados con excelente rendimiento y enantioselectividad. Los estudios mecanísticos indicaban que uno de los centros metálicos activaba el epóxido actuando como ácido de Lewis, mientras que el segundo átomo de zirconio era el responsable de ceder el correspondiente nucleófilo. Concretamente, en primer lugar, ocurría la formación de un complejo de tipo $Zr-N_3$, el cual sufría el reemplazamiento de la azida por el haluro proveniente de la fuente halogenante. Este nuevo complejo daba lugar a la reacción de apertura del oxirano en un entorno quiral, generándose un alcóxido cuya sililación proporcionaba los productos objetivo.



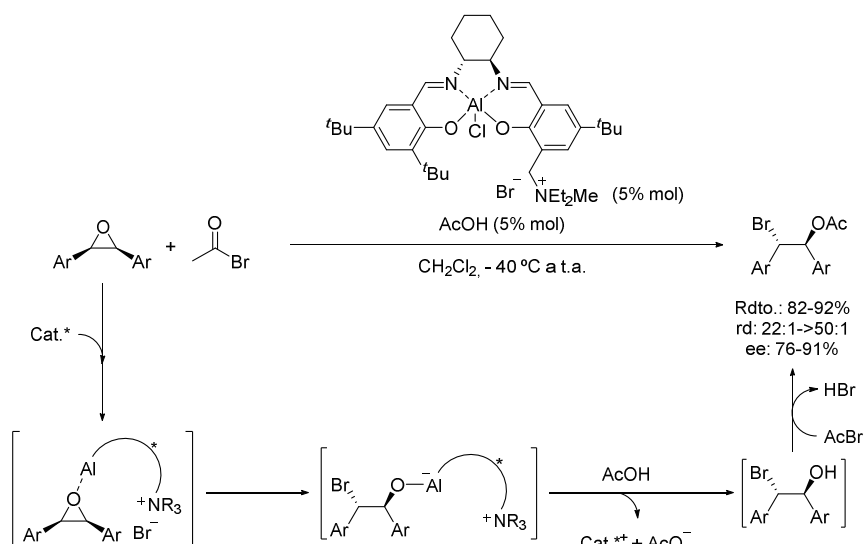
Esquema 4.20. Bromación y yodación de epóxidos catalizada por un complejo quiral de circonio.

Asimismo, cabe destacar en este campo el trabajo desarrollado más recientemente por Peters y colaboradores, quienes recurrieron al uso de un catalizador bifuncional con un ácido de Lewis y una sal de amonio en su estructura, en presencia de ácido acético, para llevar a cabo la síntesis de una serie de ésteres de bromohidrina a partir de epóxidos derivados de estilbenos (Esquema 4.21).⁵⁰ Concretamente, la transformación permitía

⁴⁹ Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7139.

⁵⁰ Broghammer, F.; Brodbeck, D.; Junge, T.; Peters, R. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1156.

optar con excelente rendimiento, diastereo- y enantioselectividad a los correspondientes derivados acetilados, gracias al empleo de bromuro de acetilo como agente halogenante. En el aspecto mecanístico, los autores propusieron que tenía lugar la activación del oxirano mediante su coordinación con el aluminio, ocurriendo seguidamente la apertura del mismo promovida por el bromuro proveniente de la sal de amonio. La protonación del alcóxido así generado proporcionaba una bromohidrina intermedia, cuya acetilación *in situ* daba acceso, finalmente, a los aductos objetivo, produciéndose simultáneamente una molécula de HBr, que servía para regenerar la fuente prótica así como el anión bromuro que participarían en el siguiente ciclo catalítico.

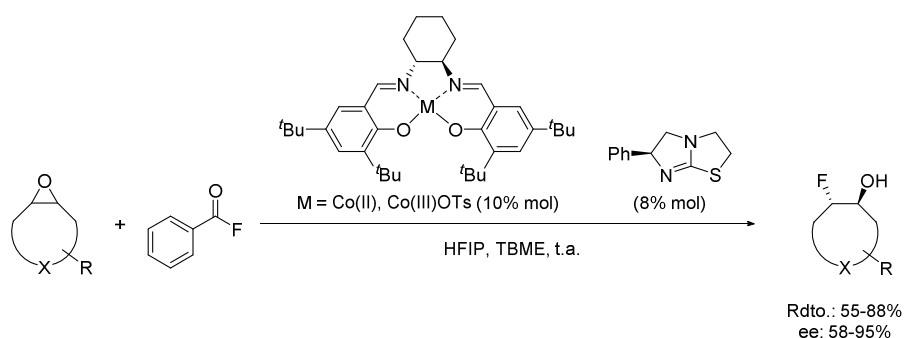


Esquema 4.21. Bromación de epóxidos promovida por un catalizador bifuncional.

Por otro lado, en lo que a fluoraciones se refiere, tras los ejemplos pioneros llevados a cabo por Haufe y colaboradores,⁵¹ el grupo de investigación de Doyle desarrolló una estrategia efectiva basada en la catálisis cooperativa entre una amina quiral y un complejo de Co(salen), la cual permitió ampliar el alcance de la metodología y optar a una variedad

⁵¹ (a) Haufe, G.; Bruns, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 165. (b) Bruns, S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 247.

de productos cíclicos, incluyendo anillos heteroatómicos, con rendimientos y excesos enantioméricos satisfactorios (Esquema 4.22).⁵² En este caso, la reacción entre fluoruro de benzoílo y hexafluoroisopropanol daba lugar a la generación de HF como fuente de fluoruro, cuya adición nucleofílica al oxirano ocurría de manera enantioselectiva gracias a la cooperación entre ambos catalizadores. En este sentido, se propuso que el papel de la amina consistía en facilitar la disociación de los dímeros formados por el complejo metálico, promoviendo así la formación de las especies monoméricas activas, afectando asimismo al enantiocontrol al influir en la conformación adquirida por el ligando salen.⁵³



Esquema 4.22. Fluoración de epóxidos catalizada por un complejo de Co(salen) y una amina quiral.

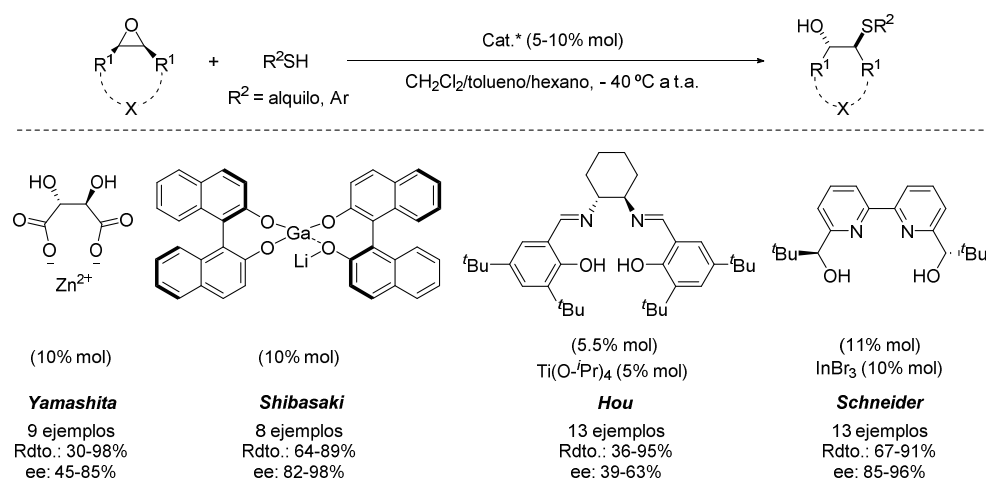
Tioles, selenoles, y ácidos tiocarboxílicos

Además de los haluros, los nucleófilos basados en azufre o selenio también han sido muy empleados para llevar a cabo la apertura asimétrica objetivo y acceder así a tio- y selenoéteres β -hidroxilados, habiéndose desarrollado diversas metodologías basadas en el uso tanto de catalizadores metálicos como de organocatalizadores. En lo que respecta a la adición de tioles y selenoles, ésta ha sido promovida por una variedad de complejos metálicos bifuncionales en los que el metal actúa como ácido de Lewis, activando el oxirano mediante el aumento de su electrofilia, mientras que distintas funcionalidades presentes en el esqueleto del ligando exhiben características de ácido o de base de Brønsted, las

⁵² Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *133*, 3268.

⁵³ Estudios mecanísticos llevados a cabo posteriormente por los mismos autores: Kalow, J. A.; Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16001.

cuales posibilitan su interacción con el nucleófilo. Así, el Esquema 4.23 muestra una serie de catalizadores de este tipo empleados para realizar la adición de tioles, tales como el tartrato de zinc⁵⁴ o un complejo de galio con un binolato de litio,⁵⁵ capaces de desprotonar el nucleófilo, así como un complejo de Ti(salen)⁵⁶ o un catalizador de indio con un ligando de tipo bipyridina,⁵⁷ los cuales pueden establecer enlaces de hidrógeno.⁵⁸



Esquema 4.23. Adición nucleófila de tioles catalizada por complejos metálicos quirales.

En cuanto a la desimetrización de epóxidos promovida por selenoles, se han de destacar los estudios de Zhu y colaboradores, quienes hicieron uso de un complejo bimetálico de

⁵⁴ (a) Yamashita, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1988**, *61*, 1213. (b) Yamashita, H.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1643.

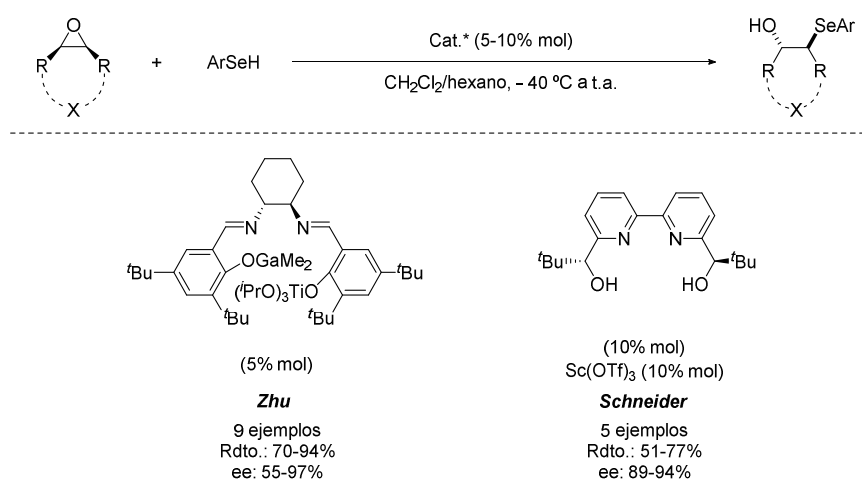
⁵⁵ Iida, T.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4783.

⁵⁶ Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3431. Como caso particular del empleo de Ti(salen) para realizar la adición de ácido dietil ditioposfórico sobre el óxido de ciclohexeno, véase: Li, Z.; Zhou, Z.; Li, K.; Wang, L.; Zhou, Q.; Tang, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7609.

⁵⁷ Nandakumar, M. V.; Tschöp, A.; Krautscheid, H.; Schneider, C. *Chem. Commun.* **2007**, 2756. Empleo del mismo tipo de ligando con complejos de escandio: Ogawa, C.; Wang, N.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 34, y referencia 33b.

⁵⁸ Como caso particular de una reacción de doble adición de un ditiol a dos moléculas de epóxido *meso*, en presencia de un complejo de Cr(salen), véase: Wu, M. H.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5252.

galio y titanio derivado del ligando salen para promover la transformación (Esquema 4.24).⁵⁹ En este caso, se propuso que el átomo de titanio, como ácido de Lewis duro, se coordinaba con el oxígeno del epóxido, mientras que el galio, con características de ácido de Lewis más blando, hacía lo propio con el selenio, lo cual daba lugar a la aproximación de las dos especies reactivas. Finalmente, también se ha utilizado un complejo de escandio con un ligando de tipo bipyridina,⁶⁰ el cual daría lugar a la formación de enlaces de hidrógeno.



Esquema 4.24. Adición nucleófila de selenoles aromáticos catalizada por complejos bifuncionales

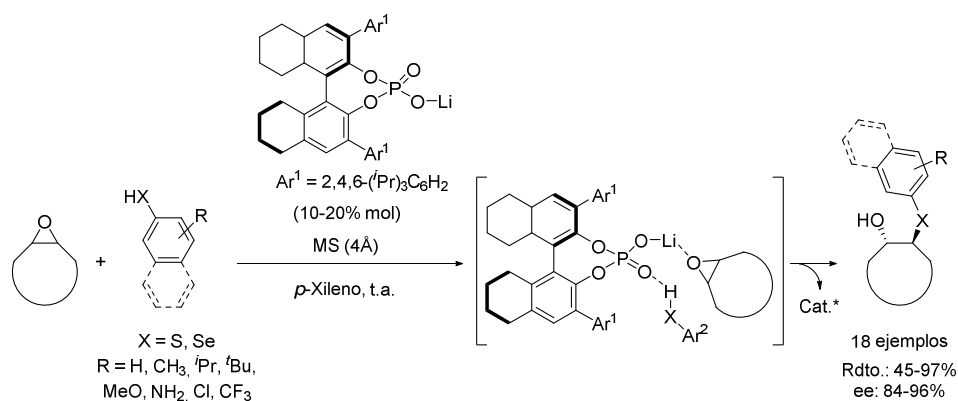
Cabe destacar que, más recientemente, también se ha desarrollado una metodología organocatalítica para promover este tipo de transformaciones, habiéndose empleado, concretamente, una sal de fosfato como catalizador bifuncional. Así, Antilla y colaboradores emplearon el fosfato de litio derivado de H₈-TRIP-BINOL para llevar a cabo la desimetrización de oxiranos derivados de alquenos cíclicos, empleando diversos tioles aromáticos así como selenofenol como nucleófilos (Esquema 4.25).⁶¹ Esta transformación dio lugar a la generación de los correspondientes 2-hidroxitio- y 2-hidroxiselenoéteres con rendimientos satisfactorios y elevado enantiocontrol, tolerándose la presencia de

⁵⁹ Yang, M.; Zhu, C.; Yuan, F.; Huang, Y.; Pan, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1927.

⁶⁰ Tschöp, A.; Nandakumar, M. V.; Pavlyuk, O.; Schneider, C. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1030.

⁶¹ Ingle, G.; Mormino, M. G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5548.

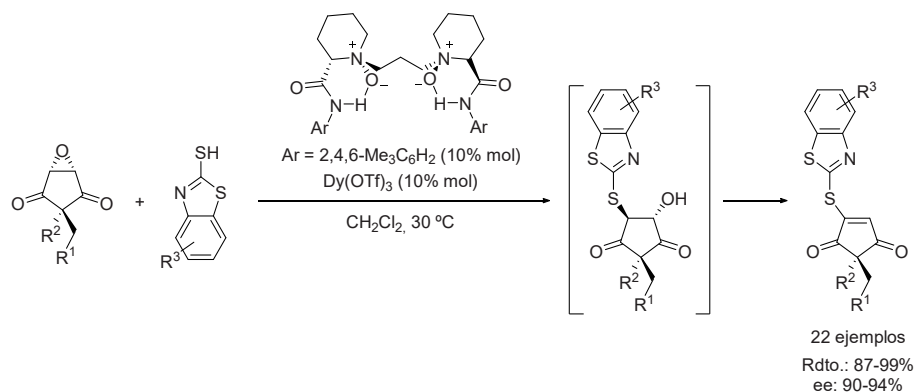
sustituyentes de naturaleza electrodadora o electroceptora en el anillo aromático del nucleófilo. En lo que respecta a la activación ejercida por el catalizador, los autores propusieron que el átomo de Li, como ácido de Lewis, se coordinaba al átomo de oxígeno del epóxido, mientras que el grupo fosforilo con características básicas formaba un enlace de hidrógeno con el tiol o el selenol, incrementando así su nucleofilia.



Esquema 4.25. Apertura de epóxidos con tioles y selenoles promovida por una sal de fosfato quiral.

Asimismo, se ha de mencionar que también se han empleado 2-mercaptobenzotiazoles como nucleófilos para promover la desimetrización objetivo de manera eficaz, tal y como demostraron Wang y colaboradores al llevar a cabo la apertura enantioselectiva de una serie de epóxidos derivados de ciclopent-4-en-1,3-dionas en presencia de un complejo quiral de disprosio (Esquema 4.26).⁶² Concretamente, un ligando de tipo *N,N'*-dióxido permitía ejercer el enantiocontrol deseado en un proceso en el que, tras la correspondiente adición del nucleófilo, tenía lugar la eliminación del alcohol *in situ*, dando acceso a una variedad de derivados de ciclopenteno con un centro estereogénico cuaternario en su estructura. Los autores propusieron que, en este caso, la inducción asimétrica tenía su origen en la coordinación del centro metálico con uno de los grupos carbonilo del precursor, interacción que provocaba un aumento de la electrofilia del carbono del oxirano más próximo al mismo.

⁶² Yao, L.; Zhu, Q.; Wei, L.; Wang, Z.-F.; Wang, C.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 5829.

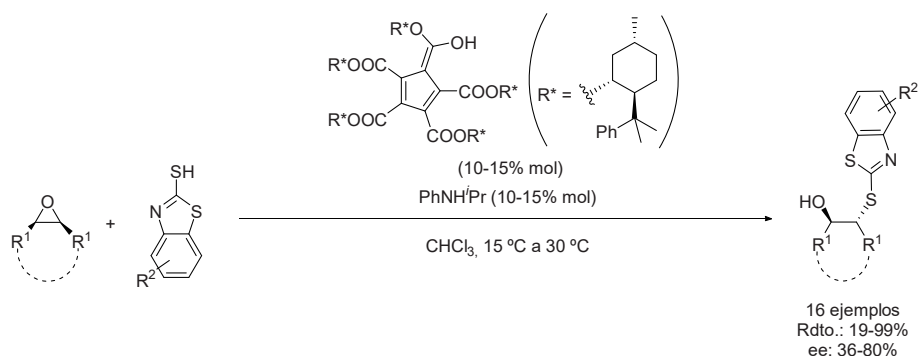


Esquema 4.26. Apertura nucleofílica promovida por mercaptobenzotiazoles catalizada por disprosio.

Empleando el mismo tipo de nucleófilos, en el campo de la organocatálisis, tras el estudio de Sun y colaboradores acerca del uso del ácido fosfórico TRIP como catalizador en la apertura promovida por 5-metoximercaptobenzotiazol,⁶³ Li y colaboradores realizaron una extensión de la metodología empleando un ácido de Brønsted quiral basado en el esqueleto de pentacarboxiciclopentadieno para promover la reacción (Esquema 4.27).⁶⁴ Más específicamente, el catalizador derivado de (-)-8-fenilmentol, en combinación con una cantidad equivalente de isopropilaminina como aditivo, daba lugar a los productos deseados con buenos rendimientos y moderados excesos enantioméricos, tolerando diferentes estructuras en los epóxidos de partida así como sustituyentes de distinta naturaleza en el anillo de benzotiazol.

⁶³ Wang, Z.; Law, W. K.; Sun, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5964. Aplicación de la metodología en un compuesto de elevada complejidad estereoquímica: Matías, D. M.; Johnson, J. S. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 4859.

⁶⁴ Yuan, C.; Li, J.; Li, P. *ACS Omega* **2018**, *3*, 6820.

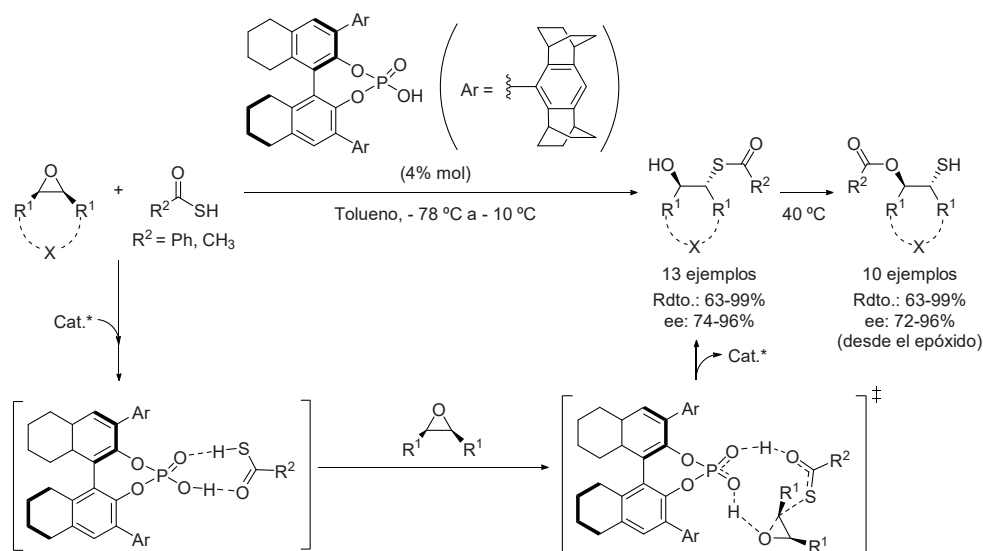


Esquema 4.27. Adición nucleófila de mercaptobenzotiazoles catalizada por un ácido de Brønsted.

Por otra parte, también se han utilizado ácidos tiocarboxílicos como nucleófilos, habiéndose recurrido en este caso al uso de un ácido fosfórico quiral para lograr el enantiocontrol. Concretamente, List y colaboradores emplearon ácido tiobenzoico y tioacético para promover la apertura de oxiranos cíclicos y acíclicos, lo cual les permitió sintetizar una variedad de 2-hidroxitioésteres, obteniéndose éstos con buen rendimiento y enantiocontrol gracias a la presencia de un catalizador derivado de H₈-BINOL con grupos estéricamente congestionados en las posiciones 3,3' (Esquema 4.28).⁶⁵ En lo que al mecanismo se refiere, los autores propusieron la existencia de una especie catalítica bimolecular en la que se daba una doble coordinación entre el catalizador y el ácido carboxílico, gracias al establecimiento de enlaces de hidrógeno. Al interaccionar dicho dímero con el epóxido, tenía lugar la apertura nucleofílica del mismo, la cual ocurría probablemente a través de un estado de transición concertado en el que el oxirano estaría también activado por el punto ácido de Brønsted del catalizador.⁶⁶ Finalmente, cabe mencionar que el calentamiento de la mezcla de reacción tras haberse consumido el material de partida daba lugar a una transesterificación intramolecular, que permitía optar a los correspondientes β-hidroxitioles *O*-protegidos sin pérdida de pureza enantiomérica.

⁶⁵ Monaco, M. R.; Prévost, S.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16982.

⁶⁶ Monaco, M. R.; Poladura, B.; Díaz de Los Bernardos, M.; Leutzsch, M.; Goddard, R.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7063.



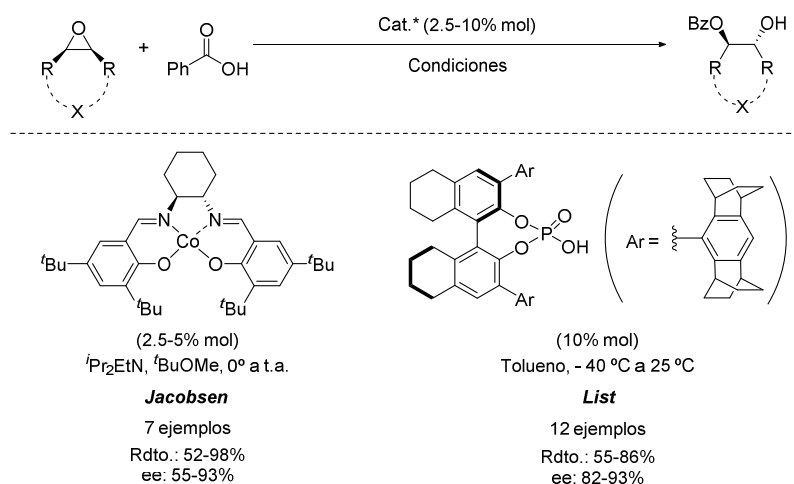
Esquema 4.28. Apertura promovida por ácidos tiocarboxílicos en presencia de un ácido fosfórico quiral.

Nucleófilos oxigenados

En lo que respecta a los nucleófilos oxigenados, se ha explorado la adición asimétrica de ácidos carboxílicos y, más concretamente, de ácido benzoico, con objeto de acceder a 1,2-dioles monoprottegidos, observándose que tanto un complejo metálico como un organocatalizador permiten inducir el enantiocontrol deseado en las reacciones de epóxidos *meso* de diversa naturaleza (Esquema 4.29). En este sentido, Jacobsen y colaboradores emplearon un complejo de Co(II)(salen) como precatalizador, el cual se transformaba *in situ* en un complejo de tipo Co(III)(salen)OBz, que cedía el nucleófilo y permitía que la reacción transcurriera en un entorno quiral.⁶⁷ Por otro lado, el grupo de investigación de List recurrió al uso del mismo ácido fosfórico empleado para la desimetrización con ácidos tiocarboxílicos, el cual demostró también su eficacia en la nueva

⁶⁷ Jacobsen, E. N.; Kakiuchi, F.; Konsler, R. G.; Larrow, J. F.; Tokunaga, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 773. Aplicación de la metodología en la síntesis de productos naturales: Burns, D. J.; Hachisu, S.; O'Brien, P.; Taylor, R. J. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7666.

transformación objetivo, dando lugar a una variedad de productos con elevados rendimientos y excesos enantioméricos.⁶⁸



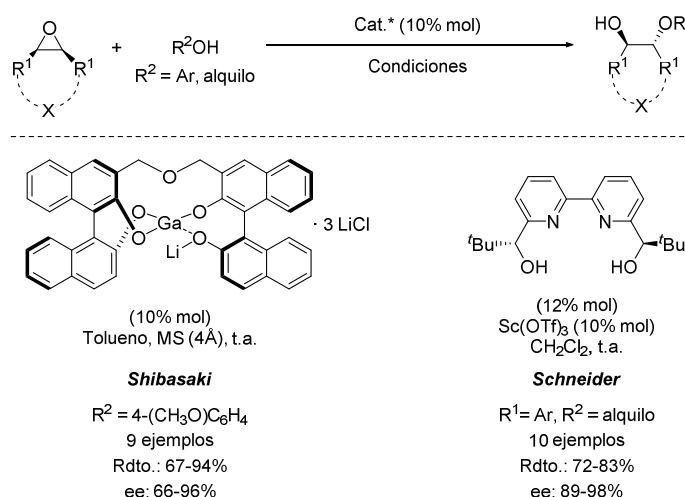
Esquema 4.29. Apertura de epóxidos promovida por ácido benzoico catalizada por un complejo metálico o un ácido fosfórico.

Además de los ácidos carboxílicos, también se han empleado otros compuestos oxigenados tales como alcoholes aromáticos y alifáticos para promover la apertura intermolecular de epóxidos *meso* (Esquema 4.30). Shibasaki y colaboradores fueron pioneros en este campo al llevar a cabo la desimetrización enantioselectiva de una serie de oxiranos derivados de compuestos cíclicos y acíclicos utilizando *p*-metoxifenol como nucleófilo, siendo un complejo rígido de galio y litio el agente inductor de quiralidad que permitía optar a los productos con exceso enantiomérico satisfactorio.⁶⁹ Años más tarde, Schneider y colaboradores ampliaron el alcance de la metodología al observar que un complejo de escandio con ligandos de tipo biperidina era capaz de controlar la

⁶⁸ Monaco, M. R.; Prévost, S.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8142.

⁶⁹ (a) Matsunaga, S.; Das, J.; Roels, J.; Vogl, E. M.; Yamamoto, N.; Iida, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2252. (b) Iida, T.; Yamamoto, N.; Matsunaga, S.; Woo, H.-G.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2.

enantioselectividad en la adición de diversos alcoholes alifáticos sobre epóxidos derivados de estilbeno, dando acceso a éteres alquílicos β -hidroxilados de manera eficaz.⁷⁰



Esquema 4.30. Apertura nucleofílica promovida por alcoholes en presencia de complejos metálicos.

Asimismo, cabe mencionar que también se ha explorado la apertura promovida por alcoholes de manera intramolecular,⁷¹ la cual ha encontrado su aplicación en la síntesis de (+)-merrilactona A.⁷²

Por otro lado, Jacobsen y colaboradores estudiaron la hidrólisis enantioselectiva de una variedad de epóxidos simétricos derivados de alquenos cíclicos, empleando un catalizador metálico con objeto de optar a los correspondientes dioles enantioenriquecidos (Esquema 4.31).⁷³ Concretamente, dichos autores recurrieron al uso de un complejo oligomérico de Co(salen)-OTf, el cual proporcionó acceso a los productos objetivo con excelentes resultados en términos de rendimiento y enantioselectividad. Se ha de mencionar, además,

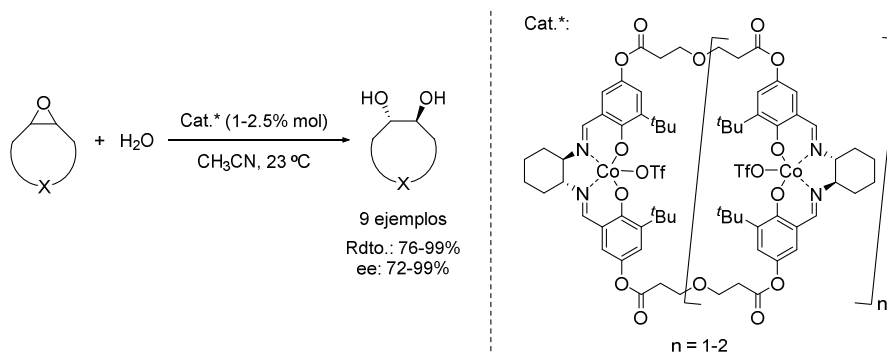
⁷⁰ (a) Tschöp, A.; Marx, A.; Sreekanth, A. R.; Schneider, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, *14*, 2318. (b) Schneider, C.; Sreekanth, A. R.; Mai, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5691.

⁷¹ Wu, M. H.; Hansen, K. B.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2012.

⁷² (a) Meng, Z.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2. (b) Birman, V. B.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2080.

⁷³ (a) White, D. E.; Tadross, P. M.; Lu, Z.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 4165. (b) Ready, J. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2687.

que esta metodología constituye el único ejemplo descrito hasta la fecha de hidrólisis asimétrica de oxiranos *meso* que no implica el uso de enzimas como catalizadores, las cuales han demostrado ser altamente eficaces en este tipo de procesos.⁷⁴



Esquema 4.31. Hidrólisis enantioselectiva de epóxidos *meso* promovida por un complejo oligomérico de Co(salen).

Nucleófilos nitrogenados

En lo que a los nucleófilos nitrogenados se refiere, los primeros estudios se centraron en la apertura de epóxidos promovida por azidas, transformación que da lugar a la generación de 1,2-azidoalcoholes fácilmente transformables en 1,2-aminoalcoholes mediante la reducción del grupo nitrogenado. En este campo, tras los trabajos pioneros desarrollados por los grupos de investigación de Yamashita,^{75,54a} Sinou⁷⁶ y Oguni,⁷⁷ la primera metodología que proporcionó excesos enantioméricos elevados llegó de la mano de Nugent y colaboradores (Esquema 4.32).⁷⁸ Dichos autores recurrieron al uso de un catalizador dinuclear de zirconio con un ligando quiral de tipo trialcanolamina para

⁷⁴ Ejemplos seleccionados: (a) Zhao, L.; Han, B.; Huang, Z.; Miller, M.; Huang, H.; Malashock, D. S.; Zhu, Z.; Milan, A.; Robertson, D. E.; Weiner, D. P.; Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11156. (b) Weijers, C. A. G. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 639. (c) Belluci, G.; Chiappe, C.; Ingrosso, G. *Chirality* **1994**, *6*, 577.

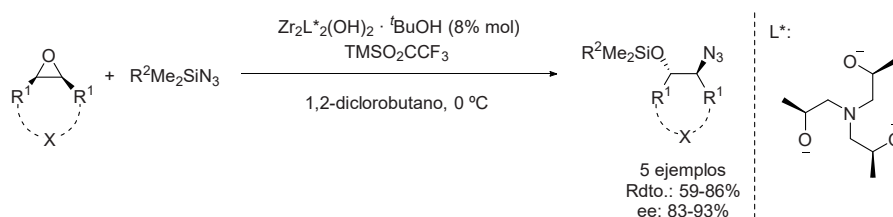
⁷⁵ Yamashita, H. *Chem. Lett.* **1987**, 525.

⁷⁶ Emziane, M.; Sutowardoyo, K. I.; Sinou, D. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, C7.

⁷⁷ Hayashi, M.; Kohmura, K.; Oguni, N. *Synlett* **1991**, 774.

⁷⁸ (a) McClelland, B. W.; Nugent, W. A.; Finn, M. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6656. (b) Nugent, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2768.

promover la reacción entre diferentes epóxidos cíclicos y acíclicos y azidosilanos, alcanzándose en todos los casos resultados satisfactorios en lo que a rendimiento y enantioselectividad se refiere.

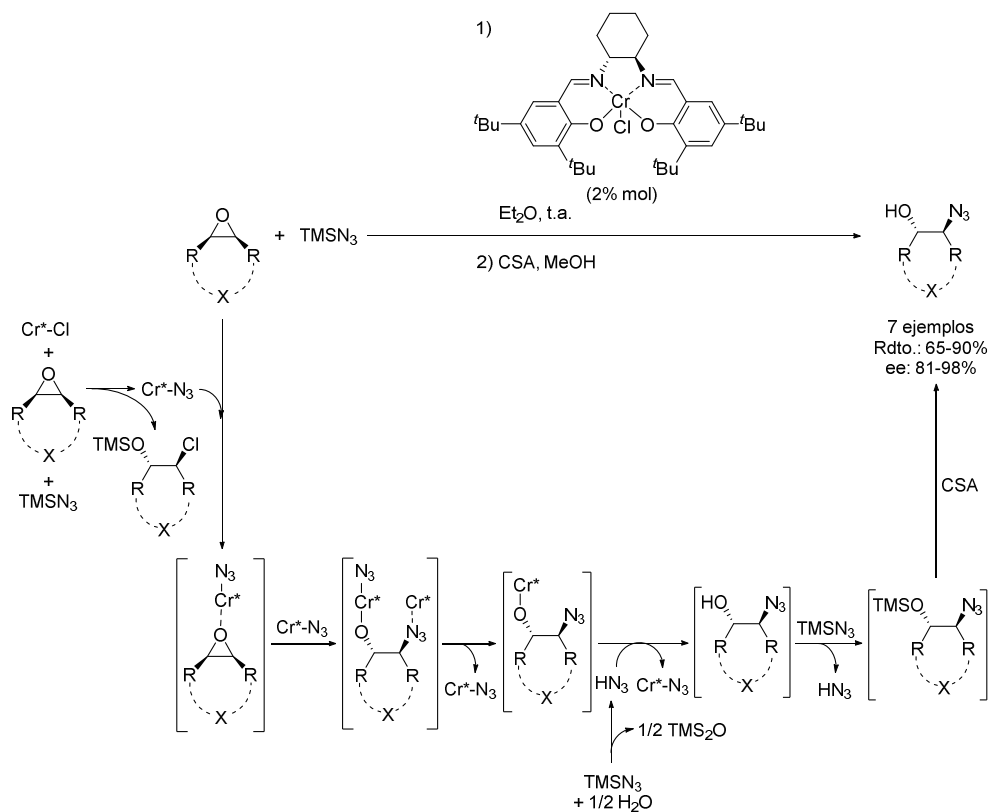


Esquema 4.32. Azidolisis enantioselectiva de epóxidos en presencia de un complejo de circonio.

Por otra parte, Jacobsen y colaboradores ampliaron el alcance de la metodología y demostraron la eficacia de un complejo de Cr(salen)Cl en la azidolisis de una serie de oxiranos *meso* de diversa naturaleza, los cuales dieron lugar a los correspondientes azidoalcoholes con excelentes valores de rendimiento y exceso enantiomérico tras llevar a cabo la desprotección de los éteres sililados intermedios (Esquema 4.33).⁷⁹ En lo que al mecanismo se refiere, tras llevar a cabo estudios cinéticos y estructurales,⁸⁰ los autores propusieron que la especie catalítica activa era un complejo de Cr(salen)N₃, formado a partir de un primer ciclo catalítico en el que una molécula de sustrato se transformaba en la correspondiente clorhidrina trimetilsililada. El nuevo catalizador así generado se coordinaba al epóxido incrementando su electrofilia, y una segunda molécula de la especie catalítica cedía el nucleófilo promoviendo la formación del correspondiente alcóxido. Tras la regeneración de la primera molécula de catalizador, la protonación de dicho alcóxido por una molécula de HN₃, obtenida a partir del azidotrimetilsilano y las trazas de agua presentes en el medio de reacción, daba lugar al alcohol, regenerándose asimismo la segunda molécula de la especie catalítica. Debido a la presencia de TMSN₃, la protección del grupo hidroxilo como éter de trimetilsililo tenía lugar *in situ*, por lo que resultaba necesario un tratamiento posterior de dicho aducto sililado con ácido canforsulfónico para alcanzar, finalmente, los alcoholes objetivo.

⁷⁹ Martinez, L. E.; Leighton, J. L.; Carsten, D. H.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5897.

⁸⁰ Hansen, K. B.; Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10924.



Esquema 4.33. Azidolisis de epóxidos promovida por un complejo de Cr(salen).

Cabe destacar que el mismo sistema catalítico fue empleado con éxito para llevar a cabo la transformación en líquidos iónicos,⁸¹ así como sobre un soporte sólido, mediante la unión covalente del catalizador a diferentes silicatos funcionalizados.⁸² Asimismo, la aplicabilidad de la metodología fue demostrada a través de su aplicación en la síntesis de diversos productos naturales y compuestos bioactivos.⁸³

⁸¹ Song, C. E.; Oh, C. R.; Roh, E. J.; Choo, D. J. *Chem. Commun.* **2000**, 1743.

⁸² Baleizao, C.; Gigante, B.; Sabater, M. J.; Garcia, H.; Corma, A. *Appl. Catal. A* **2002**, 228, 279.

⁸³ (a) Kassab, D. J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1782. (b) Annis, D. A.; Helluin, O.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 1907. (c) Wu, M. H.; Jacobsen, E. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1693. (d) Leighton, J. L.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 389. (e) Martínez, L. E.; Nugent, W. A.; Jacobsen, E. N. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7963.

Por otro lado, también se han centrado numerosos esfuerzos en el desarrollo de desimetrizaciones enantioselectivas en las que sean aminas, aromáticas o alifáticas, las que promuevan la apertura del epóxido. En lo que respecta a la adición de anilinas, los ejemplos más destacados se resumen en el Esquema 4.34. El primer trabajo en este campo llegó de la mano de Yamashita y colaboradores,⁷⁵ quienes accedieron al aducto derivado de la adición de anilina sobre el óxido de ciclohexeno con exceso enantiomérico moderado, gracias al empleo de tartrato de zinc. Más adelante, Bartoli y colaboradores alcanzaron un excelente rendimiento y exceso enantiomérico para el producto de la adición de diversas anilinas sobre el mismo precursor, en presencia de Cr(Salen)Cl como catalizador, no aplicándose, sin embargo, la metodología sobre ningún otro oxirano.⁸⁴ Así, el primer ejemplo de aminolisis altamente enantioselectiva y con un amplio alcance fue desarrollado por Schneider y colaboradores, quienes fueron capaces de sintetizar una variedad de aminoalcoholes enantioenriquecidos recurriendo al uso de un catalizador preparado *in situ* a partir de triflato de escandio y un ligando quiral de tipo bipyridina.⁸⁵ Poco después, Kobayashi y colaboradores observaron que la combinación de tris(dodecilsulfato) de escandio y el mismo ligando permitía realizar la transformación en agua, obteniéndose valores similares de rendimiento y exceso enantiomérico para los aductos objetivo.⁸⁶ Asimismo, se ha de mencionar que la misma bipyridina ha demostrado su eficacia para ejercer el enantiocontrol deseado en combinación con otros metales.⁸⁷ Además, también se han utilizado ligandos de tipo BINOL como agentes inductores de quiralidad, siendo desarrollados los primeros ejemplos en esta área por Collin y colaboradores, quienes emplearon yodobinaftóxido de samario como catalizador.⁸⁸ Posteriormente, otros autores

⁸⁴ Bartoli, G.; Bosco, M.; Carlone, A.; Locatelli, M.; Massaccesi, M.; Melchiorre, P.; Sambri, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2173.

⁸⁵ (a) Mai, E.; Schneider, C. *Chem. Eur.J.* **2007**, *13*, 2729. (b) Schneider, C.; Sreekanth, A. R.; Mai, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5691.

⁸⁶ Azoulay, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4593.

⁸⁷ Hierro: (a) Plancq, B.; Ollevier, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 3806. Zinc y cobre: (b) Bonollo, S.; Fringuelli, F.; Pizzo, F.; Vaccaro, L. *Synlett* **2008**, 1574. Indio: (c) Mai, E.; Schneider, C. *Synlett* **2007**, 2136. Bismuto: (d) Ogawa, C.; Azoulay, S.; Kobayashi, S. *Heterocycles* **2005**, *66*, 201.

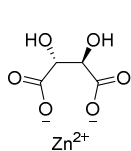
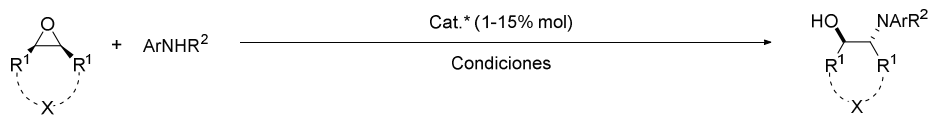
⁸⁸ (a) Carree, F.; Gil, R.; Collin, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1023. (b) Carree, F.; Gil, R.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7749.

recurrieron al uso de BINOL en presencia de otros metales como magnesio,⁸⁹ lo cual permitió ampliar el alcance de la metodología a la utilización de oxiranos derivados de estilbenos así como provenientes de otros compuestos cíclicos. Además, la introducción de sustituyentes con nuevos puntos de anclaje (OH, N) en las posiciones 3,3' o 2,2' del BINOL ha permitido sintetizar ligandos polidentados más complejos que, coordinados con metales como niobio⁹⁰ o titanio,⁹¹ han dado lugar a transformaciones altamente enantioselectivas en las que se han empleado una variedad de anilinas diferentemente sustituidas para promover la apertura de epóxidos de distinta naturaleza.

⁸⁹ (a) Bao, H.; Wu, J.; Li, H.; Wang, Z.; You T.; Ding, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6722. Para ejemplos similares utilizando titanio, praseodimio, o iterbio, véanse: (b) Kureshy, R. I.; Singh, S.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Suresh, E.; Jasra, R. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1303. (c) Kureshy, R. I.; Singh, S.; Khan, N.; Abdi, S. H. R.; Agrawal, S.; Mayani, V. J.; Jasra, R. V. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 5277. (d) Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 75. (e) Hou, X.-L.; Wu, J.; Dai, L.-X.; Xia, L.-J.; Tang, M.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 1747.

⁹⁰ Arai, K.; Salter, M. M.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 955.

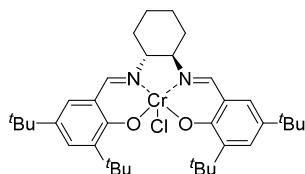
⁹¹ Kumar, M.; Kureshy, R. I.; Ghosh, D.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *ChemCatChem* **2013**, 5, 2336. Ejemplo similar empleando un complejo de hierro como catalizador: Tak, R.; Kumar, M.; Kureshy, R. I.; Choudhary, M. K.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *RSC Adv.* **2016**, 6, 7693.



(10% mol)
CH₂Cl₂, t.a.

Yamashita

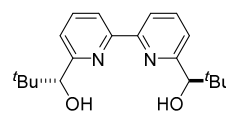
1 ejemplo
Rdto.: 28%
ee: 52%



(10% mol)
Et₃N, CH₂Cl₂, t.a.

Bartoli

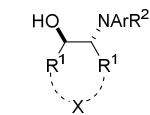
3 ejemplos
Rdto.: 82-98%
ee: 82-90%



L* (12% mol)
Sc(OTf)₃ (10% mol)
CH₂Cl₂, -20 °C a t.a.

Schneider

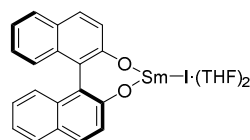
13 ejemplos
Rdto.: 49-96%
ee: 41-97%



L* (1.2% mol)
Sc(DS)₃ (1% mol)
H₂O, t.a.

Kobayashi

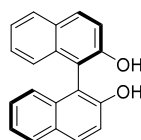
9 ejemplos
Rdto.: 61-89%
ee: 60-96%



(10% mol)
CH₂Cl₂, MS (4Å), -40 °C

Collins

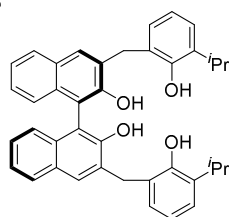
9 ejemplos
Rdto.: 68-85%
ee: 76-93%



(1% mol)
Bu₂Mg (1.3% mol)
MeLi (1% mol), tolueno, t.a.

Ding

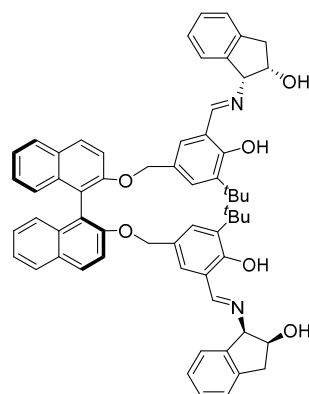
10 ejemplos
Rdto.: 55-92%
ee: 65-82%



(11% mol)
Nb(OMe)₅ (10% mol)
Tolueno/CH₂Cl₂, MS (4Å), -30 °C a 0 °C

Kobayashi

14 ejemplos
Rdto.: 54%-cuant.
ee: 82-96%



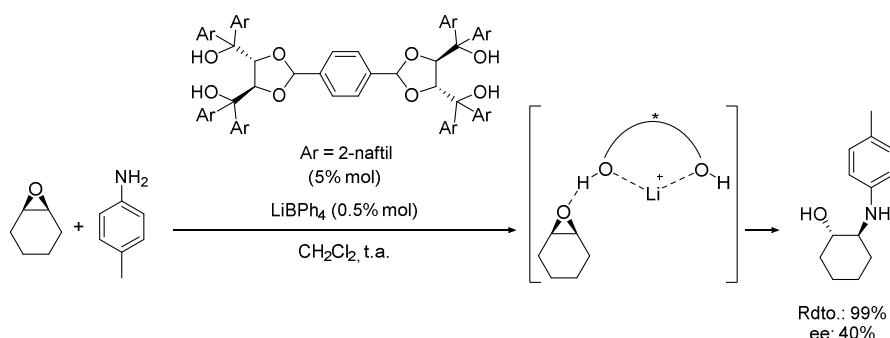
(7.5% mol)
Ti(OⁱPr)₄ (15% mol)
CH₂Cl₂/H₂O, t.a.

Kureshy

20 ejemplos
Rdto.: 76-98%
ee: 60-99%

Esquema 4.34. Desimetrización enantioselectiva de oxiranos con anilinas catalizada por complejos metálicos.

Además de las metodologías basadas en la catálisis metálica, también se han desarrollado dos transformaciones organocatalíticas para optar a los aminoalcoholes objetivo mediante la adición nucleófila de aminas aromáticas. En este campo, cabe destacar la reacción de desimetrización del óxido de ciclohexeno llevada a cabo por Belokon y colaboradores, en la que el uso de un catalizador de tipo bis-TADDOL permitía llevar a cabo la apertura del oxirano empleando *p*-toluidina como nucleófilo, obteniéndose el producto deseado con excelente rendimiento y moderado enantiocontrol (Esquema 4.35).⁹² Los autores observaron que resultaba imprescindible añadir una sal como el tetrafenilborato de litio para que la transformación tuviera lugar, ya que era necesario aumentar la acidez del catalizador, lo cual se lograba mediante la coordinación de los átomos de oxígeno de los grupos hidroxilo del mismo con el metal alcalino, que actuaba como ácido de Lewis.



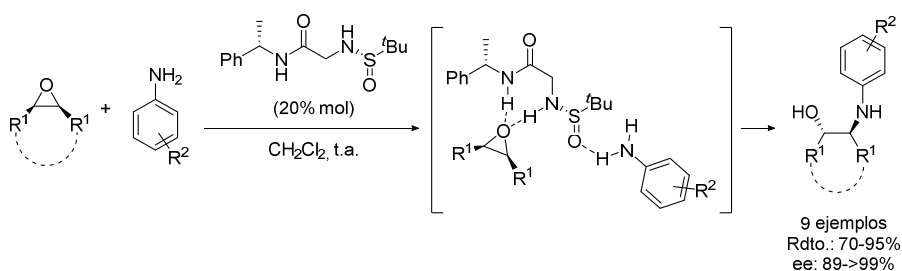
Esquema 4.35. Desimetrización promovida por un organocatalizador de tipo bis-TADDOL empleando *p*-toluidina como nucleófilo.

Por otro lado, Kureshy y colaboradores hicieron uso de una sulfonamida quiral como catalizador bifuncional, obteniendo excelentes valores de rendimientos y excesos enantioméricos para los aminoalcoholes objetivo (Esquema 4.36).⁹³ Esta metodología permitía el uso de anilinas con sustituyentes de diferente naturaleza situados en distintas posiciones del anillo, mostrándose inertes aquellas aminas con grupos electroattractores en

⁹² Belokon, Y. N.; Gugkaeva, Z. T.; Maleev, V. I.; Moskalenko, M. A.; North, M.; Tsaloev, A. T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1793.

⁹³ Kumar, M.; Kureshy, R. I.; Saravanan, S.; Verma, S.; Jakhar, A.; Khan, N. H.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2798.

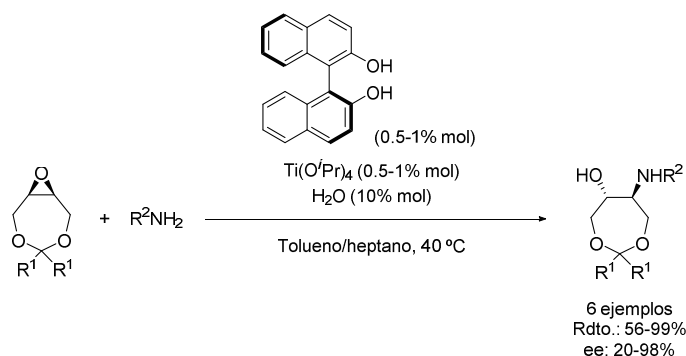
posición *para*, debido posiblemente a su menor nucleofilia. En este caso, la inducción asimétrica tenía lugar gracias a la formación de enlaces de hidrógeno entre el epóxido y los grupos -NH de la amida y de la sulfonamida, así como entre el nucleófilo y el átomo de oxígeno de esta última, lo cual daba lugar al aumento de la nucleofilia de la amina y a la generación de un entorno quiral rígido.



Esquema 4.36. Apertura nucleofílica promovida por anilinas en presencia de una sulfonamida quiral.

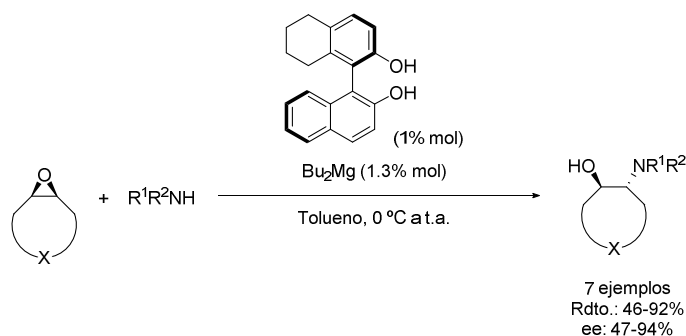
Como es lógico, el empleo de aminas alifáticas como nucleófilos ha sido mucho menos explorado, debido probablemente a que su mayor basicidad las hace incompatibles con algunos catalizadores de tipo ácido de Lewis. No obstante, cabe destacar que se han desarrollado algunas metodologías eficientes, siendo buen ejemplo de ello la desimetrización de epóxidos *meso* con un acetal en su estructura llevada a cabo por Inaba y colaboradores (Esquema 4.37).⁹⁴ En este caso, el empleo de isopropóxido de titanio en presencia de (*S*)-BINOL permitía optar a los correspondientes aminoalcoholes con excelentes resultados en cuanto a rendimiento y enantioselectividad, siempre y cuando los sustituyentes del acetal fueran distintos de hidrógeno ($R^1 \neq H$). El elevado enantiocontrol observado tenía su origen en que la conformación más estable de los precursores favorecía que, además del epóxido, también uno de los átomos de oxígeno del acetal se coordinase con el centro metálico. Esto evitaba la interacción de este último con la amina, y promovía la generación de un entorno rígido en el que la transferencia de quiralidad estaba asegurada.

⁹⁴ Sagawa, S.; Abe, H.; Hase, Y.; Inaba, T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4962.



Esquema 4.37. Desimetrización de epóxidos con aminas alifáticas catalizada por un complejo de titanio.

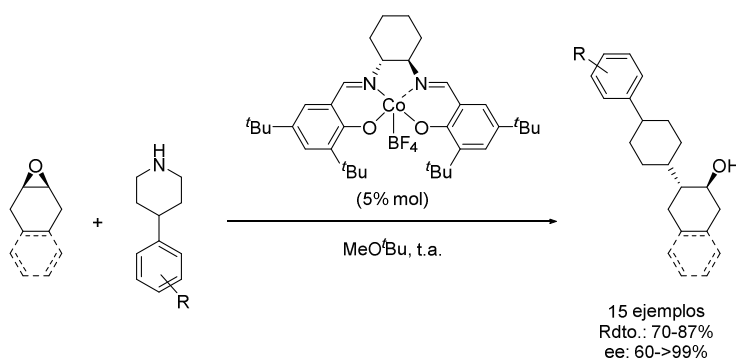
Años más tarde, Ding y colaboradores ampliaron el alcance de la metodología recurriendo al uso de un sistema catalítico de tipo (*R*)-H₄-BINOL/Bu₂Mg para llevar a cabo la transformación sobre oxiranos cíclicos de diversa naturaleza, la cual permitió acceder a los aductos deseados con resultados satisfactorios (Esquema 4.38).^{89a} En esta ocasión, era la elevada oxofilia del magnesio el factor que determinaba que fuera el oxirano, y no la amina, la especie que se coordinase a dicho metal, promoviendo así que la reacción tuviese lugar en un entorno quiral.



Esquema 4.38. Apertura nucleofílica promovida por aminas alifáticas en presencia de un complejo de magnesio.

Finalmente, cabe mencionar que también se han empleado aminas secundarias como 4-arilpiperidinas y *N*-arilpiperazinas para promover la desimetrización objetivo, habiéndose

utilizado complejos metálicos u organocatalizadores, respectivamente, para inducir el enantiocontrol deseado. En lo que respecta a las primeras, Peddinti y colaboradores llevaron a cabo la apertura enantioselectiva del óxido de ciclohexeno gracias al uso de un complejo de $\text{Co}(\text{salen})\text{BF}_4$, el cual les permitió optar a una serie de compuestos bioactivos derivados de vesamicol y benzovesamicol con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, independientemente del carácter electrónico de los sustituyentes presentes en el anillo aromático del nucleófilo (Esquema 4.39).⁹⁵

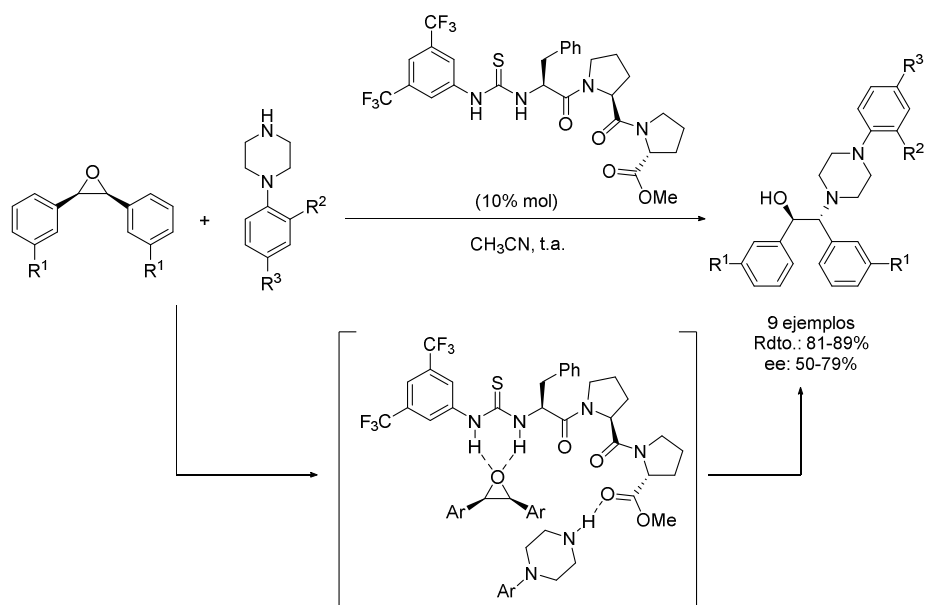


Esquema 4.39. Apertura de epóxidos empleando piperidinas como nucleófilos catalizada por un complejo de $\text{Cr}(\text{salen})\text{BF}_4$.

En lo que a la metodología organocatalítica se refiere, Chimni y colaboradores diseñaron un catalizador que combinaba una tiourea con un esqueleto peptídico quiral, capaz de inducir enantiocontrol en la desimetrización de óxidos de estilbeno promovida por *N*-arilpiperazinas (Esquema 4.40).⁹⁶ Esta reacción dio acceso a una serie de 1,2-aminoalcoholes bencílicos con rendimientos satisfactorios y excesos enantioméricos moderados, tolerándose diferentes sustituyentes electroattractores tanto en los anillos aromáticos del estilbeno como en el grupo arilo del nucleófilo. En este caso, la tiourea activaba el epóxido mediante la formación de enlaces de hidrógeno, mientras que el grupo carbonilo del éster terminal aumentaba la nucleofilia de la piperazina.

⁹⁵ Sharma, A.; Agarwal, J.; Peddinti, R. K. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1913.

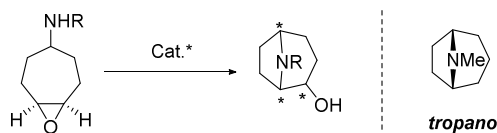
⁹⁶ Chimni, S. S.; Kumar, V.; Bala, N. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 700.



Esquema 4.40. Desimetrización promovida por piperazinas en presencia de una tiourea quiral.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO

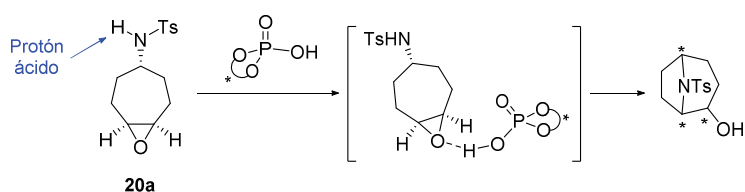
Tal y como se ha reflejado a lo largo de la sección anterior, la utilidad sintética de las reacciones de desimetrización de epóxidos *meso* se encuentra ampliamente demostrada en la bibliografía, tratándose de una estrategia que ha proporcionado acceso a una gran variedad de alcoholes enantioenriquecidos con dos o más centros estereogénicos. Más concretamente, se ha demostrado que las reacciones de apertura de oxiranos empleando nucleófilos nitrogenados permiten acceder de manera eficaz a diferentes aminoalcoholes enantioenriquecidos.⁸⁴⁻⁹⁶ Además, cabe destacar que son escasos los ejemplos descritos hasta el momento en los que la desimetrización del epóxido se lleve a cabo de manera transanular,¹⁵ y casi la totalidad de los mismos implican la utilización de agentes quirales en cantidad superestequiométrica, por lo que el desarrollo de una metodología catalítica eficaz supondría un gran avance en este campo. En este sentido, continuando con nuestro objetivo general de optar a estructuras privilegiadas presentes en compuestos bioactivos enantiopuros, pensamos que la preparación del esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano, con el heteroátomo como puente y accesible mediante una reacción pseudotransanular sobre un epóxido *meso* derivado de ciclohept-4-en-1-amina, a través de una apertura nucleofílica promovida por el átomo de nitrógeno, resultaría de gran interés (Esquema 4.41). Cabe destacar que la mencionada estructura se encuentra presente en más de 300 compuestos pertenecientes a la familia de los alcaloides del tropano, cuyas propiedades farmacológicas han sido ampliamente demostradas.⁹⁷



Esquema 4.41. Síntesis del esqueleto del tropano mediante una desimetrización pseudotransanular.

⁹⁷ (a) Grynkiewicz, G.; Gadzikowska, M. *Pharmacol. Rep.* **2008**, *60*, 439. (b) Afewerki, S.; Wang, J.-X.; Liao, W.-W.; Córdova, A.; *The Chemical Synthesis and Applications of Tropane Alkaloids*. En *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 81; Knolker, H.-J., Ed.; Elsevier: Londres, 2019, pp 151-233. (c) Fodor, G.; Dharanipragada, R. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 443. (d) Lounasmaa, M.; Tamminen, T.; *The Tropane Alkaloids*. En *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Vol. 44; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Londres, 1993, pp 1-114.

Estas consideraciones nos llevaron a definir como objetivo del presente trabajo de investigación **la evaluación de ácidos de Brønsted quirales como organocatalizadores en una reacción enantioselectiva de desimetrización pseudotransanular de epóxidos promovida por aminas, como aproximación hacia la síntesis de la estructura de 8-oxabicyclo[3.2.1]octano** (Esquema 4.42).



Esquema 4.42. Segundo objetivo específico de este trabajo.

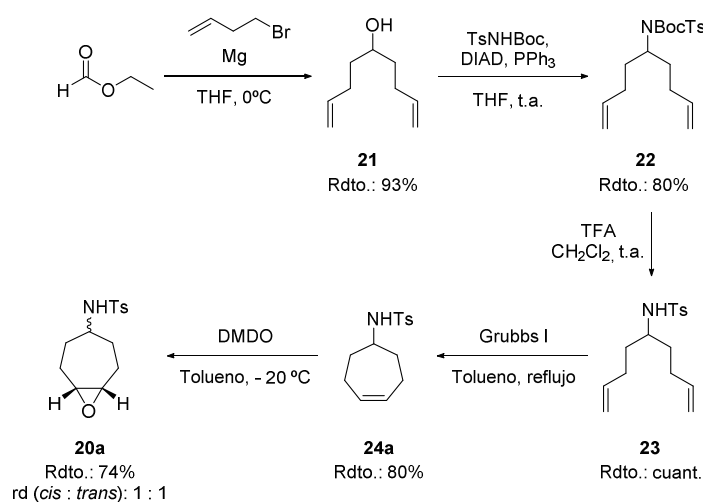
Con el fin de alcanzar dicho objetivo, se seguirá el procedimiento habitual en el desarrollo de metodologías de síntesis asimétrica. En este sentido, se comenzará por estudiar la viabilidad de la reacción, para lo cual se empleará *N*-(8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-il)-4-metilbencenosulfonamida (**20a**) como sustrato modelo, ya que, *a priori*, la nucleofilia del átomo de nitrógeno de dicha molécula sería adecuada para promover la apertura del heterociclo tensionado. En lo que respecta al catalizador, se utilizará el ácido de Brønsted aquiral DPP, capaz de activar el epóxido vía enlace de hidrógeno o mediante la formación de un par iónico, favoreciendo así la transformación deseada. Una vez comprobada la viabilidad, se evaluará una serie de ácidos de Brønsted quirales y se optimizarán las diferentes variables experimentales en la versión enantioselectiva de la reacción objetivo, a fin de optar a los mejores resultados en cuanto a rendimiento, diastereo- y enantioselectividad. A continuación, se estudiarán el alcance y las limitaciones de la metodología mediante el empleo de precursores con diferentes sustituyentes en su estructura y, finalmente, con objeto de completar el estudio, se llevarán a cabo cálculos computacionales orientados a corroborar el mecanismo del proceso.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez determinados los objetivos y establecido el plan de trabajo a seguir, en esta sección se presentarán los resultados más relevantes obtenidos en el estudio de la reacción de desimetrización pseudotransanular de epóxidos.

3.1. Viabilidad de la reacción

De acuerdo con el plan de trabajo propuesto, se comenzó por evaluar la viabilidad de la transformación objetivo empleando como sustrato modelo el epóxido derivado de *N*-(ciclohept-4-en-1-il)-4-metilbencenosulfonamida, para lo cual, primeramente, se llevó a cabo su síntesis de acuerdo con la ruta sintética que se muestra en el Esquema 4.43.



Esquema 4.43. Síntesis del sustrato modelo **20a**.

Así, una primera etapa de doble adición del bromuro de but-3-en-1-ilmagnesio sobre formiato de etilo dio lugar a la formación del alcohol diolefínico **21**, que fue sometido a una reacción de Mitsunobu con tosilcarbamato de *tert*-butilo para proporcionar el correspondiente derivado nitrogenado **22** con rendimiento elevado. A continuación, la desprotección del carbamato con ácido trifluoroacético, seguida por una metátesis de cierre de anillo en presencia del catalizador de Grubbs de primera generación, permitió

optar al ciclohepteno deseado **24a**.⁹⁸ Finalmente, para llevar a cabo la epoxidación de la olefina, se recurrió al uso de dimetildioxirano (DMDO), generado previamente a partir de acetona y Oxone, en tolueno y a - 20 °C. Tal y como se observa, estas condiciones dieron lugar a la generación de los dos posibles diastereoisómeros del precursor oxiránico *meso* **20a** con buen rendimiento y en idéntica proporción, resultando posible la separación de dichos compuestos mediante cromatografía en columna.

Con objeto de mejorar la diastereoselectividad de la epoxidación, se ensayaron diferentes condiciones experimentales así como distintos oxidantes, tales como ácido *meta*-cloroperbenzoico, Oxone o metil(trifluorometil)dioxirano, entre otros. Además, se evaluó el empleo de aditivos tales como alcoholes o tioureas, capaces de establecer enlaces de hidrógeno con ambos componentes de la reacción, o bien el uso de un catalizador metálico como Mn(salen), empleado previamente para llevar a cabo epoxidaciones asimétricas con DMDO.⁹⁹ Sin embargo, desafortunadamente, ninguna de las condiciones ensayadas proporcionó mejoras significativas en los resultados.

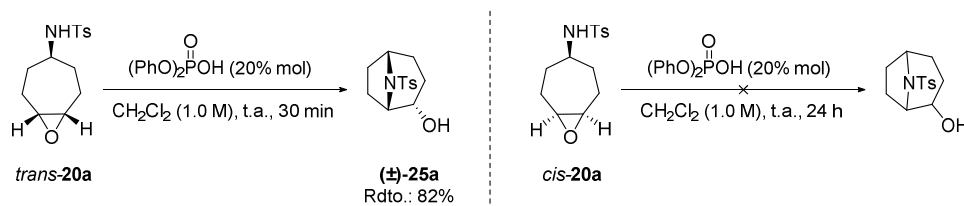
Por otro lado, se ha destacar que el sustrato *trans*-**20a** resultó ser ligeramente inestable, observándose que parte del mismo se transformaba en el producto bicíclico objetivo tanto en la columna cromatográfica, ya fuera el emplear gel de sílice o alúmina como fase estacionaria, como incluso al ser almacenado durante tiempo prolongado a temperatura ambiente. Estas observaciones nos llevaron a pensar que la reacción objetivo tendría lugar de manera eficaz al emplear un ácido de Brønsted como catalizador.

Por lo tanto, una vez sintetizados los sustratos *cis*- y *trans*-**20a**, procedimos a ensayar la reacción de desimetrización pseudotransanular de cada uno de ellos por separado, empleando ácido difenilfosfórico como catalizador aquiral (Esquema 4.44). Así, trabajando en diclorometano y a temperatura ambiente, observamos que tras 30 minutos de reacción tenía lugar la conversión completa del epóxido *trans*-**20a**, generándose el producto bicíclico **25a** con un prometedor rendimiento del 82% y como único diastereoisómero. Por el contrario, como era de esperar, en las mismas condiciones experimentales, el sustrato

⁹⁸ Roe, S. J.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2008**, 3432.

⁹⁹ Levai, A.; Adam, W.; Fell, R. T.; Gessner, R.; Patonay, T.; Simon, A.; Toth, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13105.

cis-20a permaneció inalterado, lo cual nos llevó a deducir que la adición nucleófila promovida por el átomo de nitrógeno tenía lugar a través de un mecanismo de tipo S_N2, tal y como sucede habitualmente en esta clase de transformaciones.³

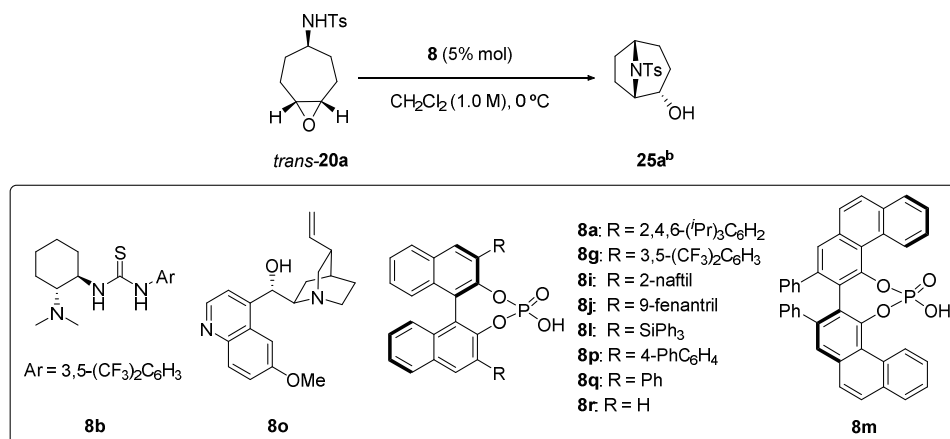


Esquema 4.44. Viabilidad de la reacción empleando los epóxidos *trans-* y *cis-20a* como precursores.

3.2. Optimización de condiciones

Tras haber demostrado la viabilidad de la reacción, nos centramos en el estudio de la versión enantioselectiva, para lo cual comenzamos por evaluar una serie de ácidos de Brønsted quirales, con el fin de identificar aquel que proporcionase los mejores resultados en cuanto a rendimiento, diastereo- y enantioselectividad. Así, optamos por ensayar diferentes catalizadores dadores de enlaces de hidrógeno tales como la tiourea de Takemoto¹⁰⁰ o quinidina, así como diversos ácidos fosfóricos quirales derivados de BINOL, realizando los experimentos en diclorometano y a 0 °C (Tabla 4.1).

¹⁰⁰ Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

Tabla 4.1. Evaluación de ácidos de Brønsted quirales como catalizadores en la reacción modelo.^a

Entrada	Catalizador	Tiempo (h)	Rdto. (%) ^c	ee (%) ^d
1	8b	24	< 5	n.d. ^e
2	8o	24	< 5	n.d. ^e
3	8a	4	65	15
4	8g	4	87	12
5	8p	4	86	30
6	8q	4	84	28
7	8r	4	62	8
8	8l	4	52	30
9	8i	4	77	24
10	8j	4	89	2
11	8m	2.5	86	78

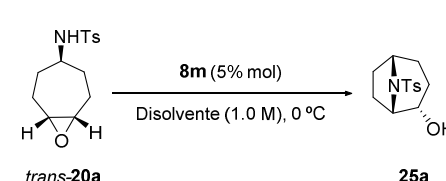
^a Reacciones llevadas a cabo en CH₂Cl₂ (1.0 M) a 0 °C. ^b La configuración absoluta del producto pudo determinarse mediante el análisis por difracción de rayos X del mismo (ver página 57). ^c Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^d Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral. ^e n.d. = no determinado.

Tal y como se muestra, la tiourea de Takemoto (**8b**) y la quinidina (**8o**) tan solo dieron lugar a la formación de trazas del bicyclo deseado tras 24 horas de reacción (entradas 1 y 2). Sin embargo, todos los ácidos fosfóricos derivados de BINOL fueron capaces de promover la transformación objetivo en un tiempo de reacción de 4 horas, dando lugar a la formación del producto con rendimientos satisfactorios. El enantiocontrol ejercido por el catalizador, no obstante, resultó ser altamente dependiente de la naturaleza de los sustituyentes en las posiciones 3,3' del binaftilo. Así, el ácido fosfórico arquetípico TRIP (**8a**) proporcionó el

aducto deseado con un exceso enantiomérico del 15% (entrada 3), mientras que la introducción de grupos $-CF_3$ en el anillo aromático de las posiciones 3,3' (**8g**), con el consiguiente aumento de la acidez del catalizador, no dio lugar a mejores resultados en este aspecto (entrada 4). Por otra parte, al emplear ácidos fosfóricos con mayor o menor grado de sustitución en las posiciones 3,3' del binaftilo (**8p-r**), así como el catalizador **8l** con un grupo más voluminoso como el trifenilsililo, tampoco se observó un incremento significativo en el enantiocontrol (entradas 5-8), al igual que ocurrió al incorporar sistemas aromáticos extendidos, tales como 2-naftilo (**8i**) y 9-fenantrilo (**8j**) (entradas 9 y 10). Por el contrario, al modificar el esqueleto aromático y recurrir al uso del ácido fosfórico derivado de VAPOL (**8m**), observamos una mejora considerable en los resultados, lográndose acceder al cicloaducto objetivo con un 86% de rendimiento y un prometedor exceso enantiomérico del 78%, reduciéndose además el tiempo de reacción a 2.5h (entrada 11).

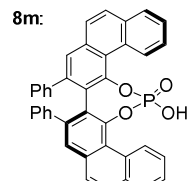
Así, una vez escogido el VAPOL como el catalizador más apropiado para promover la transformación, se procedió a estudiar el efecto de otras variables, como es el caso del disolvente, con objeto de optar al esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano de manera enantioselectiva y con el mayor rendimiento posible (Tabla 4.2).

Tabla 4.2. Estudio de la influencia del disolvente.^a



trans-20a

$\xrightarrow[\text{Disolvente (1.0 M), 0 }^\circ\text{C}]{\text{8m (5\% mol)}}$



8m:

Entrada	Disolvente	Tiempo (h)	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	CH ₂ Cl ₂	2.5	86	78
2	CHCl ₃	4	80	71
3	DCE	1	95	80
4	THF	24	32	48
5	Et ₂ O	24	< 5	-
6	AcOEt	6	90	87
7	Tolueno	3	98	90
8	<i>o</i> -Xileno	6	73	89
9	PhCl	3	93	88
10	PhCF ₃	24	88	84

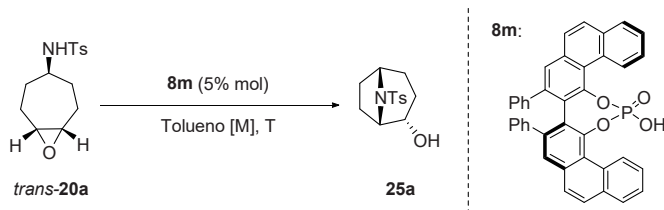
^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8m** en el disolvente indicado (1.0 M) a 0 °C. ^b Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^c Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

En primer lugar, se ensayaron otros disolventes polares clorados, observándose que el cloroformo conducía a resultados similares (entrada 2), mientras que el dicloroetano implicaba una pequeña mejora tanto en la enantioselectividad como en el rendimiento del proceso, cursando la reacción en tan solo una hora (entrada 3). La utilización de éteres, como es el caso del THF, sin embargo, conllevó un deterioro importante en todos los aspectos (entrada 4), siendo el efecto aún más acusado al llevar a cabo la reacción en dietiléter, con el que no se observó formación alguna del producto (entrada 5). Estos resultados parecían indicar que los disolventes coordinantes inhibían la actividad del catalizador. Por otro lado, el empleo de acetato de etilo dio lugar a una mejora significativa en el enantiocontrol, llegándose a obtener un exceso enantiomérico del 87% para el producto objetivo, y siendo necesario un tiempo de reacción más prolongado (6 horas) para optar a un rendimiento del 90% (entrada 6). Finalmente, el uso de disolventes aromáticos con diferentes propiedades electrónicas proporcionó resultados aún mejores, cursando en todos los casos la reacción con excelente enantioselectividad (entradas 7-10). En este

sentido, cabe destacar los resultados obtenidos al emplear tolueno o clorobenceno, los cuales dieron acceso al cicloaducto deseado con rendimientos excelentes y excesos enantioméricos en torno al 90% tras 3 horas de reacción (entradas 7 y 9).

A continuación, decidimos evaluar la influencia de la concentración y de la temperatura en el rendimiento y en la enantioselectividad del proceso, escogiendo tolueno como disolvente por tratarse de un compuesto más común (Tabla 4.3).

Tabla 4.3. Optimización de la concentración y de la temperatura.^a



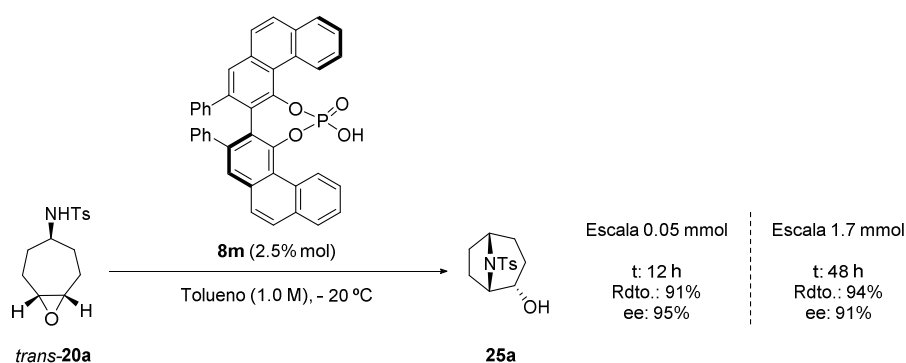
Entrada	T (°C)	[M]	Tiempo (h)	Rdto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	0	1.0	3	98	90
2	0	0.75	3	92	89
3	0	0.5	3	95	87
4	t.a.	1.0	0.5	98	86
5	- 20	1.0	12	95	94

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8m** en tolueno a la concentración y temperatura indicadas. ^b Rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna. ^c Excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral.

En lo que respecta al efecto de la concentración, comprobamos que existía un ligero descenso del exceso enantiomérico a medida que aumentaba la dilución (entradas 2 y 3 vs 1). Por otra parte, en lo que a la temperatura se refiere, la reacción procedía considerablemente más rápido a temperatura ambiente, a costa de un ligero deterioro del enantiocontrol (entrada 4), mientras que descender la temperatura a - 20 °C implicaba un mayor tiempo de reacción, permitiendo optar al esqueleto objetivo, no obstante, con excelentes resultados (Rdto.: 95%; ee: 94%) (entrada 5).

Por lo tanto, una vez examinados los diferentes parámetros experimentales, concluimos que las mejores condiciones para la desimetrización pseudotransanular del epóxido *trans*-20a implicaban el empleo de un 5% mol del catalizador VAPOL (**8m**), en tolueno (1.0

M) como disolvente y a - 20 °C. Además, se comprobó que era posible reducir la carga catalítica al 2.5% mol sin repercutir significativamente en el rendimiento o la enantioselectividad de la reacción, incluso si se aumentaba la escala a 0.5 g (1.7 mmol) del precursor (Esquema 4.45).



Esquema 4.45. Modificación de la carga catalítica y de la escala de la reacción.

Para terminar, cabe destacar que la configuración absoluta del producto **25a** pudo determinarse gracias al análisis de su estructura mediante un experimento de difracción de rayos X sobre una muestra monocristalina. De este modo, pudo establecerse la configuración del mismo como (1*S*,2*S*,5*R*), tal y como se refleja en la Figura 4.2.

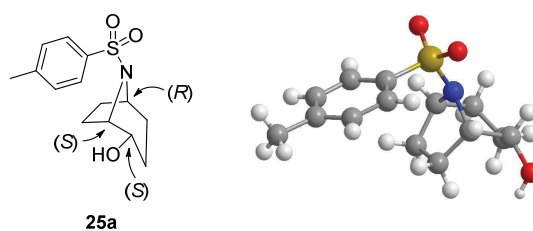
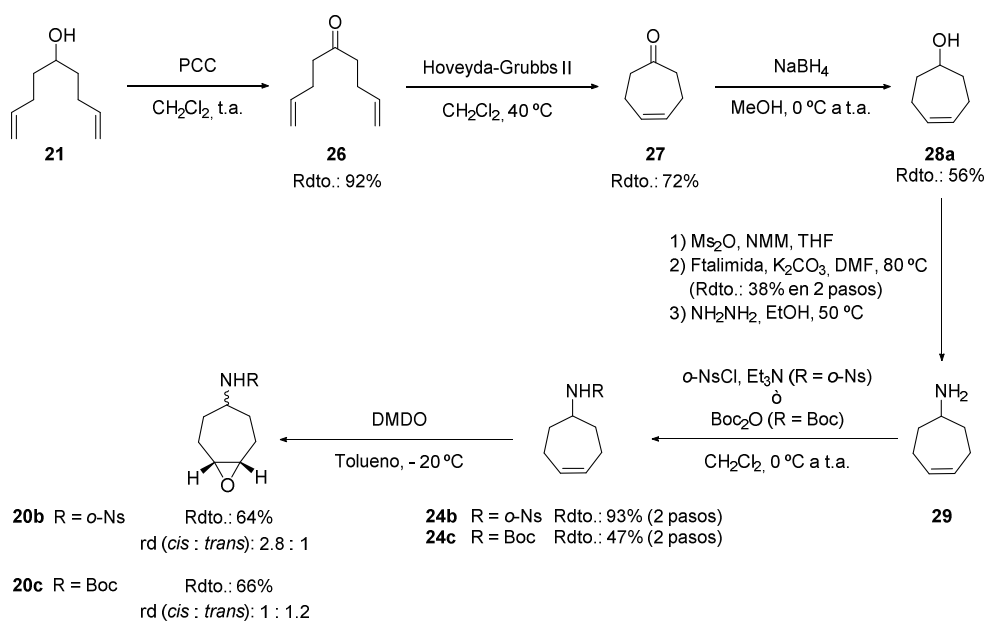


Figura 4.2. Estructura de rayos X del aducto **25a**.

3.3. Alcance y limitaciones

En este punto, habiendo establecido un protocolo experimental óptimo para llevar a cabo la desimetrización pseudotransanular del precursor modelo *trans*-**20a**, y ante el potencial sintético de la transformación para la preparación de derivados del tropano,

decidimos evaluar el alcance y las limitaciones de la metodología aplicándola sobre una variedad de sustratos diferentemente sustituidos. Más concretamente, comenzamos por explorar la posibilidad de emplear distintos grupos protectores en la amina, con el fin de ampliar la aplicabilidad de la reacción en la síntesis de diferentes compuestos bioactivos de interés. Esto nos permitiría, además, evaluar si la acidez del grupo -NH resulta crucial en la transformación, tal y como ocurría en la aminohalogenación transanular descrita en el Capítulo 3. En este sentido, optamos por estudiar el efecto de incorporar un nosilo, así como de reemplazar el grupo arilsulfonilo por un *tert*-butoxicarbonilo. Con este objetivo, llevamos a cabo la síntesis de los epóxidos **20b** y **20c**, de acuerdo con la ruta sintética que se refleja en el Esquema 4.46.



Esquema 4.46. Síntesis de los epóxidos **20b** y **20c** con diferentes grupos protectores en la amina.

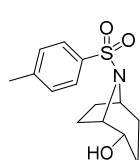
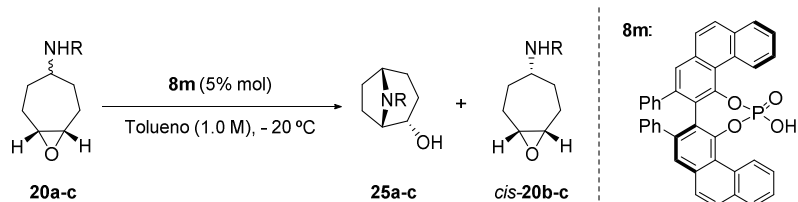
Así, en primer lugar, sintetizamos la cicloheptenona **27**,¹⁰¹ mediante la oxidación del alcohol **21** con PCC y la subsiguiente metátesis de cierre de anillo en presencia del

¹⁰¹ Arrington, K. J.; Murray, C. B.; Smith, E. C.; Marand, H.; Matson, J. B. *Macromolecules* **2016**, *49*, 3655.

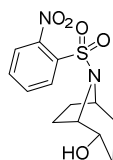
catalizador de Hoveyda-Grubbs de segunda generación. La reducción del grupo carbonilo con borohidruro sódico proporcionó el alcohol **28a**, que fue transformado en la correspondiente amina primaria mediante una variante de la síntesis de Gabriel,¹⁰² para lo cual resultó necesario convertir previamente el alcohol en un buen grupo saliente. Así, el empleo de anhídrido metanosulfónico en presencia de *N*-metilmorfolina permitió generar el mesilato, el cual fue sometido a las transformaciones habituales para sintetizar la amina primaria. Tras llevar a cabo la protección de dicha amina libre con el grupo deseado en cada caso, formándose las correspondientes ciclohept-4-en-1-aminas *o*-nosil y *terc*-butoxicarbonil sustituidas (**24b** y **24c**), una última etapa de epoxidación con DMDO proporcionó los oxiranos objetivo, obteniéndose éstos, una vez más, como mezcla de diastereoisómeros. No obstante, cabe destacar que en estos casos no fue posible la separación cromatográfica de los mismos, por lo que se hubo de trabajar con la mezcla de ambos.

Una vez sintetizados estos precursores, los sometimos al tratamiento con el catalizador **8m** en las condiciones experimentales óptimas, obteniéndose los resultados que se reflejan en la Tabla 4.4.

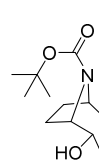
¹⁰² (a) Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1968**, *7*, 919. (b) Gabriel, S. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20*, 2224.

Tabla 4.4. Evaluación de los sustratos con diferentes sustituyentes en la amina.^a

t: 12 h
Rdto.: 95%
ee: 94%



t: 7 días
Rdto.: 38%^b
ee: 88%



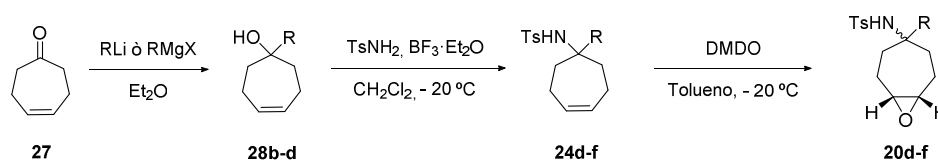
t: 3 días
Rdto.: <5%^b
ee: n.d.^c

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8m** en tolueno (1.0 M) a -20 °C; rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna; excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral; la configuración absoluta de los productos fue extrapolada a partir de la estereoquímica observada en el experimento de rayos X para el aducto **20a** (ver página 57). ^b Rendimientos corregidos con respecto al epóxido *trans*. ^c n.d. = no determinado.

Tal y como se observa, la transformación del derivado nosilado, de mayor acidez, resultó ser notablemente más lenta, alcanzándose tan solo una conversión del 40% del epóxido *trans*-**20b** tras 7 días de reacción. Así, se llegó a aislar el correspondiente cicloaducto **25b** con un 38% de rendimiento y un exceso enantiomérico del 88%, recuperándose asimismo una mezcla del epóxido *trans* sin reaccionar junto con el correspondiente isómero no reactivo *cis*. Por otra parte, en el caso del carbamato, con un grupo -NH menos ácido, no se detectó la formación del producto deseado en presencia de VAPOL. Estos resultados pusieron de manifiesto que la viabilidad de la transformación era altamente dependiente de las características del nucleófilo nitrogenado y, en este sentido, pensamos que debía existir un equilibrio entre acidez y nucleofilia para que la reacción tuviera lugar, siendo el grupo tosilo aquél que poseía el balance más apropiado.

Continuando con el estudio del alcance de la metodología, procedimos a introducir grupos de distinta naturaleza en el carbono en *ipso* con respecto a la amina, incorporando sustituyentes de diferente naturaleza y propiedades electrónicas. Así, comenzamos por la síntesis de los cicloheptenos **24d-f** con sustituyentes alquílicos de distinto volumen, siguiendo la ruta sintética que se refleja en la Tabla 4.5. En este caso, la primera etapa consistía en la introducción del correspondiente sustituyente mediante la adición nucleófila del reactivo organolítico u organomagnesiano apropiado sobre la cicloheptenona **27**, transformación que proporcionó los alcoholes terciarios con rendimientos moderados.¹⁰³ Seguidamente, una sustitución con *p*-toluensulfonamida en presencia de un ácido de Lewis dio lugar a la formación de los correspondientes sustratos olefínicos, obteniéndose los precursores con grupos más voluminosos (**24e** y **24f**) con bajo rendimiento, debido probablemente al mayor impedimento estérico presente en los alcoholes de partida. Finalmente, la epoxidación de los alquenos con DMDO proporcionó los oxiranos objetivo **20d-f**.

Tabla 4.5. Síntesis de los precursores alquil sustituidos **20d-f**.



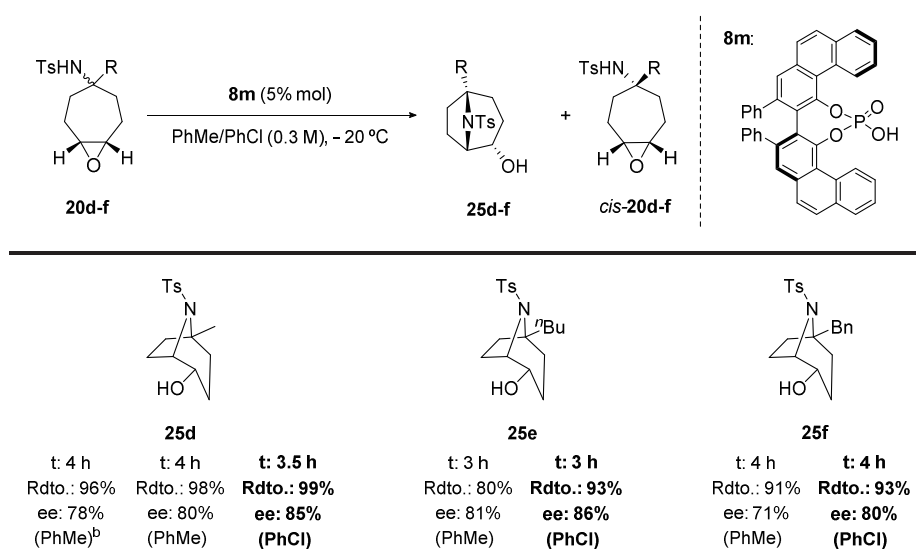
R	Rdto. 28b-d (%)	Rdto. 24d-f (%)	Rdto. 20d-f (%) (<i>cis</i> : <i>trans</i>)
Me	74	82	99 (1 : 1)
Bu	59	25	99 (1 : 1.2)
Bn	42	28	99 (1 : 1.2)

Se debe destacar que, aunque la epoxidación cursó con excelente rendimiento, tampoco en esta ocasión evolucionó diastereoselectivamente, aislándose una mezcla inseparable de isómeros en todos los casos, a pesar de las diferentes técnicas y condiciones de separación ensayadas. Cabe mencionar que también se trató de llevar a cabo la inversión de los oxiranos *cis* para acceder a los correspondientes diastereoisómeros *trans* puros, pero los

¹⁰³ Para más detalles acerca de la metodología empleada para la preparación de cada uno de los alcoholes, véase la sección experimental en el Capítulo 7.

problemas derivados de la elevada tendencia de estos últimos a experimentar la reacción pseudotransanular en diferentes condiciones ácidas y básicas no nos permitieron alcanzar el objetivo. Por lo tanto, ante la imposibilidad de separar ambos epóxidos, decidimos continuar trabajando con la mezcla de los mismos como precursora de la apertura transanular objetivo, obteniéndose así los resultados que se muestran en la Tabla 4.6 para los oxiranos **20d-f**.

Tabla 4.6. Evaluación de precursores con diferentes sustituyentes alifáticos.^a



^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8m** en el disolvente indicado (0.3 M) a -20 °C; rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna, corregidos con respecto al epóxido *trans*;¹⁰⁴ excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral; la configuración absoluta de los productos fue extrapolada a partir de la estereoquímica observada en el experimento de rayos X para el aducto **25a**. ^b Reacción llevada a cabo en concentración 1.0 M.

Al evaluar la desimetrización del precursor **20d** en las condiciones óptimas encontradas para el sustrato modelo, el cicloaducto **25d** se formó cuantitativamente y con un exceso enantiomérico del 78% en tan sólo 4 horas de reacción, debiéndose probablemente esta

¹⁰⁴ Para más información acerca de la recuperación de los epóxidos *cis*, los cuales se mostraron inertes en las condiciones de desimetrización, véase la sección experimental (Capítulo 7).

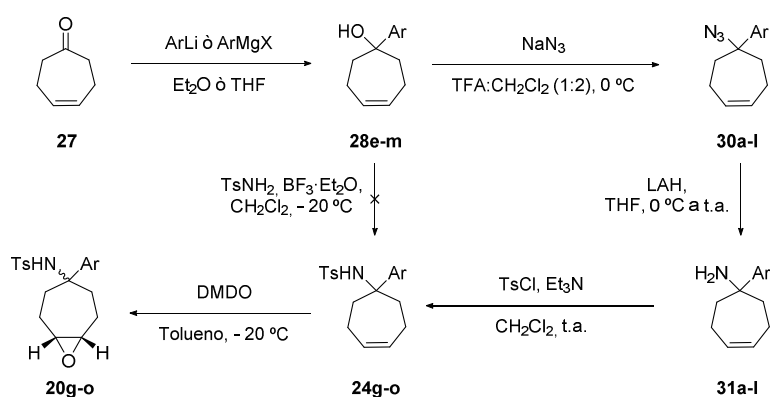
aceleración del proceso a una mayor proximidad entre los puntos reactivos, favorecida por las repulsiones estéricas existentes entre el oxirano y el sustituyente. Con el fin de incrementar el estereocontrol, se decidió ensayar la transformación a diferentes temperaturas, no alcanzándose, sin embargo, mejores resultados.¹⁰⁵ No obstante, observamos que al llevar a cabo la reacción en condiciones más diluidas (0.3 M) tenía lugar un ligero incremento de la enantioselectividad, llegándose a alcanzar un excelente rendimiento del 98% y un exceso enantiomérico del 80% para el producto objetivo. A fin de mejorar en mayor medida este último valor, se optó por ensayar también clorobenceno como disolvente, ya que éste había proporcionado anteriormente resultados similares al tolueno. En este caso, las nuevas condiciones permitieron acceder al aducto **25d** con un 85% de exceso enantiomérico, lo cual nos llevó a evaluar las desimetrizaciones de los sustratos **20e** y **20f** en ambos disolventes aromáticos, a fin de optar a los correspondientes derivados del tropano con el mejor resultado posible. Así, pudimos comprobar que la metodología toleraba cadenas alquílicas de diferente longitud y naturaleza, ya que tanto el precursor **20e**, con una cadena alquílica más larga, como el compuesto bencil sustituido **20f** dieron lugar a los cicloaductos objetivo con excelente rendimiento y enantiocontrol satisfactorio, ofreciendo el clorobenceno resultados ligeramente superiores en ambos aspectos.

A continuación, se procedió a preparar los aductos aril sustituidos **20g-o**, que presentan diferentes grupos de carácter electrodonador o electroattractor en las distintas posiciones del anillo (**20g-m**), así como un sistema π extendido como el naftilo (**20n**) o un anillo heteroaromático como el tiofenilo (**20o**). Para ello, se empezó por sintetizar, de manera análoga a los sustratos con sustituyentes alquílicos, los alcoholes **28e-m** a partir de la cicloheptenona **27** y los correspondientes reactivos organometálicos,¹⁰³ obteniéndose los compuestos hidroxilados con rendimientos de moderados a buenos (Tabla 4.7). Cabe mencionar que, a diferencia de los alcoholes **28b-d**, estos intermedios no proporcionaron las sulfonamidas objetivo al ser sometidos a las condiciones de sustitución con *p*-toluensulfonamida, sino que dieron lugar a la formación de mezclas complejas de productos que no se pudieron identificar. Debido a ello, resultó necesario recurrir a una

¹⁰⁵ Resultados a temperatura ambiente: Rdto.: 88%, ee: 79%; a -78 °C: Rdto.: 86%, ee: 78%.

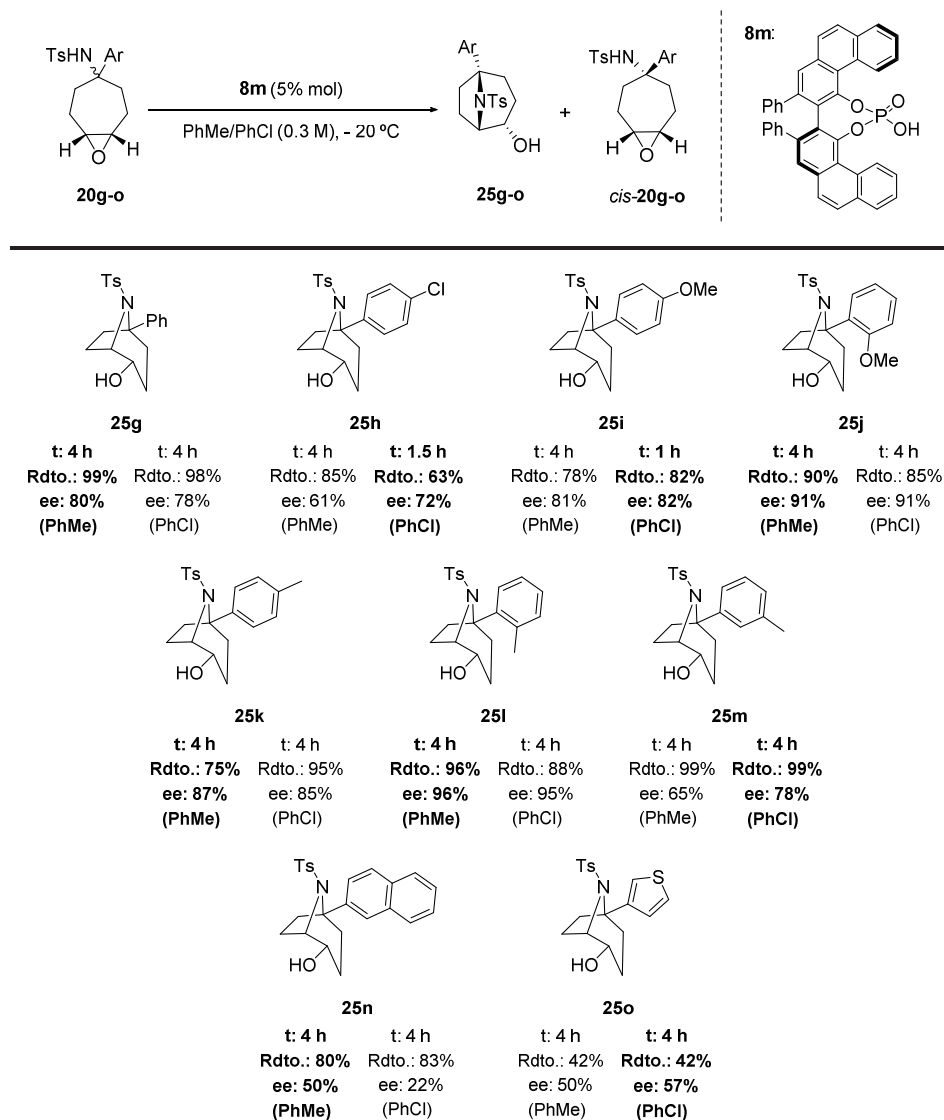
ruta sintética alternativa que implicaba la generación de la correspondiente azida, su reducción con hidruro de litio y aluminio, y la generación de la sulfonamida deseada empleando cloruro de *p*-toluensulfonilo en presencia de trietilamina. Finalmente, la epoxidación con DMDO permitía optar con excelente rendimiento a los oxiranos objetivo **20g-o**, los cuales se aislaron, no obstante, como mezcla inseparable de diastereoisómeros.

Tabla 4.7. Síntesis de los epóxidos **20g-o** con sustituyentes arilo.



Ar	Rdto. 28e-m (%)	Rdto. 30a-i (%)	Rdto. 31a-i (%)	Rdto. 24g-o (%)	Rdto. 20g-o (%) (<i>cis</i> : <i>trans</i>)
Ph	74	77	93	46	99 (1 : 1)
4-ClC ₆ H ₄	63	76	71	54	94 (1.4 : 1)
4-MeOC ₆ H ₄	51	67	41	63	96 (1 : 1.1)
2-MeOC ₆ H ₄	74	56	97	82	99 (1 : 1.9)
4-MeC ₆ H ₄	83	77	79	66	99 (1 : 1.1)
2-MeC ₆ H ₄	45	40	65	47	99 (1.2 : 1)
3-MeC ₆ H ₄	62	75	65	56	99 (1 : 1.1)
2-naftil	58	81	63	67	99 (1 : 1.1)
3-tiofenil	81	23	58	45	99 (1 : 1.3)

Seguidamente, se procedió a ensayar la desimetrización de estos sustratos tanto en tolueno como en clorobenceno, obteniéndose los resultados que se reflejan en la Tabla 4.8. Cabe mencionar que también en este caso se empleó la mezcla de epóxidos diastereoméricos como precursora de la reacción, recuperándose, al igual que en el caso de los sustratos alquil sustituidos, los correspondientes epóxidos *cis* inalterados.

Tabla 4.8. Evaluación de precursores con diferentes sustituyentes aromáticos.^a

^a Reacciones llevadas a cabo utilizando un 5% mol del catalizador **8m** en el disolvente indicado (0.3 M) a - 20 °C; rendimientos de los productos aislados tras purificación por cromatografía en columna, corregidos con respecto al epóxido *trans*;¹⁰⁴ excesos enantioméricos determinados mediante HPLC en fase estacionaria quiral; la configuración absoluta de los productos fue extrapolada a partir de la stereoquímica observada en el experimento de rayos X para el aducto **25a**.

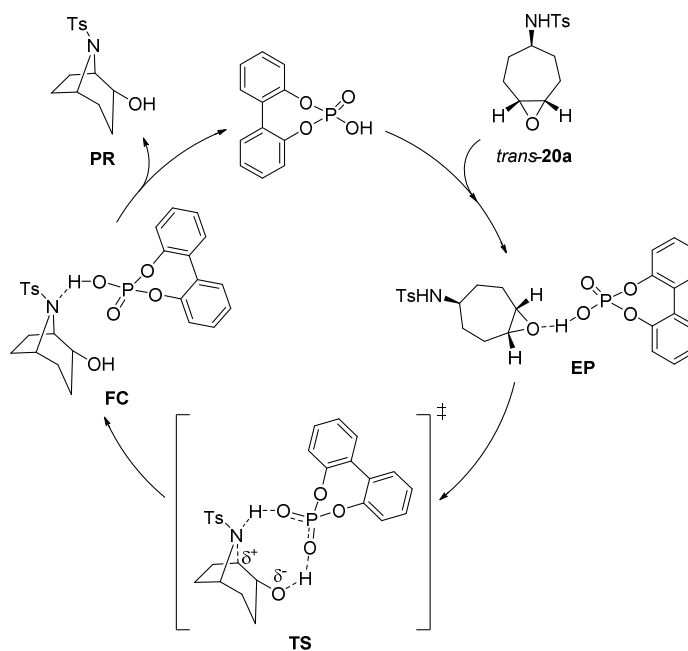
Tal y como se muestra, casi la totalidad de los sustratos proporcionaron los productos objetivo con excelentes rendimientos en los dos disolventes empleados, observándose, no obstante, pequeñas diferencias en el grado de enantiocontrol ejercido por el catalizador en cada uno de ellos. Así, el precursor **20g**, con un fenilo como sustituyente, dio lugar a la formación cuantitativa del correspondiente biciclo **25g** con un exceso enantiomérico del 80% en tolueno. La incorporación de un sustituyente de carácter electroattractor (**25h**) implicó un descenso en el enantiocontrol, optándose a un exceso enantiomérico del 72% al llevar a cabo la transformación en clorobenceno. Por otra parte, la reacción evolucionó satisfactoriamente al incorporar grupos electrodonadores (**20i-m**), independientemente de la naturaleza de los mismos, generándose los productos con excesos enantioméricos similares o superiores a los observados con el sustrato fenil sustituido. En este aspecto, la posición del sustituyente resultó ser muy relevante, obteniéndose los mejores resultados con los anillos sustituidos en *orto* (**25j** y **25l**). Asimismo, se ha de destacar que la transformación cursó igualmente empleando precursores con un sistema aromático extendido (**20n**) o con un anillo heteroaromático (**20o**) en su estructura, proporcionando, no obstante, excesos enantioméricos moderados (**25n** y **25o**). Por último, cabe mencionar que un descenso de la temperatura no acarrea una mejora en la enantioselectividad, tal y como se comprobó para el precursor metil sustituido **20d** y para el sustrato con un grupo fenilo **20g**.¹⁰⁶

3.4. Aspectos mecanísticos

Una vez evaluados el alcance y las limitaciones de la metodología, y con objeto de estudiar la reacción de desimetrización desde un punto de vista mecanístico, se llevaron a cabo cálculos DFT en colaboración con el grupo de investigación del Profesor P. Merino de la Universidad de Zaragoza. Para realizar una evaluación inicial de dicho mecanismo y de las especies implicadas en el mismo, se empleó como sistema modelo la reacción del precursor **20a** en presencia del ácido fosfórico derivado de 2,2'-bifenol, transformación para la que se propuso el ciclo catalítico que se muestra en el Esquema 4.47. Así, primeramente, tendría lugar la activación del epóxido gracias a su interacción con el protón ácido del catalizador

¹⁰⁶ Resultados obtenidos en tolueno a -78 °C para el precursor **20d**: Rdto **25d**.: 86%, ee: 78%; para el precursor **20g**: Rdto **25g**.: 93%, ee: 78%.

(EP), desarrollándose una carga positiva incipiente en uno de los átomos de carbono del oxirano, y cursando por tanto la reacción a través de un mecanismo S_N2 asíncrono. En el estado de transición (TS), ocurriría el ataque del nucleófilo sobre dicho carbono de mayor electrofilia, actuando el catalizador de manera bifuncional al activar simultáneamente el epóxido y la sulfonamida. Dado que, tal y como se observa, el catalizador recupera el correspondiente protón cedido al oxirano desde el átomo de nitrógeno, la acidez de este último resulta fundamental, habiendo de existir, no obstante, un equilibrio entre acidez y nucleofilia, lo cual hace que el grupo tosilo sea el más apropiado para que la reacción progrese. Finalmente, el intercambio entre la molécula del producto coordinada con el catalizador (FC) y una molécula del precursor permitiría reiniciar el ciclo. Cabe mencionar que este tipo de mecanismo S_N2 está de acuerdo con los resultados experimentales ya que, en caso de tratarse de un proceso S_N1 , en el que tomase parte un carbocatión, también los epóxidos de configuración *cis* con respecto a la sulfonamida habrían mostrado reactividad.



Esquema 4.47. Ciclo catalítico propuesto para el ácido fosfórico derivado de 2,2'-bifenol.

El análisis IRC para la etapa limitante de la velocidad, es decir, la formación de **FC** a partir de **EP**, a través del estado de transición **TS**, se ilustra en la Figura 4.3, en la que se representa la ruta de reacción de mínima energía. Tal y como se observa, la transformación del sustrato activado en el correspondiente producto tiene lugar a través de un estado de transición concertado en el que la ruptura del enlace C-O y la formación del enlace C-N tienen lugar de manera asíncrona, proporcionando así el correspondiente derivado del tropano, energéticamente más estable que el precursor.

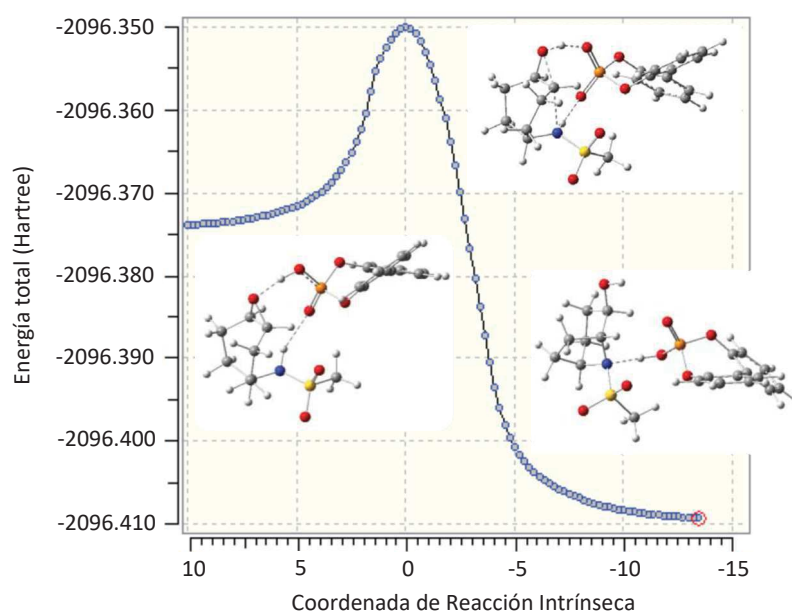
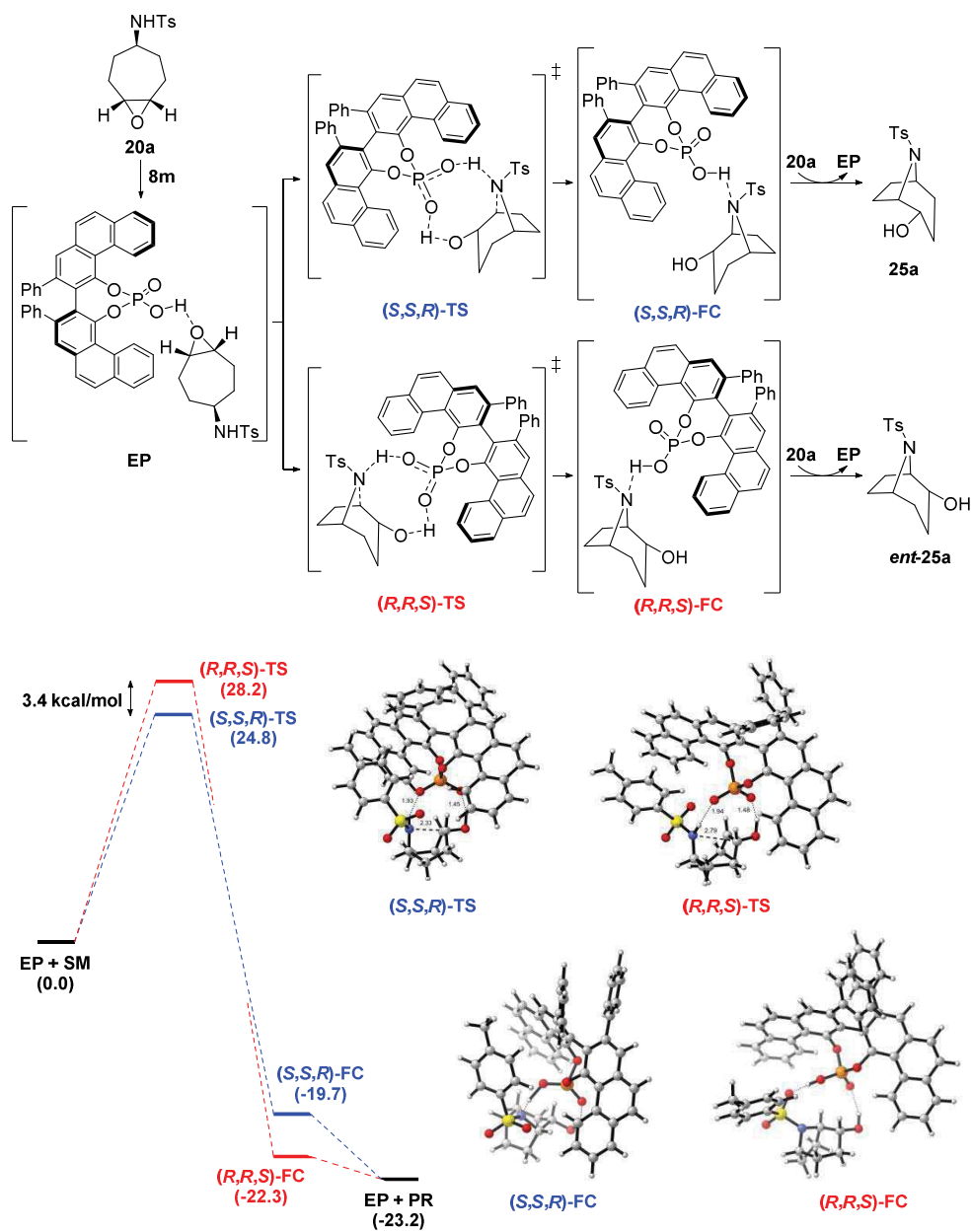


Figura 4.3. Análisis IRC del sistema modelo simplificado.

Para evaluar la estereoquímica del proceso, se consideró el catalizador **8m** empleado experimentalmente, y se estudiaron los dos estados de transición diastereoméricos a los que daba lugar, dependiendo de cuál de los átomos de carbono del oxirano sufriese el ataque nucleofílico promovido por el nitrógeno (Esquema 4.48). En este sentido, se localizaron dos estructuras de transición que llevarían a la formación de los productos (*R,R,S*)-**25a** y (*S,S,R*)-**25a**, encontrándose una diferencia de 3.4 kcal/mol en favor del estado de transición (*S,S,R*)-TS, que conduciría al enantiómero mayoritario observado experimentalmente. Las geometrías optimizadas de dichas estructuras de transición

mostraban que la distancia entre el nitrógeno y el carbono reactivo en la estructura preferida era más corta (2.33 Å) que la distancia observada entre los mismos átomos en (*R,R,S*)-TS (2.79 Å).



Esquema 4.48. Posibles vías para la reacción de **20a** en presencia de VAPOL y perfil energético del ciclo catalítico.

Asimismo, se llevó a cabo un análisis topológico de interacciones no covalentes (NCI) a fin de justificar la mayor estabilidad observada para el estado de transición (S,S,R) -TS (Figura 4.4). Dicho análisis puso de manifiesto que la estructura que presentaba interacciones de London entre el grupo tosilo y los anillos aromáticos del catalizador no era la más favorecida energéticamente, en contraste con la tendencia observada en otros estudios con catalizadores similares.¹⁰⁷ En este caso, la razón principal de la mayor estabilidad de (S,S,R) -TS era la presencia de interacciones favorables entre el grupo sulfonilo del tosilo y tanto el C-H adyacente al átomo de nitrógeno como el C-H en posición α , más fuertes que las interacciones de London observadas en (R,R,S) -TS.

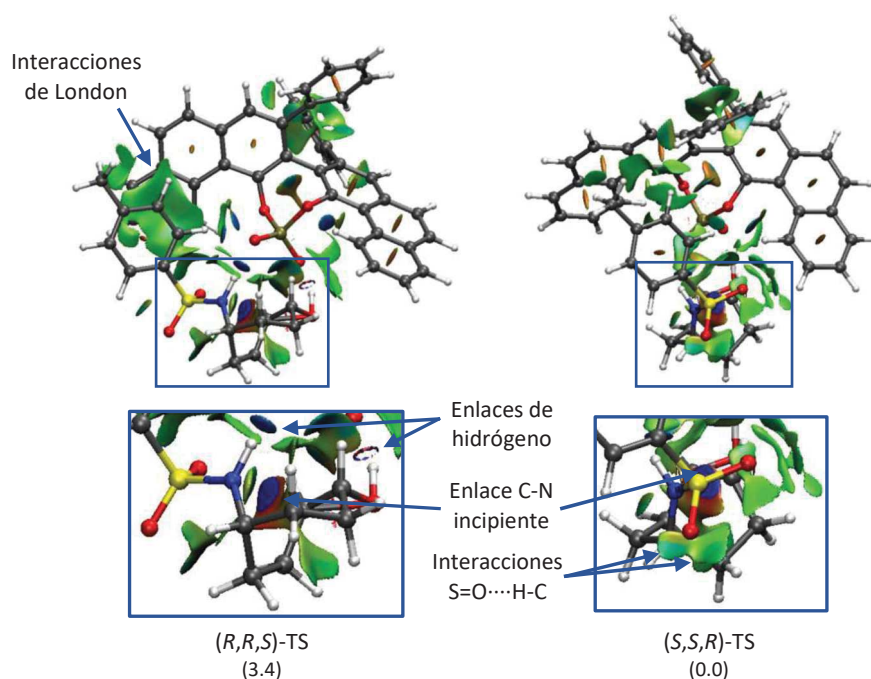


Figura 4.4. Análisis NCI de las estructuras de transición.

¹⁰⁷ (a) Espinosa, M.; Blay, G; Cardona, L.; Merino, P.; Pedro, J. R. *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2907. (b) Ortega, A.; Manzano, R.; Uria, U.; Carrillo, L.; Reyes, E.; Tejero, T.; Merino, P.; Vicario, J. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8225.

Todos estos estudios computacionales proporcionan una mejor comprensión del curso mecanístico de la reacción, y permiten justificar la obtención de los productos de configuración (*S,S,R*) a partir de los precursores *meso* en presencia del catalizador (*R*)-VAPOL (**8m**).

4. CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta los resultados reflejados a lo largo de este capítulo, se pueden inferir las siguientes conclusiones:

- Se han puesto a punto rutas sintéticas eficaces para la obtención de una variedad de epóxidos *meso* derivados de ciclohept-4-en-1-aminas no descritos previamente en la bibliografía. Las metodologías diseñadas permiten sintetizar sustratos con diferentes grupos protectores en la amina así como con sustituyentes de distinta naturaleza en el carbono en *ipso* con respecto al átomo de nitrógeno.
- Los ácidos de Brønsted quirales han resultado ser altamente eficientes para promover la reacción de desimetrización pseudotransanular de los mencionados oxiranos, permitiendo optar a los correspondientes esqueletos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano con excelente rendimiento y diastereoselectividad, obteniéndose igualmente excesos enantioméricos satisfactorios para casi la totalidad de los precursores evaluados al emplear, concretamente, el ácido fosfórico derivado de (*R*)-VAPOL (**8m**).
- Los cálculos computacionales han demostrado que la transformación transcurre a través de un mecanismo S_N2 asíncrono, en el que la presencia de un tosilo como grupo protector de la amina resulta fundamental para que la reacción transcurra con éxito, debido a que el átomo de nitrógeno de dicho grupo funcional posee un balance apropiado entre acidez y nucleofilia. Asimismo, se ha demostrado que la existencia de interacciones estabilizantes de tipo $S=O \cdots H-C$ entre el grupo sulfonilo y los C-H del anillo de cicloheptano en el estado de transición permite establecer una clara diferencia energética entre las posibles estructuras diastereoméricas, favoreciendo aquella que conduce al enantiómero mayoritario del producto observado experimentalmente.

Capítulo 5

5

Síntesis total de tropanos vía desimetrización enantioselectiva pseudotransanular de epóxidos

1. INTRODUCCIÓN: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DEL ESQUELETO DE TROPANO

- 1.1. Resolución de racematos
- 1.2. Desimetrización del esqueleto de tropano
- 1.3. Empleo de auxiliares quirales
- 1.4. Empleo de reactivos quirales
- 1.5. Empleo de catalizadores quirales

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

- 3.1. Síntesis total de (-)-2 α -tropanol
- 3.2. Síntesis total de (+)-ferruginina
- 3.3. Síntesis total de (+)-ferrugina
 - 3.3.1. Estudios mecanísticos de la racemización

4. CONCLUSIONES

1. INTRODUCCIÓN: SÍNTESIS ASIMÉTRICA DEL ESQUELETO DE TROPANO

Tal y como se comentó en el Capítulo 1, las estructuras policíclicas enantioméricamente puras se encuentran presentes en un gran número de productos naturales.¹ Entre ellos, los alcaloides del tropano ocupan un lugar privilegiado, debido a que son producidos como metabolitos secundarios por numerosas especies de plantas y poseen un amplio rango de actividades biológicas, relacionadas principalmente con el tratamiento de enfermedades neurológicas y psiquiátricas tales como el Parkinson, la depresión, la esquizofrenia o el trastorno de pánico.² Esta familia se encuentra formada por más de 300 compuestos, caracterizados por poseer el esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano en su estructura, tal y como se muestra en los ejemplos representados en la Figura 5.1.³

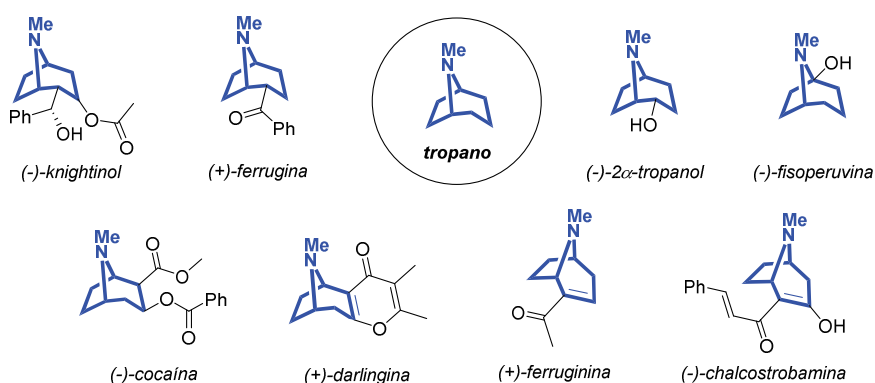


Figura 5.1. Ejemplos representativos de los alcaloides del tropano.

¹ (a) Andrushko, V.; Andrushko, N. En *Stereoselective Synthesis of Drugs and Natural Products*; Wiley: Karlsruhe, 2013. (b) Bhat, S. V.; Nagasampagi, B. A.; Sivakumar, M. En *Chemistry of Natural Products*; Springer: Berlin, 2005. (c) Zhang, L.; Demain, A. L. En *Natural Products: Drug discovery and therapeutic medicine*; Human Press: Totowa, 2005. (d) Thomson, R. H. *The chemistry of natural products*; Blackie Academic & Professional: Glasgow, 1993.

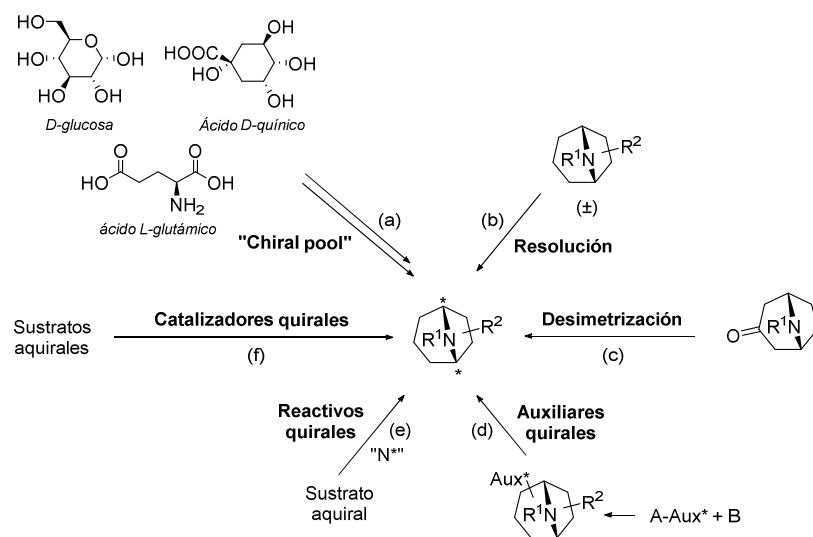
² Gryniewicz, G.; Gadzikowska, M. *Pharmacol. Rep.* **2008**, *60*, 439.

³ (a) Afewerki, S.; Wang, J.-X.; Liao, W.-W.; Córdova, A. *The Chemical Synthesis and Applications of Tropane Alkaloids*. En *The Alkaloids: Chemistry and Biology, Vol. 81*; Knolker, H.-J., Ed.; Elsevier: Londres, 2019, pp 151-233. (b) Fodor, G.; Dharanipragada, R. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 443. (c) Lounasmaa, M.; Tamminen, T.; *The Tropane Alkaloids*. En *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology, Vol. 44*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: Londres, 1993, pp 1-114.

A pesar de que, tradicionalmente, estas moléculas se han obtenido principalmente por aislamiento a partir de plantas de las familias *Solanaceae*, *Convolvulaceae*, *Moraceae*, *Erythroxylaceae*, *Proteaceae*, *Rhizophoraceae* o *Euphorbiaceae*, en las últimas décadas su síntesis asimétrica se ha convertido en un área de gran interés tanto en academia como en industria. En este sentido, se han desarrollado diferentes rutas sintéticas⁴ que pueden clasificarse, de forma general, en seis categorías (Esquema 5.1): (a) el empleo de precursores enantiopuros del llamado “chiral pool”, los cuales incorporan funcionalidades apropiadas para la construcción de los alcaloides, así como elementos estereogénicos que quedan incorporados finalmente en la estructura del tropano y que actúan como inductores de quiralidad en la formación de nuevos estereocentros, dando lugar a reacciones diastereoselectivas;⁵ (b) resoluciones de racematos que contienen el esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano en su estructura; (c) desimetrizaciones enantioselectivas de derivados aquirales de tropinona, que implican el empleo de reactivos o catalizadores quirales capaces de distinguir entre los grupos enantiotópicos de la molécula; (d) la utilización de auxiliares quirales; (e) el empleo de reactivos quirales, habitualmente nitrogenados, en los que los centros estereogénicos presentes en los mismos determinan la estereoquímica de los nuevos centros formados, quedando posteriormente una parte de dicho reactivo incorporado en el esqueleto objetivo; y (f) el uso de catalizadores quirales enantiopuros como inductores de quiralidad, en transformaciones en las que, partiendo de precursores aquirales, la información estereoquímica se establece en la misma reacción en la que se genera la estructura del tropano.

⁴ Pollini, G. P.; Benetti, S.; De Risi, C.; Zanirato, V. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2434.

⁵ Ejemplos seleccionados de empleo de azúcares: (a) Delso, I.; Tejero, T.; Goti, A.; Merino, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4139. (b) Rasmussen, T. S.; Koldsø, H.; Nakagawa, S.; Kato, A.; Schiøtta, B.; Jensen, H. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 7807. (c) Boyer, F. D.; Lallemand, J. Y. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10443. Empleo de aminoácidos: (d) Aggarwal, V. K.; Astle, C. J.; Rogers-Evans, M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1469. (e) Turner, S. C.; Zhai, H.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 861. (f) Hernandez, A. S.; Thaler, A.; Castells, J.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 314. Empleo de α -hidroxiácidos: (g) Huang, P.-Q.; Huang, S.-Y.; Gao, L.-H.; Mao, Z.-Y.; Chang, Z.; Wang, A.-E. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4576. (h) Huang, S.-Y.; Chang, Z.; Tuo, S.-C.; Gao, L.-H.; Wang, A.-E.; Huang, P.-Q. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7088. (i) Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Marchetti, P.; Pollini, G. P.; Zanirato, V. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5923. Empleo de otros alcaloides del tropano: (j) Singh, S. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 925.



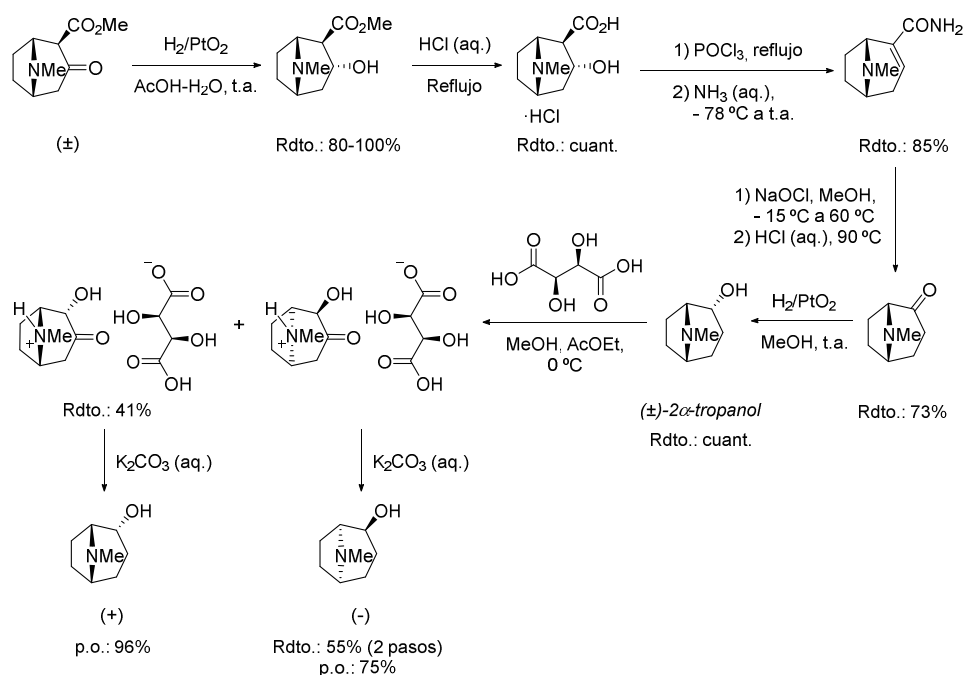
Esquema 5.1. Estrategias más habituales para la síntesis del esqueleto de tropano enantiopuro.

Dada su relación con los objetivos del presente trabajo de investigación, en este apartado se presentarán exclusivamente aquellas aproximaciones basadas en la síntesis asimétrica de la estructura del tropano en las que la pureza enantiomérica se genera en algún intermedio o en el propio esqueleto objetivo, sin encontrarse previamente establecida en el precursor (estrategias b-f del Esquema 5.1).

1.1. Resolución de racematos

La aplicación de las metodologías clásicas de resolución a las mezclas racémicas de compuestos derivados del tropano ha permitido acceder a una variedad de productos de interés enantioméricamente enriquecidos. En lo que respecta a las resoluciones químicas, se han empleado agentes quirales cuyas reacciones con ambos enantiómeros de los sustratos dan lugar a la formación de aductos diastereoméricos separables por sus propiedades físicas. En este sentido, el agente de resolución más empleado es el ácido tartárico, siendo uno de los ejemplos pioneros de su uso la resolución de (\pm)-2 α -tropanol

llevada a cabo por Atkinson y colaboradores, tras llevar a cabo su síntesis en forma racémica de acuerdo con la ruta que se muestra en el Esquema 5.2.⁶



Esquema 5.2. Resolución de (\pm) -2 α -tropanol sintetizado a partir de 2-metoxicarbonil-3-tropanona.

Tal y como se observa, al someter la 2-metoxicarbonil-3-tropanona a condiciones de hidrogenación en presencia de óxido de platino como catalizador, tenía lugar la reducción de la cetona, y el subsiguiente tratamiento con ácido clorhídrico proporcionaba el correspondiente ácido carboxílico derivado de la hidrólisis del éster. Este intermedio fue sometido a una serie de transformaciones descritas previamente por Bell y Archer para la síntesis del compuesto objetivo a partir de cocaína,⁷ que implicaban un tratamiento con POCl_3 para promover la deshidratación del alcohol y la formación del cloruro de ácido, así como la reacción de este último con amoníaco para proporcionar la amida α,β -insaturada

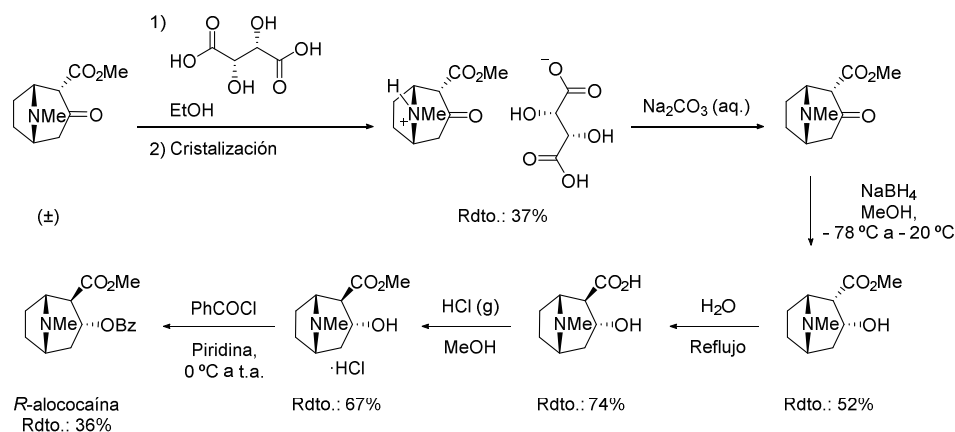
⁶ Atkinson, E. R.; McRitchie, D. D. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3240.

⁷ Bell, M. R.; Archer, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4642.

de manera eficaz. Seguidamente, el empleo de hipoclorito sódico en metanol desencadenaba la reacción de Weerman que permitía obtener 2-tropanona, cuya hidrogenación daba lugar a la formación cuantitativa y diastereoselectiva de (\pm)-2 α -tropanol. La resolución óptica de este último se llevó a cabo de manera eficaz empleando ácido (+)-tartárico como agente quiral, a través de la formación de los correspondientes tartratos diastereoméricos y su posterior separación mediante un proceso de cristalización, optando a los compuestos objetivo enantioenriquecidos tras el subsiguiente tratamiento con una base.

Este tipo de estrategia también fue empleada por Carroll y colaboradores con objeto de sintetizar diferentes isómeros de cocaína con potencial actividad biológica como inhibidores del transportador de dopamina, para lo cual realizaron la separación de las sales formadas entre 2-metoxicarbonil-3-tropinona y ácido (-)-tartárico mediante un proceso análogo de cristalización (Esquema 5.3).⁸ Así, fue posible aislar el tartrato deseado con un rendimiento satisfactorio del 37%, liberándose en este caso la 2-metoxicarbonil-3-tropinona enantiopura tras el tratamiento con Na₂CO₃. Con el fin de optar a *R*-alococaína, se llevó a cabo la reducción de la cetona, seguida por la epimerización del estereocentro en α al carbonilo, ocurriendo simultáneamente la hidrólisis del éster al trabajar en medio ácido. Una esterificación de Fischer y la subsiguiente benzoilación del alcohol dieron lugar, finalmente, al alcaloide objetivo con rendimiento moderado.

⁸ Carroll, F. I.; Lewin, A. H.; Abraham, P.; Parham, K.; Boja, J. W.; Kuhar, M. J. *J. Med. Chem.* **1991**, *34*, 883. Aplicación posterior de la misma metodología: Wang, S.; Gao, Y.; Laruelle, M.; Baldwin, R. M.; Scanley, B. E.; Innis, R. B.; Neumeyer, J. L. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1914.

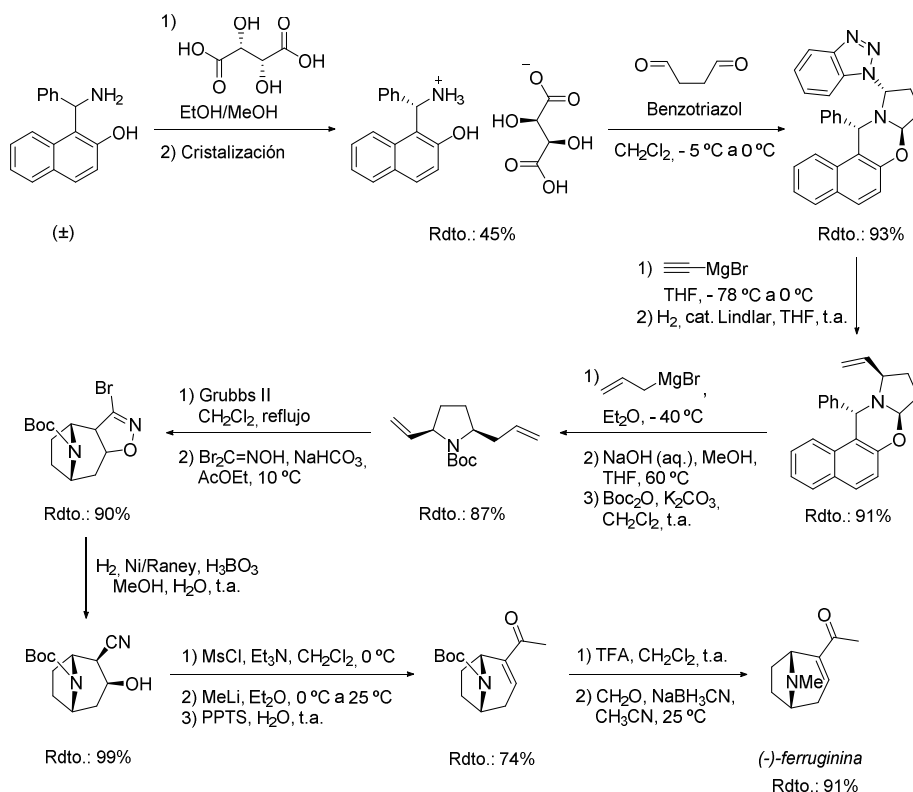


Esquema 5.3. Síntesis de *R*-allococaina mediante la resolución química de 2-metoxicarbonil-3-tropinona.

Años más tarde, esta metodología fue aplicada a la síntesis del producto natural (-)-ferruginina, empleando esta vez ácido (+)-tartárico como agente de resolución. Concretamente, Wang, Hu y colaboradores llevaron a cabo la resolución de un precursor para optar a un intermedio enantiopuro, que pudo transformarse en el compuesto objetivo a través de una ruta sintética en la que una metátesis de cierre de anillo era el paso clave (Esquema 5.4).⁹ Tal y como se muestra, tras llevar a cabo la formación de los tartratos diastereoméricos de la base de Betti, el tratamiento de la sal del enantiómero (*S*) con butano-1,4-dial en presencia de benzotriazol permitió optar con excelente rendimiento a un derivado con un anillo de pirrolidina en su estructura, el cual quedaría finalmente incorporado en el producto objetivo. La introducción de un alquino terminal, seguida por la reducción del triple enlace en presencia del catalizador de Lindlar, permitió formar la primera de las cadenas olefínicas implicadas en la metátesis. A continuación, una sustitución nucleófila con bromuro de alilmagnesio sobre el carbono alifático unido al oxígeno, la *N*-debencilación de la amina y la protección de la misma como carbamato dieron lugar a la *N*-Boc-pirrolidina disustituída precursora del cierre de anillo, el cual se llevó a cabo en presencia del catalizador de Grubbs de segunda generación. Seguidamente, el uso de dibromoformaldoxima como precursor 1,3-dipolar promovió una reacción de cicloaddición

⁹ Cheng, G.; Wang, X.; Zhu, R.; Shao, C.; Xu, J.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2694.

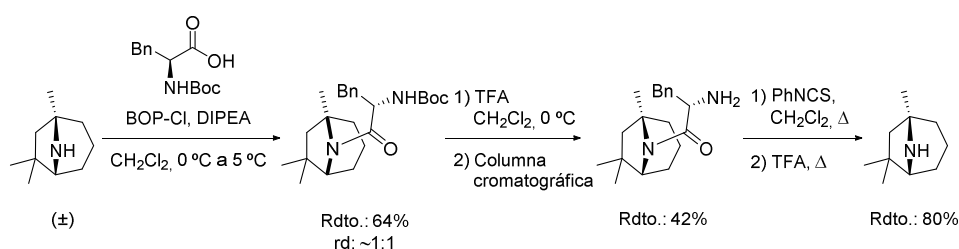
que proporcionó una 3-bromo-2-isoxazolina, sobre la cual se llevaron a cabo una serie de transformaciones de los grupos funcionales para completar la síntesis de (-)-ferruginina, con un rendimiento global del 20% desde la base de Betti.



Esquema 5.4. Resolución con ácido tartárico para generar un intermedio enantiopuro en la síntesis de (-)-ferruginina.

Por otra parte, Hodgson, Paton y colaboradores emplearon *N*-Boc-*L*-fenilalanina como agente de resolución, llevando a cabo el acoplamiento del mismo con la amina presente en el esqueleto de (\pm) -1,6,6-trimetil-8-azabicyclo[3.2.1]octano, transformación que dio lugar a la generación de una mezcla de dos α -aminoamidas diastereoméricas con un rendimiento

del 64% (Esquema 5.5).¹⁰ Tras realizar la desprotección de la amina con TFA, se obtuvieron dos aductos separables mediante técnicas cromatográficas con rendimientos cercanos al 40%. Finalmente, la escisión del aminoácido a través de una degradación de Edman dio acceso al cicloaducto enantiopuro deseado.



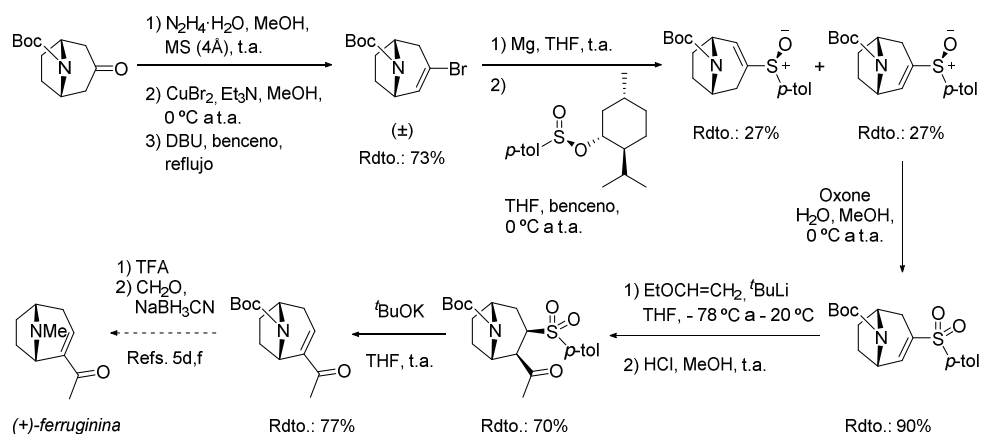
Esquema 5.5. Empleo de *N*-Boc-*L*-fenilalanina como agente de resolución.

Asimismo, Renaud y colaboradores emplearon un sulfinato quiral como agente de resolución de un bromoalqueno intermedio en la síntesis de (+)-ferruginina (Esquema 5.6).¹¹ Concretamente, partiendo de *N*-Boc-nortropinona, comercialmente disponible, se llevó a cabo la formación de la correspondiente hidrazona, cuyo tratamiento con CuBr₂ en medio básico permitió acceder a la mezcla racémica de bromoalquenos. Estos intermedios se convirtieron en los correspondientes derivados organomagnesianos y se hicieron reaccionar con (*S*)-*p*-toluensulfonato de (-)-mentilo, obteniéndose dos sulfóxidos diastereoméricos separables por cromatografía en columna con rendimientos moderados. Tras llevar a cabo el tratamiento del cicloaducto de configuración (1*S*,5*R*) con Oxone para generar la correspondiente sulfona, la adición conjugada de (1-etoxivinil)litio y la ruptura del éter de enol obtenido dieron lugar a la formación de la metil cetona. Finalmente, la eliminación de la sulfona permitió generar la enona deseada y completar así una síntesis formal de ferruginina, ya que dicho intermedio había sido transformado previamente por diferentes autores en el cicloaducto objetivo.^{5d,f} Finalmente, cabe mencionar que

¹⁰ Hodgson, D. M.; Charlton, A.; Paton, R. S.; Thompson, A. L. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 1508. Ejemplo de resolución similar empleando el mismo agente quiral: Li, Y.; Jackson, K. E.; Charlton, A.; Neve-Foster, B. L.; Khurshid, A.; Rudy, H.-K. A.; Thompson, A. L.; Paton, R. S.; Hodgson, D. M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10479.

¹¹ Piccardi, R.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 4752.

transformaciones análogas sobre el correspondiente sulfinilo diastereomérico permitieron acceder de manera eficaz al enantiómero levógiro del producto natural.

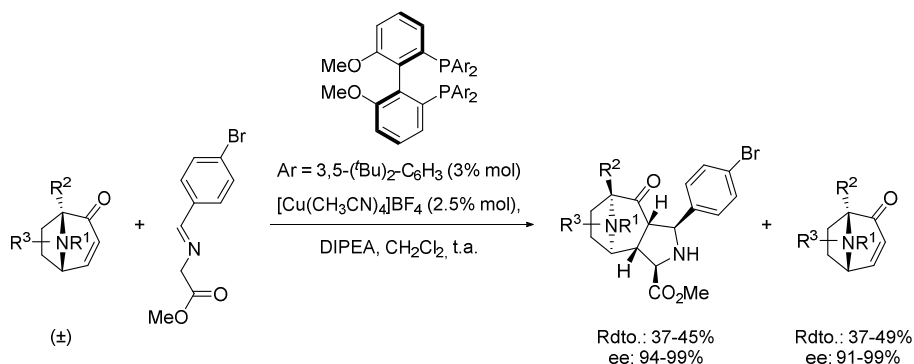


Esquema 5.6. Síntesis formal de (+)-ferruginina mediante la resolución de un bromoaliqueno intermedio.

Además de las diferentes resoluciones químicas, también se han desarrollado resoluciones cinéticas, siendo buen ejemplo de ello la transformación estudiada por Antonchick, Waldmann y colaboradores, quienes llevaron a cabo una cicloadición 1,3-dipolar entre el éster metílico de *N*-4-bromobencilidenglicina y diferentes tropanos olefínicos (Esquema 5.7).¹² Gracias al empleo de un complejo de cobre como catalizador en presencia de una fosfina quiral como ligando, uno de los enantiómeros del precursor daba lugar a la reacción propuesta generándose una estructura policíclica compleja con buenos rendimientos y total diastereo- y enantioselectividad, mientras que el segundo enantiómero se recuperaba inalterado. Esta metodología toleraba sustituyentes de diversa naturaleza en las distintas posiciones del anillo, y permitió acceder a un amplio abanico de compuestos híbridos que combinaban el núcleo del tropano con una pirrolidina en su

¹² Xu, H.; Golz, C.; Strohmman, C.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7761.

estructura, dos fragmentos privilegiados que se encuentran en una gran variedad de moléculas con actividad biológica.¹³



Esquema 5.7. Resolución cinética de racematos derivados del tropano promovida por un complejo metálico enantiopuro.

Por otro lado, también se han desarrollado resoluciones catalizadas por distintos tipos de enzimas, tales como la esterasa PLE¹⁴ o diversas lipasas. En lo que respecta a estas últimas, tras los trabajos pioneros llevados a cabo por los grupos de investigación de Pollini¹⁵ y Laschat,¹⁶ estos últimos autores estudiaron la resolución cinética de tropanos dihidroxilados monoprottegidos mediante su acetilación promovida por lipasas de tipo quirazima y novozima, en presencia de acetato de vinilo como dador de acilo (Esquema 5.8).¹⁷ Los mejores resultados se obtuvieron al emplear Novozima 435, con la cual fue posible acceder al correspondiente derivado acetilado con excelente rendimiento y enantiocontrol, recuperándose asimismo el enantiómero dextrógiro sin reaccionar y con exceso enantiomérico satisfactorio.

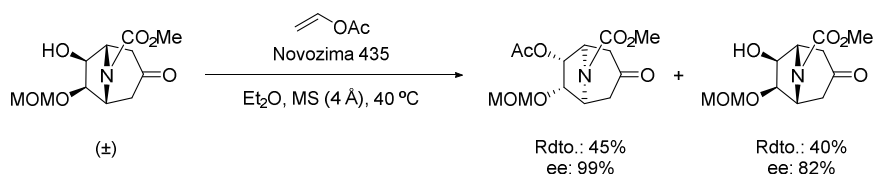
¹³ O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435.

¹⁴ (a) Simoni, D.; Roberti, M.; Andrisano, V.; Manferdini, M.; Rondanin, R.; Invidiata, F. P. *Il Farmaco* **1999**, *54*, 275. (b) Kozikowski, A. P.; Simoni, D.; Baraldi, P. G.; Lampronti, I.; Manfredini, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1996**, *6*, 441.

¹⁵ Pollini, G. P.; De Risi, C.; Lumento, F.; Marchetti, P.; Zanirato, V. *Synlett* **2005**, 164.

¹⁶ Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A. *Synlett* **2003**, 2178.

¹⁷ Affolter, O.; Baro, A.; Laschat, S.; Fischer, P. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 1987.



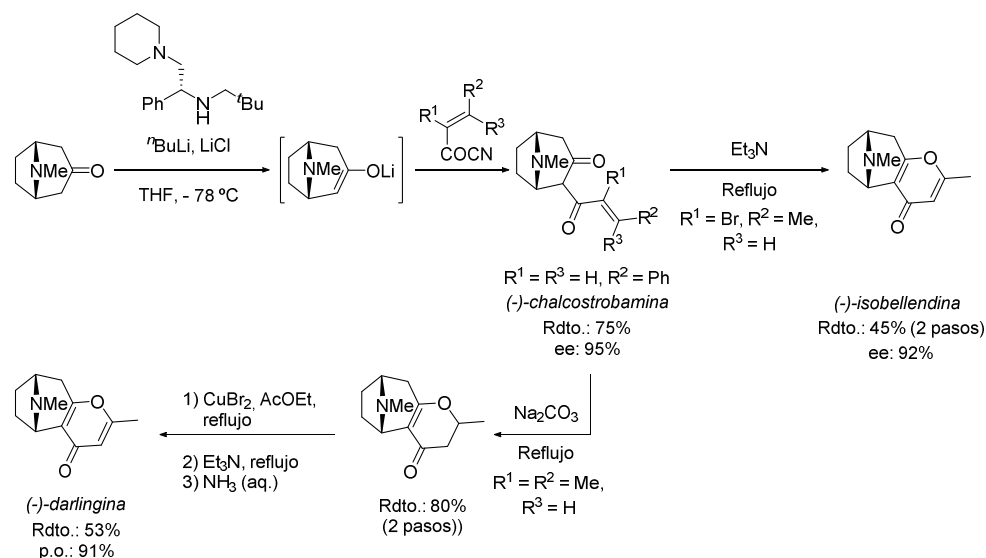
Esquema 5.8. Resolución cinética de tropanos dihidroxilados promovida por lipasas.

1.2. Desimetrización del esqueleto de tropano

La desimetrización de tropinona así como de otros derivados de la misma ha sido una estrategia ampliamente utilizada para acceder a diferentes alcaloides del tropano, consistiendo la aproximación más habitual en el empleo de amiduros de litio quirales para promover la desprotonación en posición α al grupo carbonilo. Tras los trabajos pioneros en esta área,¹⁸ destacaron notablemente los estudios llevados a cabo por Majewsky y colaboradores, quienes fueron capaces de acceder a una variedad de alcaloides del tropano enantiopuros tales como el éster metílico de (+)-anhidroecgonina, el (-)-alcaloide KD-B, (-)-knightinol, (-)-chalcostrobamina, (-)-isobellendina o (-)-darlingina empleando la desimetrización de tropinona como paso clave (Esquema 5.9).¹⁹

¹⁸ (a) Newcombe, N. J.; Simpkins, N. S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1995**, 831. (b) Majewski, M.; Lazny, R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3653. (c) Bunn, B.; Simpkins, N. S.; Spavold, Z.; Crimmin, M. *J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1993**, 3113. (d) Majewski, M.; Zheng, G.Z. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2618.

¹⁹ Majewski, M.; Lazny, R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5825.

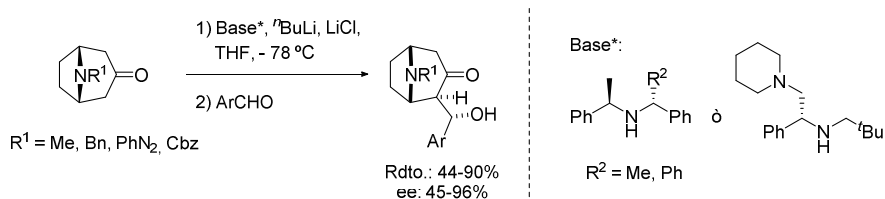


Esquema 5.9. Síntesis de diferentes alcaloides del tropano enantiopuros mediante la desprotonación enantioselectiva de tropinona.

Tal y como se observa, la utilización de un amiduro de litio quiral permitió generar el correspondiente enolato de manera enantioselectiva, el cual se hizo reaccionar con diferentes electrófilos, tales como cianoformiato de metilo, benzaldehído o distintos cianuros de acilo. Así, por ejemplo, la captura del enolato con estos últimos daba lugar a la generación de derivados carbonílicos α,β -insaturados, tales como (-)-chalcostrobamina, con excelente rendimiento y enantiocontrol. Asimismo, el aducto formado tras la reacción con cianuro de 2-bromocrotonilo ($\text{R}^1 = \text{Br}$, $\text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$) fue sometido a un proceso de ciclación mediante su tratamiento con trietilamina a reflujo, que proporcionó (-)-isobellendina de manera eficaz. Asimismo, la captura del enolato con cianuro de tigloílo ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Me}$, $\text{R}^3 = \text{H}$), seguida por la reacción de ciclación en presencia de una base, la bromación con CuBr_2 y una eliminación con trietilamina permitió optar a (-)-darlingina.

Posteriormente, dicha metodología fue optimizada por diferentes autores, que evaluaron distintos amiduros de litio quirales para promover la transformación objetivo, lo cual permitió ampliar el alcance de la misma al uso como precursores de derivados de tropinona con distintos grupos funcionales en el átomo de nitrógeno, tales como bencilo,

feniltriazenido y carboxibenzoílo (Esquema 5.10).²⁰ Tal y como se observa, los compuestos hidroxilados resultantes de la adición del correspondiente enolato sobre benzaldehídos con diferente sustitución se obtuvieron con rendimientos y excesos enantioméricos de moderados a excelentes.



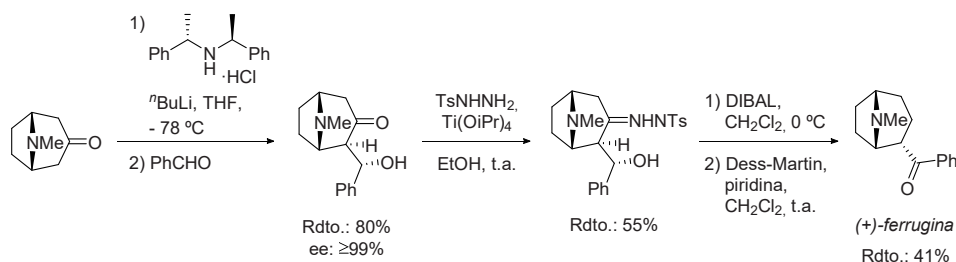
Esquema 5.10. Desprotonación enantioselectiva de derivados de tropinona con diferente sustitución en el átomo de nitrógeno.

Recurriendo al uso de (*S,S*)-*N,N*-bis(1-feniletíl)amiduro de litio, obtenido *in situ* a partir del correspondiente hidrocloreuro y butillitio, Lazny y colaboradores demostraron la aplicabilidad de la metodología al emplearla como paso clave en la ruta sintética para acceder a (+)-ferrugina, siendo ésta la única síntesis total enantioselectiva de dicho producto natural descrita hasta la fecha (Esquema 5.11).²¹ Así, la desprotonación en posición α al grupo carbonilo de la tropinona tenía lugar con total enantiocontrol, generándose un enolato cuya reacción con benzaldehído proporcionaba el correspondiente derivado β -hidroxicarbonílico enantiopuro. Tras convertir el producto de dicha reacción aldólica en la tosilhidrazona representada, la reducción de la misma con DIBAL-H y, finalmente, la oxidación del alcohol, permitían acceder satisfactoriamente a (+)-ferrugina. En este punto, los autores observaron que la presencia del grupo carbonilo en la cadena lateral provocaba que el hidrógeno en posición α fuera lo suficientemente ácido como para que tuviera lugar la enolización en presencia de piridina, base empleada en la última etapa de la ruta sintética. De este modo, la mezcla de los posibles isómeros *exo* y *endo* equilibraba

²⁰ (a) Nodzewska, A.; Sidorowicz, K.; Sienkiewicz, M. *Synthesis* **2014**, *46*, 1475. (b) Lazny, R.; Nodzewska, A.; Sienkiewicz, M. *Lett. Org. Chem.* **2010**, *7*, 21. (c) Zou, M. F.; Agoston, G. E.; Belov, Y.; Kopajtic, T.; Katz, J. L.; Newman, A. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1249. (d) Lee, J. C.; Lee, K.; Cha, J. K. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4773.

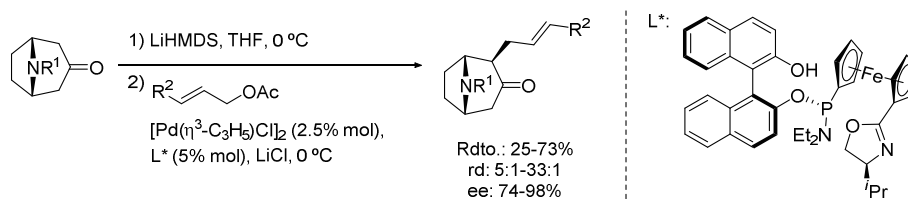
²¹ (a) Lazny, R.; Sienkiewicz, M.; Olenski, T.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Kalicki, P. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8236. (b) Sienkiewicz, M.; Wilkaniec, U.; Lazny, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7196.

espontáneamente, y este equilibrio termodinámico estaba completamente desplazado hacia la formación del aducto *endo*, motivo por el cual tan sólo se detectó la formación de dicho diastereoisómero.



Esquema 5.11. Síntesis de (+)-ferrugina mediante la desimetrización de tropinona.

Por otra parte, Ding, Hou y colaboradores emplearon un catalizador de paladio para promover la desimetrización de derivados de tropinona vía alquilación alílica en posición α al grupo carbonilo (Esquema 5.12).²² Concretamente, el empleo de LiHMDS como base permitía generar los correspondientes enolatos, que reaccionaban con acetato de alilo en presencia de 2.5% mol de $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ y 5% mol de un ligando enantiopuro de tipo ($S_C, S_{\text{phos}}, S_A$)-SIOCPbox. Estas condiciones daban lugar a la formación de los productos con rendimientos moderados y excesos enantioméricos satisfactorios, resultando mayoritario en todos los casos el cicloaducto *exo*.

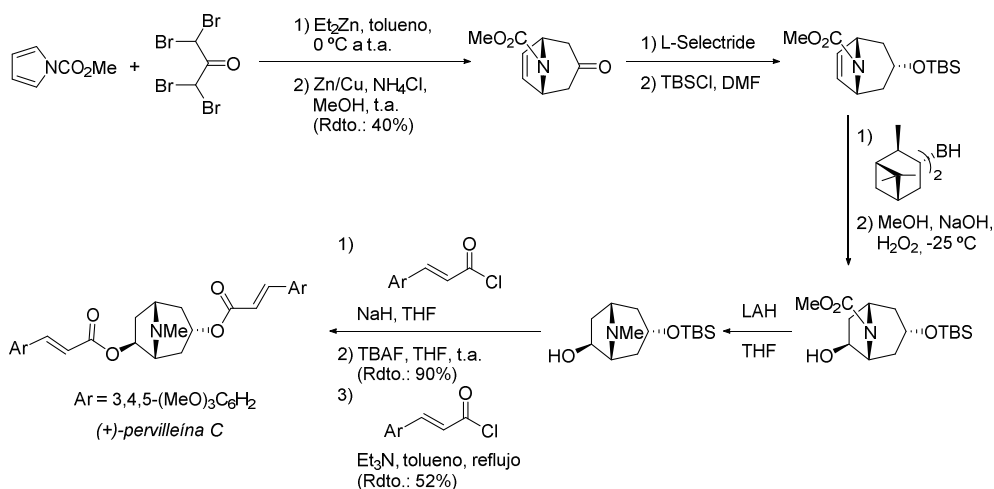


Esquema 5.12. Desimetrización de derivados de tropinona mediante una alquilación alílica catalizada por paladio.

Además de la química de enolatos, también se ha estudiado la hidrobromación enantioselectiva de sustratos tropánicos para promover la desimetrización del esqueleto

²² Yu, Y.; Yang, X.-F.; Xu, C.-F.; Ding, C.-H.; Hou, X.-L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3880.

objetivo, habiéndose demostrado la aplicabilidad de esta estrategia en la síntesis del producto natural (+)-pervilleína C (Esquema 5.13).²³ Así, Perlmutter y colaboradores llevaron a cabo una cicloadición (4+3) entre un carbamato derivado de pirrol y 1,1,3,3-tetrabromoacetona, seguida por una deshalogenación, para optar a la tropinona precursora. Ésta fue sometida al tratamiento con L-Selectride para reducir la cetona, obteniéndose un alcohol que fue protegido antes de llevar a cabo la correspondiente hidroboración. En este sentido, el empleo de la metodología desarrollada por Laschat y colaboradores,^{23b} consistente en el uso (-)-diisopinocaneilborano como agente de hidroboración y la subsiguiente oxidación con peróxido de hidrógeno, dieron lugar a la formación eficaz del correspondiente derivado hidroxilado, que fue sometido al tratamiento con LAH con el fin de reducir el carbamato. Finalmente, la formación del 3,4,5-trimetoxicinamato a partir de la reacción del alcohol con el cloruro de ácido correspondiente, seguida por la desprotección del segundo alcohol y la reacción de este último con el mismo electrófilo, proporcionó el producto natural objetivo.

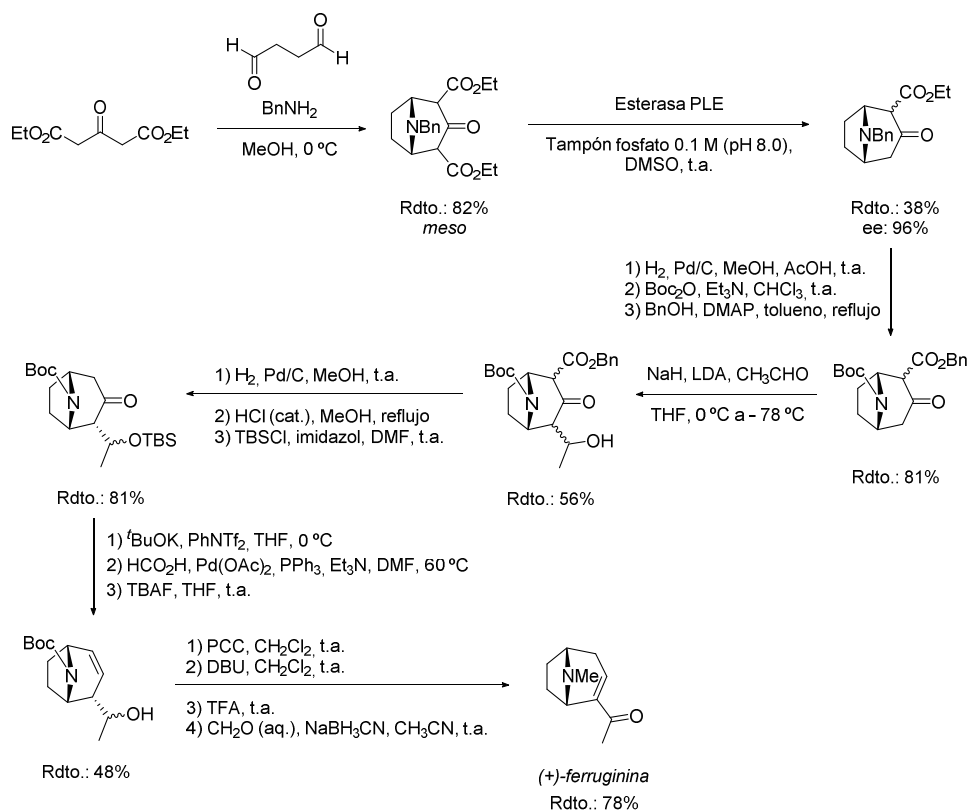


Esquema 5.13. Hidroboración enantioselectiva de derivados de tropinona y su aplicación en la síntesis de (+)-pervilleína C.

²³ (a) Kulkarni, K.; Zhao, A. Y.; Purcell, A. W.; Perlmutter, P. *Synlett* **2008**, 14, 2209. (b) Cramer, N.; Laschat, S.; Baro, A.; Frey, W. *Synlett* **2003**, 2175.

Por último, cabe mencionar que también se ha llevado a cabo la desalcoxicarbonilación enzimática de diésteres derivados de tropinona, metodología desarrollada y aplicada posteriormente en la síntesis de ferruginina por Node y colaboradores (Esquema 5.14).²⁴ En este caso, la preparación de la tropinona se llevó a cabo mediante la síntesis de Robinson, y seguidamente se utilizó la enzima esterasa PLE para promover la desalcoxicarbonilación enantioselectiva de la misma, generándose así el correspondiente monoéster con rendimiento pobre y como mezcla de dos epímeros enantiopuros. Los autores demostraron que, a partir de dicho intermedio, resultaba posible acceder a ambos enantiómeros de ferruginina de manera eficaz, dependiendo de la naturaleza de las transformaciones aplicadas sobre el mismo. Concretamente, con objeto de acceder a (+)-ferruginina, se llevó a cabo la modificación del grupo protector de la amina y, posteriormente, tras una transesterificación, se introdujo un grupo 1-hidroxietilo mediante la desprotonación del precursor y su reacción con acetaldehído. Una vez realizada la hidrogenólisis del grupo bencilo, se llevó a cabo una descarboxilación catalizada por ácido clorhídrico, y se protegió el grupo hidroxilo en forma de éter sililado. A continuación, la cetona fue transformada en un triflato de enol, que fue reducido con ácido fórmico en presencia de un catalizador de paladio. La olefina así obtenida fue tratada inmediatamente con TBAF, ocurriendo la escisión del grupo -TBS y la formación del correspondiente alcohol. Este último fue oxidado a la cetona empleando PCC, y el compuesto carbonílico generado fue tratado con DBU con el fin de promover la isomerización de la olefina, generándose así la enona deseada. Finalmente, la ruptura del carbamato en medio ácido y la metilación reductora de la amina libre formada, siguiendo la metodología habitual, proporcionaron el producto objetivo con un rendimiento global del 4%.

²⁴ (a) Katoh, T.; Kakiya, K.; Nakai, T.; Nakamura, S.; Nishide, K.; Node, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2351. (b) Node, M.; Nakamura, S.; Nakamura, D.; Katoh, T.; Nishide, K. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5357.

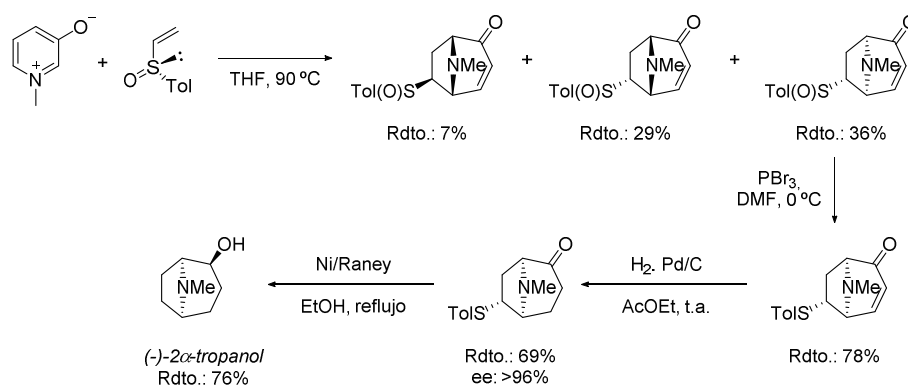


Esquema 5.14. Síntesis de (+)-ferruginina mediante una desimetrización enzimática.

1.3. Empleo de auxiliares quirales

Los auxiliares quirales también han sido ampliamente utilizados para promover la formación enantioselectiva del esqueleto objetivo, centrándose su uso en diferentes reacciones de cicloadición. Así, el empleo de sulfóxidos quirales ha sido una de las aproximaciones más estudiadas, siendo un buen ejemplo que ilustra la utilidad de los mismos el trabajo pionero desarrollado por Koizumi y colaboradores, quienes llevaron a cabo la síntesis de (-)-2 α -tropanol recurriendo a una cicloadición 1,3-dipolar como etapa

clave (Esquema 5.15).²⁵ Concretamente, los autores observaron que la cicloadición entre (*R*)-*p*-tolil vinil sulfóxido y 1-metil-3-oxidopiridinio daba lugar regioselectivamente a la formación de tres diastereoisómeros, siendo mayoritario el cicloadducto *exo* con la configuración absoluta apropiada para acceder finalmente al alcohol objetivo. El sulfóxido presente en dicho compuesto fue reducido con PBr₃ en DMF, dando lugar al correspondiente sulfuro, intermedio que fue sometido seguidamente a condiciones de hidrogenación catalítica en presencia de Pd/C para reducir la enona. Finalmente, una última etapa de desulfurización y reducción diastereoselectiva de la cetona con Ni-Raney dio lugar eficazmente a la formación de (-)-2 α -tropanol.



Esquema 5.15. Síntesis de (-)-2 α -tropanol mediante el empleo de un sulfóxido como auxiliar quiral.

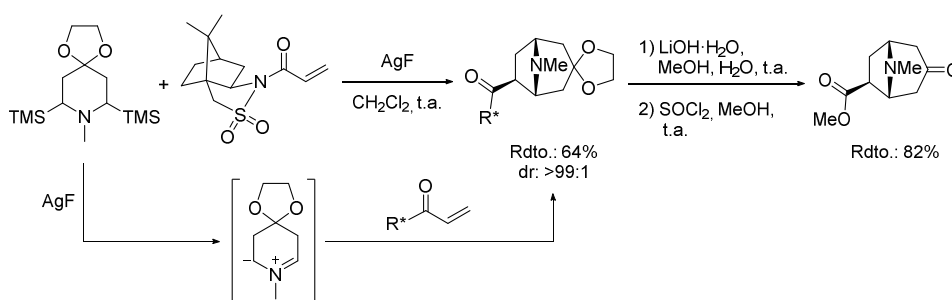
El mismo tipo de cicloadición también se ha llevado a cabo de manera eficiente utilizando la sultama de Oppolzer como elemento inductor de quiralidad, tal y como se observa en la transformación desarrollada por el grupo de investigación de Laha (Esquema 5.16).²⁶ En este caso, el iluro de azometino que actuaba como dipolo se generaba a partir de una piperidina con dos grupos trimetilsililo en su estructura, a través de un mecanismo de transferencia de electrones que tenía lugar en presencia de AgF como agente oxidante.²⁷

²⁵ (a) Takahashi, T.; Fujii, A.; Sugita, J.; Hagi, T.; Kitano, K.; Arai, Y.; Koizumi, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 1379. (b) Takahashi, T.; Kitano, K.; Hagi, T.; Nihonmatsu, H.; Koizumi, T. *Chem. Lett.* **1989**, 597.

²⁶ Laha, J. K. *Lett. Org. Chem.* **2007**, *4*, 550.

²⁷ Pandey, G.; Lakshmaiah, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4861.

Tras ocurrir la cicloadición con rendimiento moderado y total diastereoselectividad, el producto obtenido fue sometido a condiciones de hidrólisis en medio básico, lo cual dio lugar a la escisión del auxiliar quiral. Finalmente, el tratamiento con cloruro de tionilo en MeOH permitió generar el correspondiente éster metílico así como hidrolizar el acetal, dando acceso al compuesto carbonílico objetivo.



Esquema 5.16. Uso de la sultama de Oppolzer como auxiliar quiral en una cicloadición 1,3-dipolar.

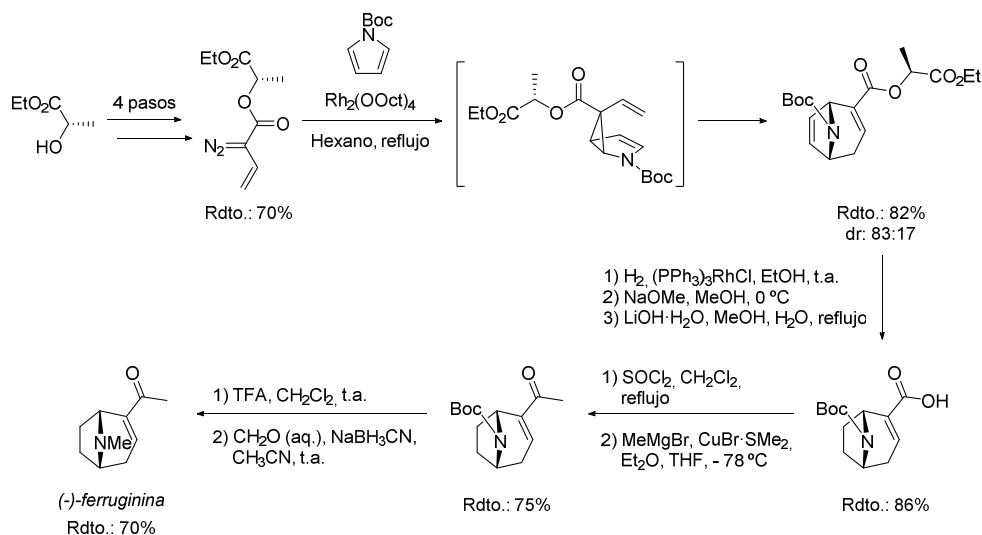
Asimismo, los α -hidroxiésteres también han demostrado su eficacia como auxiliares quirales en este tipo de cicloadiciones,²⁸ así como en cicloadiciones (4+3) entre *N*-Boc-pirroles y vinildiazometanos,²⁹ siendo esta última estrategia empleada por Davies y colaboradores para optar al esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano presente en la (-)-ferruginina (Esquema 5.17).³⁰ Concretamente, partiendo de (*S*)-lactato de etilo, se obtenía en cuatro pasos el vinil diazometano enantiopuro, cuya reacción con *N*-Boc-pirrol daba lugar a la formación del esqueleto de tropano con buen rendimiento y un 66% de exceso diastereomérico. Dicha transformación transcurría a través de una reacción tándem de ciclopropanación/reagrupamiento de Cope en la que el lactato incorporado en el diazocompuesto ejercía como inductor de quiralidad. Las etapas posteriores de la síntesis implicaban la hidrogenación de la olefina no conjugada, así como la hidrólisis del éster α,β -insaturado. La conversión de este último en el correspondiente cloruro de ácido, seguida por una alquilación con el organocuprato apropiado, daba lugar a la formación de

²⁸ Pham, V. C.; Charlton, J. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8051.

²⁹ Davies, H. M. L.; Huby, N. J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6935.

³⁰ Davies, H. M. L.; Matasi, J. J.; Hodges, L. M.; Huby, N. J. S.; Thornley, C.; Kong, N.; Houser, J. H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1095.

la metil cetona deseada. Finalmente, la desprotección de la amina con ácido trifluoroacético y la metilación reductora de la misma proporcionaban el producto objetivo.

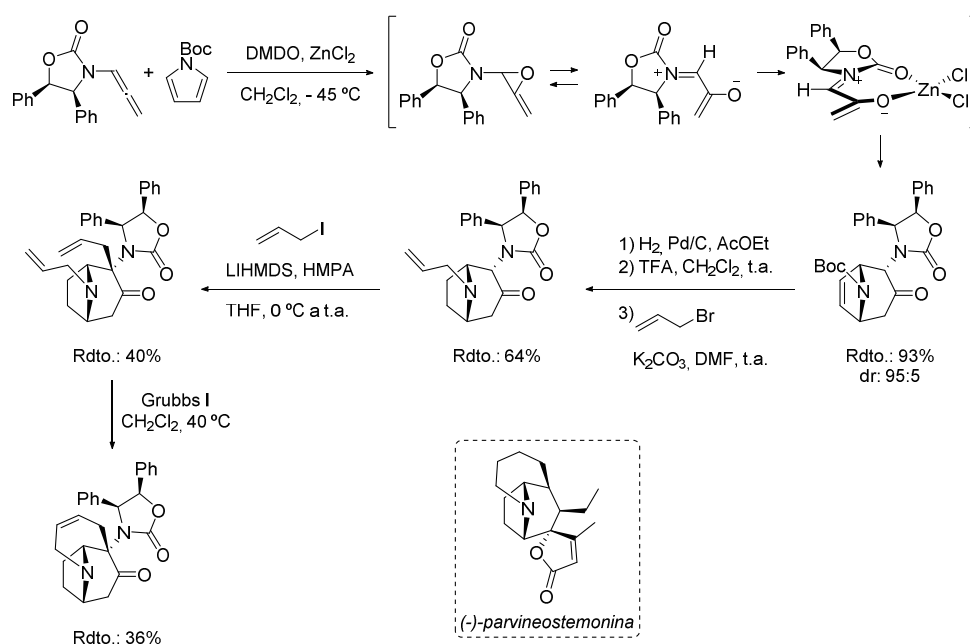


Esquema 5.17. Síntesis de (-)-ferruginina mediante una reacción tándem de ciclopropanación/transposición de Cope con un α -hidroxiéster como auxiliar quiral.

Por otro lado, también las oxazolidinonas quirales han resultado efectivas como elementos estereodirigentes en la síntesis del esqueleto objetivo mediante el mismo tipo de cicloadición, tal y como demostraron Hsung y colaboradores al hacer reaccionar pirroles *N*-sustituídos y cationes oxalílicos derivados de alenamidas, transformación en la que la inducción venía ejercida, concretamente, por la oxazolidinona derivada de 2-amino-1,2-difeniletanol (Esquema 5.18).³¹ En este caso, el proceso comenzaba por la oxidación del aleno con DMDO, formándose un oxirano que se encontraba en equilibrio con el correspondiente catión oxalílico. La coordinación tanto del oxígeno carbonílico como del oxígeno proveniente del epóxido con el cloruro de zinc presente en el medio daba lugar a la formación de un intermedio rígido con geometría planar, en el que una de las caras se encontraba impedida por los grupos fenilo. Dicha especie era la que actuaba como 1,3-dipolo en la cicloadición (4+3), dando lugar a la generación del esqueleto de

³¹ Antoline, J. E.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Song, Z.; Li, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1275.

8-azabicyclo[3.2.1]octano con excelente rendimiento y diastereoselectividad. Una serie de transformaciones sobre dicho cicloaducto, que implicaban la hidrogenación de la olefina, la sustitución del grupo protector de la amina por un resto alilo, y la incorporación de un segundo grupo alilo en la posición α con respecto al carbonilo, dieron lugar a la formación de un dieno cuya metátesis permitió generar el núcleo azatricíclico de (-)-parvineostemonina, demostrándose así la aplicabilidad de la metodología.

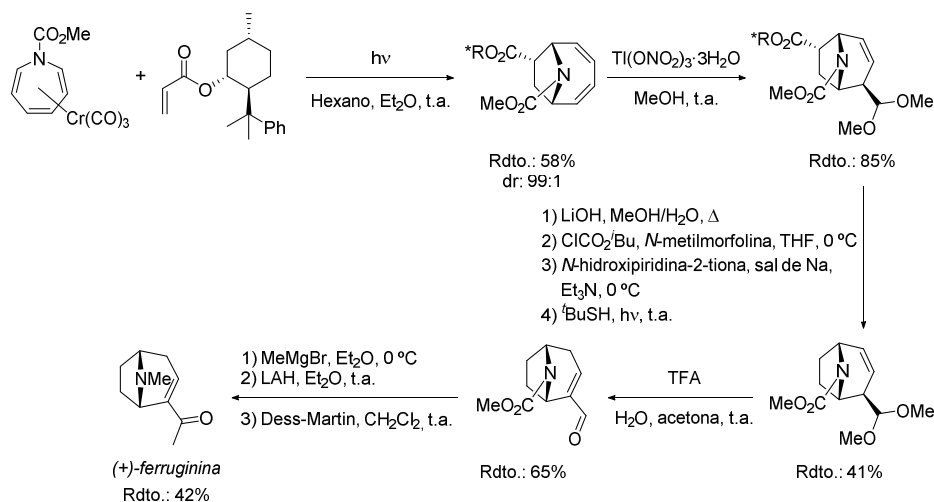


Esquema 5.18. Síntesis del núcleo de (-)-parvineostemonina enantiopuro mediante el uso de una oxazolidinona como auxiliar quiral.

Por último, cabe mencionar el empleo de (-)-8-fenilmentol como auxiliar quiral en una cicloadición (6+2) para acceder a un intermedio bicíclico enantiopuro en la síntesis total de (+)-ferruginina (Esquema 5.19).³² Concretamente, Rigby y colaboradores llevaron a cabo la fotocicloadición entre un derivado de azepina y acrilato de (-)-8-fenilmentilo, mediada por Cr(0), obteniendo así el esqueleto de homotropano con excelente diastereoselectividad.

³² Rigby, J. H.; Pigge, F. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7392.

Dicho cicloaducto podía ser transformado de manera eficaz en la estructura de 8-azabicyclo[3.2.1]octano mediante el reagrupamiento oxidativo de McKillop-Taylor, en presencia de un complejo de Tl(III).³³ A continuación, la saponificación del éster, seguida por una descarboxilación mediante el protocolo de Barton,³⁴ daba lugar a un intermedio cuyo tratamiento con TFA promovía la ruptura del acetal, así como la isomerización del doble enlace, proporcionando de este modo el correspondiente aldehído α,β -insaturado. Finalmente, la adición de bromuro de metilmagnesio al grupo carbonilo, la reducción del carbamato a la *N*-metilamina y una última etapa de oxidación del alcohol permitían acceder al producto objetivo, con un rendimiento global del 6%.



Esquema 5.19. Empleo de un auxiliar quiral en una cicloadición (6+2) para la síntesis de (+)-ferruginina.

1.4. Empleo de reactivos quirales

El uso de reactivos quirales con objeto de inducir enantiocontrol en la formación de nuevos estereocentros ha sido una estrategia muy empleada para acceder a diferentes derivados del tropano, habiéndose recurrido al uso de complejos de η^3 -piridinil molibdeno enantiopuros como reactivos en la propia generación del esqueleto de

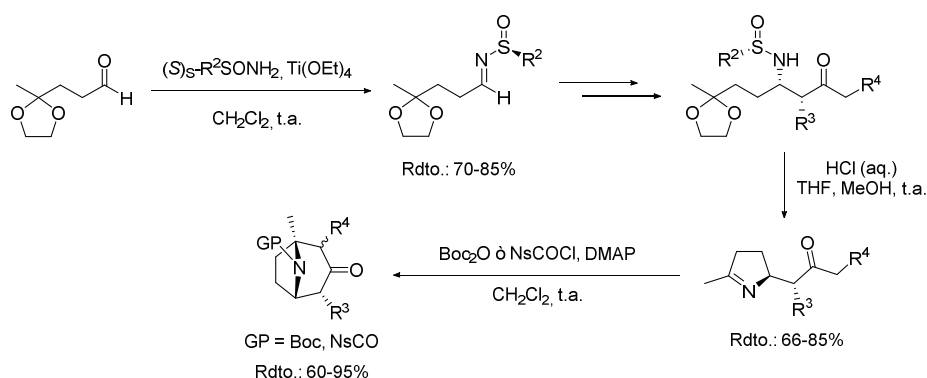
³³ McKillop, A.; Hunt, J. D.; Kienzle, F.; Bigham, E.; Taylor, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 3635.

³⁴ Barton, D. H. R.; Hervé, Y.; Potier, P.; Thierry, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 5479.

8-azabicyclo[3.2.1]octano³⁵ y, más frecuentemente, a sulfinamidas, fenilglicinol o amiduros de litio para acceder a intermedios enantiopuros precursores del mismo. En este campo, la aproximación más estudiada consiste en la utilización de sulfinamidas, las cuales se incorporan en los sustratos mediante su condensación con los correspondientes aldehídos o cetonas, quedando posteriormente el átomo de nitrógeno incorporado en el producto final. Así, los primeros ejemplos llegaron de la mano de Davis y colaboradores, quienes recurrieron a dicha metodología con el fin de acceder a diversos tropanos de interés (Esquema 5.20).³⁶ Tal y como se muestra, las correspondientes sulfiniminas quirales se prepararon mediante la condensación de las sulfinamidas con un aldehído que poseía un grupo carbonilo protegido como acetal en posición γ , transformación que, en presencia de $Ti(OEt)_4$, proporcionó los aductos deseados con rendimientos satisfactorios. Una serie de reacciones sobre los mismos, que implicaban la adición de diferentes nucleófilos sobre el carbono electrofílico de la imina, así como distintas transformaciones sobre el sustituyente introducido, daban acceso a una serie de precursores cíclicos cuya hidrólisis proporcionaba las correspondientes dehidropirrolidinas con buen rendimiento, escindiéndose en esta etapa el apéndice quiral unido al nitrógeno. Al tratar estas dehidropirrolidinas con anhídrido *tert*-butoxicarbonílico o con cloruro de *p*-nitrobenzoílo en presencia de DMAP, ocurría una reacción de Mannich intramolecular que daba acceso a tropinonas sustituidas enantioenriquecidas con buen rendimiento, siendo, no obstante, bastante limitado el alcance de la reacción debido a la formación de productos no deseados tales como carbonatos de enol o enamidas con gran parte de los precursores ensayados.

³⁵ (a) Zhang, Y.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 465. (b) Malinakova, H. C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4083. (c) Malinakova, H. C.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3909.

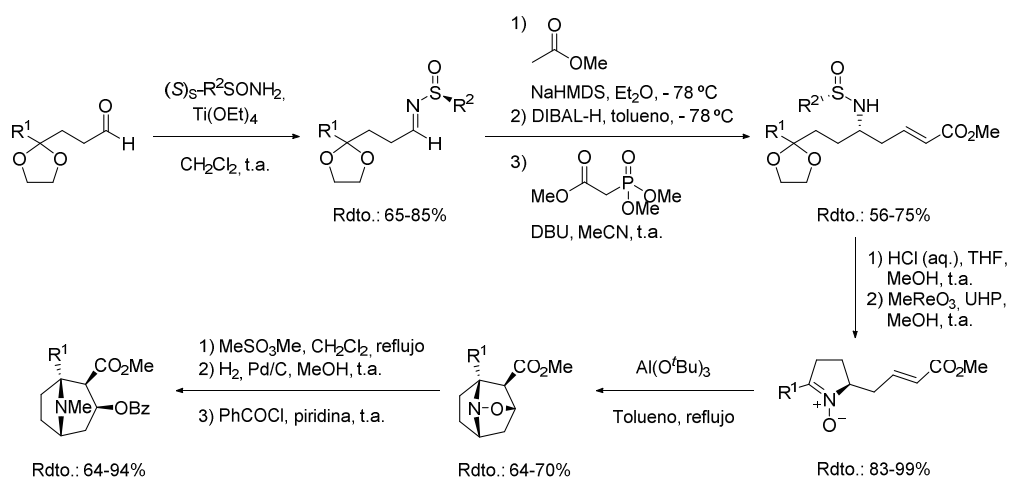
³⁶ Davis, F. A.; Theddu, N.; Gaspari, P. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1647.



Esquema 5.20. Empleo de sulfonimidias como reactivos quirales en la preparación de intermedios para la síntesis del esqueleto de tropano.

Posteriormente, los mismos autores llevaron a cabo una estrategia similar que implicaba la generación de un intermedio de tipo isoxazolidina fácilmente transformable en el esqueleto del tropano, tal y como se muestra en el Esquema 5.21.³⁷ En este caso, el tratamiento de las sulfonimidias con el enolato proveniente de acetato de metilo proporcionó los correspondientes β -aminoésteres, que fueron reducidos a los correspondientes aldehídos para llevar a cabo una olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons con fosfonoacetato de trimetilo. Tras realizar la hidrólisis conducente a la dehidropirrolidina, la oxidación de la imina con peróxido de hidrógeno-urea (UHP), empleando metiltrioxorrenio como catalizador, permitió optar a las correspondientes nitronas de manera cuantitativa. El calentamiento a reflujo de tolueno en presencia de un ácido de Lewis daba lugar a una cicloadición (3+2) intramolecular entre dichas nitronas y el éster α,β -insaturado, la cual proporcionó una variedad de isoxazolidinas tricíclicas que fueron transformadas en diversos análogos de cocaína sustituidos en C-1, mediante la generación de una sal de amonio cuaternaria, la ruptura hidrogenolítica del enlace N-O y la benzoilación del alcohol liberado.

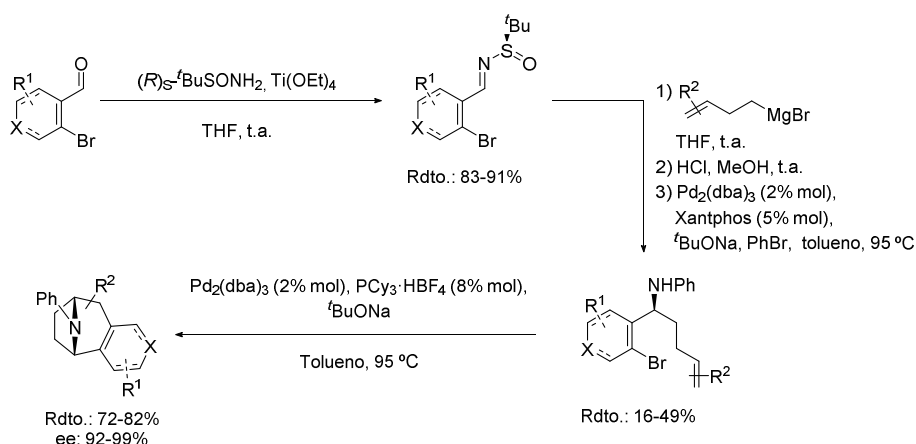
³⁷ (a) Davis, F. A.; Gaddiraju, N. V.; Theddu, N.; Hummel, J. R.; Kondaveeti, S. K.; Zdilla, M. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2345. (b) Davis, F. A.; Theddu, N.; Edupuganti, R. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4118.



Esquema 5.21. Preparación de derivados de cocaína mediante el uso de sulfonimidias quirales.

Wolfe y colaboradores emplearon una estrategia similar para acceder a tropanos con anillos fusionados, siendo en este caso una carboaminación intramolecular de un alqueno catalizada por paladio la etapa clave en la generación del esqueleto privilegiado (Esquema 5.22).³⁸ Así, la condensación de diferentes *o*-bromobenzaldehídos o aldehídos β -bromo- α,β -insaturados con la sulfonamida quiral daba lugar a las correspondientes sulfonimidinas con excelente rendimiento, las cuales fueron sometidas a la adición 1,2 diastereoselectiva de un reactivo de Grignard homoalílico, la desprotección de la amina formada con ácido clorhídrico, escindiéndose así el grupo sulfinilo, y la *N*-arilación con bromobenceno, transformaciones que proporcionaron los *N*-fenil- γ -aminoalquenos precursores de la carboaminación. Esta última reacción cursó con rendimiento satisfactorio conservándose la pureza enantiomérica, permitiendo optar así a sistemas tricíclicos derivados del tropano.

³⁸ Schultz, D. M.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2962.

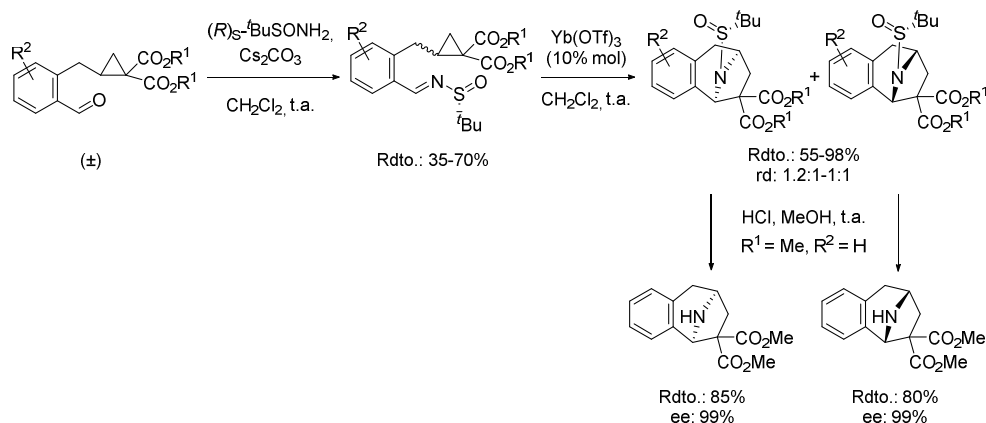


Esquema 5.22. Síntesis asimétrica de tropanos con anillos fusionados mediante el empleo de sulfinimidias como inductores de quiralidad.

Con objeto de optar a esqueletos similares, Shi y colaboradores llevaron a cabo la cicloadición (3+2) intramolecular entre ciclopropano-1,1-dicarboxilatos de dialquilo y sulfinimidias quirales, tal y como se muestra en el Esquema 5.23.³⁹ Tras realizar la condensación de una mezcla racémica del correspondiente benzaldehído precursor con (*R*)-*tert*-butilsulfinamida, la mezcla de epímeros obtenida se sometió al tratamiento con triflato de iterbio en diclorometano, condiciones que favorecieron que la transformación objetivo cursara con rendimiento satisfactorio, independientemente de la naturaleza de los sustituyentes presentes tanto en los ésteres como en las distintas posiciones del anillo aromático. Sin embargo, la obtención de los productos como mezcla de diastereoisómeros, con una relación diastereomérica de 1.2:1 en el mejor de los casos, indicaba que las configuraciones de los esqueletos de 8-azabicyclo[3.2.1]octano estaban determinadas principalmente por la configuración del estereocentro presente en el ciclopropano, siendo esta inducción quiral, por tanto, superior a aquella ejercida por la sulfinamida. No obstante, la posibilidad de separar los diastereoisómeros de la nueva estructura generada permitió llevar a cabo la escisión del grupo sulfinilo en ambos isómeros por separado, tal y como se demostró para el producto con ésteres metílicos y un anillo aromático sin sustitución,

³⁹ Xia, M.-M.; Li, F.-X.; Ma, Y.-P.; Song, L.-L.; Hou, Y.-N.; Shi, Z.-F.; Cao, X.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 1112.

lográndose así acceder a ambos enantiómeros de la amina libre con excelente exceso enantiomérico.

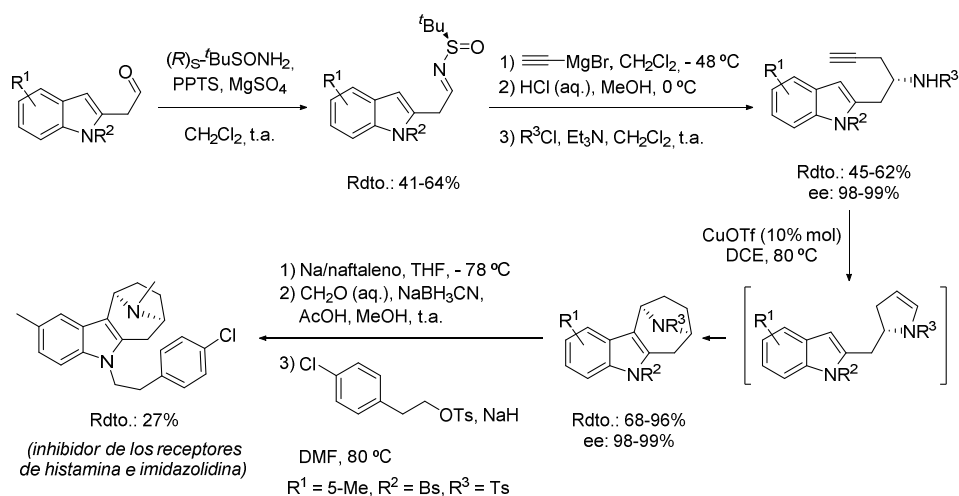


Esquema 5.23. Síntesis de tropanos con anillos aromáticos fusionados empleando sulfonamidas quirales.

Además de a estos sistemas benzofusionados, también ha sido posible optar a derivados de 8-azabicyclo[3.2.1]octano con un indol fusionado en su estructura mediante el empleo de sulfonimidias como inductores de quiralidad, tal y como demostraron Ye y colaboradores al llevar a cabo la ruta sintética que se muestra en el Esquema 5.24.⁴⁰ Tal y como se observa, la condensación de la *tert*-butilsulfonamida enantiopura con el aldehído presente en los precursores indólicos proporcionaba una sulfonimina quiral, cuyo tratamiento con bromuro de etilmagnesio daba lugar a una adición totalmente diastereoselectiva sobre la imina. La hidrólisis de la sulfonimina, seguida por la protección de la amina, permitió optar con rendimientos moderados y excelente enantiocontrol a una serie de amidas y sulfonamidas homopropargílicas precursoras de la estructura objetivo. Así, los derivados del tropano pudieron obtenerse con buen rendimiento mediante una reacción en cascada catalizada por triflato de cobre, consistente en la formación del acetiluro de cobre, seguida por una hidroaminación vía ciclación 5-*endo*-dig y una protodemetalación. Una segunda etapa de alquilación Friedel-Crafts daba lugar, finalmente, a la formación del esqueleto deseado. Se

⁴⁰ Tan, T.-D.; Zhu, X.-Q.; Bu, H.-Z.; Deng, G.; Chen, Y.-B.; Liu, R.-S.; Ye, L.-W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9632.

ha de destacar que la aplicabilidad de la metodología se demostró mediante la transformación de uno de los productos obtenidos en un conocido inhibidor de los receptores de histamina e imidazolidina, mediante una serie de reacciones que implicaban la escisión de los grupos sulfonilo presentes en ambos átomos de nitrógeno, la metilación selectiva de la amina del puente y la subsiguiente alquilación del nitrógeno del indol.

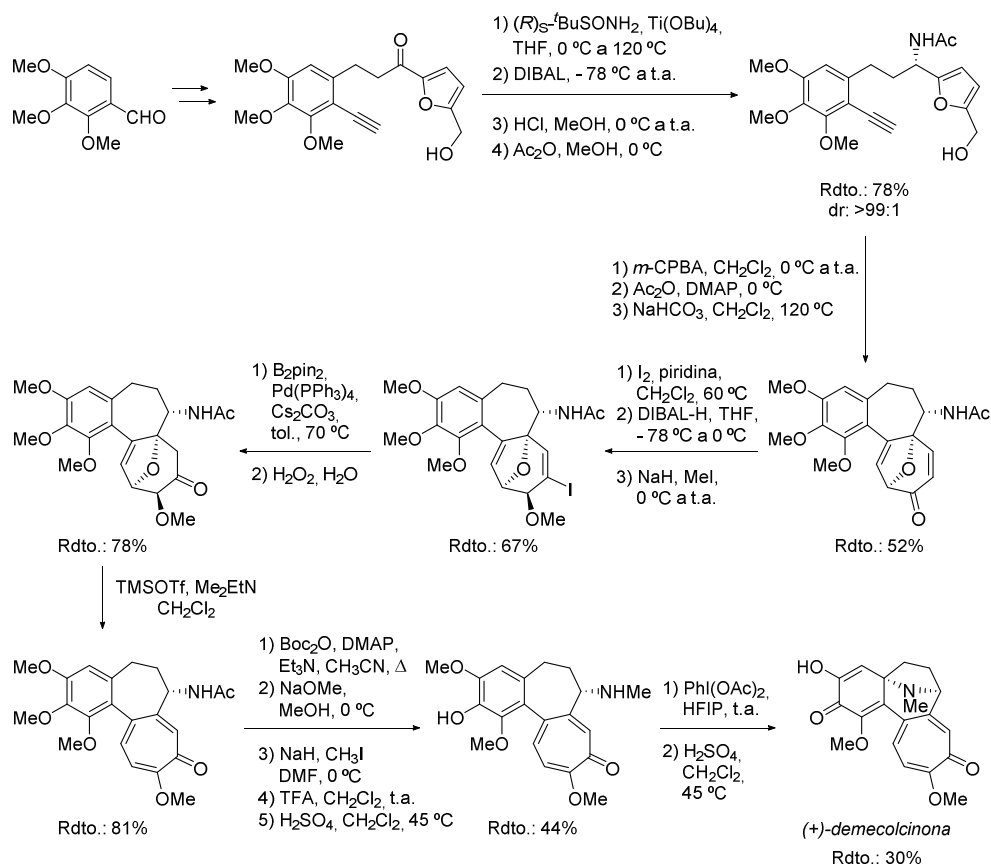


Esquema 5.24. Empleo de sulfonamidas como reactivos quirales en la síntesis del esqueleto de tropano con un indol fusionado.

Cabe mencionar que la aplicabilidad de este tipo de estrategia también ha sido demostrada en la síntesis de (+)-demecolcinona realizada por Li y colaboradores (Esquema 5.25).⁴¹ En este caso, tras generar una cetona con un sustituyente furilo y un grupo etinilarilo en su estructura, a partir de 2,3,4-trimetoxibenzaldehído, se incorporó la *tert*-butilsulfonamida por condensación. La reducción diastereoselectiva de la imina y la subsiguiente escisión del grupo sulfonilo en medio ácido proporcionaron la correspondiente amina libre que fue acetilada *in situ*, completándose así una secuencia one-pot que transcurrió con un rendimiento del 78% y permitió establecer la estereoquímica del centro que actuaría como inductor de quiralidad en la etapa de formación del esqueleto objetivo.

⁴¹ Chen, B.; Liu, X.; Hu, Y.-J.; Zhang, D.-M.; Deng, L.; Lu, J.; Min, L.; Ye, W.-C.; Li, C.-C. *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4961.

A continuación, un reagrupamiento de Achmatowicz del furano, seguido por la acetilación del grupo hidroxilo formado y una cicloadición (5+2) intramolecular, dio lugar a la formación de un intermedio tetracíclico con el esqueleto de 8-oxabicyclo[3.2.1]octadienona en su estructura. Una serie de transformaciones sobre el mismo permitieron generar el anillo de tropolona presente en el producto natural, siendo este intermedio posteriormente sometido a un proceso de interconversión del grupo protector de la amina, así como a la demetilación selectiva de uno de los grupos metoxilo. Finalmente, la generación del esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano tuvo lugar mediante el tratamiento de dicho precursor con diacetoxiyodobenceno, el cual promovió la oxidación del fenol y la adición pseudotransanular de tipo Michael de la amina. La síntesis del producto natural se completó mediante la demetilación selectiva de otro de los sustituyentes metoxilo, obteniéndose un rendimiento del 30% para estas dos últimas etapas de la ruta sintética.



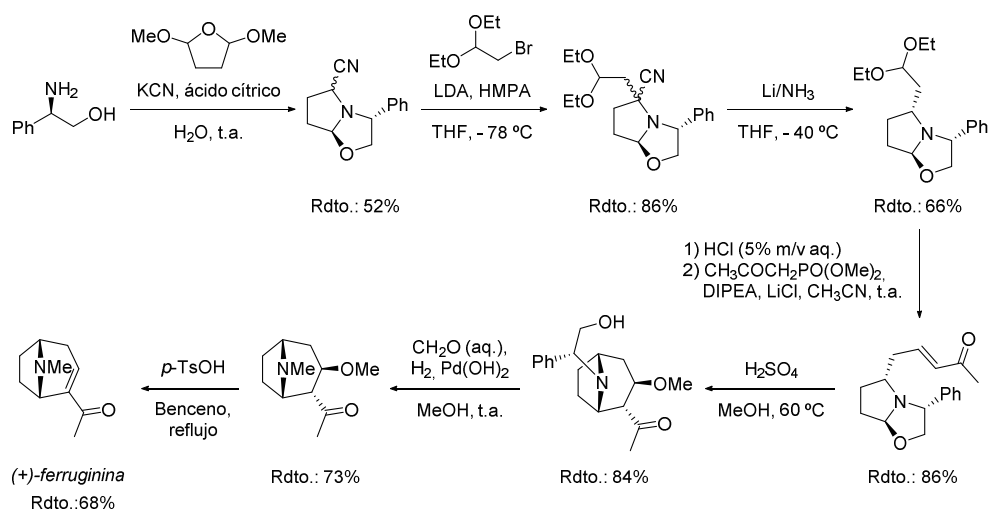
Esquema 5.25. Síntesis de (+)-demecolcinona mediante el empleo de sulfínidas quirales para inducir enantiocontrol.

Asimismo, cabe destacar que también se ha empleado fenilglicinol como inductor de quiralidad en la formación de intermedios transformables en el esqueleto objetivo,⁴² siendo destacable en este campo la aplicación de dicha estrategia en la síntesis total de (+)-ferruginina llevada a cabo por Royer, Husson y colaboradores (Esquema 5.26).⁴³ En este caso, la ruta sintética comenzaba por la reacción del mencionado aminoalcohol quiral, de configuración (S), con dimetoxitetrahydrofurano y cianuro potásico, combinación que dio

⁴² Agami, C.; Couty, F.; Rabasso, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4633.

⁴³ Gauthier, I.; Royer, J.; Husson, H.-P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6704.

lugar a la formación de la 2-ciano-5-oxazolopirrolidina representada. La subsiguiente alquilación del anión generado en posición α al nitrilo, con el acetal dietílico de bromoacetaldehído, proporcionó un intermedio que fue sometido a condiciones de descianación con Li y NH_3 . A continuación, la ruptura del acetal seguida de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons proporcionó el precursor del paso clave de la síntesis. Dicha transformación consistía en la adición conjugada de metanol sobre la enona, seguida por una reacción de Mannich con el ion iminio generado mediante la apertura del anillo de oxazolidina. El tratamiento de la estructura generada con formaldehído acuoso en condiciones de hidrogenación dio lugar a la desprotección de la amina y a la subsiguiente metilación de la misma, obteniéndose así un aducto que fue transformado en (+)-ferruginina mediante la eliminación de metanol.

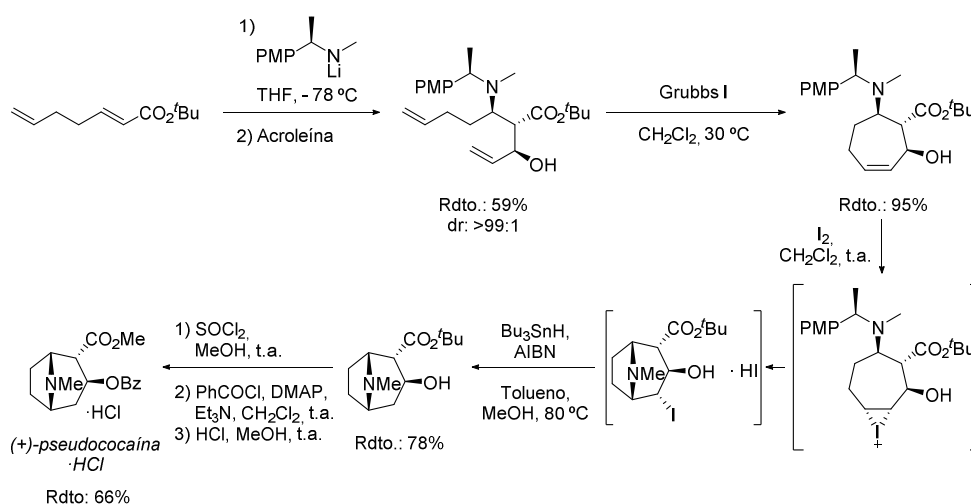


Esquema 5.26. Síntesis de (+)-ferruginina empleando fenilglicinol como reactivo quiral.

Por último, se ha de mencionar que los amiduros de litio también han sido empleados como reactivos quirales para sintetizar el esqueleto de (+)-pseudococaína, tal y como demostraron Davies y colaboradores (Esquema 5.27).⁴⁴ Así, la adición conjugada de dicho reactivo litiado sobre un éster α,β -insaturado, seguida por una reacción aldólica entre el

⁴⁴ Brock, E. A.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4278.

enolato intermedio y acroleína, daba lugar a la formación diastereoselectiva de una diolefina, precursora de una reacción de metátesis de cierre de anillo que proporcionaba el ciclohepteno deseado con excelente rendimiento. El tratamiento de este último compuesto con yodo molecular desencadenaba una ciclación pseudotransanular que ocurría vía ion yodonio, y que proporcionaba el esqueleto de tropano en forma de hidroyoduro, teniendo lugar la escisión del grupo 1-(*p*-metoxifenil)etilo en la misma etapa de reacción. La subsiguiente reducción del enlace C-I con hidruro de tributilestaño permitía optar al correspondiente derivado de 3 β -tropanol con rendimiento satisfactorio, el cual fue sometido a una transesterificación y a la benzoilación del grupo hidroxilo para proporcionar el cicloaducto objetivo, aislándose éste, finalmente, como el correspondiente hidrocloreto.

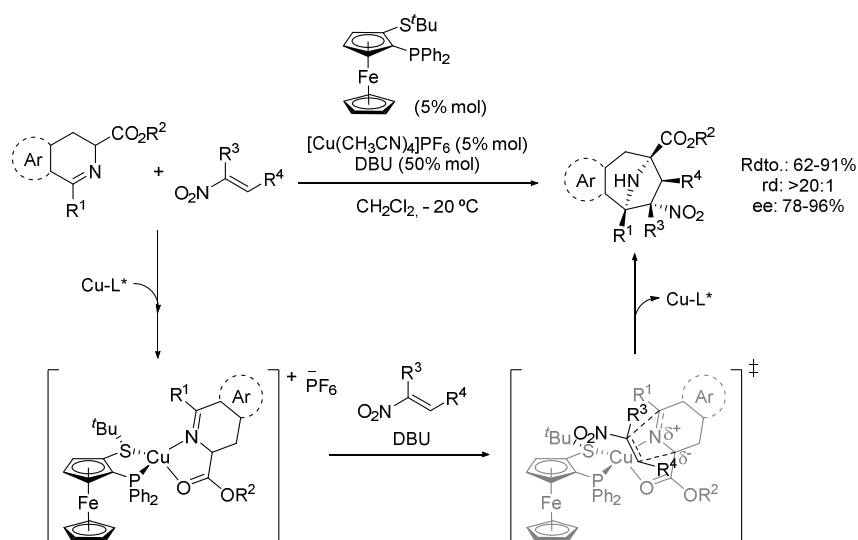


Esquema 5.27. Empleo de un amiduro de litio como reactivo quiral en la síntesis de (+)-pseudococaína.

1.5. Empleo de catalizadores quirales

Las transformaciones catalíticas que permiten construir la estructura de 8-azabicyclo[3.2.1]octano de manera enantioselectiva han emergido en las dos últimas décadas como una alternativa eficiente. Estas metodologías consisten, principalmente, en reacciones de cicloadición y, en particular, las cicloadiciones 1,3-dipolares catalizadas por metales y que implican la participación de iluros de azometino constituyen la aproximación

más habitual. Waldmann y colaboradores fueron los pioneros en esta área al desarrollar una reacción entre iluros de azometino cíclicos y nitroalquenos catalizada por un complejo de cobre, empleando (*R*)-Fesulphos como ligando quiral (Esquema 5.28).⁴⁵ Esta metodología permitió optar a una gran variedad de esqueletos de tropano con anillos aromáticos fusionados con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, obteniéndose diastereoselectivamente el aducto *exo*.



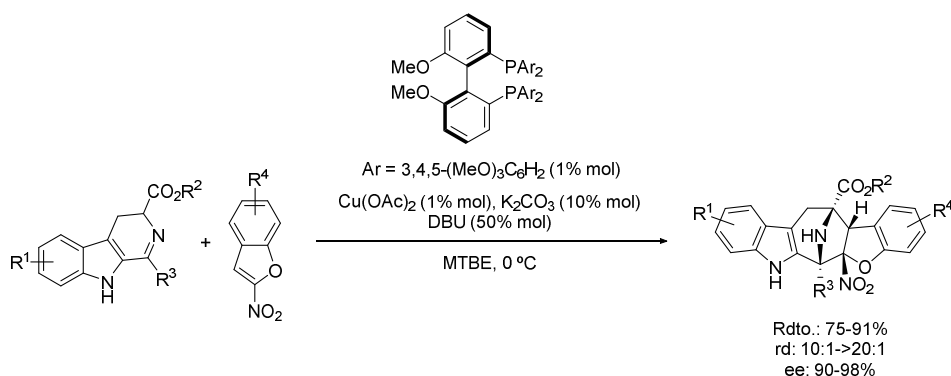
Esquema 5.28. Cicloadición (3+2) enantioselectiva catalizada por cobre para la síntesis de tropanos.

La catálisis por complejos quirales de cobre también ha sido empleada recientemente por Wang, Guo y colaboradores con el fin de optar al esqueleto de tropano con dos sistemas bicíclicos fusionados (Esquema 5.29).⁴⁶ Concretamente, dichos autores estudiaron una reacción de cicloadición (3+2) similar empleando 3,4-dihidro- β -carbolinas como precursores del dipolo y 2-nitrobenzofuranos como dipolarófilos, transformación que dio acceso a una serie de derivados del tropano hexacíclicos con una gran variedad de sustituyentes. Cabe destacar el hecho de que una carga catalítica de tan solo el 1% mol de

⁴⁵ Narayan, R.; Bauer, J. O.; Strohmann, C.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12892.

⁴⁶ Wang, Z.; Wang, D.-C.; Xie, M.-S.; Qu, G.-R.; Guo, H.-M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 164.

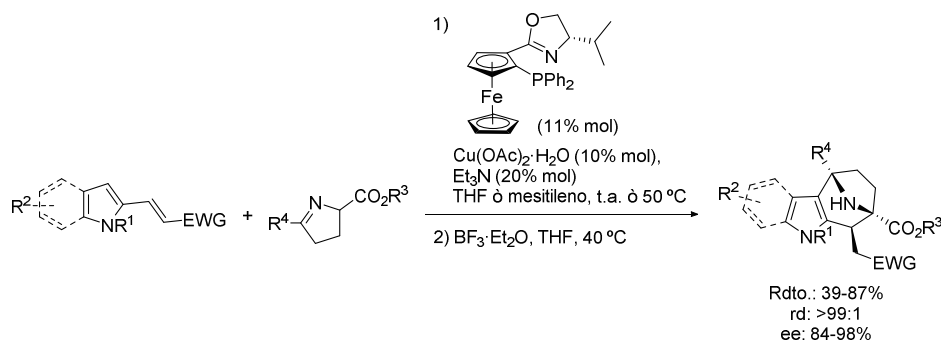
acetato de cobre, en presencia de una fosfina quiral como ligando, permitía optar a los productos con excelentes resultados en términos de rendimiento, diastereo- y enantioselectividad.



Esquema 5.29. Síntesis de tropanos con dos sistemas bicíclicos fusionados mediante una cicloadición catalizada por un complejo de cobre.

Empleando igualmente un catalizador de cobre, Deng y colaboradores desarrollaron una cicloadición (3+3) formal que daba lugar a la generación del esqueleto objetivo con un anillo de pirrol o de indol fusionado, a través de la reacción entre 2-vinilpirroles o 2-vinilindoles y cetiminas cíclicas, tratándose el elemento inductor de quiralidad de un ligando derivado de ferroceno (Esquema 5.30).⁴⁷ Tal y como se observa, la transformación permitía optar a los cicloaductos deseados con rendimientos de moderados a buenos, así como con completa diastereoselectividad y excelentes excesos enantioméricos. En este caso, la transformación tenía lugar por pasos, ocurriendo primeramente una adición de Michael y, a continuación, una reacción aza-Friedel-Crafts intramolecular.

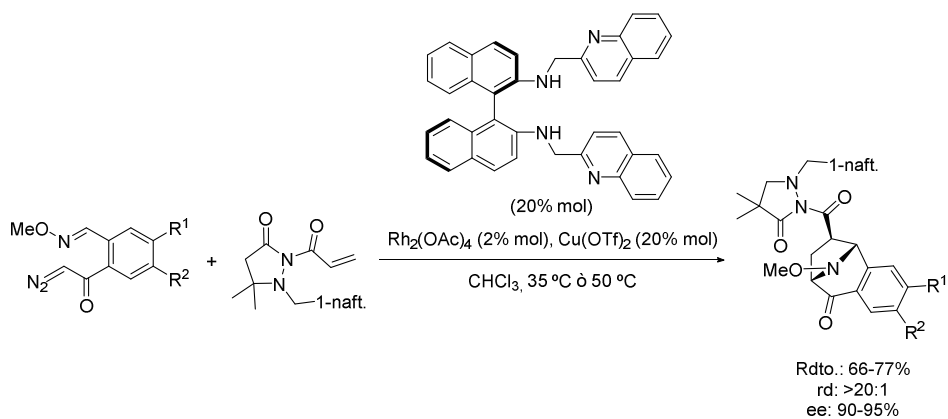
⁴⁷ Zheng, X.; Yang, W.-L.; Liu, Y.-Z.; Wu, S.-X.; Deng, W.-P. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2843.



Esquema 5.30. Cicloadición catalizada por un complejo de cobre para sintetizar tropanos con pirroles o indoles fusionados.

Además, también se han empleado sistemas catalíticos binarios para promover reacciones de cicloadición 1,3-dipolar en las que intervienen iluros de azometino. Así, un complejo cataliza la formación del correspondiente iluro, mientras que el otro, coordinado con un ligando quiral, es el responsable de promover la cicloadición y establecer la estereoquímica de los productos, dando lugar este tipo de catálisis dual a procesos que cursan con resultados satisfactorios en lo que a rendimiento y enantioselectividad se refiere. En este sentido, Suga y colaboradores estudiaron una reacción entre diazocompuestos con una *O*-metiloxima en su estructura y acrililpirazolidinonas, en presencia de un complejo de rodio que catalizaba la generación de los iluros de azometino cíclicos a partir de los primeros, así como de un ácido de Lewis quiral generado *in situ* a partir de triflato de cobre y una binaftildiamina que promovía la cicloadición (Esquema 5.31).⁴⁸

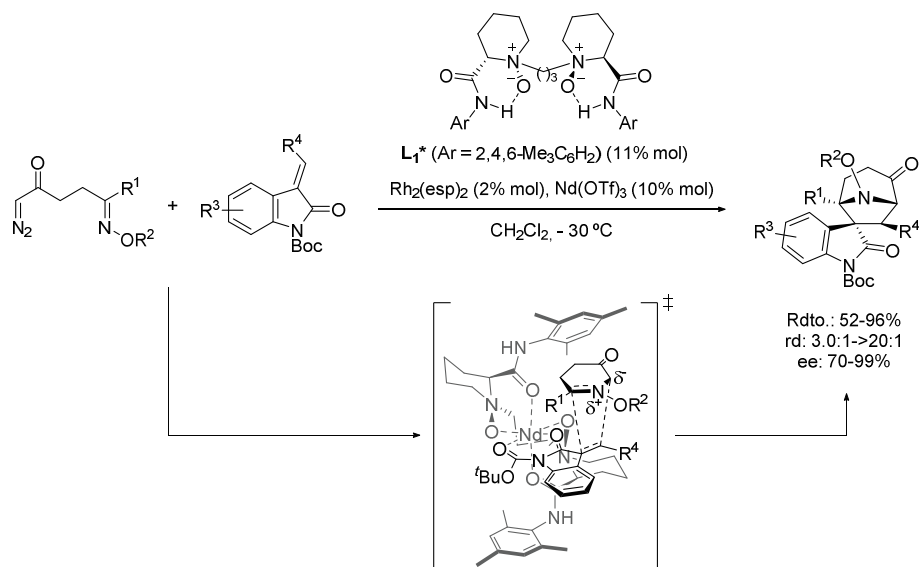
⁴⁸ Suga, H.; Yoshiwara, M.; Yamaguchi, T.; Bando, T.; Taguchi, M.; Inaba, A.; Goto, Y.; Kikuchi, A.; Itoh, K.; Toda, Y. *Chem. Commun.* **2019**, 55, 1552.



Esquema 5.31. Síntesis enantioselectiva de tropanos mediante una cicloadición empleando un sistema catalítico binario.

Una estrategia similar fue desarrollada por Antonchick, Waldmann y colaboradores para la construcción de espirotropanil oxindoles a través de una cicloadición entre *E*-oximino α -diazocetonas y 3-alkiliden oxindoles, empleando complejos de rodio y de neodimio en presencia de un ligando quiral de tipo *N,N'*-dióxido para promover una activación catalítica análoga (Esquema 5.32).⁴⁹ Tal y como se muestra, la coordinación del oxindol a través del grupo 1,3-dicarbonilo del mismo con el neodimio, unido a su vez al ligando, permitía que la transformación transcurriese en un entorno quiral, teniendo lugar la aproximación del iluro por la cara menos impedida y con la parte del ciclo más larga lo más alejada posible del sustituyente R^4 , lo cual determinaba la obtención mayoritaria del aducto *exo*.

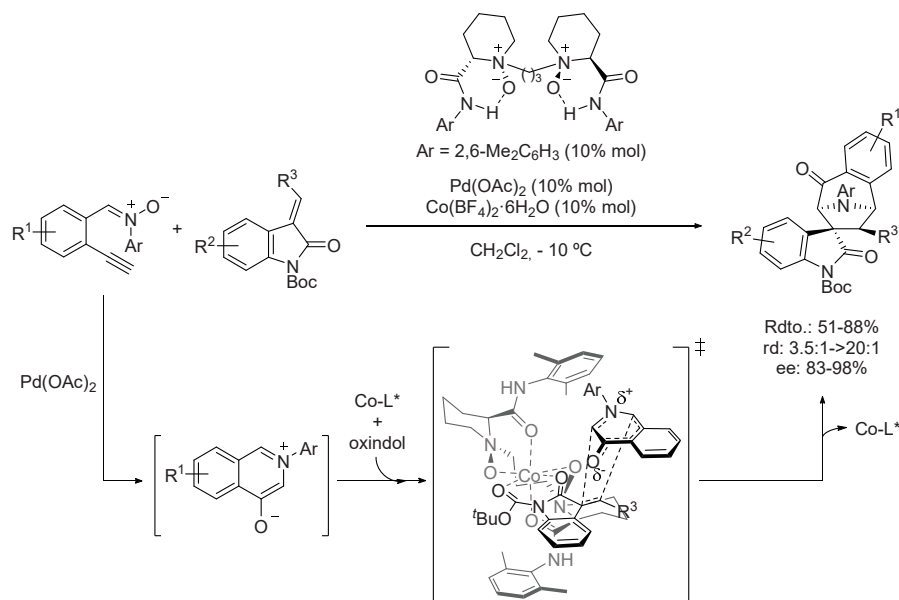
⁴⁹ Jia, Z. J.; Shan, G.; Daniliuc, C. G.; Antonchick, A. P.; Waldmann, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 14493.



Esquema 5.32. Síntesis de espirotropanil oxindoles mediante una cicloadición 1,3-dipolar.

Por otra parte, utilizando un ligando similar, Feng y colaboradores estudiaron recientemente la síntesis de estructuras espirocíclicas semejantes mediante la cicloadición (5+2) entre nitronas 2-etilfenil sustituidas y el mismo tipo de oxindoles (Esquema 5.33).⁵⁰ En este caso, era un dipolo de tipo *N*-ariloxidopiridinio generado a partir de las primeras, mediante un proceso promovido por el catalizador de paladio, el que reaccionaba con el dipolarófilo gracias a la activación ejercida por el complejo de cobalto, accediéndose a los productos deseados con buen rendimiento, diastereo- y enantiocontrol. En este caso, basándose en el análisis de la estructura de rayos X del catalizador, los autores propusieron un estado de transición en el que la aproximación del dipolo tenía lugar por la cara α -*Si*, β -*Re* del precursor oxindólico, en una disposición en la que el esqueleto de isoquinolina se situaba lo más alejado posible del grupo 2,6-dimetilfenilo del ligando, evitando así las repulsiones estéricas.

⁵⁰ Hu, B.; Zhang, X.; Mo, Y.; Li, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1034.

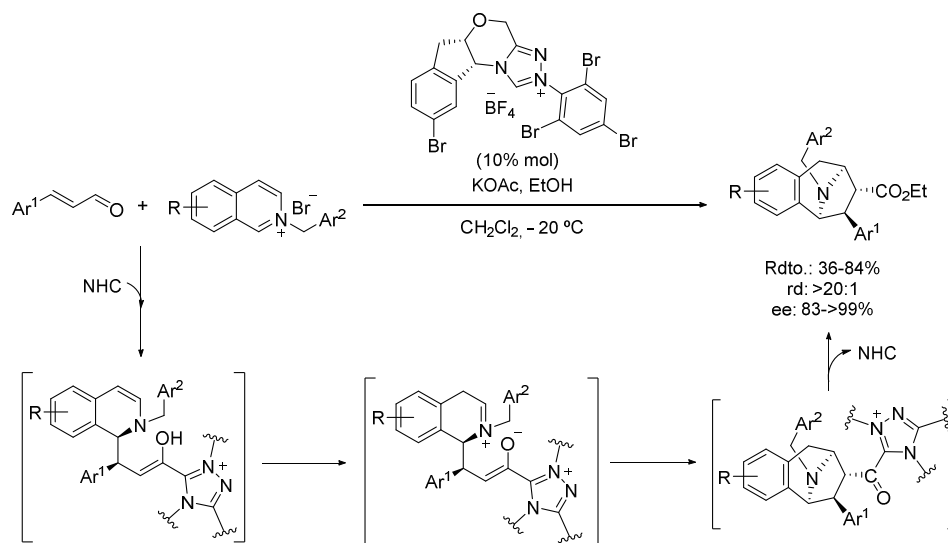


Esquema 5.33. Cicloadición (5+2) para la preparación de espirotropanil oxindoles empleando catalizadores metálicos.

Asimismo, cabe destacar que también se ha investigado una reacción de cicloadición (5+2) formal que permite acceder al esqueleto objetivo enantioenriquecido gracias al empleo de un carbeno *N*-heterocíclico. Concretamente, Tan y colaboradores estudiaron una doble reacción de Mannich entre derivados de cinamaldehído y sales de isoquinolinio, que sufrían una desaromatización en presencia del organocatalizador (Esquema 5.34).⁵¹ Esta transformación dio acceso a una gran variedad de derivados del tropano con un anillo aromático fusionado en su estructura, obteniéndose éstos con rendimientos moderados y excelente diastereo- y enantiocontrol. En cuanto al mecanismo del proceso, los autores propusieron que éste comenzaba por la adición del carbeno *N*-heterocíclico al aldehído, formándose un homoenolato intermedio con un carbono nucleofílico en posición β , cuyo ataque a la sal de isoquinolinio daba lugar a la primera reacción de Mannich. Una transferencia de protón intramolecular proporcionaba el enolato y el iminio necesarios para realizar la segunda reacción de Mannich, que permitía optar al esqueleto deseado.

⁵¹ Xu, J.-H.; Zheng, S.-C.; Zhang, J.-W.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11834.

Finalmente, una esterificación con el etanol del medio daba lugar a la formación del producto, regenerándose asimismo el catalizador para participar en el siguiente ciclo catalítico.

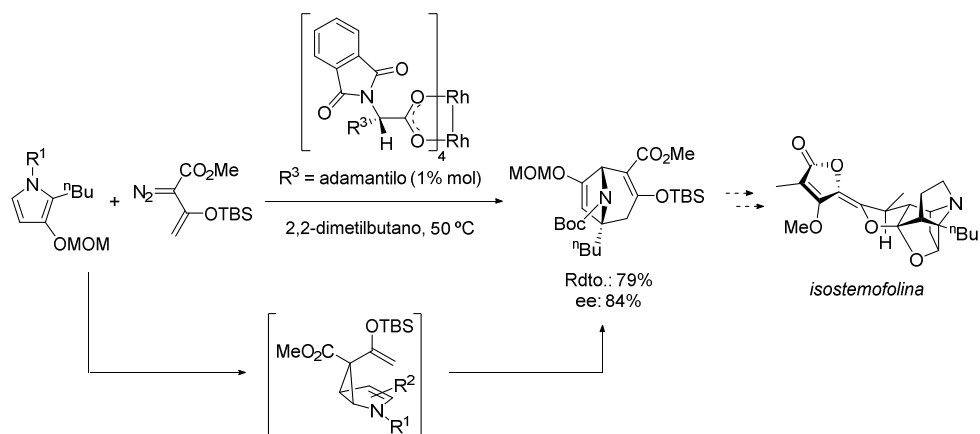


Esquema 5.34. Síntesis del esqueleto de tropano mediante una cicloadición (5+2) formal organocatalítica.

Por otra parte, Davies y colaboradores desarrollaron la cicloadición (4+3) entre pirroles con diferente sustitución y 2-(sililoxi)vinildiazoacetatos, siendo $\text{Rh}_2(\text{S-PTAD})_4$ el elemento inductor de quiralidad (Esquema 5.35).^{52,30} Este proceso, que transcurría a través de una reacción tándem de ciclopropanación/transposición de Cope, daba lugar a la construcción del esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano con buenos rendimientos y excesos enantioméricos, quedando potencialmente demostrada la aplicabilidad de la metodología al sintetizar un intermedio previamente transformado, en su forma racémica, en isostemofolina.⁵³

⁵² Reddy, R. P.; Davies, H. M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312.

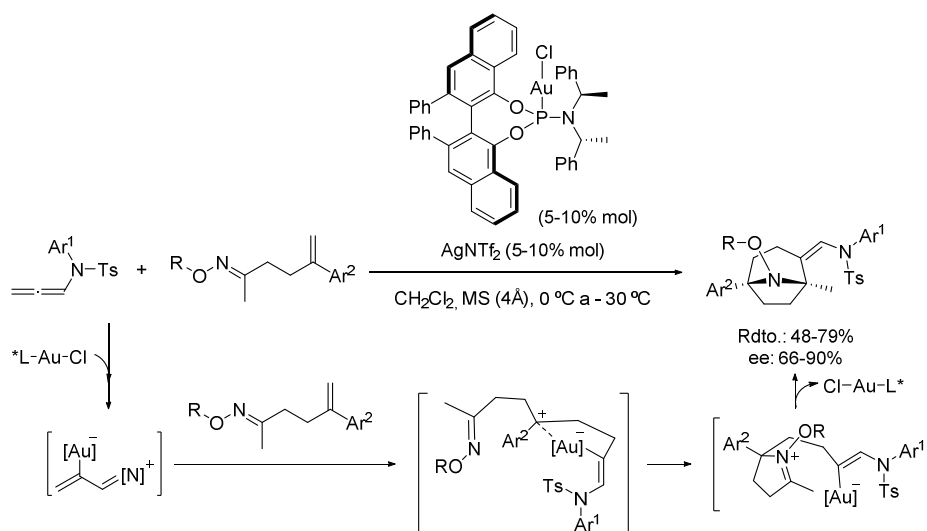
⁵³ Kende, A. S.; Smalley, T. L., Jr.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7431.



Esquema 5.35. Cicloadición (4+3) catalizada por rodio para la preparación de derivados de tropano.

Asimismo, se ha de mencionar la cicloadición (2+2+2) entre *N*-tosil alenamidas y γ -alquenil oximas, catalizada por un complejo de oro con una fosoramidita quiral como ligando, desarrollada por Mascareñas, López y colaboradores (Esquema 5.36).⁵⁴ Esta metodología permitió acceder a la estructura objetivo con un doble enlace exocíclico con rendimiento y enantiocontrol moderados, tolerándose sustituyentes de diferente naturaleza tanto en el oxígeno de la oxima como en los anillos aromáticos de los precursores. En lo que al mecanismo se refiere, el proceso comenzaba con la activación del aleno por el complejo de oro, que tenía lugar mediante la formación de un intermedio zwitteriónico. A continuación, la adición de la olefina a la alenamida activada proporcionaba un carbocatión configuracionalmente estable, gracias a la interacción electrostática entre éste y el átomo de oro, siendo esta etapa la que determinaba la configuración absoluta del producto final. En este aspecto, el subsiguiente ataque intramolecular promovido por el nitrógeno de la oxima se producía de manera estereoespecífica, generándose un ion iminio cíclico que, finalmente, sufría una ciclación de tipo aza-Prins, obteniéndose así los derivados del tropano.

⁵⁴ Marcote, D. C.; Varela, I.; Fernández-Casado, J.; Mascareñas, J. L.; López, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16821.

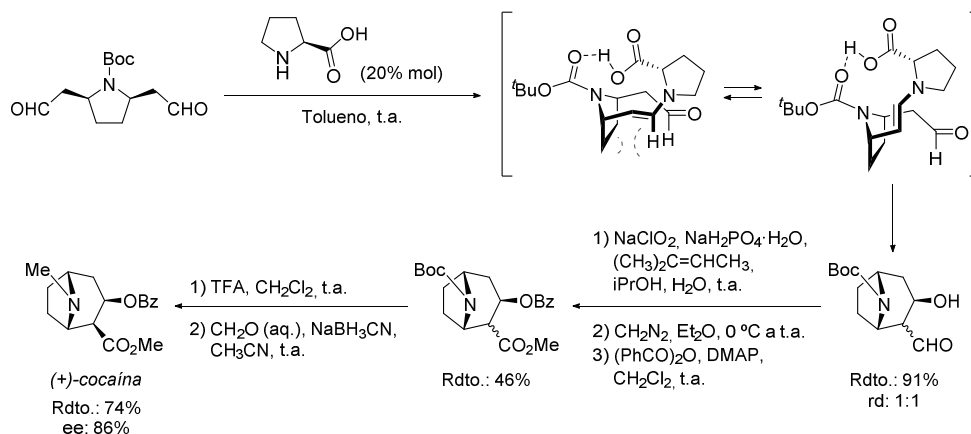


Esquema 5.36. Construcción del esqueleto de tropano mediante una cicloadición (2+2+2).

No obstante, no sólo las cicloadiciones han permitido optar a la estructura objetivo de forma enantioselectiva, sino que también se ha llevado a cabo una reacción aldólica intramolecular de un dialdehído *meso* en presencia de un aminocatalizador (Esquema 5.37).⁵⁵ En este caso, Pearson y colaboradores propusieron que la *L*-prolina condensaba selectivamente con uno de los aldehídos enantiotópicos dando lugar a una enamina intermedia, en la cual se establecían enlaces de hidrógeno entre el ácido carboxílico del mencionado catalizador y el oxígeno carbonílico del carbamato presente en el sustrato. En este sentido, existían dos posibles conformaciones de tipo silla, cada una de las cuales daría lugar a la formación de un epímero del producto. Tal y como se muestra, una de ellas se encontraría desfavorecida debido a la existencia de repulsiones 1,3-diaxiales entre uno de los protones olefínicos y el anillo de pirrolidina, mientras que la otra también presentaría interacciones desfavorables a causa de la repulsión estérica derivada de la colocación de la enamina en posición axial. Al tratarse de conformaciones energéticamente similares, la reacción daba lugar a una mezcla de diastereoisómeros en proporción 1:1, con rendimiento y enantiocontrol satisfactorios. Dicha enantioselectividad pudo corroborarse al medir el

⁵⁵ Mans, D. M.; Pearson, W. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3305.

exceso enantiomérico de (+)-cocaína, sintetizada de manera eficaz mediante la conversión del aldehído en el correspondiente éster metílico, la benzoilación del alcohol, y la transformación del carbamato en la *N*-metilamina, siguiendo la estrategia habitual.

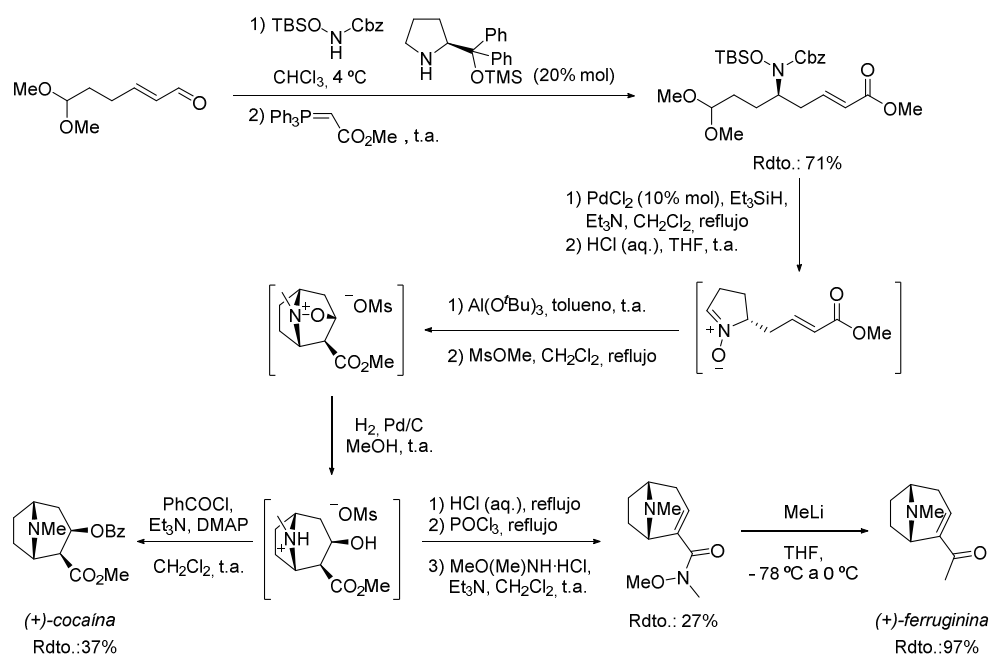


Esquema 5.37. Desimetrización organocatalítica de un dialdehído *meso* para optar al esqueleto de tropano y aplicación en la síntesis de (+)-cocaína.

Por último, cabe mencionar que Córdova y colaboradores accedieron a (+)-metilecgonina, (+)- y (-)-cocaína, (-)-1-metilcocaína y (+)-ferruginina empleando un precursor acíclico quiral con estructura de δ -aminoéster α,β -insaturado, obtenido de forma enantiopura a través de una reacción aza-Michael promovida por un derivado del catalizador de Jørgensen-Hayashi seguida por una olefinación (Esquema 5.38).⁵⁶ Este precursor se convirtió en una nitrona cíclica por condensación y, a continuación, una cicloadición 1,3-dipolar intramolecular, seguida por una metilación, dio lugar a un intermedio tricíclico cuyo tratamiento en condiciones de hidrogenación promovió la ruptura del enlace N-O, con la consiguiente generación de un derivado de 8-azabicyclo[3.2.1]octano en forma de sal de amonio. Partiendo de esta sal, la benzoilación del alcohol dio lugar a la formación de (+)-cocaína de manera eficaz, mientras que la hidrólisis ácida del éster, la subsiguiente deshidratación y la amidación del ácido carboxílico

⁵⁶ Córdova, A.; Lin, S.; Tseggai, A. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, 354, 1363.

con *N,O*-dimetilhidroxilamina dieron lugar a una amida de Weinreb, precursora de (+)-ferruginina.



Esquema 5.38. Síntesis de (+)-cocaina y (+)-ferruginina empleando una reacción organocatalítica enantioselectiva.

2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS Y PLAN DE TRABAJO

Como se ha comentado en la introducción del presente capítulo, el interés por la actividad biológica de los alcaloides del tropano ha llevado a que numerosos grupos de investigación hayan centrado sus esfuerzos en el desarrollo de rutas sintéticas que permitan optar al esqueleto de 8-azabicyclo[3.2.1]octano enantiopuro, así como en la aplicación de dichas estrategias en la síntesis total de compuestos bioactivos de interés.³⁻⁴ Entre ellos, el (-)-2 α -tropanol se trata de un derivado hidroxilado cuyos ésteres formados a partir de diferentes ácidos glicólicos han demostrado poseer actividad biológica relacionada con efectos midriáticos.⁵⁷ Por otra parte, la (+)-ferruginina, que fue aislada por primera vez en 1979 a partir de las especies arbóreas australianas *Darlingia Darlingiana*⁵⁸ y *Darlingia Ferruginea*,⁵⁹ es una potente neurotoxina con potencial para el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como el Alzheimer.⁶⁰ Al igual que la (+)-ferruginina, la (+)-ferrugina se trata de un alcaloide aislado de los extractos de la especie *Darlingia Ferruginea*^{61,59} y, a pesar de no haberse realizado estudios específicos acerca de su actividad biológica, en base a su analogía estructural con otros derivados de la misma familia, cabe esperar que presente propiedades similares a las de la ferruginina.^{60b}

Teniendo cuenta que la desimetrización pseudotransanular de epóxidos promovida por aminas presentada en el Capítulo 4 ha demostrado ser una estrategia altamente eficaz para optar al esqueleto de tropano, consideramos que dicha transformación podría incorporarse en la síntesis total de productos naturales con esta estructura, demostrándose así su aplicabilidad. Concretamente, decidimos establecer como tercer objetivo del presente trabajo de investigación el **estudio de rutas sintéticas para acceder a los alcaloides privilegiados (-)-2 α -tropanol, (+)-ferruginina y (+)-ferrugina, empleando la**

⁵⁷ Atkinson, E. R.; McRitchie, D. D.; Shoer, L. F.; Harris, L. S.; Archer, S.; Aceto, M. D.; Pearl, J.; Luduena, F. P. *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1612.

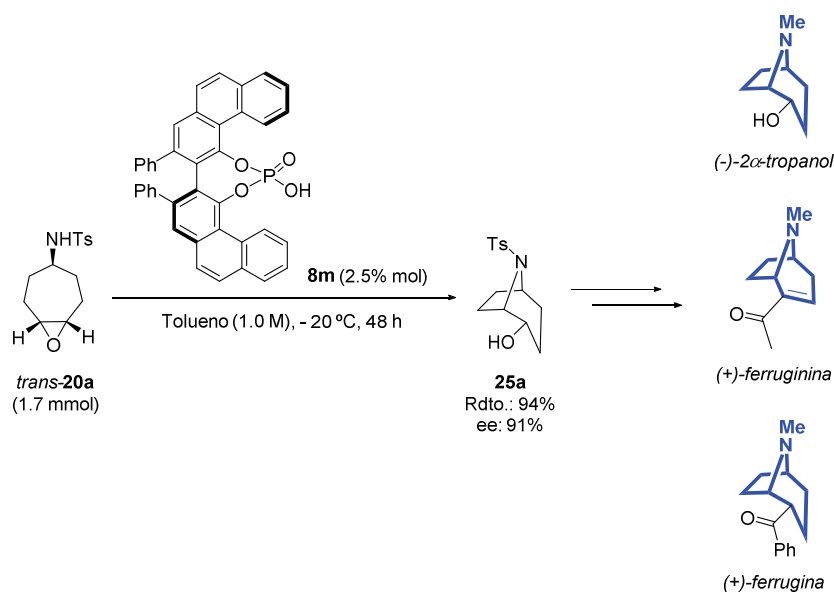
⁵⁸ Bick, I. R. C.; Gillard, J. W.; Leow, H.-M. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2523.

⁵⁹ Bick, I. R. C.; Gillard, J. W.; Leow, H.-M. *Aust. J. Chem.* **1979**, *32*, 2537.

⁶⁰ (a) Caldwell, W. S.; Davies, H. M. L.; Lippiello, P. M. *Method for treatment of neurodegenerative diseases* (Wake Forest University, R. J. Reynolds Tobacco Company) US5227385A, Jul 13, 1993. (b) Swanson, K. L.; Albuquerque, E. X. *Selective Neurotoxicity*. En: *Handbook of Experimental Pharmacology, Vol. 102*; Herken, H.; Hucho, F., Eds.; Springer: Berlín, 1992, pp 620-621.

⁶¹ Bick, I. R. C.; Gillard, J. W.; Woodruff, M. *Chem. Ind.* **1975**, 794.

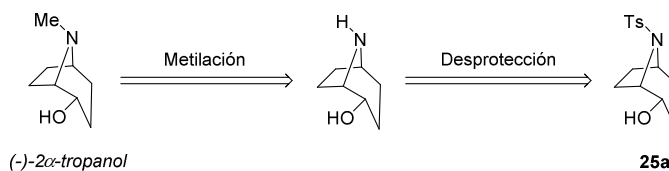
desimetrización enantioselectiva pseudotransanular de epóxidos descrita previamente como paso clave (Esquema 5.39).



Esquema 5.39. Alcaloides del tropano potencialmente accesibles mediante la desimetrización pseudotransanular de epóxidos estudiada.

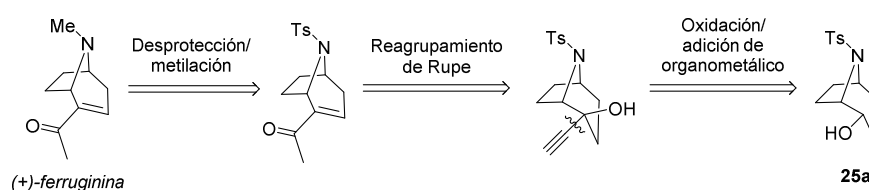
Para alcanzar dicho objetivo, se plantearon las siguientes rutas retrosintéticas para cada uno de los productos deseados:

- En el caso del (-)-2α-tropanol, éste podría obtenerse de manera directa a través de la metilación de la amina libre generada mediante la escisión del grupo tosilo del aducto proveniente de la desimetrización **25a** (Esquema 5.40).



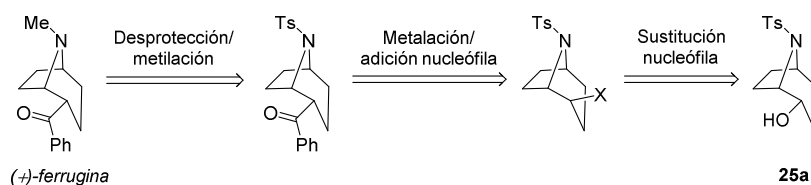
Esquema 5.40. Ruta retrosintética propuesta para la síntesis de (-)-2α-tropanol.

- Para la preparación de (+)-ferruginina, se propuso incorporar el grupo metilo, igualmente, mediante la metilación de la amina secundaria libre obtenida tras la etapa de desprotección, pudiéndose acceder a la enona precursora a través de un reagrupamiento de Rupe del correspondiente alcohol propargílico. Este último sería fácilmente accesible mediante la adición de un reactivo organometálico apropiado sobre la cetona derivada de la oxidación del tropanol **25a** (Esquema 5.41).



Esquema 5.41. Estrategia propuesta para la síntesis de (+)-ferruginina.

- Con respecto a la (+)-ferrugina, se planteó acceder a la correspondiente amina metilada mediante transformaciones análogas de desprotección y metilación. En este caso, el grupo benzoílo podría introducirse en el esqueleto del tropano a través de una reacción de adición nucleófila del organometálico derivado del biciclo, proveniente a su vez de la metalación de un haluro. Dicho compuesto halogenado podría obtenerse desde el alcohol **25a** mediante una sustitución nucleófila (Esquema 5.42).



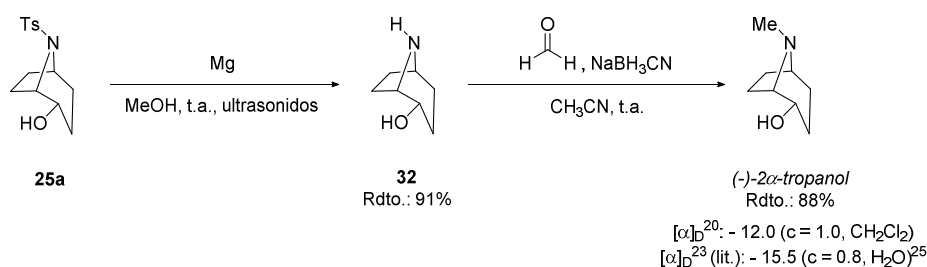
Esquema 5.42. Ruta retrosintética propuesta para la preparación de (+)-ferrugina.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una vez diseñadas las estrategias para acceder a los alcaloides del tropano objetivo, procedimos a evaluar la viabilidad de las mismas. En este sentido, en esta sección se presentarán los resultados más relevantes obtenidos en el estudio de las síntesis totales de (-)-2 α -tropanol, (+)-ferruginina y (+)-ferrugina.

3.1. Síntesis total de (-)-2 α -tropanol

De acuerdo con la ruta retrosintética propuesta para la preparación de (-)-2 α -tropanol, se abordó en primer lugar la desprotección de la amina presente en el precursor **25a**. Concretamente, el tratamiento de la sulfonamida con magnesio en polvo, en metanol anhidro y empleando ultrasonidos, dio lugar de manera eficaz a la generación de la correspondiente amina secundaria **32** con un rendimiento del 91% (Esquema 5.43). A continuación, se procedió a incorporar el grupo metilo mediante una metilación reductora, en presencia de formaldehído acuoso y cianoborohidruro sódico en acetonitrilo, accediendo así al derivado metilado con un rendimiento del 88%. La síntesis del primer alcaloide objetivo pudo corroborarse al comprobar que tanto el espectro de RMN-¹H como el valor de rotación óptica del producto eran coherentes con aquellos publicados previamente en la bibliografía.²⁵

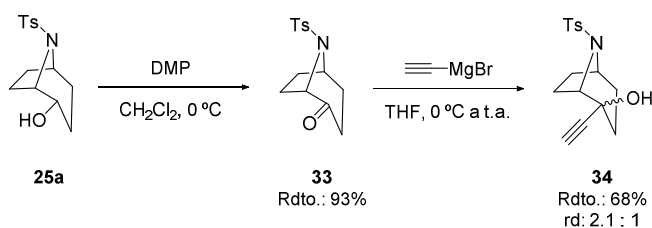


Esquema 5.43. Desprotección y metilación de la amina para acceder a (-)-2 α -tropanol.

3.2. Síntesis total de (+)-ferruginina

Una vez sintetizado con éxito el (-)-2 α -tropanol, abordamos la preparación de (+)-ferruginina de acuerdo con la estrategia propuesta. Así, se comenzó por llevar a cabo la

oxidación del alcohol **25a** utilizando el periodinano de Dess-Martin, reactivo de yodo hipervalente comúnmente empleado para este tipo de transformaciones, con el cual fue posible optar al compuesto carbonílico **33** con un excelente rendimiento del 93% (Esquema 5.44). Seguidamente, procedimos a realizar la alquilación mediante la adición nucleófila del bromuro de etinilmagnesio sobre la cetona, reacción que proporcionó el correspondiente alcohol propargílico con buen rendimiento y como mezcla de diastereoisómeros, lo cual, *a priori*, resultaba irrelevante ya que ambos convergerían en el mismo compuesto tras el reagrupamiento planificado.

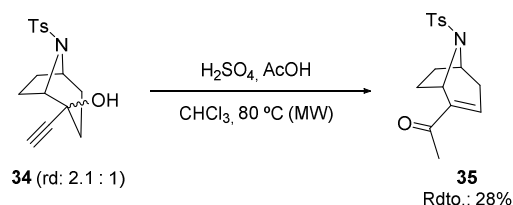


Esquema 5.44. Preparación del alcohol propargílico **34**.

A continuación, centramos nuestros esfuerzos en llevar a cabo el reagrupamiento de Rupe⁶² del compuesto **34** con objeto de generar la correspondiente enona. Sin embargo, observamos que el empleo de distintos ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos,⁶³ en diferentes condiciones de reacción, no promovía la reacción objetivo. En este sentido, resultó necesario emplear condiciones experimentales drásticas para optar al producto deseado, tales como la combinación de ácido sulfúrico y acético en cloroformo, calentando a 80 °C mediante el uso de microondas. No obstante, los rendimientos obtenidos fueron pobres, debido a la descomposición de la mayor parte del material de partida, lográndose aislar, finalmente, la enona **35** con un rendimiento del 28% (Esquema 5.45).

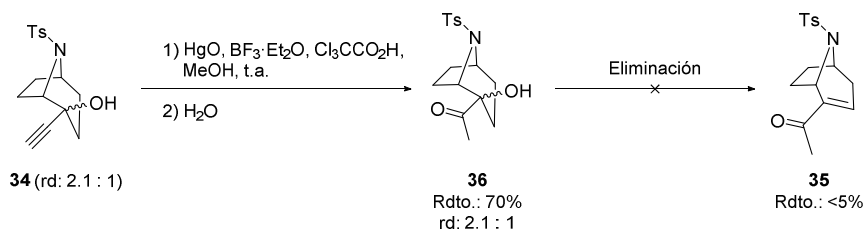
⁶² (a) Rupe, H.; Kambli, E. *Helv. Chim. Acta* **1926**, *9*, 672. Revisión seleccionada: (b) Swaminathan, S.; Narayanan, K. V. *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 429.

⁶³ Ácidos evaluados: AcOH, CF₃CO₂H, *p*-TSA, DPP, (trifluorometil)sulfonilfosforamidato de difenilo, HBF₄, HNO₃, HClO₄, H₃PO₄.



Esquema 5.45. Reagrupamiento de Rupe del alcohol propargílico **34**.

Al no poder mejorar dicho rendimiento, contemplamos la posibilidad de sintetizar la enona en dos pasos, consistentes en una primera hidratación del alquino y la posterior eliminación del alcohol (Esquema 5.46). Así, se sometió la mezcla diastereomérica **34** al tratamiento con una disolución de óxido de mercurio(II) y trifluoruro de boro, en presencia de cantidades catalíticas de ácido tricloroacético, obteniéndose así la α -hidroxicetona deseada con un 70% de rendimiento. A continuación, se ensayaron diferentes condiciones habituales de eliminación de alcoholes terciarios mediante la formación de un buen grupo saliente *in situ*,⁶⁴ las cuales, no obstante, dieron lugar a la formación de mezclas complejas de productos de las que no pudo aislarse la enona objetivo.



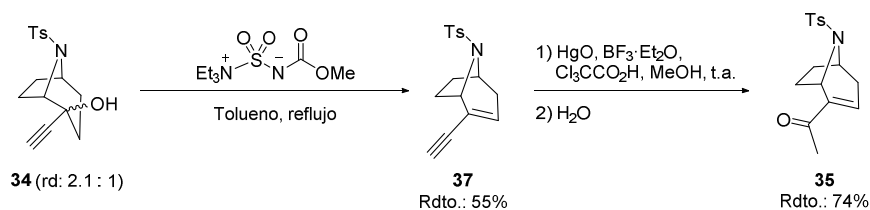
Esquema 5.46. Síntesis de la enona **35** en dos etapas desde el alcohol propargílico **34**.

En este punto, evaluamos la opción de llevar a cabo ambas etapas en orden inverso, observando que el tratamiento del alcohol **34** con el reactivo de Burgess, frecuentemente utilizado para llevar a cabo la deshidratación de alcoholes impedidos a través un mecanismo de eliminación *sin*,⁶⁵ nos permitía acceder al enino deseado con un rendimiento moderado

⁶⁴ Se emplearon trietilamina o piridina como bases en presencia de MsCl, SOCl₂ o POCl₃, o bien ácido *p*-toluensulfónico para promover la eliminación en medio ácido, así como el reactivo de Burgess.

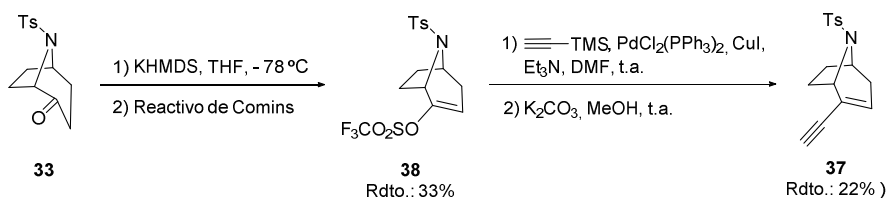
⁶⁵ Burgess, E. M.; Penton, H. R.; Taylor, E. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 26.

del 55% (Esquema 5.47). La hidratación del alquino en las condiciones habituales proporcionó, finalmente, la enona **35** con un 74% de rendimiento. No obstante, se ha de mencionar que, a pesar de probarse diferentes métodos de eliminación, no se pudieron mejorar los resultados obtenidos.



Esquema 5.47. Segunda ruta alternativa evaluada para acceder a la enona **35**.

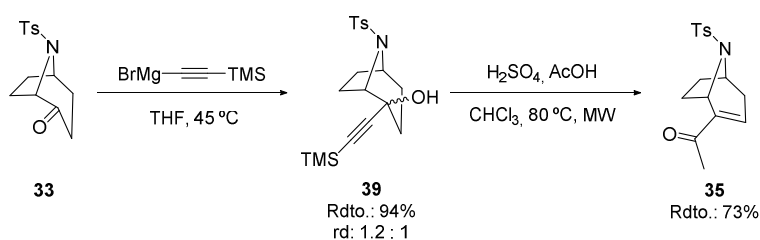
Por lo tanto, a fin de incrementar el rendimiento global se evaluó una tercera ruta alternativa para acceder al enino **37**. En este sentido, se propuso llevar a cabo la formación de un triflato de enol a partir de la cetona **33** mediante la captura del enolato de potasio con el reactivo de Comins, el subsiguiente acoplamiento de Sonogashira con trimetilsililacetileno y, por último, la escisión del grupo trimetilsililo mediante el tratamiento con una base (Esquema 5.48). Sin embargo, aunque esta secuencia de reacciones permitió optar al enino deseado, no conllevó una mejora del rendimiento global obtenido anteriormente, razón por la cual se descartó esta última vía.



Esquema 5.48. Acceso al enino **37** mediante la formación de un triflato de enol y un acoplamiento de Sonogashira.

La imposibilidad de alcanzar rendimientos elevados en la síntesis de la enona **35** nos condujo a reevaluar el reagrupamiento de Rupe, empleando para ello un precursor que incorporase un grupo trimetilsililacetileno en su estructura, cuyo resto trimetilsililo podría escindir-se en el propio medio de reacción (Esquema 5.49). Así, se comenzó por sintetizar el

correspondiente sustrato mediante la reacción entre la cetona **33** y bromuro de [(trimetilsilil)etininil]magnesio preparado *in situ*, obteniéndose una mezcla diastereomérica del alcohol deseado con excelente rendimiento. Afortunadamente, al someter dicho compuesto hidroxilado a las condiciones experimentales anteriormente descritas para la reacción de Rupe, se accedió a la enona objetivo con un rendimiento del 73%, mejorando así notablemente los resultados previos.

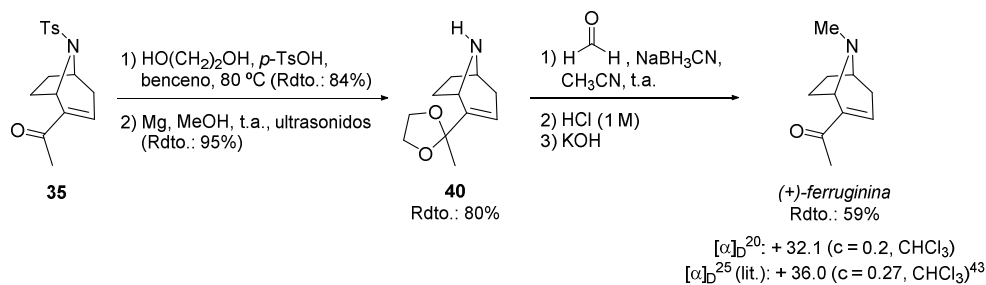


Esquema 5.49. Síntesis de la enona **35** mediante el reagrupamiento de Rupe del precursor trimetilsililado **39**.

Habiendo accedido al precursor **35** con rendimientos satisfactorios, procedimos a llevar a cabo las últimas etapas de la síntesis total del producto natural objetivo, que implicarían la desprotección y la metilación de la amina. No obstante, de acuerdo con las observaciones de Bäckvall y colaboradores,⁶⁶ la desprotección en dicho sustrato transcurría con problemas de selectividad debido a la presencia de la enona, por lo que resultó necesario proteger previamente el carbonilo como acetal. En este sentido, una optimización de las condiciones de reacción previamente descritas en la bibliografía nos permitió mejorar el rendimiento de dicha protección, llegándose a aislar el acetal con un rendimiento del 84% mediante el uso de etilenglicol y *p*-TSA en benceno a reflujo, promoviendo la eliminación azeotrópica del agua generada gracias al empleo de un colector Dean-Stark (Esquema 5.50). A continuación, se realizó la escisión del grupo tosilo en las condiciones anteriormente empleadas para la preparación de 2 α -tropanol, obteniendo así la amina libre **40** con excelente rendimiento. Una última etapa de metilación reductora, seguida por el tratamiento del crudo de reacción con ácido clorhídrico a fin de promover la hidrólisis del acetal *in situ*, permitió optar, finalmente, a (+)-ferruginina con un rendimiento del 59%. Los espectros de RMN-¹H y ¹³C

⁶⁶ Jonsson, S. Y.; Löfström, C. M. G.; Bäckvall, J.-E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8454.

coincidían con aquellos descritos anteriormente en la bibliografía, al igual que lo hizo el valor de rotación óptica medido,⁴³ lo cual nos permitió confirmar la identidad del compuesto sintetizado.

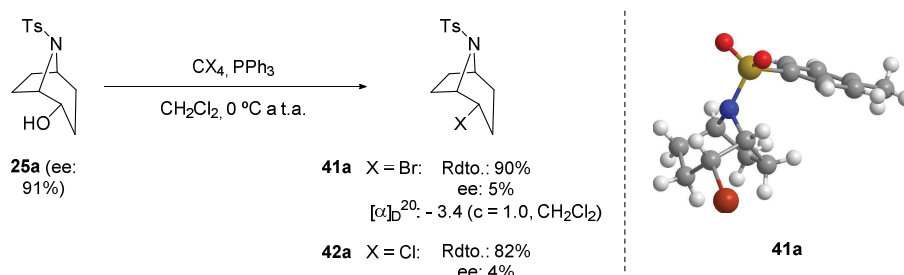


Esquema 5.50. Últimas etapas en la síntesis de (+)-ferruginina.

3.3. Síntesis total de (+)-ferruginina

Finalmente, centramos nuestros esfuerzos en el desarrollo de la ruta sintética para acceder a (+)-ferruginina de acuerdo con el plan retrosintético propuesto. Así, se comenzó por realizar la sustitución del grupo hidroxilo de **25a** por un halógeno, con objeto de optar al haluro a partir del cual generar un compuesto organometálico en el que incorporar el grupo benzoílo, mediante su reacción con un electrófilo apropiado. En este sentido, evaluamos primeramente la introducción de un átomo de bromo, logrando optar al aducto halogenado **41a**, tras un proceso de optimización de las condiciones experimentales, con un excelente rendimiento del 90% y como único diastereoisómero, mediante el uso de tetrabromuro de carbono en presencia de trifenilfosfina (Esquema 5.51).⁶⁷

⁶⁷ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1975**, *14*, 801.



Esquema 5.51. Generación de los haluros **41a** y **42a** mediante la reacción de Appel y estructura de rayos X del bromuro.

No obstante, al medir el valor de rotación óptica de dicho compuesto, observamos que éste se encontraba muy próximo a 0, lo cual nos llevó a pensar que había tenido lugar una racemización en la reacción de sustitución. Este hecho se pudo comprobar al realizar la separación de ambos enantiómeros mediante HPLC, técnica con la que se detectó un exceso enantiomérico de tan solo el 5% para el bromuro **41a**. Asimismo, se trató de sustituir el grupo hidroxilo del sustrato **25a** por un átomo de cloro, obteniéndose los mejores resultados para esta transformación también en las condiciones de reacción de Appel, las cuales dieron acceso al producto con un rendimiento del 82%, observando, no obstante, que también en este caso tenía lugar la racemización.⁶⁸ Sorprendidos por estos resultados, decidimos llevar a cabo el análisis de la estructura del aducto bromado **41a** mediante un experimento de difracción de Rayos X, en el que observamos que el estereocentro halogenado poseía la configuración opuesta a la que cabría esperar tras un proceso S_N2 . Esto nos indicó que en las condiciones experimentales empleadas la transformación objetivo había de estar ocurriendo a través de un mecanismo diferente, sobre el cual se llevó a cabo un estudio minucioso que será presentado más adelante.

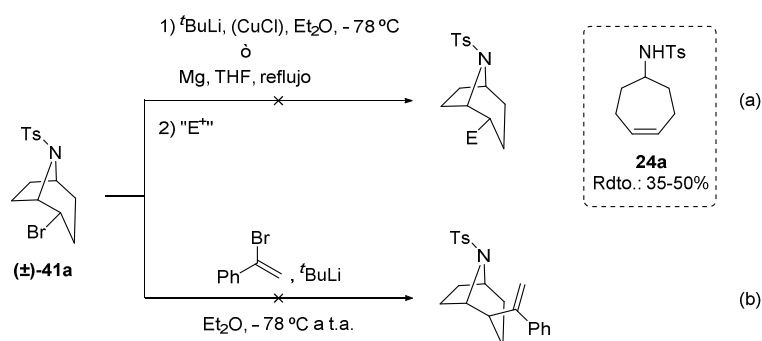
Para tratar de acceder al producto enantiopuro, se ensayaron las mismas condiciones de bromación sobre el 2 α -tropanol, teniendo, no obstante, que descartar esta opción debido a que el producto formado era altamente inestable e imposible de aislar. En este punto, en vista de las dificultades encontradas para llevar a cabo la halogenación de manera

⁶⁸ Cabe destacar que otras condiciones de halogenación dieron lugar, igualmente, a la racemización. Con PBr_3 : Rdto **41a**: 39%, ee: 5%; con $SOCl_2$: Rdto **42a**: 73%, ee: 5%.

enantioespecífica, se decidió continuar desarrollando la síntesis total del producto natural en forma racémica, ya que resultaría también de gran interés dada la escasez de metodologías descritas en la bibliografía. En este sentido, cabe destacar que tan solo se han publicado dos rutas sintéticas para acceder al compuesto enantiopuro, tratándose la primera de ellas de un proceso diastereoselectivo basado en la estrategia del "chiral pool",⁵⁹ y la segunda de una síntesis enantioselectiva que implica la desimetrización de tropinona,²¹ habiéndose desarrollado asimismo una única síntesis del producto en forma racémica.⁶⁹

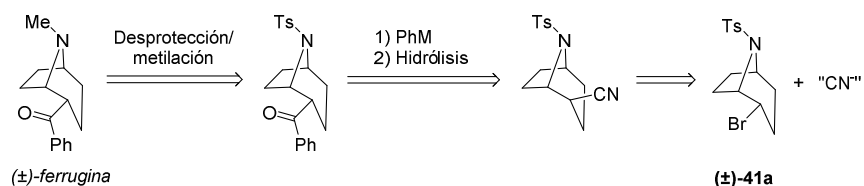
Así, de acuerdo con el plan retrosintético propuesto, procedimos a evaluar la metalación del bromuro **41a** y su reacción con un electrófilo apropiado para introducir el benzoílo objetivo o, en su defecto, un grupo fácilmente transformable en el mismo. Concretamente, tratamos de generar el derivado organolítico, organocuprato u organomagnesiano, añadiendo posteriormente electrófilos como cloruro de benzoílo, benzaldehído o benzonitrilo para tratar de atrapar los mismos (Esquema 5.52a). Sin embargo, en ningún caso se detectó la formación del correspondiente aducto objetivo, sino que se generaban mezclas complejas de productos entre los que pudo identificarse el ciclohepteno **24a**. Esto era indicativo de que la formación del intermedio organometálico tenía lugar, observándose, no obstante, que ocurría la eliminación de la sulfonamida con la consiguiente apertura del puente en lugar de la reacción con el electrófilo externo. Con objeto de evitar la generación de dicho producto secundario, tratamos de llevar a cabo la sustitución del bromo con un reactivo organometálico derivado de α -bromoestireno como nucleófilo (Esquema 5.52b), el cual permitiría optar a un alqueno transformable en la correspondiente cetona mediante una ruptura oxidante. Sin embargo, la reacción del organolítico con el haluro no tuvo lugar, recuperándose la mayor parte de este último inalterado.

⁶⁹ Ahmed, S.; Baker, L. A.; Grainger, R. S.; Innocenti, P.; Quevedo, C. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8116.



Esquema 5.52. Intentos de introducir el grupo fenilcarbonilo u otros grupos funcionales fácilmente transformables en el mismo.

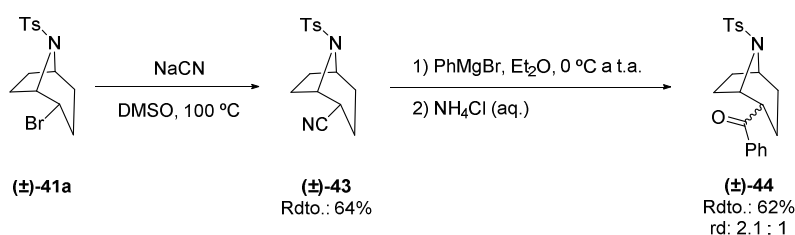
En vista de estos resultados, decidimos cambiar de estrategia y tratar de llevar a cabo la conversión del bromuro **41a** en el correspondiente nitrilo. En este caso, la fenil cetona precursora de la ferrugina podría obtenerse a partir de dicho compuesto mediante la adición nucleófila de un reactivo organometálico como PhLi o PhMgBr y la subsiguiente hidrólisis de la imina generada, de acuerdo con la ruta retrosintética mostrada en el Esquema 5.53.



Esquema 5.53. Nueva ruta retrosintética propuesta para la preparación de (\pm) -ferrugina.

Así, optamos por llevar a cabo la transformación del bromuro en el nitrilo mediante una sustitución nucleófila con cianuro. Tras realizar una optimización de la fuente del mismo, así como de las condiciones de reacción, el mejor resultado se obtuvo al emplear NaCN en DMSO y a $100\text{ }^\circ\text{C}$, condiciones que permitieron acceder al producto objetivo **43** con un rendimiento del 64% (Esquema 5.54). Cabe destacar que el nitrilo se obtuvo como único diastereoisómero y con retención de configuración en el estereocentro modificado, al igual que ocurría en las reacciones de generación de los correspondientes haluros. En este punto, se evaluó la posibilidad de acceder al cianuro directamente desde el alcohol **25a**, para lo

cual se trató de realizar una reacción de Mitsunobu, o bien la adición nucleófila de NaCN, empleando distintas condiciones experimentales. No obstante, ninguno de los ensayos realizados permitió optar al nitrilo deseado, teniendo lugar, en general, la formación de mezclas complejas de productos.

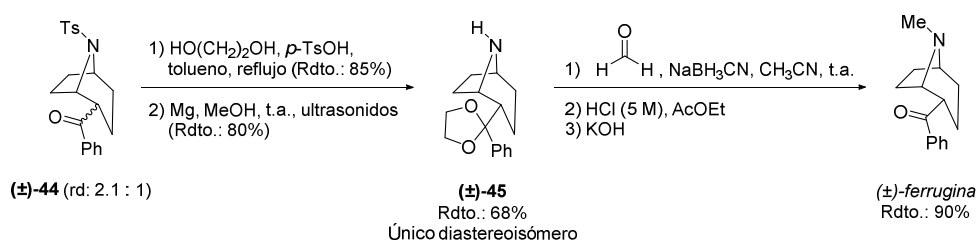


Esquema 5.54. Síntesis de la fenil cetona **44** a través del nitrilo **43**.

Debido a ello, se continuó trabajando con el aducto **43** proveniente del bromuro, y se procedió a incorporar el grupo fenilo mediante una adición nucleófila, para lo cual se ensayó el empleo de bromuro de fenilmagnesio. Así, el tratamiento del nitrilo **43** con dicho reactivo en éter como disolvente, seguido por la elaboración acuosa del crudo de reacción para hidrolizar la imina intermedia, permitió optar a la fenil cetona deseada como mezcla de dos diastereoisómeros, derivados de la presencia de un centro estereogénico epimerizable en posición α con respecto al carbonilo. No obstante, al tratarse de un centro lábil, tal y como se encuentra descrito en la bibliografía,²¹ su configuración podría variar en cada etapa de la síntesis, motivo por el cual se decidió continuar trabajando con la mezcla de diastereoisómeros.

A fin de completar la síntesis de ferrugina, se protegió el grupo carbonilo como acetal, llevando a cabo en este caso la transformación en tolueno y a reflujo, alcanzándose así un 85% de rendimiento del acetal objetivo (Esquema 5.55). Se ha de destacar que, afortunadamente, las condiciones ácidas del propio medio de reacción dieron lugar a la epimerización del estereocentro en α al carbonilo, obteniéndose el correspondiente acetal como único diastereoisómero y con la configuración relativa presente en la ferrugina. Seguidamente, la escisión del grupo tosilo dio lugar a la formación de la correspondiente amina libre **45** con rendimiento satisfactorio, cuya metilación reductora se llevó a cabo en las condiciones habituales con formaldehído y cianoborohidruro sódico. Finalmente, la

hidrólisis del acetal *in situ* con ácido clorhídrico 5 M permitió optar a la cetona objetivo, la cual pudo aislarse con un excelente rendimiento del 90%. La comparación de los espectros de RMN-¹H y ¹³C de dicho producto con aquellos publicados previamente en la bibliografía⁶⁹ nos permitió corroborar que habíamos sintetizado satisfactoriamente (±)-ferrugina.

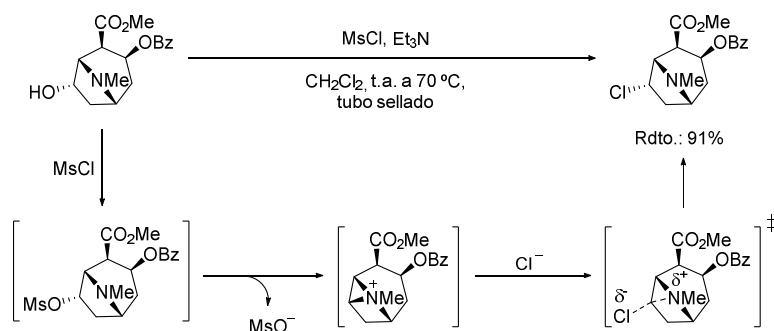


Esquema 5.55. Últimas etapas de la síntesis de (±)-ferrugina.

3.3.1. Estudios mecanísticos de la racemización

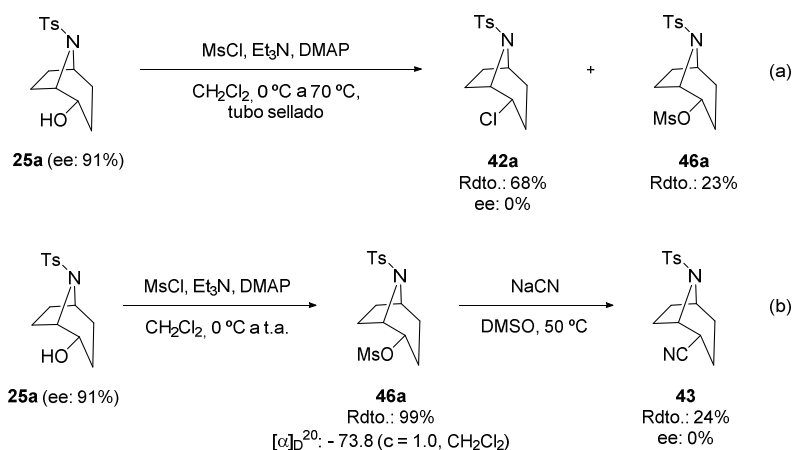
Tal y como se ha comentado previamente, los productos de las diferentes reacciones de sustitución llevadas a cabo sobre el precursor enantioenriquecido **25a** eran mezclas racémicas, independientemente del agente halogenante y de las condiciones experimentales empleadas, reteniéndose la configuración del centro estereogénico que sufría la transformación. Ante esta sorprendente observación, decidimos realizar una revisión bibliográfica con objeto de hallar una explicación a dicho fenómeno, encontrando en este aspecto un trabajo relevante publicado por Shing y colaboradores.⁷⁰ Dichos autores detectaron que al realizar la cloración de 7-hidroxicocaína, mediante su reacción con cloruro de metanosulfonilo a 70 °C en un tubo sellado, tenía lugar la generación del producto con retención de configuración (Esquema 5.56). Para explicar este hecho, propusieron que, tras ocurrir la formación del mesilato, la asistencia anquimérica del par de electrones del átomo de nitrógeno favorecía la disociación del mismo, con la consiguiente formación de un ion amonio. Seguidamente, el anión cloruro atacaba *anti* al aziridinio, dando lugar así a la 7-clorococaína.

⁷⁰ Shing, T. K. M.; So, K. H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2916.



Esquema 5.56. Cloración de 7-hidroxicoaína vía ion aziridinio con retención de configuración en el producto.

En nuestro caso, un mecanismo similar implicaría la generación de un intermedio de tipo aziridinio *meso*, lo cual conllevaría que el subsiguiente ataque del nucleófilo ocurriera sobre cualquiera de los carbonos electrofílicos del mismo, dando lugar así a la formación del producto como racemato. Con el fin de encontrar una prueba experimental que apoyase esta hipótesis, se decidió comprobar si, empleando condiciones de reacción análogas a las del trabajo desarrollado por Shing, tenía lugar la pérdida de pureza enantiomérica en la formación del cloruro a partir del alcohol **25a** (Esquema 5.57a). En este sentido, observamos que dicho sustrato proporcionaba el haluro objetivo **42a** con rendimiento moderado y como mezcla racémica, aislándose igualmente parte del mesilato intermedio sin reaccionar. Asimismo, decidimos llevar a cabo la generación del mesilato y la sustitución en etapas independientes, a fin de comprobar si la modificación del nucleófilo o la disminución de la temperatura permitían evitar el proceso de racemización (Esquema 5.57b). Concretamente, tras formar el mesilato con excelente rendimiento, se ensayó el empleo de NaCN como nucleófilo. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción en DMSO y a 50°C , también se obtuvo el producto como mezcla racémica, manteniendo la configuración relativa del precursor, observándose además que el empleo de estas condiciones experimentales menos drásticas implicaba un descenso en la conversión, aislándose el nitrilo con un rendimiento moderado del 24%.



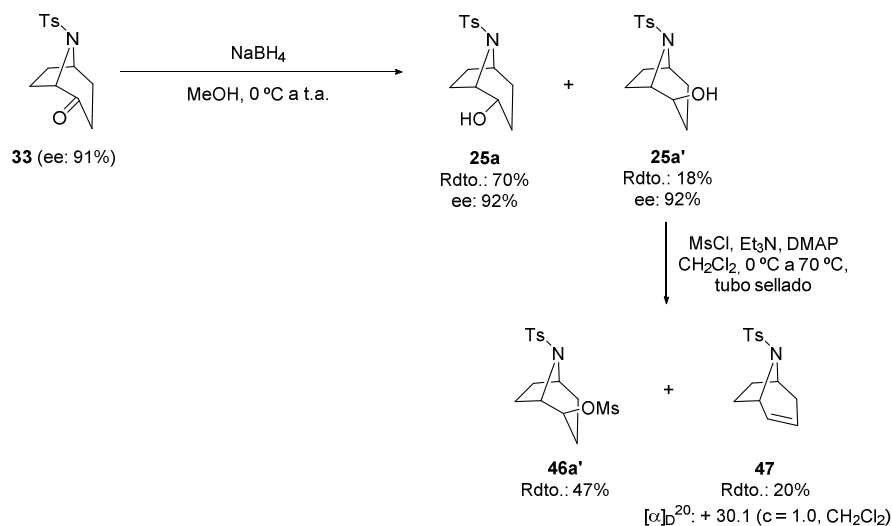
Esquema 5.57. Transformaciones del alcohol **25a** a través de intermedios mesilados.

Cabe mencionar que no fue posible medir el exceso enantiomérico del mesilato **46a** debido a la imposibilidad de detectar el mismo mediante HPLC pero, no obstante, su valor de rotación óptica nos indicó que se trataba de un compuesto enantioenriquecido, lo cual era señal de que la racemización tenía lugar en la etapa de sustitución. Esta consideración estaría soportada por el trabajo llevado a cabo por Archer y colaboradores,⁷¹ quienes demostraron que era posible acetilar el grupo hidroxilo del (+)-2 α -tropanol a temperatura ambiente sin perder la riqueza enantiomérica, observando que únicamente al llevar a cabo la transformación a reflujo tenía lugar la racemización. En este aspecto, propusieron que ésta tenía su origen, igualmente, en la participación de un ion amonio simétrico como intermedio. Tanto los resultados obtenidos experimentalmente como los precedentes bibliográficos, por tanto, apoyaban la hipótesis de que un ion aziridinio *meso* participaba como intermedio en las diferentes reacciones de sustitución ensayadas.

En vista de estos resultados, y con objeto de evitar la generación de dichos intermedios de tipo aziridinio, se decidió evaluar el empleo del sustrato en el que el grupo hidroxilo se encontrase en posición axial, es decir, el epímero en C-2 del compuesto **25a**, en el que la asistencia anquimérica ejercida por la sulfonamida estaría impedida. Así, se comenzó por preparar el precursor **25a'** mediante la reducción con borohidruro sódico de la cetona **33**,

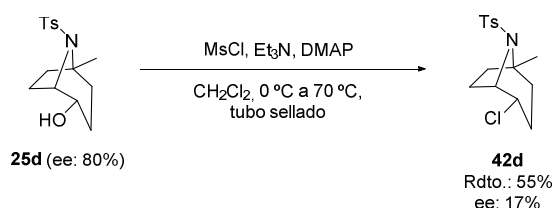
⁷¹ Archer, S.; Lewis, T. R.; Bell, M. R.; Schulenberg, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2386.

transformación que dio lugar a la formación mayoritaria del compuesto **25a**, debido probablemente al menor impedimento estérico encontrado por el agente reductor al aproximarse por la cara *exo* del aducto bicíclico (Esquema 5.58). No obstante, también fue posible aislar el epímero deseado **25a'** con un 18% de rendimiento, el cual se sometió a las mismas condiciones de reacción para formar el cloruro a través del correspondiente mesilato. Sin embargo, en este caso, no se observó formación alguna del haluro objetivo, sino que se obtuvo en su lugar el mesilato **46a'** con un 47% de rendimiento, así como el producto de eliminación **47** derivado del mismo con un rendimiento del 20%, recuperándose además un 11% del material de partida sin reaccionar. Cabe mencionar que el tratamiento del mismo alcohol en condiciones de Mitsunobu con una fuente de cianuro tampoco proporcionó el nitrilo deseado, obteniéndose igualmente el aducto **47** como producto mayoritario, resultado que permitió corroborar la tendencia de estos precursores con el grupo saliente en posición axial a sufrir la eliminación en lugar de la sustitución deseada. Se ha de destacar que el valor de rotación óptica de dicho compuesto olefínico nos indicó que se trataba de un producto enantioenriquecido, lo cual apoyaba la hipótesis de que la presencia del grupo hidroxilo en posición axial impedía la formación del aziridinio.



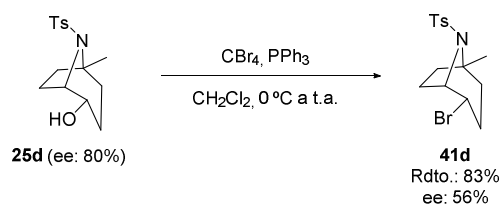
Esquema 5.58. Síntesis del alcohol **25a'** y evaluación como precursor en la reacción con MsCl en tubo sellado.

En este punto, decidimos estudiar si era posible minimizar el efecto anquimérico ejercido por el nitrógeno mediante la introducción de un sustituyente en el cicloaducto bicíclico, para lo cual se optó por evaluar la reacción de cloración a través del mesilato sobre el precursor con un metilo en el carbono en *ipso* al nitrógeno, **25d** (ee: 80%). Así, tal y como se refleja en el Esquema 5.59, el cloruro objetivo se obtuvo con rendimiento moderado y con un exceso enantiomérico del 17%, teniendo lugar, por lo tanto, una racemización parcial, demostrándose así que el sustituyente tenía algún tipo de influencia en el curso mecanístico de la transformación.



Esquema 5.59. Cloración del alcohol **25d** a través de un intermedio mesilado.

En vista de este resultado, quisimos evaluar si sería posible llevar a cabo la reacción de Appel objetivo sobre el precursor metil sustituido de manera enantioespecífica (Esquema 5.60). Tal y como se muestra, el producto se obtuvo con rendimiento satisfactorio y con un exceso enantiomérico del 56%, detectándose, por tanto, también en este caso una pérdida de pureza enantiomérica, no siendo ésta, sin embargo, tan acentuada como la que se observó para el precursor sin sustitución.



Esquema 5.60. Reacción de Appel sobre el precursor **25d**.

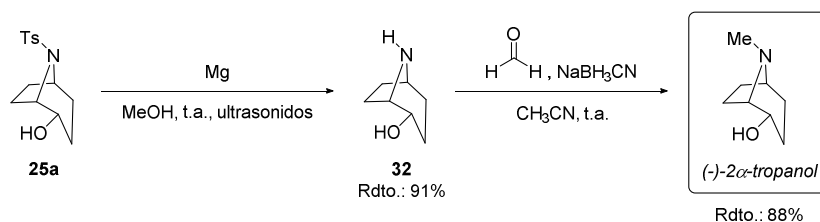
Así pues, los resultados experimentales obtenidos nos permitieron concluir que la sustitución de un buen grupo saliente en posición ecuatorial tenía lugar gracias a la asistencia anquimérica ofrecida por la sulfonamida, lo cual conducía a los productos con

retención de la configuración relativa así como a la racemización parcial o total de los mismos. En este sentido, el estudio continúa abierto a la búsqueda de nuevas condiciones experimentales en las que el efecto anquimérico ejercido por el átomo de nitrógeno se encuentre desfavorecido, para lo cual resultaría de gran interés la evaluación de diferentes grupos protectores en la amina.

4. CONCLUSIONES

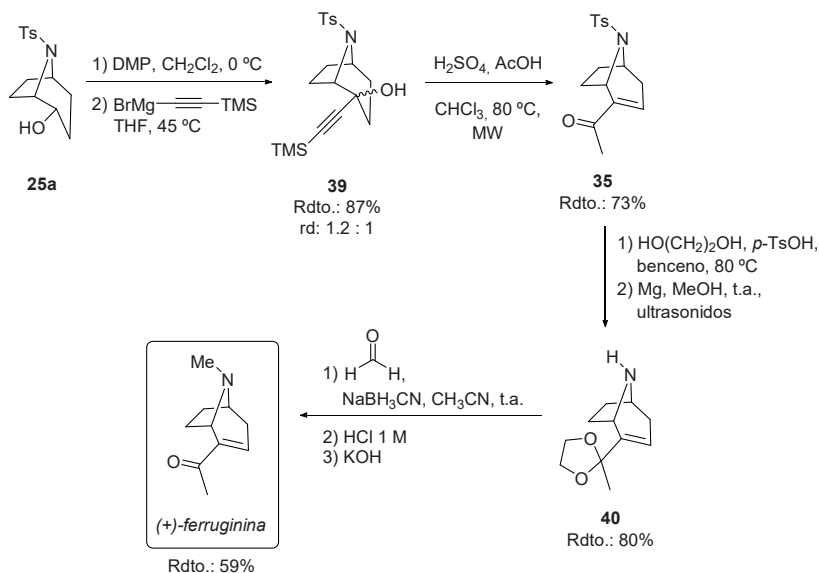
En vista de los resultados presentados a lo largo de este capítulo, se pueden establecer las siguientes conclusiones:

- Se ha desarrollado la síntesis total enantioselectiva de los alcaloides del tropano (-)-2 α -tropanol y (+)-ferruginina, empleando como paso clave la desimetrización pseudotransanular enantioselectiva del epóxido *trans*-**20a** presentada en el Capítulo 4. Asimismo, se ha logrado sintetizar (\pm)-ferrugina a partir del mismo precursor, no siendo posible, desafortunadamente, mantener el exceso enantiomérico en la ruta sintética diseñada.
- La escisión del grupo tosilo del aducto **25a** y la metilación reductora de la amina libre han proporcionado el acceso directo a (-)-2 α -tropanol, obtenido con un rendimiento del 80% en dos pasos (Esquema 5.61).



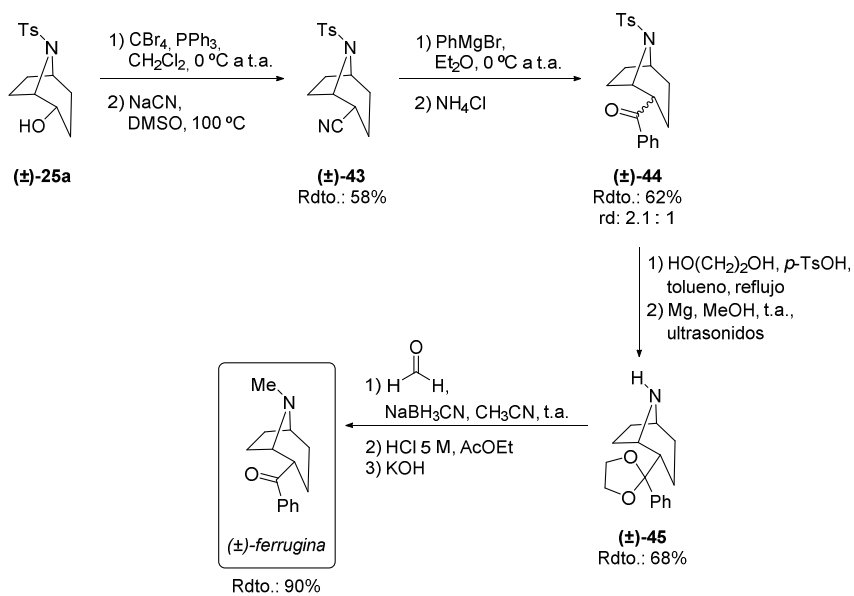
Esquema 5.61. Síntesis total enantioselectiva de (-)-2 α -tropanol.

- Se ha obtenido (+)-ferruginina partiendo del alcohol **25a** en seis pasos, con un rendimiento del 30%, mediante la oxidación del alcohol, la alquilación de la cetona, un reagrupamiento de Rupe y la conversión de la sulfonamida en un grupo *N*-Me (Esquema 5.62).



Esquema 5.62. Síntesis total enantioselectiva de (+)-ferruginina.

- Se ha tratado de llevar a cabo la síntesis de (+)-ferrugina, observándose, no obstante, una racemización en los primeros pasos de las rutas sintéticas evaluadas, a causa de la formación de intermedios simétricos de tipo aziridinio. Por tanto, se ha abordado la síntesis del producto natural en forma racémica, al cual se ha podido acceder con un rendimiento del 22% en seis etapas desde el alcohol **25a**, mediante la conversión del grupo hidroxilo en cianuro, la adición de bromuro de fenilmagnesio, la hidrólisis de la imina formada y la transformación de la sulfonamida en la amina metilada objetivo (Esquema 5.63).



Esquema 5.63. Síntesis total de (±)-ferrugina.

Capítulo 6

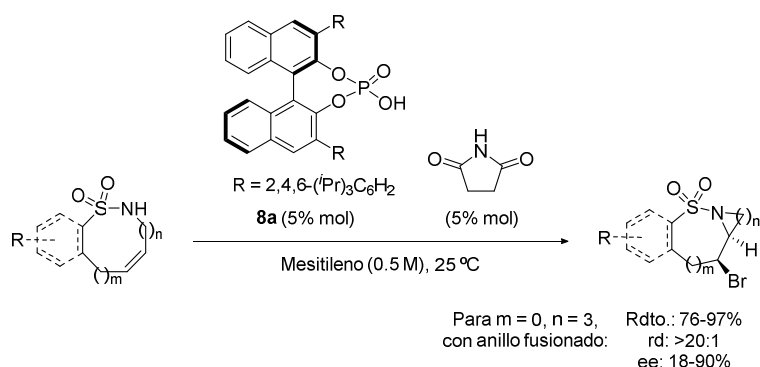
6

Conclusiones finales

CONCLUSIONES FINALES

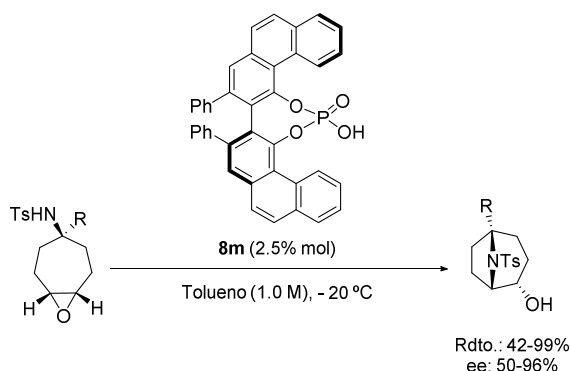
A lo largo del presente trabajo de investigación, se han desarrollado novedosas reacciones transanulares y pseudotransanulares enantioselectivas catalizadas por ácidos de Brønsted quirales, las cuales han dado acceso a una variedad de compuestos policíclicos complejos de manera directa. Considerando los resultados experimentales obtenidos, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

a) Aminohalogenación de alquenos transanular enantioselectiva. Se ha puesto a punto una reacción de aminobromación transanular de olefinas presentes en la estructura de 1,1-dióxidos de hidrotiazocina, -tiazonina, -tiazecina, y -azacicoundecina, transformación que ha permitido acceder de manera eficaz a diversos esqueletos policíclicos nitrogenados de interés. Más específicamente, partiendo de 1,1-dioxido de (Z)-2,3,4,5-tetrahidrobenzo[h][1,2]tiazonina, cicloaducto de nueve miembros con notable rigidez conformacional, ha sido posible acceder al correspondiente producto tricíclico con un excelente rendimiento del 92%, con completa regio- y diastereoselectividad, obteniéndose un exceso enantiomérico del 84%. Asimismo, se ha llevado a cabo un estudio del alcance de la metodología, observándose, no obstante, que la transformación es altamente sensible a las características estructurales del precursor, resultando de vital importancia factores como la acidez del grupo NH, el tamaño del macrociclo o la posición del alqueno (Esquema 6.1).



Esquema 6.1. Aminohalogenación de alquenos transanular enantioselectiva.

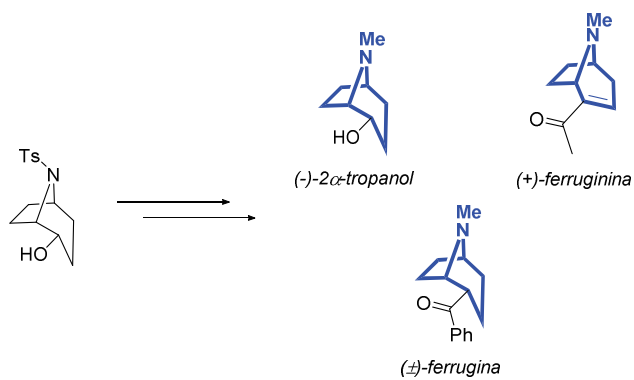
b) Desimetrización pseudotransanular enantioselectiva de epóxidos. Se ha desarrollado la desimetrización organocatalítica enantioselectiva de oxiranos *meso* derivados de *N*-(ciclohept-4-en-1-il)-4-metilbencenosulfonamidas, reacción que ha dado acceso al esqueleto privilegiado de 8-azabicyclo[3.2.1]octano de manera eficiente. Se ha demostrado que la metodología tolera sustituyentes de diferente naturaleza y propiedades electrónicas en el carbono en *ipso* con respecto al átomo de nitrógeno, permitiendo optar a una serie de derivados del tropano con excelente rendimiento, diastereo- y enantioselectividad (Esquema 6.2). Para completar el estudio, se han realizado cálculos computacionales que indican que la transformación cursa a través un mecanismo de tipo S_N2 , ocurriendo, no obstante, la ruptura y generación de los enlaces de manera asíncrona.



Esquema 6.2. Desimetrización pseudotransanular de epóxidos.

c) Síntesis total de (-)-2 α -tropanol, (+)-ferruginina y (\pm)-ferrugina. Se ha demostrado la aplicabilidad de la reacción de desimetrización desarrollada empleándola como paso clave en la síntesis total de compuestos bioactivos derivados del tropano, tales como (-)-2 α -tropanol y (+)-ferruginina, a los cuales ha sido posible acceder mediante transformaciones sencillas a partir del producto de la reacción organocatalítica (Esquema 6.3). Asimismo, se ha llevado a cabo la síntesis de (\pm)-ferrugina de manera eficaz, no pudiéndose optar al compuesto enantiopuro debido a la racemización observada en las primeras etapas de las diferentes rutas sintéticas diseñadas. En este sentido los resultados experimentales indican que dicha pérdida de pureza enantiomérica se debe a la participación de intermedios *meso* de tipo aziridinio en las distintas transformaciones

ensayadas, formados a causa del efecto anquimérico ejercido por el átomo de nitrógeno de la sulfonamida.



Esquema 6.3. Síntesis de (-)-2α-tropanol, (+)-ferruginina y (±)-ferruginina a partir de 8-tosil-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol.

Capítulo 7

7

Experimental section

1. GENERAL METHODS AND MATERIALS

2. ENANTIOSELECTIVE TRANSANNULAR AMINOHALOGENATION OF ALKENES

2.1. Synthesis of substrates **1a-i**, **13a-c**, **15**, **18a-c**

2.1.1. Synthesis of different ring-size non-substituted substrates (**1a**, **13a-c**, **15**, **18a-c**)

2.1.1.1. Synthesis of mesylates **2a**, **SI-1b-d**

2.1.1.2. Synthesis of alkenes **3a-e**

2.1.1.3. Synthesis of dienes **4a-h**

2.1.1.4. Synthesis of Boc-protected sulfonamides **14e,g-h**

2.1.1.5. Synthesis of substrates **1a**, **13a-c**, **15**, **18a-c**

2.1.2. Synthesis of substituted tetrahydrobenzothiazonine 1,1-dioxides (**1b-i**)

2.1.2.1. Synthesis of *tert*-butyl protected sulfonamides **9b-i**

2.1.2.2. Synthesis of alkenes **10b-i**

2.1.2.3. Synthesis of deprotected sulfonamides **11b-i**

2.1.2.4. Synthesis of dienes **12b-i**

2.1.2.5. Synthesis of substrates **1b-i**

2.2. Brønsted acid catalyzed aminohalogenation of alkenes

2.3. Preparation of halogen sources I-XI

3. ENANTIOSELECTIVE PSEUDOTRANSANNULAR DESYMMETRIZATION OF EPOXIDES

3.1. Synthesis of epoxycycloheptylamines **20a-o**

3.1.1. Synthesis of *N*-(cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**24a**)

3.1.2. Synthesis of *N*-(cyclohept-4-en-1-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**24b**) and *tert*-butyl cyclohept-4-en-1-ylcarbamate (**24c**)

3.1.3. Synthesis of *ipso* substituted *N*-(cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamides (**24d-o**)

3.1.3.1. Synthesis of tertiary alcohols **28b-m**

3.1.3.2. Synthesis of azides **30a-i** (R = arom)

3.1.3.3. Synthesis of amines **31a-i** (R = arom)

3.1.3.4. Synthesis of *p*-toluenesulfonamides **24d-o**

3.1.4. Synthesis of *meso* epoxides **20a-o**

3.2. Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization

4. TOTAL SYNTHESIS OF TROPANES VIA ENANTIOSELECTIVE PSEUDOTRANSANNULAR DESYMMETRIZATION OF EPOXIDES

4.1. Total synthesis of (-)-2 α -tropanol

4.2. Total synthesis of (+)-ferruginine

4.2.1. Route A

4.2.2. Route B

4.2.3. Route C

4.2.4. Route D

4.2.5. Route E

4.3. Total synthesis of (±)-ferrugine

4.3.1. Mechanistic studies of the racemization

5. PREPARATION OF CATALYSTS 8a-r

1. GENERAL METHODS AND MATERIALS¹

NMR: Monodimensional and/or bidimensional nuclear magnetic resonance proton and carbon spectra (¹H NMR and ¹³C NMR) were acquired at 25 °C on a Bruker AC-300 spectrometer (300 MHz for ¹H and 75.5 MHz for ¹³C) and a Bruker AC-500 spectrometer (500 MHz for ¹H and 125.7 MHz for ¹³C). Chemical shifts (δ) are reported in ppm relative to residual solvent signals² and coupling constants (J) in hertz (Hz). The following abbreviations are used to indicate the multiplicity in NMR spectra: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; p, pentucket; app, apparent; m, multiplet; bs, broad signal. ¹³C NMR spectra were acquired on a broad band decoupled mode using DEPT experiments (Distortionless Enhancement by Polarization Transfer) for assigning different types of carbon environment.. Selective n.O.e., NOESY, COSY, HSQC and HMBC experiments were acquired to confirm precise molecular configuration and to assist in deconvoluting complex multiplet signals.³

IR: Infrared spectra (IR) were measured in a Jasco FT/IR 4100 (ATR), in the interval between 4000 and 400 cm⁻¹ with a 4 cm⁻¹ resolution. Only characteristic bands are given in each case.

MS: Mass spectra (MS) were recorded on an Agilent 7890A gas chromatograph coupled to an Agilent 5975C quadrupole mass spectrometer under electronic impact ionization (EI) at 70 eV. The obtained data is presented in mass units (m/z) and the values found in brackets belong to the relative intensities comparing to the base peak (100%).

HRMS: High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a Acquity UPLC coupled to a QTOF mass spectrometer (SYNAPT G2 HDMS) using electrospray ionization (ESI⁺).

¹ SGIker technical support (MEC, GV/EJ and European Social Fund) is gratefully acknowledged (NMR and X-ray analysis).

² Gottlieb, H. E.; Kotlyar, V.; Nudelman, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7512.

³ Kinss, M.; Sanders, J. K. M. *J. Mag. Res.* **1984**, *56*, 518.

M.p.: Melting points (M.p.) were measured in a Büchi B-540 apparatus in open capillary tubes and are uncorrected.

HPLC: The enantiomeric excess (ee) of the products was determined by High performance liquid chromatography on a chiral stationary phase, performed in a Waters 2695 chromatograph coupled to a Waters 2998 photodiode array detector. Daicel *Chiralpak AD-H, AS-H, AZ-3, IA, IC* and *Chiralcel OZ-3* columns (0.46 × 25 cm) were used; specific conditions are indicated for each case.

Optical rotations ($[\alpha]_D^{20}$) were measured at 20 °C on a Jasco P-2000 polarimeter with a sodium lamp at 589 nm and a path length of 1 dm. Solvent and concentration are specified in each case.

X-ray data collections were performed in an Agilent Supernova diffractometer equipped with an Atlas CCD area detector, and a CuK α micro-focus source with multilayer optics ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$, 250 μm FWHM beam size). The sample was kept at 150 K with an Oxford Cryosystems Cryostream 700 cooler. The quality of the crystals was checked under a polarizing microscope, and a suitable crystal or fragment was mounted on a Mitegen MicromountTM using Paratone N inert oil and transferred to the diffractometer.

Miscellaneous: Analytical grade solvents and commercially available reagents were used without further purification. Anhydrous solvents were purified and dried with activated molecular sieves prior to use.⁴ For reactions carried out under inert conditions, the argon was previously dried through a column of P₂O₅ and a column of KOH and CaCl₂. All the glassware was dried for 12 hours prior to use in an oven at 140 °C, and allowed to cool under a dehumidified atmosphere.⁵ Reactions at reduced temperatures were carried out using a Thermo Haake EK90 refrigerator. Reactions were monitored using analytical thin layer chromatography (TLC), in pre-coated silica-backed plates (Merck Kieselgel 60 F254). These were visualized by ultraviolet irradiation, phosphomolybdic acid, potassium

⁴ Armarego, W. L. F.; Chai, C. L. L. *Purifications of Laboratory Chemicals*, 7th ed., Elsevier: Oxford, 2012.

⁵ Kramer, G. W.; Levy, A. B.; Midland, M. M. *Organic Synthesis via Boranes*, John Wiley & Sons: New York, 1975.

permanganate or *p*-anisaldehyde dips.⁶ For flash chromatography Silicycle 40-63, 230-400 mesh silica gel was used.⁷ For the removal of solvents under reduced pressure Büchi R-2 series rotary evaporators were used.

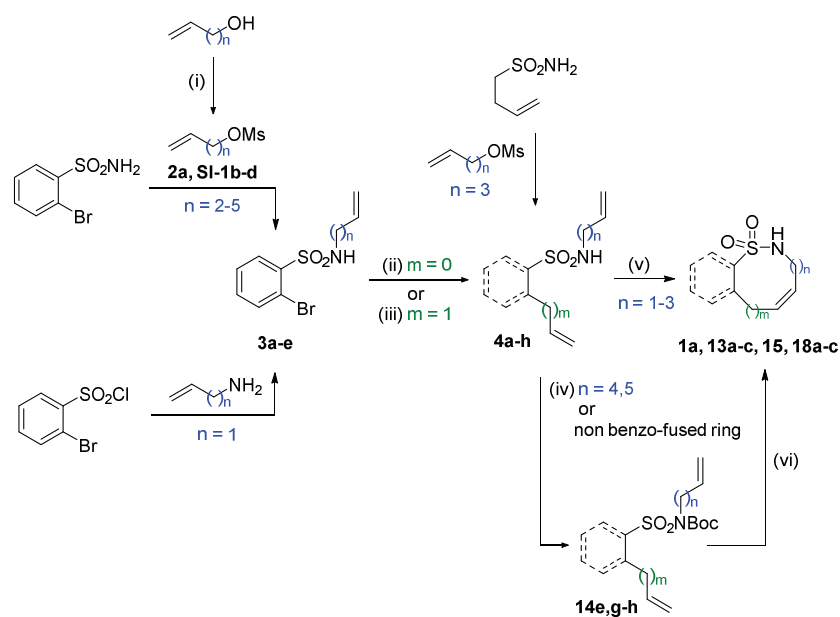
⁶ Stahl, E. *Thin Layer Chromatography*, Springer-Verlag: Berlin, 1969.

⁷ Still, W. C.; Kann, H.; Mitra, A. J. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 2923.

2. ENANTIOSELECTIVE TRANSANNULAR AMINOHALOGENATION OF ALKENES

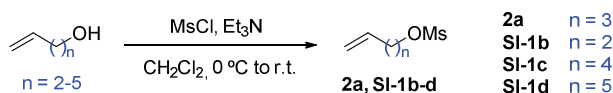
2.1. Synthesis of substrates 1a-i, 13a-c, 15, 18a-c

2.1.1. Synthesis of different ring-size non-substituted substrates (1a, 13a-c, 15, 18a-c)

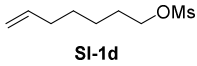


- (i) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C
 (ii) Vinylboronic acid pinacol ester, Pd(PPh₃)₂Cl₂, Cs₂CO₃, dioxane/H₂O, 130 °C
 (iii) HC=CHCH₂Br, ^tBuLi, Cu(SMe)₂Br, THF, -78 °C to r.t.
 (iv) Boc₂O, DMAP, DIPEA, CH₂Cl₂, 0 °C to r.t.
 (v) Grubbs 2nd gen., toluene or CH₂Cl₂, 60 °C or reflux
 (vi) 1) Grubbs 2nd gen., toluene, 60 °C
 2) TFA, CH₂Cl₂, t.a.

Scheme 7.1. General overview of the synthesis of starting materials 1a, 13a-c, 15, 18a-c.

2.1.1.1. Synthesis of mesylates **2a**, **SI-1b-d**Scheme 7.2. General overview of the synthesis of mesylates **2a**, **SI-1b-d**.

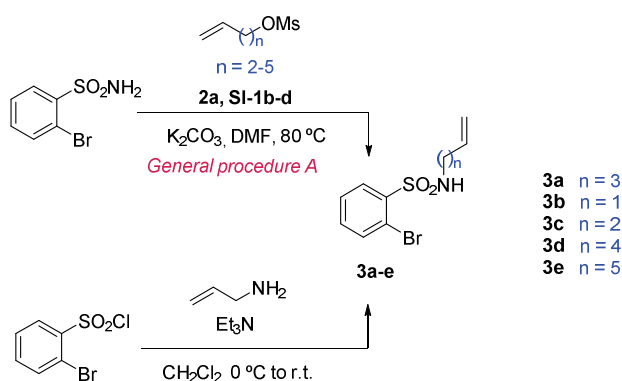
Compounds **2a**⁸, **SI-1b**⁹ and **SI-1c**⁹ were prepared following procedures previously described in the literature.

 Hept-6-en-1-yl methanesulfonate (**SI-1d**). Triethylamine (0.58 mL, 4.16 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.32 mL, 4.16 mmol) were added dropwise to a stirring solution of hept-6-en-1-ol¹⁰ (316.8 mg, 2.77 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2.8 mL), cooled to 0 °C and under Ar atmosphere. After stirring for 3 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, the organic phase separated, and the aqueous one extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) gave the corresponding mesylate **SI-1d** (464.4 mg, 2.41 mmol, 87%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.70 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, C₆-H), 4.97 – 4.78 (m, 2H, C₇-H), 4.11 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, C₁-H), 2.90 (s, 3H, CH₃), 2.05 – 1.92 (m, 2H, C₅-H), 1.73 – 1.53 (m, 2H, C₂-H), 1.42 – 1.24 (m, 4H, C₃-H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.2 (C₆'), 114.4 (C₇'), 70.1 (C₁'), 36.9 (CH₃), 33.2 (C₅'), 28.7 (C₄'), 28.0 (C₂'), 24.6 (C₃'). IR (ATR): 1640 (C=C st), 1349 (SO₂ st as), 1171 (SO₂ st sim), 972 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 81 (42), 79 (CH₃SO₂⁺, 42), 68 (52), 67 (76), 55 (H₂C=CHCH₂CH₂⁺, 79), 54 (100), 53 (19).

⁸ Yazici, A.; Pyne, S. G. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5878.

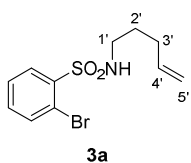
⁹ Volpi, E.; Falciola, L.; Trueba, M.; Trasatti, S. P.; Sala, M. C.; Pini, E.; Contini, A. *Synthetic Metals* **2017**, *231*, 127.

¹⁰ Prepared following a procedure previously described in the literature, as reported in: Verma, A.; Jana, S.; Prasad, C. D.; Yadava, A.; Kumar, S. *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 4179.

2.1.1.2. Synthesis of alkenes **3a-e**Scheme 7.3. General overview of the synthesis of alkenes **3a-e**.*General Procedure A* for the synthesis of alkenes **3a,c-e**.

Potassium carbonate (9.2 mmol, 1.1 eq.) and the corresponding mesylate **2a**, **SI-1b-d** (8.4 mmol, 1 eq.) were added, under argon atmosphere, to a solution of 2-bromobenzenesulfonamide (8.4 mmol, 1 eq.) in dry DMF (25.2 mL, 0.3 M). After stirring overnight at 80 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (30 mL), H₂O (30 mL) and brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding alkene **3a,c-e**.

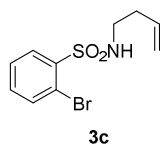
Alkene **3b**¹¹ is a reported compound and was prepared following the procedure described in the literature.



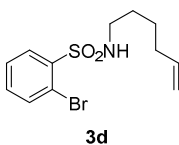
2-Bromo-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**3a**). Following the *General Procedure A*, **3a** (1.82 g, 6.0 mmol, 71%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from 2-bromobenzenesulfonamide (2.00 g, 8.4 mmol), mesylate **2a** (1.39 g, 8.4 mmol) and K₂CO₃ (1.28 g, 9.2 mmol). ¹H NMR (300 MHz,

¹¹ Klein, J. E. M. N.; Geoghegan, K.; Méral, N.; Evans, P. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 937.

CDCl₃) δ 8.08 (dd, $J = 7.5, 2.1$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.68 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.52 – 7.27 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.64 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, C_{4'}-H), 5.34 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 4.98 – 4.81 (m, 2H, C_{5'}-H), 2.88 (app q, $J = 6.8$ Hz, 2H, C_{1'}-H), 2.00 (td, $J = 7.4, 6.0$ Hz, 2H, C_{3'}-H), 1.53 (app p, $J = 7.2$ Hz, 2H, C_{2'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C_{arom}-S), 137.1 (C_{4'}), 135.0 (C_{arom}-H), 133.7 (C_{arom}-H), 131.5 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 119.6 (C_{arom}-Br), 115.5 (C_{5'}), 42.6 (C_{1'}), 30.5 (C_{3'}), 28.5 (C_{2'}). IR (ATR): 3314 (N-H st), 1637 (C=C st), 1333 (SO₂ st as), 1164 (SO₂ st sim), 1027 (C-Br st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 250 (63), 248 ([M-C₄H₇]⁺, 57), 221 (100), 219 ([M-C₅H₁₀N]⁺, 57), 157 (94), 155 (C₆H₄Br⁺, 93), 84 (C₅H₁₀N⁺, 39), 76 (43), 75 (43), 70 (54). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 72–75 °C.

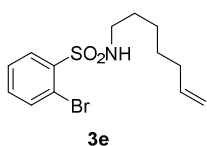


2-Bromo-*N*-(but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (**3c**). Following the *General Procedure A*, **3c** (1.52 g, 5.2 mmol, 62%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from 2-bromobenzenesulfonamide (2.00 g, 8.4 mmol), mesylate **SI-1b** (1.26 g, 8.4 mmol) and K₂CO₃ (1.28 g, 9.2 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 8.02 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.82 – 7.65 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.51 – 7.33 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.73 – 5.50 (m, 1H, C_{3'}-H), 5.25 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 5.07 – 4.97 (m, 2H, C_{4'}-H), 2.95 (app q, $J = 6.6$ Hz, 2H, C_{1'}-H), 2.19 (app qt, $J = 6.8, 1.3$ Hz, 2H, C_{2'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C_{arom}-S), 135.0 (C_{3'}), 134.0 (C_{arom}-H), 133.7 (C_{arom}-H), 131.5 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 119.6 (C_{arom}-Br), 118.1 (C_{4'}), 42.3 (C_{1'}), 33.5 (C_{2'}). IR (ATR): 3315 (N-H st), 1641 (C=C st), 1330 (SO₂ st as), 1160 (SO₂ st sim), 1026 (C-Br st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 250 (73), 248 ([M-C₃H₅]⁺, 75), 221 (64), 219 ([M-C₄H₈N]⁺, 63), 157 (99), 155 (C₆H₄Br⁺, 100), 77 (39), 76 (94), 75 (89), 50 (83). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 46–48 °C.



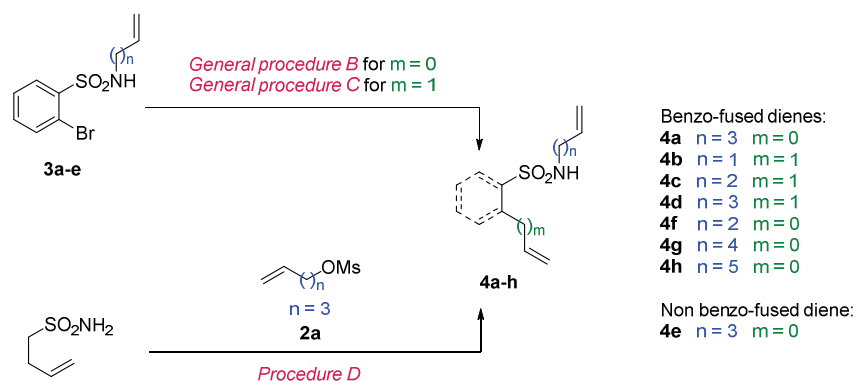
2-Bromo-*N*-(hex-5-en-1-yl)benzenesulfonamide (**3d**). Following the *General Procedure A*, **3d** (1.24 g, 3.9 mmol, 61%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from 2-bromobenzenesulfonamide (1.50 g, 6.4 mmol), mesylate **SI-1c** (1.14 g, 6.4 mmol) and K₂CO₃ (0.97 g, 7.0 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 – 7.94 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.78 – 7.57 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.51 – 7.17 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.64 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, C_{5'}-H), 5.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 4.95 – 4.76 (m, 2H, C_{6'}-H), 2.86 (q, $J = 6.7$ Hz, 2H, C_{1'}-H), 2.07 – 1.83 (m, 2H, C_{4'}-H), 1.53 – 1.19 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{3'}-H). ¹³C NMR (75

MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C_{arom}-S), 137.9 (C_{5'}), 134.9 (C_{arom}-H), 133.6 (C_{arom}-H), 131.4 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 119.5 (C_{arom}-Br), 114.8 (C_{6'}), 43.0 (C_{1'}), 32.9 (C_{4'}), 28.7 (C_{2'}), 25.5 (C_{3'}). IR (ATR): 3313 (N-H st), 1639 (C=C st), 1330 (SO₂ st as), 1160 (SO₂ st sim), 1026 (C-Br st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 221 (42), 219 ([M-C₆H₁₂N]⁺, 41), 157 (92), 155 (C₆H₄Br⁺, 95), 98 (C₆H₁₂N⁺, 63), 84 (100), 81 (65), 77 (40), 76 (76), 75 (71), 55 (C₄H₇⁺, 29). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 48-51 °C.



2-Bromo-N-(hept-6-en-1-yl)benzenesulfonamide (**3e**). Following the *General Procedure A*, **3e** (0.53 g, 1.6 mmol, 70%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from 2-bromobenzenesulfonamide (0.54 g, 2.3 mmol), mesylate **SI-1d** (0.44 g, 2.3 mmol) and K₂CO₃ (0.35 g, 2.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (dd, J = 7.5, 2.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.50 – 7.29 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.65 (ddt, J = 16.9, 10.2, 6.7 Hz, 1H, C_{6'}-H), 5.38 (t, J = 6.1 Hz, 1H, NH), 5.00 – 4.76 (m, 2H, C_{7'}-H), 3.05 – 2.71 (m, 2H, C_{1'}-H), 1.98 – 1.77 (m, 2H, C_{5'}-H), 1.39 (app p, J = 7.0 Hz, 2H, C_{2'}-H), 1.28 – 1.07 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{4'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C_{arom}-S), 138.3 (C_{6'}), 134.9 (C_{arom}-H), 133.5 (C_{arom}-H), 131.3 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 119.5 (C_{arom}-Br), 114.4 (C_{7'}), 43.1 (C_{1'}), 33.3 (C_{5'}), 29.0 (C_{4'}), 28.0 (C_{2'}), 25.7 (C_{3'}). IR (ATR): 3312 (N-H st), 1639 (C=C st), 1330 (SO₂ st as), 1160 (SO₂ st sim), 1026 (C-Br st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 248 ([M-C₆H₁₁]⁺, 33), 221 (65), 219 ([M-C₇H₁₄N]⁺, 67), 157 (97), 155 (C₆H₄Br⁺, 100), 112 (C₇H₁₄N⁺, 74), 95 (71), 76 (71), 75 (65), 55 (C₄H₇⁺, 72). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 59-62 °C.

2.1.1.3. Synthesis of dienes 4a-h



Scheme 7.4. General overview of the synthesis of dienes 4a-h.

General Procedure B for the synthesis of dienes **4a,f-h**.

Dioxane (74.0 mL), H₂O (15.0 mL) and vinylboronic acid pinacol ester (7.24 mmol, 2.2 eq.) were added successively to an ordinary reaction flask charged with the corresponding sulfonamide **3a,c-e** (3.29 mmol, 1 eq.), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.66 mmol, 0.2 eq.) and Cs₂CO₃ (9.87 mmol, 3 eq.), under inert atmosphere. The stirring reaction mixture was degassed with Ar for 15 min, and then it was heated to 130 °C overnight. After warming to room temperature, HCl 1 M and AcOEt were added, the phases were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc (× 3). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding diene **4a,f-h**.

Diene **4b**¹² is a reported compound and was prepared following the procedure described in the literature, which was also employed to synthesize compounds **4c-d** (*General Procedure C*).

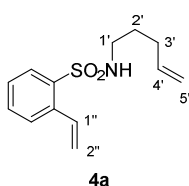
General Procedure C for the synthesis of dienes **4b-d**.

A two-necked flask equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with the corresponding sulfonamide **3b-c,a** (0.69 mmol, 1 eq.) and dry Et₂O

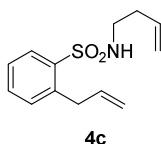
¹² Martínez, C.; Muñiz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287.

(20.4 mL, 0.03 M). After cooling to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, $^t\text{BuLi}$ (2.48 mmol, 3.6 eq.) was carefully added and the reaction mixture was stirred for 40 min, while warming to $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, $\text{Cu}(\text{SMe}_2)\text{Br}$ (0.83 mmol, 1.2 eq.) and allyl bromide (0.97 mmol, 1.4 eq.) were added successively. The mixture was stirred while warming to room temperature overnight. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH_4Cl and extracted with CH_2Cl_2 ($\times 3$). The combined organic phases were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding diene **4b-d**.

Procedure D for the synthesis of non benzo-fused diene **4e** is described below.

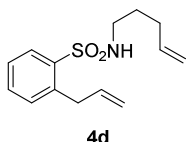


N-(Pent-4-en-1-yl)-2-vinylbenzenesulfonamide (**4a**). Following the *General Procedure B*, **4a** (765.6 mg, 3.05 mmol, 93%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **3a** (1.00 g, 3.29 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (461.9 mg, 0.66 mmol), Cs_2CO_3 (3.22 g, 9.87 mmol) and vinylboronic acid pinacol ester (1.28 mL, 7.24 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ($\#$ denotes overlapped signals) δ 8.01 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.65 – 7.51 (m, 3H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.47 – 7.37 (m, 1H, $\text{C}_{1''\text{-H}}$), 5.73 $\#$ (dd, $J = 17.4, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{2''\text{-H}_{\text{cis}}}\text{H}_{\text{trans}}$), 5.82 – 5.59 $\#$ (m, 1H, $\text{C}_{4'\text{-H}}$), 5.52 (dd, $J = 11.0, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{2''\text{-H}_{\text{cis}}}\text{H}_{\text{trans}}$), 5.02 – 4.87 (m, 2H, $\text{C}_{5'\text{-H}}$), 4.45 (bs, 1H, NH), 2.87 (app q, $J = 6.7$ Hz, 2H, $\text{C}_{1'\text{-H}}$), 2.12 – 1.93 (m, 2H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$), 1.53 (app q, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.2 ($\text{C}_{4'}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 136.8 ($\text{C}_{\text{arom-C}_{1''}}$), 133.9 ($\text{C}_{1''}$), 132.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 119.3 ($\text{C}_{2''}$), 115.5 ($\text{C}_{5'}$), 42.5 ($\text{C}_{1'}$), 30.6 ($\text{C}_{3'}$), 28.6 ($\text{C}_{2'}$). IR (ATR): 3300 (N-H st), 1637 (C=C st), 1322 (SO_2 st as), 1156 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 207 (26), 196 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 31), 179 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}]^+$, 59), 134 (35), 104 (28), 103 ($[\text{M}-\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{S}]^+$, 100), 102 (30), 77 (82), 55 (C_4H_7^+ , 21).

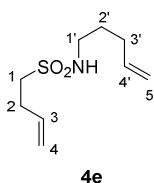


2-Allyl-*N*-(but-3-en-1-yl)benzenesulfonamide (**4c**). Following the *General Procedure C*, **4c** (81.1 mg, 0.32 mmol, 47%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **3c** (200.0 mg, 0.69 mmol), $^t\text{BuLi}$ (1.10 M in pentane,²⁴ 2.25 mL, 2.48 mmol), $\text{Cu}(\text{SMe}_2)\text{Br}$ (171.9 mg, 0.83 mmol) and allyl bromide (84 μL , 0.97 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.02 – 7.91 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.60 – 7.45 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.40 – 7.29 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.01 (ddt, $J = 17.2, 10.1, 6.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{2''\text{-H}}$), 5.61 (ddt, $J = 16.5, 10.8,$

6.8 Hz, 1H, C_{3'}-H), 5.19 – 4.95 (m, 4H, C_{4'}-H, C_{3''}-H), 4.70 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.83 (app dt, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 2H, C_{1''}-H), 2.95 (app q, *J* = 6.6 Hz, 2H, C_{1'}-H), 2.19 (qt, *J* = 6.8, 1.4 Hz, 2H, C_{2'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.7 (C_{arom}-S), 137.8 (C_{arom}-C_{1''}), 136.9 (C_{2''}), 134.4 (C_{3'}), 133.0 (C_{arom}-H), 132.2 (C_{arom}-H), 129.9 (C_{arom}-H), 126.7 (C_{arom}-H), 118.2 (C_{4'}), 117.0 (C_{3''}), 42.2 (C_{1'}), 37.0 (C_{1''}), 33.9 (C_{2'}). IR (ATR): 3299 (N-H st), 1639 (C=C st), 1321 (SO₂ st as), 1157 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 210 ([M-C₃H₅]⁺, 39), 135 (18), 117 ([M-C₄H₈NO₂S]⁺, 33), 116 (60), 115 (100), 91 (38), 89 (18), 65 (15).



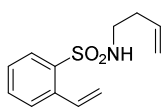
2-Allyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**4d**). Following the *General Procedure C*, **4d** (558.2 mg, 2.10 mmol, 80%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **3a** (800.0 mg, 2.64 mmol), ^tBuLi (1.43 M in pentane,²⁴ 6.64 mL, 9.50 mmol), Cu(SMe₂)Br (657.2 mg, 3.18 mmol) and allyl bromide (0.32 mL, 3.68 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.50 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.42 – 7.24 (m, 2H, C_{arom}-H), 6.02 (ddt, *J* = 16.5, 10.2, 6.3 Hz, 1H, C_{2''}-H), 5.68 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.7 Hz, 1H, C_{4'}-H), 5.17 – 4.86 (m, 4H, C_{5'}-H, C_{3''}-H), 4.79 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 3.85 (app dt, *J* = 6.5, 1.7 Hz, 2H, C_{1''}-H), 2.87 (app q, *J* = 6.7 Hz, 2H, C_{1'}-H), 2.11 – 1.93 (m, 2H, C_{3'}-H), 1.53 (app p, *J* = 7.2 Hz, 2H, C_{2'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.6 (C_{arom}-S), 137.7 (C_{arom}-C_{1''}), 137.3 (C_{2''}), 136.9 (C_{4'}), 132.8 (C_{arom}-H), 132.1 (C_{arom}-H), 129.7 (C_{arom}-H), 126.6 (C_{arom}-H), 116.8 (C_{3''}), 115.5 (C_{5'}), 42.6 (C_{1'}), 36.9 (C_{1''}), 30.7 (C_{3'}), 28.8 (C_{2'}). IR (ATR): 3294 (N-H st), 1639 (C=C st), 1319 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 117 ([M-C₅H₁₀NO₂S]⁺, 25), 116 (61), 115 (100), 91 (32), 84 (C₅H₁₀N⁺, 21), 70 (35), 55 (C₄H₇⁺, 12).



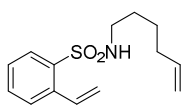
N-(Pent-4-en-1-yl)but-3-ene-1-sulfonamide (**4e**). Diene **4e** was prepared following *Procedure D*: potassium carbonate (650.7 mg, 4.71 mmol) and mesylate **2a** (702.6 mg, 4.28 mmol) were added, under argon atmosphere, to a solution of but-3-ene-1-sulfonamide¹³ (578.4 mg, 4.28 mmol) in dry DMF (12.9 mL). After stirring overnight at 80 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed

¹³ Bersot, R.; Humphries, P. *Carbazole-containing sulfonamides as cryptochrome modulators* (Reset Therapeutics) WO2013170186, Nov 14, 2013.

with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), H₂O (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, gradient from 1% to 3% EtOAc) on silica gel gave diene **4h** (392.4 mg, 1.93 mmol, 45%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.99 – 5.51 (m, 2H, C₃-H, C₄-H), 5.20 – 4.77 (m, 5H, C₄-H, C₅-H, NH), 3.15 – 2.88 (m, 4H, C₁-H, C₁'-H), 2.63 – 2.36 (m, 2H, C₂-H), 2.14 – 1.93 (m, 2H, C₃'-H), 1.58 (app p, *J* = 7.3 Hz, 2H, C₂'-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3 (C₄'), 134.3 (C₃), 117.0 (C₄), 115.5 (C₅'), 51.5 (C₁), 42.6 (C₁'), 30.6 (C₃'), 29.3 (C₂'), 27.9 (C₂). IR (ATR): 3283 (N-H st), 1641 (C=C st), 1315 (SO₂ st as), 1138 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 84 (C₅H₁₀N⁺, 21), 70 (19), 68 (18), 56 (25), 55 (C₄H₇⁺, 100).

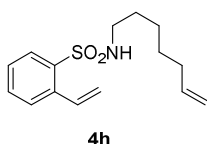
**4f**

N-(But-3-en-1-yl)-2-vinylbenzenesulfonamide (**4f**). Following the *General Procedure B*, **4f** (776.6 mg, 3.27 mmol, 95%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **3c** (1.00 g, 3.45 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (484.3 mg, 0.69 mmol), Cs₂CO₃ (3.37 g, 10.35 mmol) and vinylboronic acid pinacol ester (1.40 mL, 7.58 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 7.98 – 7.92 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.62 – 7.43 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.42 – 7.30 (m, 1H, C₁'-H), 5.68 (dd, *J* = 17.3, 1.3 Hz, 1H, C₂'-H_{cis}H_{trans}), 5.63 – 5.39[#] (m, 1H, C₃'-H), 5.45[#] (dd, *J* = 10.9, 1.3 Hz, 1H, C₂'-H_{cis}H_{trans}), 5.04 – 4.91 (m, 2H, C₄'-H), 4.81 (t, *J* = 6.2 Hz, 1H, NH), 2.88 (app q, *J* = 6.6 Hz, 2H, C₁'-H), 2.12 (app qt, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 2H, C₂'-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.1 (C_{arom}-S), 136.6 (C_{arom}-C₁''), 134.2 (C₃'), 133.7 (C₁''), 132.9 (C_{arom}-H), 129.2 (C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 119.4 (C₂''), 117.9 (C₄'), 42.1 (C₁'), 33.5 (C₂'). IR (ATR): 3296 (N-H st), 1641 (C=C st), 1322 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 196 ([M-C₃H₅]⁺, 22), 167 ([M-C₄H₈N]⁺, 33), 103 ([M-C₄H₈NO₂S]⁺, 100), 102 (23), 77 (92), 51 (32).

**4g**

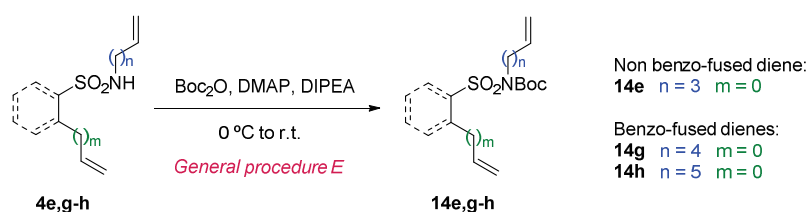
N-(Hex-5-en-1-yl)-2-vinylbenzenesulfonamide (**4g**). Following the *General Procedure B*, **4g** (538.0 mg, 2.03 mmol, 81%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **3d** (800.0 mg, 2.51 mmol), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (350.9 mg, 0.50 mmol), Cs₂CO₃ (2.44 g, 7.54 mmol) and vinylboronic acid pinacol ester (0.99 mL, 5.53 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 8.02 – 7.92 (m, 1H,

$C_{\text{arom-H}}$, 7.64 – 7.47 (m, 3H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.44 – 7.34 (m, 1H, $C_{1''\text{-H}}$), 5.76 – 5.60[#] (m, 1H, $C_{5'\text{-H}}$), 5.70[#] (dd, $J = 17.3, 1.4$ Hz, 1H, $C_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.48 (dd, $J = 11.0, 1.3$ Hz, 1H, $C_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.00 – 4.85 (m, 2H, $C_{6'\text{-H}}$), 4.55 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 2.83 (app q, $J = 6.6$ Hz, 2H, $C_{1'\text{-H}}$), 1.93 (tdd, $J = 6.9, 5.5, 1.4$ Hz, 2H, $C_{4'\text{-H}}$), 1.46 – 1.23 (m, 4H, $C_{2'\text{-H}}, C_{3'\text{-H}}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.1 ($C_{5'}$), 137.2 ($C_{\text{arom-S}}$), 136.8 ($C_{\text{arom-C}_{1''}}$), 134.1 ($C_{1''}$), 133.0 ($C_{\text{arom-H}}$), 129.4 ($C_{\text{arom-H}}$), 128.5 ($C_{\text{arom-H}}$), 127.9 ($C_{\text{arom-H}}$), 119.5 ($C_{2''}$), 115.0 ($C_{6'}$), 43.0 ($C_{1'}$), 33.1 ($C_{4'}$), 28.9 ($C_{2'}$), 25.7 ($C_{3'}$). IR (ATR): 3302 (N-H st), 1639 (C=C st), 1323 (SO_2 st as), 1155 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 167 ($[\text{M-C}_6\text{H}_{12}\text{N}]^+$, 26), 103 ($[\text{M-C}_6\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{S}]^+$, 94), 98 ($\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}^+$, 26), 84 (35), 81 (31), 77 (100), 55 (C_4H_7^+ , 22).



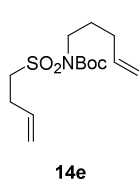
N-(hept-6-en-1-yl)-2-vinylbenzenesulfonamide (**4h**). Following the *General Procedure B*, **4h** (353.0 mg, 1.26 mmol, 82%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **3e** (514.2 mg, 1.55 mmol), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (217.6 mg, 0.31 mmol), Cs_2CO_3 (1.52 g, 4.65 mmol) and vinylboronic acid pinacol ester (0.61 mL, 3.42 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ([#] denotes overlapped signals) δ 7.94 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.63 – 7.43 (m, 3H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.41 – 7.28 (m, 1H, $C_{1''\text{-H}}$), 5.81 – 5.55[#] (m, 1H, $C_{6'\text{-H}}$), 5.67[#] (dd, $J = 17.3, 1.3$ Hz, 1H, $C_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.44 (dd, $J = 11.0, 1.3$ Hz, 1H, $C_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.01 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H, NH), 4.95 – 4.78 (m, 2H, $C_{7'\text{-H}}$), 2.80 (app q, $J = 6.7$ Hz, 2H, $C_{1'\text{-H}}$), 1.90 (tdd, $J = 6.7, 5.3, 1.5$ Hz, 2H, $C_{5'\text{-H}}$), 1.36 (app p, $J = 7.1$ Hz, 2H, $C_{2'\text{-H}}$), 1.28 – 1.11 (m, 4H, $C_{3'\text{-H}}, C_{4'\text{-H}}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.5 ($C_{6'}$), 137.0 ($C_{\text{arom-S}}$), 136.7 ($C_{\text{arom-C}_{1''}}$), 133.7 ($C_{1''}$), 132.8 ($C_{\text{arom-H}}$), 129.1 ($C_{\text{arom-H}}$), 128.1 ($C_{\text{arom-H}}$), 127.6 ($C_{\text{arom-H}}$), 119.1 ($C_{2''}$), 114.4 ($C_{7'}$), 42.9 ($C_{1'}$), 33.4 ($C_{5'}$), 29.1 ($C_{4'}$), 28.1 ($C_{2'}$), 25.8 ($C_{3'}$). IR (ATR): 3294 (N-H st), 1639 (C=C st), 1323 (SO_2 st as), 1155 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 167 ($[\text{M-C}_7\text{H}_{14}\text{N}]^+$, 36), 104 (20), 103 ($[\text{M-C}_7\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}]^+$, 98), 102 (24), 77 (100), 55 (C_4H_7^+ , 39), 51 (27).

2.1.1.4. Synthesis of Boc-protected sulfonamides 14e,g-h

Scheme 7.5. General overview of the synthesis of Boc-protected sulfonamides **14e,g-h**.

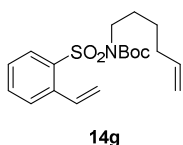
General Procedure E for the synthesis of Boc-protected compounds **14e,g-h**.

A solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.52 mmol, 1.1 eq.) in dry CH_2Cl_2 (1.4 mL, 1.1 M) was added dropwise to another solution of the corresponding sulfonamide **4e,g-h** (1.39 mmol, 1 eq.), DMAP (0.01 mmol, 0.01 eq.) and DIPEA (1.66 mmol, 1.2 eq.) in dry CH_2Cl_2 (13.9 mL, 0.1 M), cooled to 0 °C and under inert atmosphere. After stirring for 2.5 h at room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. EtOAc (9 mL) and HCl 1 M (9 mL) were added to the residue, the phases were separated and the organic one was washed with H_2O (3 mL) and brine (3 mL). Then, this organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding Boc-protected sulfonamide **14e,g-h**.



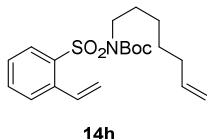
tert-Butyl (but-3-en-1-ylsulfonyl)(pent-4-en-1-yl)carbamate (**14e**). Following the *General Procedure E*, **14e** (249.6 mg, 0.82 mmol, 85%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **4e** (196.2 mg, 0.97 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (304.7 mg, 1.06 mmol), DMAP (1.2 mg, 0.01 mmol) and DIPEA

(0.20 mL, 1.16 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.93 – 5.52 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}$), 5.27 – 4.80 (m, 4H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.64 – 3.51 (m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.51 – 3.40 (m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$), 2.46 (app dtt, $J = 9.3, 6.6, 1.4$ Hz, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.08 – 1.94 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 1.69 (tt, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$), 1.47 (s, 9H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 151.5 (C=O), 137.2 (C_4'), 133.6 (C_3), 117.3 (C_4), 115.2 (C_5'), 84.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 53.2 (C_1), 46.3 (C_1'), 30.7 (C_3'), 29.1 (C_2'), 27.9 (3 \times CH_3), 27.6 (C_2). IR (ATR): 1722 (C=O st), 1642 (C=C st), 1355 (SO_2 st as), 1133 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 84 ($\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N}^+$, 16), 68 (24), 57 (94), 56 (34), 55 (C_4H_7^+ , 100), 53 (15).



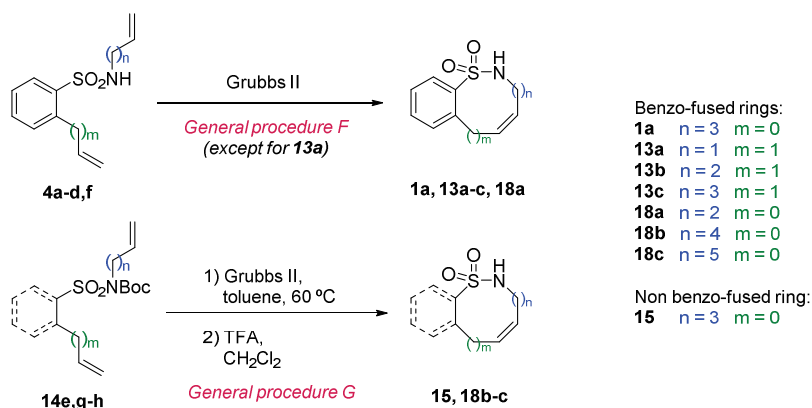
tert-Butyl hex-5-en-1-yl((2-vinylphenyl)sulfonyl)carbamate (**14g**).

Following the *General Procedure E*, **14g** (445.2 mg, 1.22 mmol, 88%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **4g** (368.0 mg, 1.39 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (339.7 mg, 1.52 mmol), DMAP (1.7 mg, 0.01 mmol) and DIPEA (0.29 mL, 1.66 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.11 – 7.96 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.59 – 7.46 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.44 – 7.31 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.13 (dd, $J = 17.3, 11.0$ Hz, 1H, $\text{C}_{1''\text{-H}}$), 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, $\text{C}_{5'\text{-H}}$), 5.57 (dd, $J = 17.3, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.40 (dd, $J = 11.0, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.07 – 4.87 (m, 2H, $\text{C}_{6'\text{-H}}$), 4.09 – 3.66 (m, 2H, $\text{C}_{1'\text{-H}}$), 2.19 – 1.99 (m, 2H, $\text{C}_{4'\text{-H}}$), 1.86 – 1.68 (m, 2H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$), 1.56 – 1.39 (m, 2H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$), 1.15 (s, 9H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.5 (C=O), 138.3 ($\text{C}_{5'}$), 137.8 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{arom-C}_{1''}}$), 133.2 ($\text{C}_{1''}$), 133.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 118.9 ($\text{C}_{2''}$), 114.7 ($\text{C}_{6'}$), 84.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 46.9 ($\text{C}_{1'}$), 33.3 ($\text{C}_{4'}$), 29.5 ($\text{C}_{2'}$), 27.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 26.0 ($\text{C}_{3'}$). IR (ATR): 1725 (C=O st), 1640 (C=C st), 1346 (SO_2 st as), 1152 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 167 ($[\text{M-C}_6\text{H}_{11}\text{NBoc}]^+$, 26), 103 ($[\text{M-C}_6\text{H}_{11}\text{NBocSO}_2]^+$, 90), 102 (25), 84 (31), 81 (31), 77 (100), 55 (C_4H_7^+ , 19).



tert-Butyl hept-6-en-1-yl((2-vinylphenyl)sulfonyl)carbamate (**14h**).

Following the *General Procedure E*, **14h** (406.3 mg, 1.07 mmol, 90%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **4h** (333.0 mg, 1.19 mmol), di-*tert*-butyl dicarbonate (292.0 mg, 1.31 mmol), DMAP (1.5 mg, 0.01 mmol) and DIPEA (0.25 mL, 1.43 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.03 (dt, $J = 8.0, 1.1$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.55 – 7.46 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.42 – 7.31 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.14 (dd, $J = 17.3, 10.9$ Hz, 1H, $\text{C}_{1''\text{-H}}$), 5.78 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{6'\text{-H}}$), 5.58 (dd, $J = 17.3, 1.1$ Hz, 1H, $\text{C}_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.40 (dd, $J = 10.9, 1.1$ Hz, 1H, $\text{C}_{2''\text{-H}_{\text{cisH}_{\text{trans}}}}$), 5.10 – 4.83 (m, 2H, $\text{C}_{7'\text{-H}}$), 3.88 – 3.70 (m, 2H, $\text{C}_{1'\text{-H}}$), 2.05 (tdd, $J = 6.8, 5.5, 1.4$ Hz, 2H, $\text{C}_{5'\text{-H}}$), 1.83 – 1.68 (m, 2H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$), 1.47 – 1.32 (m, 4H, $\text{C}_{3'\text{-H}}, \text{C}_{4'\text{-H}}$), 1.16 (s, 9H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.5 (C=O), 138.7 ($\text{C}_{6'}$), 137.9 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{arom-C}_{1''}}$), 133.2 ($\text{C}_{1''}$), 133.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 118.9 ($\text{C}_{2''}$), 114.5 ($\text{C}_{7'}$), 84.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 47.0 ($\text{C}_{1'}$), 33.6 ($\text{C}_{5'}$), 29.9 ($\text{C}_{4'}$), 28.5 ($\text{C}_{2'}$), 27.7 ($3 \times \text{CH}_3$), 26.2 ($\text{C}_{3'}$). IR (ATR): 1726 (C=O st), 1640 (C=C st), 1347 (SO_2 st as), 1152 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 167 ($[\text{M-C}_7\text{H}_{13}\text{NBoc}]^+$, 35), 104 (22), 103 ($[\text{M-C}_7\text{H}_{13}\text{NBocSO}_2]^+$, 100), 102 (24), 77 (100), 55 (C_4H_7^+ , 41), 51 (27).

2.1.1.5. Synthesis of substrates **1a**, **13a-c**, **15**, **18a-c**Scheme 7.6. Ring-closing metathesis for the synthesis of sulfonamides **1a**, **13a-c**, **15**, **18a-c**.**General Procedure F** for the synthesis of compounds **1a**, **13b-c**, **18a**.

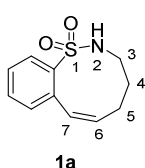
A solution of Grubbs second generation catalyst (0.36 mmol, 0.2 eq.) in dry toluene (150 mL, 0.0024 M) was added dropwise over 6 h to another solution of the corresponding diene **4a-d,f** (1.79 mmol, 1 eq.) in dry toluene (1.65 L, 0.0011 M), heated to 60 °C and under inert atmosphere. Ar was bubbled through the reaction mixture during the course of the reaction. After stirring for 6 h at 60 °C and warming to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding cyclic sulfonamide **1a**, **13b-c** or **18a**.

Sulfonamide **13a**¹² is a reported compound and was prepared following the procedure described in the literature.

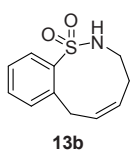
General Procedure G for the synthesis of compounds **15**, **18b-c**.

A solution of Grubbs second generation catalyst (0.11 mmol, 0.2 eq.) in dry toluene (45.8 mL, 0.0024 M) was added dropwise over 6 h to another solution of the corresponding diene **14e,g-h** (0.55 mmol, 1 eq.) in dry toluene (504.3 mL, 0.0011 M), heated to 60 °C and under inert atmosphere. Ar was bubbled through the reaction mixture during the course of the reaction. After stirring for 6 h at 60 °C and warming to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting residue was filtered through a silica plug

(petroleum ether/EtOAc) and subjected to Boc deprotection without further purification. Dry CH_2Cl_2 (5.4 mL) and excess of trifluoroacetic acid (1.1 mL, 26 eq.) were added to the crude, and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO_3 , extracted with CH_2Cl_2 ($\times 3$), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding sulfonamide **15**, **18b-c**.

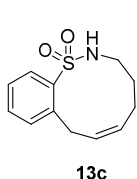


(Z)-2,3,4,5-Tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1a**). Following the *General Procedure F*, **1a** (210.0 mg, 0.94 mmol, 53%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a brownish solid, starting from diene **4a** (450.0 mg, 1.79 mmol) and Grubbs second generation catalyst (303.9 mg, 0.36 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.49 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.36 (td, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.18 (dt, $J = 7.5, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.78 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 5.78 (dt, $J = 11.0, 6.0$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.31 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 3.77 – 3.59 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 3.30 – 3.11 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.10 – 1.83 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 1.65 – 1.51 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.0 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 137.1 ($\text{C}_{\text{arom-C}_7}$), 132.1 (C_6), 132.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.2 (C_7), 128.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 41.9 (C_3), 27.1 (C_4), 25.8 (C_5). IR (ATR): 3314 (N-H st), 1314 (SO_2 st as), 1149 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 223 (M^+ , 9), 221 (21), 208 (23), 207 (100), 193 (16), 191 (18), 156 (16), 135 (19). HRMS (UPLC MS ESI $^+$): Calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SNa}]^+$: 246.0565 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); found: 246.0568. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 164-167 $^\circ\text{C}$.



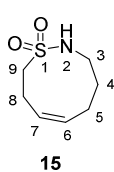
(Z)-2,3,4,7-Tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**13b**). Following the *General Procedure F*, **13b** (32.1 mg, 0.14 mmol, 51%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a brownish solid, starting from diene **4c** (71.5 mg, 0.28 mmol) and Grubbs second generation catalyst (47.9 mg, 0.06 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.06 (dd, $J = 8.3, 1.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.64 – 7.45 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.40 – 7.28 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.98 – 5.79 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 5.54 (dtt, $J = 11.8, 8.4, 1.7$ Hz, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.49 (bs, 1H, NH), 4.19 – 3.44 (bs, 2H, $\text{C}_7\text{-H}$), 3.31 (bs, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$), 2.30 – 1.83 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.6 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 139.0 ($\text{C}_{\text{arom-C}_7}$), 133.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 132.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.0 (C_6), 127.0 (C_5), 126.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$),

42.1 (C₃), 33.3 (C₄), 24.7 (C₇). IR (ATR): 3306 (N-H st), 1309 (SO₂ st as), 1151 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 223 (M⁺, 6), 159 (58), 129 (79), 128 (100), 115 (75), 77 (41), 69 (68), 51 (41). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₁H₁₃NO₂SNa]⁺: 246.0565 ([M+Na]⁺); found: 246.0565. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 104-107 °C.



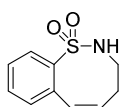
(Z)-3,4,5,8-Tetrahydro-2H-benzo[1,2]thiazecine 1,1-dioxide (**13c**).

Following the *General Procedure F*, **13c** (110.5 mg, 0.47 mmol, 27%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a brownish solid, starting from diene **4d** (450.0 mg, 1.70 mmol) and Grubbs second generation catalyst (288.0 mg, 0.34 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.52 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.45 – 7.29 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.62 – 5.27 (m, 2H, C₆-H, C₇-H), 4.31 (bs, 1H, NH), 3.86 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H, C₈-H), 3.24 (app q, *J* = 5.9 Hz, 2H, C₃-H), 2.26 – 1.95 (m, 2H, C₅-H), 1.69 – 1.48 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 139.9 (C_{arom}-S), 137.1 (C_{arom}-C₈), 133.5 (C_{arom}-H), 132.7 (C_{arom}-H), 130.8 (C_{arom}-H), 130.0 (C₇), 128.9 (C₆), 126.7 (C_{arom}-H), 41.2 (C₃), 32.3 (C₈), 26.4 (C₄), 24.2 (C₅). IR (ATR): 3283 (N-H st), 1298 (SO₂ st as), 1148 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 237 (M⁺, 2), 173 (27), 130 ([M-SO₂NHC₂H₄]²⁺, 28), 128 (36), 115 (49), 104 (28), 83 (C₅H₉N²⁺, 36), 70 (100). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₅NO₂SNa]⁺: 260.0721 ([M+Na]⁺); found: 260.0721. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 148-151 °C.

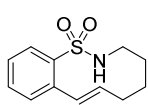
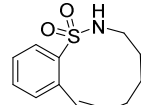


(Z)-2,3,4,5,8,9-Hexahydro-1,2-thiazonine 1,1-dioxide (**15**).

Following the *General Procedure G*, **15** (43.5 mg, 0.25 mmol, 73% in 2 steps) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a brownish solid, starting from diene **14e** (103.9 mg, 0.34 mmol), Grubbs second generation catalyst (58.1 mg, 0.07 mmol), and then TFA (0.7 mL, 8.84 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.72 – 5.35 (m, 2H, C₆-H, C₇-H), 4.02 (bs, 1H, NH), 3.46 – 3.31 (m, 2H, C₉-H), 3.25 – 3.14 (m, 2H, C₃-H), 2.73 – 2.44 (m, 2H, C₈-H), 2.38 – 2.19 (m, 2H, C₅-H), 1.71 – 1.40 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 130.9 (C₆), 128.2 (C₇), 52.6 (C₉), 42.4 (C₃), 26.7 (C₄), 24.0 (C₅), 21.9 (C₈). IR (ATR): 3293 (N-H st), 1292 (SO₂ st as), 1130 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 175 (M⁺, 2), 83 (59), 82 ([M-SO₂NHCH]²⁺, 47), 70 (100), 68 ([M-SO₂NHC₂H₄]²⁺, 43), 67 (27), 54 (C₄H₆²⁺, 32). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₇H₁₃NO₂SNa]⁺: 198.0565 ([M+Na]⁺); found: 198.0567. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 79-82 °C.

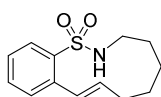
**18a**

(*Z*)-3,4-Dihydro-2*H*-benzo[*g*][1,2]thiazocine 1,1-dioxide (**18a**). Following the *General Procedure F*, **18a** (92.3 mg, 0.44 mmol, 35%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a brownish solid, starting from diene **4f** (300.0 mg, 1.26 mmol) and Grubbs second generation catalyst (214.6 mg, 0.25 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 – 8.00 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.54 – 7.35 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.21 (m, 1H, C_{arom}-H), 6.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, C₆-H), 5.95 (dt, *J* = 11.3, 8.7 Hz, 1H, C₅-H), 4.58 (bs, 1H, NH), 3.29 (dt, *J* = 6.9, 5.3 Hz, 2H, C₃-H), 2.23 – 2.03 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.8 (C_{arom}-S), 133.6 (C_{arom}-C₆), 131.5 (C₅), 130.7 (C_{arom}-H), 130.5 (C_{arom}-H), 130.4 (C₆), 128.4 (C_{arom}-H), 128.2 (C_{arom}-H), 40.8 (C₃), 28.8 (C₄). IR (ATR): 3280 (N-H st), 1316 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 209 (M⁺, 6), 118 (19), 116 ([M-SO₂NHCH₂]²⁺, 48), 115 (100), 89 (16), 63 (15). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₀H₁₁NO₂SNa]⁺: 232.0408 ([M+Na]⁺); found: 232.0408. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 138-141 °C.

**18b****18b'**

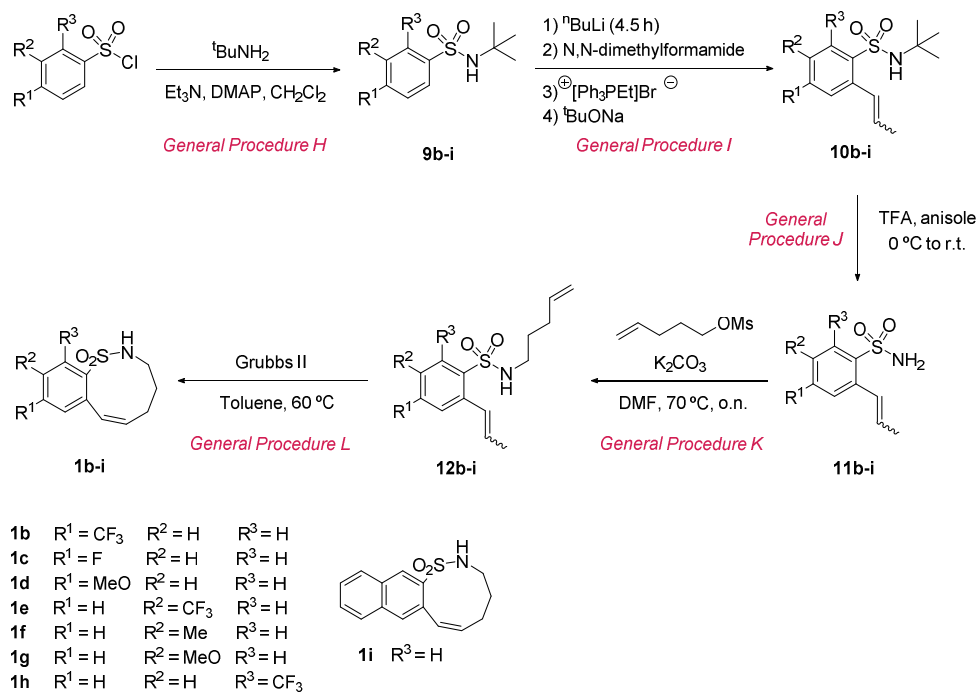
(*E*)-3,4,5,6-Tetrahydro-2*H*-benzo[*i*][1,2]thiazecine 1,1-dioxide (**18b**) and (*Z*)-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo[*i*][1,2]thiazecine 1,1-dioxide (**18b'**). Following the *General Procedure G*, an inseparable mixture of **18b** and **18b'** (49.9 mg, 0.21 mmol, 38% in 2 steps, *trans:cis* ratio: 9.7:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a brownish oil, starting from diene **14g** (200.0 mg, 0.55 mmol), Grubbs second generation catalyst (92.9 mg, 0.11 mmol), and then TFA (1.1 mL, 14.37 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.08 – 8.00* (m, 1H, C_{arom}-H), 7.95 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.55 – 7.13*# (m, 3H, C_{arom}-H), 7.48# (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.38 – 7.24# (m, 2H, C_{arom}-H), 6.96 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C₈-H), 6.75* (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C₈-H), 6.04* (ddd, *J* = 11.0, 10.0, 6.5 Hz, 1H, C₇-H), 5.71 (dt, *J* = 16.1, 7.4 Hz, 1H, C₇-H), 5.01* (s, 1H, NH), 4.49 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, NH), 3.44 – 3.17 (m, 2H, C₃-H), 3.23 – 3.03* (m, 2H, C₃-H), 2.31 (dtd, *J* = 7.3, 5.7, 1.1 Hz, 2H, C₆-H), 2.16 – 1.47*# (m, 6H, C₄-H, C₅-H, C₆-H), 1.83 – 1.59# (m, 4H, C₄-H, C₅-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.7* (C_{arom}-S), 140.2 (C_{arom}-S), 139.2 (C_{arom}-C₈), 139.0* (C_{arom}-C₈), 137.2 (C₇), 134.6* (C₇), 132.8 (C_{arom}-H), 132.5* (C_{arom}-H), 130.7* (C_{arom}-H), 130.2* (C₈), 128.9 (C_{arom}-H), 128.8 (C₈), 128.5 (C_{arom}-H), 128.5* (C_{arom}-H), 127.7* (C_{arom}-H), 127.1 (C_{arom}-H), 43.6* (C₃), 42.5 (C₃), 31.5 (C₆), 28.8* (C₆), 28.2* (C₅), 27.6 (C₅), 25.4 (C₄), 25.3* (C₄).

IR (ATR): 3297 (N-H st), 1314 (SO₂ st as), 1150 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 238 (M⁺, 2), 130 ([M-SO₂NHC₂H₄]²⁺, 38), 116 ([M-SO₂NHC₃H₆]²⁺, 30), 115 (100), 91 (45), 89 (42), 82 (80). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₆NO₂S]⁺: 238.0902 ([M+H]⁺); found: 238.0899.



18c

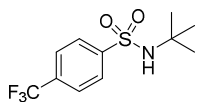
(*E*)-2,3,4,5,6,7-Hexahydrobenzo[*j*][1]thia[2]azacycloundecine 1,1-dioxide (**18c**). Following the *General Procedure G*, **18c** (46.0 mg, 0.18 mmol, 35% in 2 steps) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a brownish solid, starting from diene **14h** (203.1 mg, 0.53 mmol), Grubbs second generation catalyst (90.9 mg, 0.11 mmol), and then TFA (1.1 mL, 14.37 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.50 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.40 (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H, C₉-H), 5.85 (dt, *J* = 16.1, 7.1 Hz, 1H, C₈-H), 4.20 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H, NH), 3.35 (app q, *J* = 5.9 Hz, 2H, C₃-H), 2.52 – 2.17 (m, 2H, C₇-H), 1.74 – 1.52 (m, 4H, C₄-H, C₆-H), 1.50 – 1.30 (m, 2H, C₅-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C_{arom}-S), 138.7 (C_{arom}-C₉), 136.2 (C₈), 133.2 (C_{arom}-H), 128.9 (C_{arom}-H), 128.7 (C₉), 128.5 (C_{arom}-H), 126.7 (C_{arom}-H), 41.5 (C₃), 31.0 (C₇), 26.0 (C₄), 24.7 (C₆), 22.6 (C₅). IR (ATR): 3297 (N-H st), 1313 (SO₂ st as), 1148 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 251 (M⁺, 17), 130 ([M-SO₂NHC₃H₆]²⁺, 27), 129 (23), 128 (33), 116 ([M-SO₂NHC₄H₈]²⁺, 27), 115 (100), 89 (21). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₃H₁₇NO₂SNa]⁺: 274.0878 ([M+Na]⁺); found: 274.0871. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 104-106 °C.

2.1.2. Synthesis of substituted tetrahydrobenzothiazonine 1,1-dioxides (**1b-i**)Scheme 7.7. General overview of the synthesis of sulfonamides **1b-i**.2.1.2.1. Synthesis of *tert*-butyl protected sulfonamides **9b-i**

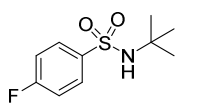
General Procedure H for the synthesis of sulfonamides **9b-i**.

DMAP (0.09 mmol, 0.02 eq.) was added to a solution of triethylamine (8.7 mmol, 2 eq.) and *tert*-butylamine (6.6 mmol, 1.5 eq.) in dry CH₂Cl₂ (2.6 mL, 2.5 M), cooled to 0 °C and under Ar atmosphere. Then, another solution of the corresponding sulfonyl chloride (4.4 mmol, 1 eq.) in the minimum amount of dry CH₂Cl₂ was added dropwise, and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The solution was washed with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃ (5 mL) and brine (5 mL), the organic layer separated, and the aqueous one extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and

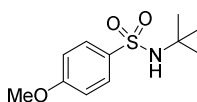
concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding sulfonamide **9b-i**.

**9b**

N-(*tert*-Butyl)-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**9b**). Following the *General Procedure H*, **9b** (1.04 g, 3.7 mmol, 85%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from 4-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (1.07 g, 4.4 mmol), *tert*-butylamine (0.70 mL, 6.6 mmol), triethylamine (1.2 mL, 8.7 mmol) and DMAP (10.8 mg, 0.09 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.73 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.64 (s, 1H, NH), 1.20 (s, 9H, CH₃). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 147.2 (C_{arom}-S), 133.9 (q, ²*J*_{C-F} = 33.0 Hz, C_{arom}-C), 127.5 (C_{arom}-H), 126.1 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 123.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.8 Hz, CF₃), 55.1 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃). IR (ATR): 3279 (N-H st), 1320 (SO₂ st as), 1129 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 266 ([M-CH₃]⁺, 56), 209 ([M-^tBuNH]⁺, 21), 145 ([M-^tBuNHSO₂]⁺, 100), 57 (^tBu⁺, 27). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 98-101 °C.

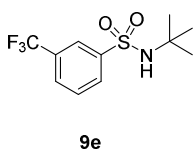
**9c**

N-(*tert*-Butyl)-4-fluorobenzenesulfonamide (**9c**). Following the *General Procedure H*, **9c** (1.65 g, 7.2 mmol, 93%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a white solid, starting from 4-fluorobenzenesulfonyl chloride (1.50 g, 7.7 mmol), *tert*-butylamine (1.24 mL, 11.6 mmol), triethylamine (2.0 mL, 14.4 mmol) and DMAP (19.0 mg, 0.15 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (dd, *J* = 8.9, ⁴*J*_{C-F} = 5.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.13 (dd, *J* = 8.9, ³*J*_{C-F} = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.40 (s, 1H, NH), 1.18 (s, 9H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.7 (d, ¹*J*_{C-F} = 253.7 Hz, C_{arom}-F), 139.7 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.3 Hz, C_{arom}-S), 129.6 (d, ³*J*_{C-F} = 9.3 Hz, C_{arom}-H), 116.1 (d, ²*J*_{C-F} = 22.6 Hz, C_{arom}-H), 54.8 (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃). IR (ATR): 3275 (N-H st), 1319 (SO₂ st as), 1232 (C-F st), 1141 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 216 ([M-CH₃]⁺, 55), 159 ([M-^tBuNH]⁺, 60), 95 ([M-^tBuNHSO₂]⁺, 100), 75 (29), 57 (^tBu⁺, 22). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 84-87 °C.

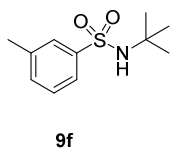
**9d**

N-(*tert*-Butyl)-4-methoxybenzenesulfonamide (**9d**). Following the *General Procedure H*, **9d** (1.77 g, 7.3 mmol, 95%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a white solid, starting from 4-methoxybenzenesulfonyl chloride (1.61 g, 7.7 mmol), *tert*-butylamine (1.24 mL, 11.6 mmol), triethylamine (2.0 mL, 14.4 mmol) and DMAP (19.0

mg, 0.15 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.90 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.43 (s, 1H, NH), 3.80 (s, 3H, CH_3O), 1.14 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.4 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 135.2 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 113.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 55.5 (CH_3O), 54.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). IR (ATR): 3253 (N-H st), 1314 (C-O-C st as), 1303 (SO_2 st as), 1142 (SO_2 st sim), 1092 (C-O st), 1029 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 243 (M^+ , 3), 228 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 45), 171 ($[\text{M}-t\text{BuNH}]^+$, 100), 107 ($[\text{M}-t\text{BuNHSO}_2]^+$, 51), 92 (38), 77 (57). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 101-104 $^\circ\text{C}$.

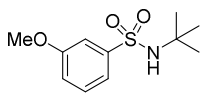


N-(*tert*-Butyl)-3-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**9e**). Following the *General Procedure H*, **9e** (3.43 g, 12.2 mmol, 99%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from 3-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (1.97 mL, 12.3 mmol), *tert*-butylamine (1.97 mL, 18.4 mmol), triethylamine (3.4 mL, 24.6 mmol) and DMAP (30.4 mg, 0.25 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.16 (app t, $J = 1.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 8.11 (app dt, $J = 7.8, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.74 (app dt, $J = 8.7, 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.60 (app t, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.82 (s, 1H, NH), 1.16 (s, 9H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.8 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 131.4 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.1$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-C}}$), 130.1, $\text{C}_{\text{arom-H}}$, 129.8, $\text{C}_{\text{arom-H}}$, 128.7 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 272.7$ Hz, CF_3), 54.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). IR (ATR): 3281 (N-H st), 1324 (SO_2 st as), 1129 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 267 (12), 266 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 100), 209 ($[\text{M}-t\text{BuNH}]^+$, 34), 145 ($[\text{M}-t\text{BuNHSO}_2]^+$, 79). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 77-79 $^\circ\text{C}$.

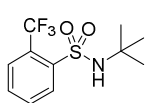


N-(*tert*-Butyl)-3-methylbenzenesulfonamide (**9f**). Following the *General Procedure H*, **9f** (3.53 g, 15.5 mmol, 99%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, 8:2) as a white solid, starting from 3-methylbenzenesulfonyl chloride (2.35 mL, 15.7 mmol), *tert*-butylamine (2.53 mL, 23.6 mmol), triethylamine (4.4 mL, 31.4 mmol) and DMAP 38.7 mg, 0.31 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.81 – 7.50 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.22 – 7.08 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.86 (s, 1H, NH), 2.21 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 1.06 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.3 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 138.5 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 132.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 54.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 29.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.9 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$). IR (ATR): 3271 (N-H st), 1302 (SO_2 st as), 1146 (SO_2 st sim) cm^{-1} .

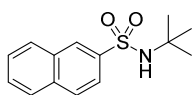
MS (EI) m/z (%): 212 ($[M-CH_3]^+$, 100), 155 ($[M-^tBuNH]^+$, 52), 91 ($[M-^tBuNHSO_2]^+$, 97), 65 (35).
M.p. (petroleum ether/EtOAc): 80-83 °C.

**9g**

N-(*tert*-Butyl)-3-methoxybenzenesulfonamide (**9g**). Following the *General Procedure H*, **9g** (1.16 g, 4.8 mmol, 99%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from 3-methoxybenzenesulfonyl chloride (0.70 mL, 4.8 mmol), *tert*-butylamine (0.78 mL, 7.3 mmol), triethylamine (1.4 mL, 9.7 mmol) and DMAP (11.9 mg, 0.10 mmol). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 – 7.37 (m, 2H, C_{arom-H}), 7.31 (t, $J = 8.1$ Hz, 1H, C_{arom-H}), 6.99 (ddd, $J = 8.1, 2.5, 1.0$ Hz, 1H, C_{arom-H}), 5.80 (s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, CH_3O), 1.13 (s, 9H, $C(CH_3)_3$). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159.6 (C_{arom-O}), 144.6 (C_{arom-S}), 129.8 (C_{arom-H}), 118.8 (C_{arom-H}), 118.3 (C_{arom-H}), 111.5 (C_{arom-H}), 55.4 (CH_3O), 54.3 ($C(CH_3)_3$), 29.8 ($C(CH_3)_3$). IR (ATR): 3275 (N-H st), 1311 (C-O-C st as), 1287 (SO_2 st as), 1145 (SO_2 st sim), 1098 (C-O st), 1037 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 243 (M^+ , 5), 228 ($[M-CH_3]^+$, 100), 171 ($[M-^tBuNH]^+$, 42), 107 ($[M-^tBuNHSO_2]^+$, 68), 92 (33), 77 (35). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 96-99 °C.

**9h**

N-(*tert*-Butyl)-2-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**9h**). Following the *General Procedure H*, **9h** (3.39 g, 12.1 mmol, 98%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from 2-(trifluoromethyl)benzenesulfonyl chloride (1.95 mL, 12.3 mmol), *tert*-butylamine (1.97 mL, 18.4 mmol), triethylamine (3.4 mL, 24.6 mmol) and DMAP (30.4 mg, 0.25 mmol). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.30 – 8.22 (m, 1H, C_{arom-H}), 7.84 – 7.76 (m, 1H, C_{arom-H}), 7.70 – 7.60 (m, 2H, C_{arom-H}), 5.00 (s, 1H, NH), 1.20 (s, 9H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142.1 (C_{arom-S}), 132.4 (C_{arom-H}), 132.3 (C_{arom-H}), 131.0 (C_{arom-H}), 128.3 (q, $^3J_{C-F} = 6.3$ Hz, C_{arom-H}), 127.1 (q, $^2J_{C-F} = 32.5$ Hz, C_{arom-C}), 123.1 (q, $^1J_{C-F} = 274.0$ Hz, CF_3), 55.3 ($C(CH_3)_3$), 30.0 ($C(CH_3)_3$). IR (ATR): 3334 (N-H st), 1323 (SO_2 st as), 1138 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 266 ($[M-CH_3]^+$, 95), 209 ($[M-^tBuNH]^+$, 15), 186 (23), 145 ($[M-^tBuNHSO_2]^+$, 100), 95 (17). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 132-135 °C.

**9i**

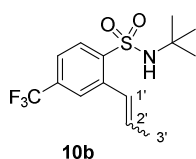
N-(*tert*-Butyl)naphthalene-2-sulfonamide (**9i**). Following the *General Procedure H*, **9i** (1.78 g, 6.8 mmol, 88%) was isolated by FC (petroleum ether/ CH_2Cl_2 , 1:2, gradient from 5% to 10% EtOAc) as a white solid, starting from naphthalene-2-sulfonyl chloride (1.75 g, 7.7 mmol), *tert*-

butylamine (1.24 mL, 11.6 mmol), triethylamine (2.0 mL, 14.4 mmol) and DMAP (19.0 mg, 0.15 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.69 – 8.42 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 8.10 – 7.84 (m, 4H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.77 – 7.47 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.56 (s, 1H, NH), 1.23 (s, 9H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.5 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 134.6 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 132.2 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 129.2 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 122.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 54.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$). IR (ATR): 3269 (N-H st), 1323 (SO_2 st as), 1147 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 263 (M^+ , 7), 248 ($[\text{M}-\text{CH}_3]^+$, 52), 191 ($[\text{M}-\text{tBuNH}]^+$, 25), 127 ($[\text{M}-\text{tBuNHSO}_2]^+$, 100), 126 (21). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 144-147 $^\circ\text{C}$.

2.1.2.2. Synthesis of alkenes 10b-i

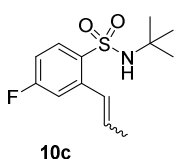
General Procedure I for the synthesis of sulfonamides **10b-i**.

$^n\text{BuLi}$ (7.5, 2.2 eq.) was added to a solution of the corresponding *tert*-butyl protected sulfonamide **9b-i** (3.4 mmol, 1 eq.) in dry THF (8.9 mL, 0.4 M), cooled to -65 $^\circ\text{C}$ and under Ar atmosphere. The mixture was stirred for 4.5 h, while warming to -20 $^\circ\text{C}$. Then, dry DMF (4.8 mmol, 1.4 eq.) was added at 0 $^\circ\text{C}$, followed by ethyltriphenylphosphonium bromide (4.8 mmol, 1.4 eq.) after 5 min, and $^t\text{BuONa}$ (5.6 mmol, 1.6 eq.) 15 min later. After stirring for 2 h, more ethyltriphenylphosphonium bromide (4.8 mmol, 1.4 eq.) and $^t\text{BuONa}$ (5.6 mmol, 1.6 eq.) were added in order to achieve full conversion. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. The reaction was quenched with H_2O (9 mL), and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3 \times 20 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography on silica gel gave the corresponding alkene **10b-i**.



N-(*tert*-Butyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**10b**). Following the *General Procedure I*, **10b** (633.7 mg, 2.0 mmol, 58%, *trans:cis* ratio: 2:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from sulfonamide **9b** (965.1 mg, 3.4 mmol), $^n\text{BuLi}$ (1.23 M in hexanes,²⁴ 6.1 mL, 7.5 mmol), DMF (0.37 mL, 4.8 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (1.77 g, 4.8 mmol) and $^t\text{BuONa}$ (534.1 mg, 5.6 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped

signals) δ 8.18* (d, J = 8.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 8.12 (d, J = 8.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.78 – 7.69 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.67 – 7.60* (m, 1H, C_{arom}-H), 7.59 – 7.54# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.59 – 7.54*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.21 – 7.08 (m, 1H, C_{1'}-H), 7.00 – 6.89* (m, 1H, C_{1'}-H), 6.29 (dq, J = 15.7, 6.7 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.10* (dq, J = 11.6, 7.1 Hz, 1H, C_{2'}-H), 4.64* (s, 1H, NH), 4.58 (s, 1H, NH), 1.99 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.79* (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.16# (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16*# (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.9* (C_{arom}-S), 142.7 (C_{arom}-S), 137.9 (C_{arom}-C_{1'}), 136.2* (C_{arom}-C_{1'}), 134.1 (q, ²J_{C-F} = 32.8 Hz, C_{arom}-CF₃), 133.5* (q, ²J_{C-F} = 32.6 Hz, C_{arom}-CF₃), 133.2 (C_{2'}), 130.7* (C_{2'}), 129.2 (C_{arom}-H), 128.9* (C_{arom}-H), 128.3* (q, ³J_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 127.1* (C_{1'}), 126.7 (C_{1'}), 125.3 (q, ³J_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 124.0* (q, ³J_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 123.6 (q, ³J_{C-F} = 3.6 Hz, C_{arom}-H), 123.3 (q, ¹J_{C-F} = 273.0 Hz, CF₃), 123.3* (q, ¹J_{C-F} = 272.8 Hz, CF₃), 55.1 (C(CH₃)₃), 54.8* (C(CH₃)₃), 30.1* (C(CH₃)₃), 30.0 (C(CH₃)₃), 18.8 (C_{3'}), 14.5* (C_{3'}). IR (ATR): 3295 (N-H st), 1647 (C=C st), 1324 (SO₂ st as), 1129 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 306 ([M-CH₃]⁺, 7), 265 ([M-^tBu+H]⁺, 23), 116 (16), 115 (54), 58 (55), 57 (^tBu⁺, 100). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 100-103 °C.

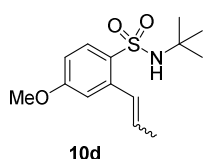


10c

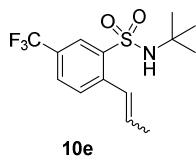
N-(*tert*-Butyl)-4-fluoro-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (10c).

Following the *General Procedure I*, 10c (144.4 mg, 0.5 mmol, 56%, *trans:cis* ratio: 1.5:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from sulfonamide 9c (220.0 mg, 0.9 mmol), ⁿBuLi (1.23 M in hexanes,²⁴ 1.7 mL, 2.1 mmol), DMF (0.10 mL, 1.3 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (0.50 g, 1.3 mmol) and ^tBuONa (149.2 mg, 1.6 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.09 – 8.02 (m, 1H, C_{arom}-H), 8.00* (dd, J = 8.9, 5.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.23 – 6.85# (m, 3H, C_{arom}-H, C_{1'}-H), 7.23 – 6.85*# (m, 3H, C_{arom}-H, C_{1'}-H), 6.21 (dq, J = 15.6, 6.7 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.03* (dq, J = 11.5, 7.1 Hz, 1H, C_{2'}-H), 4.80 (s, 1H, NH), 4.75* (s, 1H, NH), 1.95 (dd, J = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.79* (dd, J = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.13# (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.13*# (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.9 (d, ¹J_{C-F} = 253.0 Hz, C_{arom}-F), 164.1* (d, ¹J_{C-F} = 253.7 Hz, C_{arom}-F), 140.2 (d, ³J_{C-F} = 8.8 Hz, C_{arom}-C_{1'}), 138.4* (d, ³J_{C-F} = 8.9 Hz, C_{arom}-C_{1'}), 137.7* (d, ⁴J_{C-F} = 3.3 Hz, C_{arom}-S), 135.7 (d, ⁴J_{C-F} = 3.0 Hz, C_{arom}-S), 132.6 (C_{2'}), 131.6 (d, ³J_{C-F} = 9.4 Hz, C_{arom}-H), 131.2* (d, ³J_{C-F} = 9.4 Hz, C_{arom}-H), 130.3* (C_{2'}), 127.4 (d, ⁴J_{C-F} = 1.9 Hz, C_{1'}), 126.9* (d, ⁴J_{C-F} = 1.9 Hz, C_{1'}), 118.4* (d, ²J_{C-F} = 22.5 Hz, C_{arom}-H), 115.0 (d, ²J_{C-F} = 23.0 Hz, C_{arom}-H), 114.0* (d, ²J_{C-F} = 21.9 Hz, C_{arom}-H), 113.7 (d, ²J_{C-F} = 22.0 Hz, C_{arom}-H), 54.8

(C(CH₃)₃), 54.6* (C(CH₃)₃), 30.1* (C(CH₃)₃), 30.0 (C(CH₃)₃), 18.8 (C_{3'}), 14.6* (C_{3'}). IR (ATR): 3290 (N-H st), 1648 (C=C st), 1318 (SO₂ st as), 1213 (C-F st), 1148 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 256 ([M-CH₃]⁺, 34), 215 (79), 157 (40), 134 (44), 133 (100), 115 (48), 109 (64), 57 (^tBu⁺, 39). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 98-101 °C.

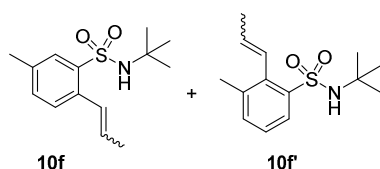


N-(*tert*-Butyl)-4-methoxy-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**10d**). Following the *General Procedure I*, **10d** (991.6 mg, 3.5 mmol, 48%, *trans:cis* ratio: 1.4:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from sulfonamide **9d** (1.77 g, 7.3 mmol), ⁿBuLi (1.23 M in hexanes,²⁴ 13.0 mL, 16.0 mmol), DMF (0.79 mL, 10.2 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (3.79 g, 10.2 mmol) and ^tBuONa (1.15 g, 11.9 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.97* (dd, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.92 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.13 (dd, *J* = 15.7, 1.9 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.99 – 6.90# (m, 1H, C_{arom}-H), 6.99 – 6.90*# (m, 1H, C_{1'}-H), 6.86 – 6.76# (m, 1H, C_{arom}-H), 6.86 – 6.76*# (m, 2H, C_{arom}-H), 6.16 (dq, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.98* (dq, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 4.48* (s, 1H, NH), 4.40 (s, 1H, NH), 3.86# (s, 3H, CH₃O), 3.86*# (s, 3H, CH₃O), 1.94 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.80* (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.13# (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.13*# (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.6 (C_{arom}-O), 161.9* (C_{arom}-O), 139.3 (C_{arom}-C_{1'}), 137.3* (C_{arom}-C_{1'}), 133.7* (C_{arom}-S), 131.8 (C_{arom}-S), 131.4 (C_{2'}), 131.1 (C_{arom}-H), 130.8* (C_{2'}), 129.3* (C_{arom}-H), 128.3 (C_{1'}), 127.9* (C_{1'}), 117.5* (C_{arom}-H), 113.9 (C_{arom}-H), 111.6 (C_{arom}-H), 111.4* (C_{arom}-H), 55.7* (CH₃O), 55.6 (CH₃O), 54.6 (C(CH₃)₃), 54.4* (C(CH₃)₃), 30.2* (C(CH₃)₃), 30.1 (C(CH₃)₃), 18.9 (C_{3'}), 14.7* (C_{3'}). IR (ATR): 3296 (N-H st), 1650 (C=C st), 1311 (C-O-C st as), 1296 (SO₂ st as), 1132 (SO₂ st sim), 1065 (C-O st), 1029 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 268 ([M-CH₃]⁺, 13), 227 ([M-^tBu+H]⁺, 100), 169 (57), 162 (76), 115 (58), 103 (60), 91 (49), 57 (^tBu⁺, 44). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 135-138 °C.



N-(*tert*-Butyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-5-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**10e**). Following the *General Procedure I*, **10e** (1.34 g, 4.2 mmol, 65%, *trans:cis* ratio: 4:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from sulfonamide **9e** (1.8 g, 6.4 mmol), ⁿBuLi (1.50

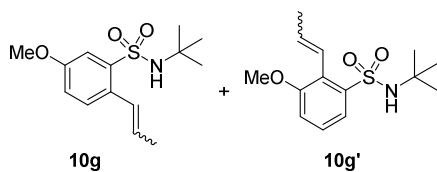
M in hexanes,²⁴ 9.4 mL, 14.1 mmol), DMF (0.69 mL, 9.0 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (3.33 g, 9.0 mmol) and ^tBuONa (1.01 g, 10.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.33* (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 8.29 – 8.22 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.80 – 7.67# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.80 – 7.67*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.62 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.46* (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.17 (d, *J* = 15.8, 1H, C₁-H), 6.97* (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C₁-H), 6.30 (dq, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 1H, C₂-H), 6.10* (dq, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 1H, C₂-H), 4.65* (s, 1H, NH), 4.60 (s, 1H, NH), 1.99 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C₃'-H), 1.80* (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C₃'-H), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16* (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5* (C_{arom}-S), 140.5 (C_{arom}-S), 140.3 (C_{arom}-C₁'), 139.0* (C_{arom}-C₁'), 133.7 (C₂'), 132.0* (C₂'), 130.8* (C₁'), 129.2# (q, ²*J*_{C-F} = 33.4 Hz, C_{arom}-CF₃), 129.2*# (q, ²*J*_{C-F} = 33.4 Hz, C_{arom}-CF₃), 128.8 (C₁'), 128.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.1 Hz, C_{arom}-H), 128.2* (q, ³*J*_{C-F} = 3.5 Hz, C_{arom}-H), 127.1 (C_{arom}-H), 126.7* (C_{arom}-H), 125.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.9 Hz, C_{arom}-H), 125.6 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C_{arom}-H), 123.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.3 Hz, CF₃), 123.4* (q, ¹*J*_{C-F} = 272.8 Hz, CF₃), 55.1* (C(CH₃)₃), 54.8 (C(CH₃)₃), 30.1* (C(CH₃)₃), 30.0 (C(CH₃)₃), 18.9 (C₃'), 14.6* (C₃'). IR (ATR): 3292 (N-H st), 1650 (C=C st), 1322 (SO₂ st as), 1132 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 306 ([M-CH₃]⁺, 54), 265 ([M-^tBu+H]⁺, 88), 207 (42), 165 (38), 164 (39), 115 (100), 57 (^tBu⁺, 43). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 133-136 °C.



N-(*tert*-Butyl)-5-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**10f**) and *N*-(*tert*-butyl)-3-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**10f'**). Following the *General Procedure 1*, an inseparable mixture of **10f** and **10f'** (3.11 g, 11.6 mmol, 88%, **10f**

(*trans:cis* ratio: 1.1:1) : **10f'** (*trans:cis* ratio: 3.4:1) ratio: 4.5:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1) as a white solid, starting from sulfonamide **9f** (3.00 g, 13.2 mmol), ⁿBuLi (1.50 M in hexanes,²⁴ 19.4 mL, 29.0 mmol), DMF (1.40 mL, 18.5 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (6.87 g, 18.5 mmol) and ^tBuONa (2.08 g, 18.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (‘ indicates **10f'** resonances, * indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.90 – 7.80*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.90 – 7.80*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.90 – 7.80*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.79 – 7.72 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.39 – 7.01# (m, 3H, C_{arom}-H, C₁'-H), 7.39 – 7.01*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.39 – 7.01*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.39 – 7.01*# (m, 2H, C_{arom}-H), 6.91* (dd, *J* = 11.6, 2.0 Hz, 1H, C₁'-H), 6.77 – 6.55*# (m, 1H, C₁'-H), 6.77 – 6.55*#

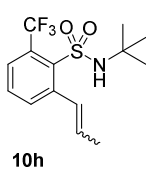
(m, 1H, C_{1'}-H), 6.07 (dq, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.92^{*#} (dq, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.92^{*#} (dq, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.98 – 5.82', C_{2'}-H[#] (m, 1H, C_{2'}-H), 5.74' (dq, *J* = 16.3, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.34 (s, 1H, NH), 5.14* (s, 1H, NH), 5.04'* (s, 1H, NH), 5.01' (s, 1H, NH), 2.30 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.27* (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.19' (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.17'* (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 1.91' (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.87 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.70* (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.46'* (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.12'* (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.09' (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.08 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.07* (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (only **10g** resonances are indicated) δ 141.0* (C_{arom}-CH₃), 139.2 (C_{arom}-CH₃), 136.8 (C_{arom}-S), 136.5* (C_{arom}-S), 134.1 (C_{arom}-C_{1'}), 132.8 (C_{arom}-H), 132.2* (C_{arom}-C_{1'}), 132.0* (C_{arom}-H), 131.1* (C_{2'}), 129.9 (C_{2'}), 128.6* (C_{arom}-H), 128.6 (C_{arom}-H), 128.5* (C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{1'}), 127.2* (C_{1'}), 54.2* (C(CH₃)₃), 54.0 (C(CH₃)₃), 29.8* (C(CH₃)₃), 29.7 (C(CH₃)₃), 20.8* (CH₃-C_{arom}), 20.7 (CH₃-C_{arom}), 18.4 (C_{3'}), 14.3* (C_{3'}). IR (ATR): 3292 (N-H st), 1650 (C=C st), 1313 (SO₂ st as), 1148 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 211 ([M-^tBu+H]⁺, 57), 132 (65), 129 (43), 116 (44), 115 (100), 91 (52), 57 (^tBu⁺, 31). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 106-109 °C.



N-(*tert*-Butyl)-5-methoxy-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**10g**) and *N*-(*tert*-butyl)-3-methoxy-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**10g'**). Following the *General Procedure I*, an inseparable mixture of

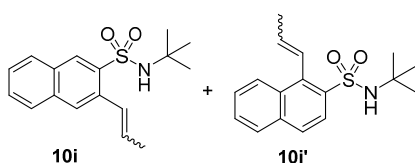
10g and **10g'** (1.12 g, 3.9 mmol, 82%, **10g** (*trans:cis* ratio: 1.5:1) : **10g'** (*trans:cis* ratio: 1:1.3) ratio: 1:2.8) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from sulfonamide **9g** (1.17 g, 4.8 mmol), ⁿBuLi (1.23 M in hexanes,²⁴ 7.1 mL, 10.6 mmol), DMF (0.52 mL, 6.7 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (2.50 g, 6.7 mmol) and ^tBuONa (755.2 mg, 6.7 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (' indicates **10g'** resonances, * indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.68'^{*#} (dd, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.67'[#] (dd, *J* = 8.0, 1.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.60* (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.53 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.43 – 7.18[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.43 – 7.18^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.43 – 7.18^{'*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.12 – 6.95[#] (m, 2H, C_{arom}-H, C_{1'}-H), 7.12 – 6.95^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.12 – 6.95^{'#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.12 – 6.95^{'*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 6.89* (dd, *J* = 11.4, 2.0 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.75 – 6.58[#] (m, 1H, C_{1'}-H), 6.75 – 6.58^{'*#} (m, 1H, C_{1'}-H), 6.26' (dq, *J* = 16.1, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.16 – 6.00[#] (m, 1H,

C₂'-H), 6.16 – 6.00^{*#} (m, 1H, C₂'-H), 5.95^{*} (dq, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H, C₂'-H), 4.66^{*'} (s, 1H, NH), 4.60^{*} (s, 1H, NH), 4.56['] (s, 1H, NH), 4.49 (s, 1H, NH), 3.85^{*#} (s, 3H, CH₃O), 3.85[#] (s, 3H, CH₃O), 3.84^{'*#} (s, 3H, CH₃O), 3.83[#] (s, 3H, CH₃O), 1.97['] (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H, C₃'-H), 1.92 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C₃'-H), 1.77^{*} (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C₃'-H), 1.57^{*'} (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3H, C₃'-H), 1.16^{*#} (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15[#] (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15^{*#} (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15^{'#} (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5^{*} (C_{arom}-O), 158.5 (C_{arom}-O), 157.9['] (C_{arom}-O), 157.2^{*'} (C_{arom}-O), 143.4['] (C_{arom}-S), 142.6^{*} (C_{arom}-S), 142.3['] (C_{arom}-S), 140.6 (C_{arom}-S), 135.0^{*#} (C_{arom}-C₁'), 132.7^{'#} (C₂'), 132.7^{*} (C₂'), 131.6^{*'} (C₂'), 129.9 (C₂'), 129.9 (C_{arom}-H), 129.6 (C_{arom}-C₁'), 128.8^{*} (C_{arom}-H), 128.2^{'*} (C_{arom}-H), 127.7^{*} (C₁'), 127.5 (C₁'), 127.4['] (C_{arom}-H), 125.6['] (C_{arom}-C₁'), 124.1^{'*} (C_{arom}-C₁'), 122.7['] (C₁'), 122.6^{'*} (C₁'), 120.7['] (C_{arom}-H), 120.3^{'*} (C_{arom}-H), 118.7 (C_{arom}-H), 117.7^{*} (C_{arom}-H), 115.1['] (C_{arom}-H), 114.8^{'*} (C_{arom}-H), 113.3^{*} (C_{arom}-H), 113.2 (C_{arom}-H), 56.3['] (CH₃O), 56.3^{*} (CH₃O), 55.8[#] (CH₃O), 55.8[#] (CH₃O), 54.9 (C(CH₃)₃), 54.8^{'*} (C(CH₃)₃), 54.6['] (C(CH₃)₃), 54.6['] (C(CH₃)₃), 30.2^{'*} (C(CH₃)₃), 30.2 (C(CH₃)₃), 30.1^{'#} (C(CH₃)₃), 30.1[#] (C(CH₃)₃), 19.6['] (C₃'), 18.8 (C₃'), 15.7^{'*} (C₃'), 14.6^{*} (C₃'). IR (ATR): 3295 (N-H st), 1649 (C=C st), 1313 (SO₂ st as), 1135 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 227 ([M-^tBu+H]⁺, 35), 148 ([M-^tBuNH₂SO₂+H], 100), 131 (46), 115 (41), 103 (46), 91 (42), 77 (45), 57 (^tBu⁺, 70). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 96-99 °C.



N-(*tert*-Butyl)-2-(prop-1-en-1-yl)-6-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**10h**). Following the *General Procedure 1*, **10h** (1.81 g, 5.6 mmol, 88%, *trans:cis* ratio: 3.2:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from sulfonamide **9h** (1.8 g, 6.4 mmol), ⁿBuLi (1.50 M in hexanes,²⁴ 9.4 mL, 14.1 mmol), DMF (0.69 mL, 9.0 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (3.33 g, 9.0 mmol) and ^tBuONa (1.01 g, 10.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.84 – 7.79^{*} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.77 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.65 – 7.46[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.65 – 7.46^{*#} (m, 2H, C_{arom}-H), 7.17 (dq, *J* = 15.7, 1.9 Hz, 1H, C₁'-H), 7.05^{*} (dq, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1H, C₁'-H), 6.18 (dq, *J* = 15.7, 6.7 Hz, 1H, C₂'-H), 6.07^{*} (dq, *J* = 11.5, 7.1 Hz, 1H, C₂'-H), 5.12^{*} (bs, 1H, NH), 4.92 (bs, 1H, NH), 1.99 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C₃'-H), 1.82^{*} (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C₃'-H), 1.16^{*} (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5^{*} (C_{arom}-S), 140.7 (C_{arom}-S), 140.2 (C_{arom}-C₁'), 138.1^{*} (C_{arom}-C₁'), 135.9^{*} (C_{arom}-H), 133.9 (C_{arom}-H), 133.2 (C₂'), 131.5 (C_{arom}-H), 130.8^{*} (C₂'), 130.2 (C₁'), 130.0^{*} (C_{arom}-

H), 129.5* (C_{1'}), 128.9[#] (q, ²J_{C-F} = 32.4 Hz, C_{arom}-CF₃), 128.9*[#] (q, ²J_{C-F} = 30.8 Hz, C_{arom}-CF₃), 127.2*[#] (q, ³J_{C-F} = 7.2 Hz, C_{arom}-H), 127.2[#] (q, ³J_{C-F} = 7.2 Hz, C_{arom}-H), 123.2 (q, ¹J_{C-F} = 274.3 Hz, CF₃), 123.1 (q, ¹J_{C-F} = 274.4 Hz, CF₃), 55.6 (C(CH₃)₃), 55.4* (C(CH₃)₃), 30.0* (C(CH₃)₃), 29.8 (C(CH₃)₃), 18.9 (C_{3'}), 15.0* (C_{3'}). IR (ATR): 3324 (N-H st), 1649 (C=C st), 1294 (SO₂ st as), 1150 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 265 ([M-^tBu+H]⁺, 23), 164 (25), 116 (22), 115 (77), 58 (57), 57 (^tBu⁺, 100). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 118-121 °C.



N-(*tert*-Butyl)-3-(prop-1-en-1-yl)naphthalene-2-sulfonamide (**10i**) and *N*-(*tert*-butyl)-1-(prop-1-en-1-yl)naphthalene-2-sulfonamide (**10i'**). Following the *General Procedure I*, an inseparable mixture of **10i** and **10i'** (841.0 mg, 2.8 mmol, 84%, **10i**

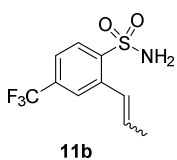
(*trans:cis* ratio: 1.6:1) : **10i'** (*trans:cis* ratio: 2.2:1) ratio: 1:3.4) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from sulfonamide **9i** (868.4 mg, 3.3 mmol), ⁿBuLi (1.23 M in hexanes,²⁴ 5.9 mL, 7.3 mmol), DMF (0.36 mL, 4.6 mmol), ethyltriphenylphosphonium bromide (1.72 g, 4.6 mmol) and ^tBuONa (518.4 mg, 5.4 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (' indicates **10i'** resonances, * indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.62* (s, 1H, C_{arom}-H), 8.57 (s, 1H, C_{arom}-H), 8.34 – 8.24' (m, 1H, C_{arom}-H), 8.19 – 8.03[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 8.19 – 8.03*[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 8.19 – 8.03[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 8.19 – 8.03*[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.96 – 7.69[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.96 – 7.69*[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.96 – 7.69*[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.64 – 7.45[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.64 – 7.45*[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.64 – 7.45*[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.64 – 7.45*[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.23 (m, 1H, C_{1'}-H), 7.18 – 6.99*[#] (m, 1H, C_{1'}-H), 7.18 – 6.99*[#] (m, 1H, C_{1'}-H), 6.39 – 6.18[#] (m, 1H, C_{2'}-H), 6.39 – 6.18*[#] (m, 1H, C_{2'}-H), 6.09*[#] (dq, *J* = 11.5 Hz, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.98*[#] (dq, *J* = 16.2, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.04*[#] (s, 1H, NH), 5.02 (s, 1H, NH), 4.99' (s, 1H, NH), 4.96* (s, 1H, NH), 2.12' (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 2.00 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.86* (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.45*[#] (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.20*[#] (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16[#] (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16*[#] (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16[#] (s, 9H, C(CH₃)₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (only **10i'** resonances are indicated) δ 139.4*[#] (C_{arom}-C), 138.2' (C_{arom}-C), 136.3' (C_{arom}-S), 135.3' (C_{2'}), 135.2' (C_{arom}-C_{1'}), 134.8*[#] (C_{arom}-S), 134.7*[#] (C_{arom}-C_{1'}), 132.2' (C_{arom}-C), 131.2*[#] (C_{arom}-C), 128.4*[#] (C_{arom}-H), 128.2' (C_{arom}-H), 128.0*[#] (C_{arom}-H), 127.9' (C_{arom}-H), 127.6*[#] (C_{arom}-H), 127.3' (C_{arom}-H), 127.2' (C_{1'}), 127.2*[#]

(C_{1'}), 127.2^{*} (C_{arom}-H), 126.9['] (C_{arom}-H), 125.9^{*} (C_{arom}-H), 125.8['] (C_{arom}-H), 123.9^{'#} (C_{arom}-H), 123.9^{'*#} (C_{arom}-H), 54.6['] (C(CH₃)₃), 54.5^{'*} (C(CH₃)₃), 30.2^{'*} (C(CH₃)₃), 30.1['] (C(CH₃)₃), 19.1['] (C_{3'}), 15.7^{'*} (C_{3'}). IR (ATR): 3288 (N-H st), 1650 (C=C st), 1311 (SO₂ st as), 1146 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 247 ([M-^tBu+H]⁺, 45), 168 (51), 167 ([M-^tBuNHSO₂]⁺, 28), 166 (37), 165 (100), 152 (51). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 156-159 °C.

2.1.2.3. Synthesis of deprotected sulfonamides 11b-i

General Procedure J for the synthesis of sulfonamides **11b-i**.

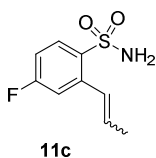
Trifluoroacetic acid (8.0 mL) was added to a solution of the corresponding *tert*-butyl protected sulfonamide **10b-i** (1.2 mmol, 1 eq.) in anisole (4.1 mL, 0.3 M), cooled to 0°C and under Ar atmosphere. The reaction was stirred at room temperature overnight. The mixture was diluted with EtOAc (17 mL), cooled to 0°C, and neutralized with a saturated aqueous solution of Na₂CO₃. The phases were separated, and the aqueous one was extracted with EtOAc (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography on silica gel gave the corresponding sulfonamide **11b-i**.



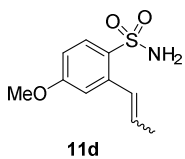
2-(Prop-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**11b**).

Following the *General Procedure J*, **11b** (246.7 mg, 0.9 mmol, 71%, *trans:cis* ratio: 1:1.5) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from sulfonamide **10b** (421.4 mg, 1.3 mmol) and TFA (8.0 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.17^{*} (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 8.11 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.78 (s, 1H, C_{arom}-H), 7.65^{*#} (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.60^{*#} (s, 1H, C_{arom}-H), 7.63 – 7.53[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.19 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.97^{*} (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.36 (dq, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.16^{*} (dq, *J* = 11.3, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 4.91[#] (s, 2H, NH₂), 4.91^{*#} (s, 2H, NH₂), 2.09 – 1.89 (m, 3H, C_{3'}-H), 1.77^{*} (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6^{*} (C_{arom}-S), 141.5 (C_{arom}-S), 138.1 (C_{arom}-C_{1'}), 136.7^{*} (C_{arom}-C_{1'}), 134.6 (C_{2'}), 134.2[#] (q, ²J_{C-F} = 32.8 Hz, C_{arom}-CF₃), 134.2^{*#} (q, ²J_{C-F} = 32.8 Hz, C_{arom}-CF₃), 132.0^{*} (C_{2'}), 128.5[#] (C_{arom}-H), 128.6 – 128.4[#] (m, C_{arom}-H), 128.3^{*#} (C_{arom}-H), 126.4 (C_{1'}), 126.3^{*} (C_{1'}), 125.6 (q, ³J_{C-F} = 3.9 Hz, C_{arom}-H), 124.3^{*} (q, ³J_{C-F} = 3.8 Hz, C_{arom}-H), 123.8 (q, ³J_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 123.3[#] (q, ¹J_{C-F} = 272.5 Hz, CF₃), 123.3^{*#} (q, ¹J_{C-F} = 273.0 Hz,

CF₃), 19.1 (C_{3'}), 14.6* (C_{3'}). IR (ATR): 3380, 3276 (N-H st), 1647 (C=C st), 1310 (SO₂ st as), 1120 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 265 (M⁺, 11), 184 (27), 164 (21), 116 (17), 115 (100). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 138-141 °C.

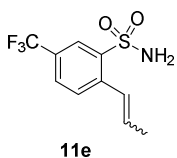


4-Fluoro-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**11c**). Following the *General Procedure J*, **11c** (69.8 mg, 0.3 mmol, 82%, *trans:cis* ratio: 1.3:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from sulfonamide **10c** (107.2 mg, 0.4 mmol) and TFA (2.6 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.13 – 7.96# (m, 1H, C_{arom}-H), 8.13 – 7.96*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.23 (dd, *J* = 9.8, 2.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.17 (dt, *J* = 15.7, 1.7 Hz, 1H, C_{1'}-H), 7.10 – 6.89# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.10 – 6.89*# (m, 3H, C_{arom}-H, C_{1'}-H), 4.81# (bs, 2H, NH₂), 4.81*# (bs, 2H, NH₂), 1.98 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.78* (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 165.2 (d, ¹*J*_{C-F} = 253.7 Hz, C_{arom}-F), 164.5* (d, ¹*J*_{C-F} = 254.5 Hz, C_{arom}-F), 140.2 (d, ³*J*_{C-F} = 9.1 Hz, C_{arom}-C_{1'}), 138.7* (d, ³*J*_{C-F} = 9.3 Hz, C_{arom}-C_{1'}), 136.47* (d, ⁴*J*_{C-F} = 2.9 Hz, C_{arom}-S), 134.5 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.1 Hz, C_{arom}-S), 133.8 (C_{2'}), 131.4* (C_{2'}), 130.8 (d, ³*J*_{C-F} = 9.7 Hz, C_{arom}-H), 130.5* (d, ³*J*_{C-F} = 9.5 Hz, C_{arom}-H), 126.6# (C_{1'}), 126.6*# (C_{1'}), 118.6* (d, ²*J*_{C-F} = 22.6 Hz, C_{arom}-H), 115.3 (d, ²*J*_{C-F} = 23.2 Hz, C_{arom}-H), 114.1* (d, ²*J*_{C-F} = 22.0 Hz, C_{arom}-H), 113.9 (d, ²*J*_{C-F} = 22.2 Hz, C_{arom}-H), 19.1 (C_{3'}), 14.6* (C_{3'}). IR (ATR): 3352, 3250 (N-H st), 1649 (C=C st), 1297 (SO₂ st as), 1216 (C-F st), 1146 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 215 (M⁺, 10), 150 (23), 134 (51), 133 (100), 115 (17), 109 (21), 107 (16), 83 (23). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 128-130 °C.



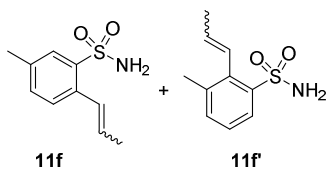
4-Methoxy-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**11d**). Following the *General Procedure J*, **11d** (688.9 mg, 3.0 mmol, 90%, *trans:cis* ratio: 1:1.7) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from sulfonamide **10d** (956.6 mg, 3.4 mmol) and TFA (22.0 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.91* (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.86 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.14 (dq, *J* = 15.5, 1.7 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.91* (dq, *J* = 11.6, 1.9 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.83 – 6.71# (m, 1H, C_{arom}-H), 6.83 – 6.71*# (m, 2H, C_{arom}-H), 6.21 (dq, *J* = 15.5, 6.7 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.02* (dq, *J* = 11.6, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 4.92# (bs, 2H, NH₂), 4.92*# (bs, 2H, NH₂), 3.84# (s, 3H, CH₃O), 3.84*# (s, 3H, CH₃O), 1.94 (dd, *J*

= 6.7, 1.7 Hz, 3H, C₃'-H), 1.74* (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C₃'-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.5 (C_{arom}-O), 162.1* (C_{arom}-O), 138.9 (C_{arom}-C₁'), 137.4* (C_{arom}-C₁'), 132.3*# (C_{arom}-S), 132.2# (C₂'), 130.7 (C_{arom}-S), 130.3* (C₂'), 129.9# (C_{arom}-H), 129.7*# (C_{arom}-H), 127.1# (C₁'), 127.0*# (C₁'), 117.2* (C_{arom}-H), 113.6 (C_{arom}-H), 111.4 (C_{arom}-H), 111.2* (C_{arom}-H), 55.6*# (CH₃O), 55.5# (CH₃O), 18.8 (C₃'), 14.4* (C₃'). IR (ATR): 3373, 3267 (N-H st), 1646 (C=C st), 1325 (C-O-C st as), 1305 (SO₂ st as), 1157 (SO₂ st sim), 1061 (C-O st), 1026 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 227 (M⁺, 38), 162 (38), 147 ([M-SO₂NH₂]⁺, 20), 131 (58), 115 (36), 103 (100), 91 (35), 77 (46). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 88-91 °C.



2-(Prop-1-en-1-yl)-5-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**11e**).

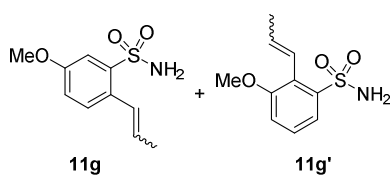
Following the *General Procedure J*, **11e** (1.02 g, 3.8 mmol, 98%, *trans:cis* ratio: 3.3:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from sulfonamide **10e** (1.26 g, 3.9 mmol) and TFA (25.6 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.33* (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 8.28 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.86 – 7.63# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.86 – 7.63*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.52* (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.28 – 7.18 (m, 1H, C₁'-H), 7.00* (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, C₁'-H), 6.39 (dq, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 1H, C₂'-H), 6.18* (dq, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 1H, C₂'-H), 4.93# (bs, 2H, NH₂), 4.93*# (bs, 2H, NH₂), 2.03 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C₃'-H), 1.79* (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 3H, C₃'-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.2* (C_{arom}-S), 140.6 (C_{arom}-S), 139.4* (C_{arom}-C₁'), 139.1 (C_{arom}-C₁'), 135.0 (C₂'), 132.3* (C₂'), 132.1* (C_{arom}-H), 130.1 – 128.5# (m, C_{arom}-CF₃), 130.1 – 128.5*# (m, C_{arom}-CF₃), 129.5* (q, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz, C_{arom}-H), 129.1 (C_{arom}-H), 129.0 (q, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz, C_{arom}-H), 126.4*# (C₁'), 126.4# (C₁'), 125.2 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C_{arom}-H), 125.0* (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 123.5# (q, ¹*J*_{C-F} = 272.3 Hz, CF₃), 123.4*# (q, ¹*J*_{C-F} = 272.4 Hz, CF₃), 19.2 (C₃'), 14.6# (C₃'). IR (ATR): 3397, 3288 (N-H st), 1650 (C=C st), 1325 (SO₂ st as), 1163 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 265 (M⁺, 9), 184 (22), 164 (19), 116 (16), 115 (100). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 139-141 °C.



5-Methyl-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**11f**) and 3-methyl-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**11f'**).

Following the *General Procedure J*, an inseparable mixture of **11f** and **11f'** (1.54 g, 7.3 mmol, 64%, **11f** (*trans:cis* ratio:

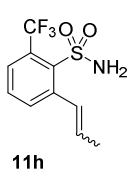
1:1.6) : **11f'** (*trans:cis* ratio: 2.9:1) ratio: 2.5:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 6:4) as a white solid, starting from a mixture of sulfonamides **10f** and **10f'** (3.07 g, 11.5 mmol) and TFA (74.6 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (‘ indicates **11f'** resonances, * indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.83 – 7.68[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.83 – 7.68^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.77* (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.73 – 7.70 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.42 – 7.34^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.42 – 7.34^{'#} (m, 2H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.14[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.14^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.14^{'#} (m, 2H, C_{arom}-H), 7.14 – 7.06 (m, 1H, C₁-H), 6.92 – 6.84* (m, 1H, C₁-H), 6.77 – 6.62^{'#} (m, 1H, C₁-H), 6.77 – 6.62^{*#} (m, 1H, C₁-H), 6.17 (dq, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 1H, C₂-H), 5.99[#] (dq, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, C₂-H), 6.08 – 5.91^{'#} (m, 1H, C₂-H), 5.84' (dq, *J* = 16.3, 6.6 Hz, 1H, C₂-H), 5.07[#] (bs, 2H, NH₂), 5.07^{'#} (bs, 2H, NH₂), 5.04^{*#} (bs, 2H, NH₂), 2.35* (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.32[#] (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.31^{'#} (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.24^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 1.95' (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H, C₃-H), 1.91 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C₃-H), 1.70* (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C₃-H), 1.47* (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3H, C₃-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (only **11f** resonances are indicated) δ 139.9* (C_{arom}-CH₃), 138.5 (C_{arom}-CH₃), 137.3* (C_{arom}-S), 137.1 (C_{arom}-S), 134.0 (C_{arom}-C₁'), 133.5 (C_{arom}-H), 132.8* (C_{arom}-H), 132.5* (C_{arom}-C₁'), 131.5 (C₂'), 131.4* (C₂'), 130.1* (C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 127.8* (C_{arom}-H), 127.1* (C₁'), 127.0 (C₁'), 21.0* (CH₃-C_{arom}), 21.0 (CH₃-C_{arom}), 18.9 (C₃'), 14.4* (C₃'). IR (ATR): 3337, 3270 (N-H st), 1650 (C=C st), 1316 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 211 (M⁺, 27), 130 (51), 129 (62), 128 (33), 115 (100), 91 (34). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 125-128 °C.



5-Methoxy-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**11g**) and 3-methoxy-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**11g'**). Following the *General Procedure J*, an inseparable mixture of **11g** and **11g'** (636.5 mg, 2.8 mmol, 74%, **11g** (*trans:cis* ratio: 3.0:1)

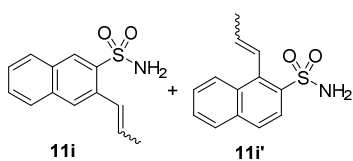
: **11g'** (*trans:cis* ratio: 1.6:1) ratio: 1:2.8) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a white solid, starting from a mixture of sulfonamides **10g** and **10g'** (1.07 g, 3.8 mmol) and TFA (24.4 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (‘ indicates **11g'** resonances, * indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.60 – 7.52^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.60 – 7.52^{'#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.49* (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.44 – 7.38 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.35 – 7.17^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.35 –

7.17'[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.13 – 6.94[#] (m, 2H, C_{arom}-H, C_{1'}-H), 7.13 – 6.94[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.13 – 6.94'[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 6.88 – 6.79* (m, 1H, C_{1'}-H), 6.68' (dq, *J* = 16.1, 1.8 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.54'^{*} (dq, *J* = 11.2, 1.8 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.30' (dq, *J* = 16.0, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.17 – 5.87[#] (m, 1H, C_{2'}-H), 6.17 – 5.87[#] (m, 1H, C_{2'}-H), 6.17 – 5.87'[#] (m, 1H, C_{2'}-H), 5.09* (bs, 2H, NH₂), 5.07[#] (bs, 2H, NH₂), 5.07' (bs, 2H, NH₂), 5.07'[#] (bs, 2H, NH₂), 3.82'[#] (s, 3H, CH₃O), 3.81'[#] (s, 3H, CH₃O), 3.79[#] (s, 3H, CH₃O), 3.78[#] (s, 3H, CH₃O), 1.94' (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.90 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.70* (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.49* (dd, *J* = 6.8, 1.7 Hz, 3H, C_{3'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4[#] (C_{arom}-O), 158.4[#] (C_{arom}-O), 158.1' (C_{arom}-O), 157.4^{*} (C_{arom}-O), 142.0^{*} (C_{arom}-S), 141.3^{*} (C_{arom}-S), 141.2' (C_{arom}-S), 139.3 (C_{arom}-S), 136.0[#] (C_{arom}-C_{1'}), 136.0[#] (C_{2'}), 132.8^{*} (C_{2'}), 132.2^{*} (C_{2'}), 131.0 (C_{2'}), 130.0^{*} (C_{arom}-H), 130.0 (C_{arom}-H), 129.4 (C_{arom}-C_{1'}), 128.4^{*} (C_{arom}-H), 127.5' (C_{arom}-H), 127.0^{*} (C_{1'}), 126.7 (C_{1'}), 125.6' (C_{arom}-C_{1'}), 124.3'^{*} (C_{arom}-C_{1'}), 122.9^{*} (C_{1'}), 122.3' (C_{1'}), 119.7' (C_{arom}-H), 119.3^{*} (C_{arom}-H), 119.3 (C_{arom}-H), 118.4^{*} (C_{arom}-H), 115.6' (C_{arom}-H), 115.3'^{*} (C_{arom}-H), 112.5^{*} (C_{arom}-H), 112.3 (C_{arom}-H), 56.4' (CH₃O), 56.4^{*} (CH₃O), 55.9[#] (CH₃O), 55.9[#] (CH₃O), 19.7' (C_{3'}), 19.0 (C_{3'}), 15.1^{*} (C_{3'}), 14.5^{*} (C_{3'}). IR (ATR): 3378, 3270 (N-H st), 1647 (C=C st), 1328 (SO₂ st as), 1143 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 227 (M⁺, 11), 132 ([M-SO₂NH₂-Me], 37), 131 (63), 115 (58), 103 (100), 77 (71), 51 (42). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 107-110 °C.



2-(Prop-1-en-1-yl)-6-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**11h**). Following the *General Procedure J*, **11h** (1.21 g, 4.5 mmol, 83%, *trans:cis* ratio: 3.0:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from sulfonamide **10h** (1.75 g, 5.4 mmol) and TFA (35.4 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.88 – 7.71[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.88 – 7.71[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.71 – 7.46[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.71 – 7.46[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.22 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, C_{1'}-H), 7.01* (d, *J* = 11.4 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.16[#] (dq, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.09[#] (dq, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.13[#] (s, 2H, NH₂), 5.09[#] (s, 2H, NH₂), 1.99 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.69* (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.7^{*} (C_{arom}-S), 140.6^{*} (C_{arom}-C_{1'}), 138.9 (C_{arom}-S), 138.9 (C_{arom}-C_{1'}), 136.0^{*} (C_{arom}-H), 134.2 (C_{arom}-H), 133.6 (C_{2'}), 131.8^{*} (C_{2'}), 131.4^{*} (C_{arom}-H), 130.3 (C_{arom}-H), 129.2[#] (C_{1'}), 129.2[#] (C_{1'}), 128.4^{*} (q, ²*J*_{C-F} = 32.5 Hz, C_{arom}-CF₃), 128.3 (q, ²*J*_{C-F} = 32.3 Hz, C_{arom}-CF₃), 127.0^{*} (q, ³*J*_{C-F} = 7.1 Hz, C_{arom}-H), 126.8 (q, ³*J*_{C-F} = 7.1 Hz, C_{arom}-H), 123.2 (q, ¹*J*_{C-F} = 274.2 Hz, CF₃), 123.0^{*} (q, ¹*J*_{C-F} = 274.2 Hz, CF₃), 19.0 (C_{3'}), 14.4^{*} (C_{3'}).

IR (ATR): 3404, 3283 (N-H st), 1649 (C=C st), 1296 (SO₂ st as), 1146 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 265 (M⁺, 12), 184 (15), 164 (34), 133 (19), 116 (18), 115 (100). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 113-116 °C.



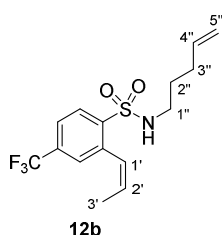
3-(Prop-1-en-1-yl)naphthalene-2-sulfonamide (**11i**) and 1-(prop-1-en-1-yl)naphthalene-2-sulfonamide (**11i'**). Following the *General Procedure J*, an inseparable mixture of **11i** and **11i'** (562.8 mg, 2.3 mmol, 86%, **11i** (*trans:cis* ratio: 1.7:1) : **11i'** (*trans:cis* ratio: 1.5:1) ratio:

1:2.8) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from a mixture of sulfonamides **10i** and **10i'** (800.8 mg, 2.6 mmol) and TFA (17.2 mL). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (' indicates **11i'** resonances, * indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.57* (s, 1H, C_{arom}-H), 8.52 (s, 1H, C_{arom}-H), 8.31 – 8.18' (m, 1H, C_{arom}-H), 8.13 – 7.99# (m, 1H, C_{arom}-H), 8.13 – 7.99*# (m, 1H, C_{arom}-H), 8.13 – 7.99*# (m, 1H, C_{arom}-H), 8.13 – 7.99*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.95 – 7.68# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.95 – 7.68*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.95 – 7.68*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.95 – 7.68*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.68 – 7.43# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.68 – 7.43*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.68 – 7.43*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.31 – 7.21 (m, 1H, C_{1'}-H), 7.17 – 6.98*# (m, 1H, C_{1'}-H), 7.17 – 6.98*# (m, 1H, C_{1'}-H), 6.44 – 6.23# (m, 1H, C_{2'}-H), 6.44 – 6.23*# (m, 1H, C_{2'}-H), 6.13*# (dq, *J* = 11.4 Hz, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.04*# (dq, *J* = 16.3, 6.7 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.02'* (s, 2H, NH₂), 4.96 (s, 2H, NH₂), 4.95* (s, 2H, NH₂), 4.95' (s, 2H, NH₂), 2.12* (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 2.00 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.82* (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.43* (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, C_{3'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (only **11i** resonances are indicated) δ 138.0' (C_{arom}-C), 137.2* (C_{arom}-C), 135.3* (C_{arom}-S), 135.0' (C_{arom}-S), 131.9' (C_{2'}), 131.3' (C_{arom}-C_{1'}), 131.0' (C_{arom}-C), 131.0* (C_{arom}-C_{1'}), 130.8* (C_{arom}-C), 130.7'* (C_{2'}), 129.1' (C_{arom}-H), 128.8* (C_{arom}-H), 128.6' (C_{arom}-H), 128.3* (C_{arom}-H), 127.9' (C_{arom}-H), 127.9* (C_{arom}-H), 127.7' (C_{arom}-H), 127.7* (C_{arom}-H), 127.5' (C_{1'}), 127.3* (C_{1'}), 127.2* (C_{arom}-H), 127.1' (C_{arom}-H), 125.8* (C_{arom}-H), 122.9' (C_{arom}-H), 19.2* (C_{3'}), 15.2' (C_{3'}). IR (ATR): 3383, 3266 (N-H st), 1649 (C=C st), 1320 (SO₂ st as), 1150 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 247 (M⁺, 13), 167 ([M-SO₂NH₂]⁺, 23), 166 (45), 165 (100), 152 (22), 139 (16). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 152-155 °C.

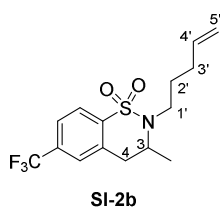
2.1.2.4. Synthesis of dienes **12b-i**

General Procedure K for the synthesis of dienes **12b-i**.

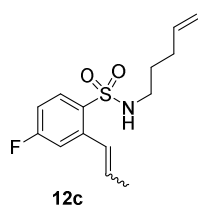
Potassium carbonate (0.83 mmol, 1.1 eq.) and mesylate **2a** (0.75 mmol, 1 eq.) were added, under argon atmosphere, to a solution of the corresponding sulfonamide **11b-i** (0.75 mmol, 1 eq.) in dry DMF (2.3 mL, 0.3 M). After stirring overnight at 70 °C, the reaction was quenched with H₂O and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (10 mL), H₂O (10 mL) and brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding diene **12b-i**.



(Z)-N-(Pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)-4-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**12b**). Following the *General Procedure K*, **12b** (62.5 mg, 0.19 mmol, 25%) was isolated by FC (two steps, first petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2, and then CH₂Cl₂/petroleum ether, 2:1) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **11b** (200.0 mg, 0.75 mmol), mesylate **2a** (123.8 mg, 0.75 mmol) and K₂CO₃ (114.6 mg, 0.83 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.65 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.59 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.96 (d, *J* = 11.5, 2.1 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.11 (dq, *J* = 11.5, 7.1 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.68 (ddt, *J* = 17.7, 9.7, 6.6 Hz, 1H, C_{4''}-H), 5.06 – 4.84 (m, 2H, C_{5''}-H), 4.64 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 2.83 (app q, *J* = 6.8 Hz, 2H, C_{1''}-H), 2.15 – 1.89 (m, 2H, C_{3''}-H), 1.77 (dd, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.51 (app p, *J* = 7.2 Hz, 2H, C_{2''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.4 (C_{arom}-S), 137.1 (C_{4''}), 136.7 (C_{arom}-C_{1'}), 134.1 (q, ²*J*_{C-F} = 32.9 Hz, C_{arom}-CF₃), 131.4 (C_{2'}), 130.1 (C_{arom}-H), 128.5 (q, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz, C_{arom}-H), 126.5 (C_{1'}), 124.2 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C_{arom}-H), 123.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 273.0 Hz, CF₃), 115.8 (C_{5''}), 42.8 (C_{1''}), 30.7 (C_{3''}), 28.9 (C_{2''}), 14.5 (C_{3'}). IR (ATR): 3308 (N-H st), 1642 (C=C st), 1325 (SO₂ st as), 1130 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 207 (36), 165 (26), 164 (27), 116 (36), 115 (100), 84 (C₅H₁₀N⁺, 48), 70 (96), 68 (29), 56 (24), 55 (C₄H₇⁺, 25).

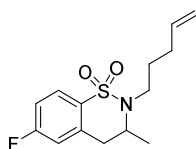


3-Methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-6-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**SI-2b**) (96.4 mg, 0.29 mmol, 39%) was also isolated after FC as a white solid. Data for **SI-2b**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.62 (dd, $J = 8.1$, 1.8 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.51 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.74 (ddt, $J = 16.9$, 10.2, 6.6 Hz, 1H, $\text{C}_{4'\text{-H}}$), 5.10 – 4.76 (m, 2H, $\text{C}_{5'\text{-H}}$), 3.97 (app dp, $J = 10.6$, 6.5 Hz, 1H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$), 3.18 – 3.05 (m, 1H, $\text{C}_{4\text{-H}_a\text{H}_b}$), 3.05 – 2.85 (m, 3H, $\text{C}_{4\text{-H}_a\text{H}_b}$, $\text{C}_{1'\text{-H}}$), 2.10 – 1.99 (m, 2H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$), 1.74 – 1.56 (m, 2H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$), 1.46 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.8 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 137.4 ($\text{C}_{4'}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{arom-C}_4}$), 133.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 32.8$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-CF}_3}$), 126.1 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 124.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 124.4 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.7$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.9$ Hz, CF_3), 115.4 ($\text{C}_{5'}$), 54.3 (C_3), 46.8 ($\text{C}_{1'}$), 32.6 (C_4), 30.8 ($\text{C}_{3'}$), 29.1 ($\text{C}_{2'}$), 21.7 (CH_3). IR (ATR): 1642 (C=C st), 1328 (SO_2 st as), 1127 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 278 ($[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_7]^+$, 100), 254 (20), 207 (25), 158 ($\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_3\text{CH}_2^{2+}$, 26), 115 (20), 68 (46), 56 (48). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 54–57 $^\circ\text{C}$.



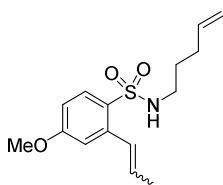
4-Fluoro-N-(pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**12c**). Following the *General Procedure K*, **12c** (15.3 mg, 0.05 mmol, 47%, *trans:cis* ratio: 1:1.5) was isolated by FC (two steps, first petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1, and then petroleum ether/ CH_2Cl_2 , 1:2, 2% EtOAc) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **11c** (25.0 mg, 0.12 mmol), mesylate **2a** (19.1 mg, 0.12 mmol) and K_2CO_3 (17.7 mg, 0.13 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.04* (dd, $J = 8.7$, 5.5 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.97 (dd, $J = 8.8$, 5.7 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.25 – 6.96# (m, 3H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$, $\text{C}_{1'\text{-H}}$), 7.25 – 6.96*# (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.93* (dd, $J = 11.6$, 2.0 Hz, 1H, $\text{C}_{1'\text{-H}}$), 6.24 (dq, $J = 15.6$, 6.7 Hz, 1H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$), 6.06* (dq, $J = 11.6$, 7.1 Hz, 1H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$), 5.78 – 5.57# (m, 1H, $\text{C}_{4''\text{-H}}$), 5.78 – 5.57*# (m, 1H, $\text{C}_{4''\text{-H}}$), 5.02 – 4.82# (m, 2H, $\text{C}_{5''\text{-H}}$), 5.02 – 4.82*# (m, 2H, $\text{C}_{5''\text{-H}}$), 4.49*# (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 4.41# (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 2.90 – 2.73# (m, 2H, $\text{C}_{1''\text{-H}}$), 2.90 – 2.73*# (m, 2H, $\text{C}_{1''\text{-H}}$), 2.08 – 1.92# (m, 2H, $\text{C}_{3''\text{-H}}$), 2.08 – 1.92*# (m, 2H, $\text{C}_{3''\text{-H}}$), 1.96# (dd, $J = 6.7$, 1.8 Hz, 3H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$), 1.78* (dd, $J = 7.1$, 2.0 Hz, 3H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$), 1.50# (app p, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{2''\text{-H}}$), 1.50*# (app p, $J = 7.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{2''\text{-H}}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 165.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 253.4$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-F}}$), 164.5* (d, $^1J_{\text{C-F}} = 254.4$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-F}}$), 140.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.8$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-C}_1}$), 138.7* (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.8$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-C}_1}$), 137.2

(C₄''), 137.2* (C₄''), 133.9# (d, ⁴J_{C-F} = 3.2 Hz, C_{arom}-S), 133.9*# (d, ⁴J_{C-F} = 3.2 Hz, C_{arom}-S), 133.1 (C₂''), 132.4 (d, ³J_{C-F} = 9.5 Hz, C_{arom}-H), 132.3* (d, ³J_{C-F} = 9.4 Hz, C_{arom}-H), 130.8* (C₂''), 126.9 (C₁''), 126.8* (C₁''), 118.6* (d, ²J_{C-F} = 22.6 Hz, C_{arom}-H), 115.8# (C₅''), 115.8*# (C₅''), 115.3 (d, ²J_{C-F} = 23.1 Hz, C_{arom}-H), 114.1* (d, ²J_{C-F} = 21.5 Hz, C_{arom}-H), 113.9 (d, ²J_{C-F} = 21.9 Hz, C_{arom}-H), 42.8* (C₁''), 42.7 (C₁''), 30.8# (C₃''), 30.8*# (C₃''), 28.9* (C₂''), 28.7 (C₂''), 19.0 (C₃''), 14.6* (C₃'). IR (ATR): 3307 (N-H st), 1641 (C=C st), 1325 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 134 (38), 133 (100), 115 (61), 109 (79), 84 (C₅H₁₀N⁺, 54), 70 (99), 68 (40), 55 (C₄H₇⁺, 28).



SI-2c

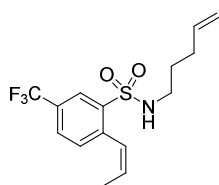
6-Fluoro-3-methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**SI-2c**) (5.6 mg, 0.02 mmol, 17%) was also isolated after FC as a yellowish oil. Data for **SI-2c**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (dd, *J* = 8.6, 5.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.07 (app td, *J* = 8.5, 2.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.94 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.77 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, C₄'-H), 5.10 – 4.88 (m, 2H, C₅'-H), 4.10 – 3.92 (m, 1H, C₃-H), 3.21 – 2.77 (m, 4H, C₄-H, C₁'-H), 2.15 – 1.99 (m, 2H, C₃'-H), 1.76 – 1.59 (m, 2H, C₂'-H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.4 (d, ¹J_{C-F} = 253.1 Hz, C_{arom}-F), 138.7 (d, ³J_{C-F} = 8.8 Hz, C_{arom}-C₄), 137.6 (C₄''), 133.4 (d, ⁴J_{C-F} = 3.3 Hz, C_{arom}-S), 127.1 (d, ³J_{C-F} = 9.3 Hz, C_{arom}-H), 116.0 (d, ²J_{C-F} = 22.4 Hz, C_{arom}-H), 115.4 (C₅''), 114.8 (d, ²J_{C-F} = 22.5 Hz, C_{arom}-H), 54.2 (C₃), 46.4 (C₁''), 32.8 (C₄), 30.9 (C₃''), 29.4 (C₂''), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 1640 (C=C st), 1331 (SO₂ st as), 1169 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 283 (M⁺, 1), 228 ([M-C₄H₇]⁺, 100), 204 (16), 157 (21), 109 (27), 108 (FC₆H₃CH₂⁺, 20), 107 (22), 56 (18).



12d

4-Methoxy-N-(pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**12d**). Following the *General Procedure K*, **12d** (268.2 mg, 0.91 mmol, 52%, *trans:cis* ratio: 1.5:1) was isolated by FC (two steps, first petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3, and then CH₂Cl₂/petroleum ether, 2:1) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **11d** (400.0 mg, 1.76 mmol), mesylate **2a** (289.0 mg, 1.76 mmol) and K₂CO₃ (267.9 mg, 1.94 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.93* (dd, *J* = 8.3, 0.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.16 (dd, *J* = 15.7, 1.9 Hz, 1H, C₁'-H), 6.99 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.91* (dd, *J* = 11.5, 1.9 Hz, 1H, C₁'-H), 6.86 – 6.70# (m, 1H, C_{arom}-H), 6.86 –

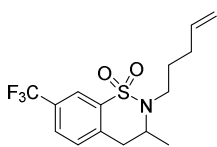
6.70[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 6.17 (dq, *J* = 15.5, 6.7 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.98^{*} (dq, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.76 – 5.52[#] (m, 1H, C_{4''}-H), 5.76 – 5.52[#] (m, 1H, C_{4''}-H), 5.02 – 4.81[#] (m, 2H, C_{5''}-H), 5.02 – 4.81[#] (m, 2H, C_{5''}-H), 4.74 – 4.53[#] (m, 1H, NH), 4.74 – 4.53[#] (m, 1H, NH), 3.84[#] (s, 3H, CH₃O), 3.84[#] (s, 3H, CH₃O), 2.90 – 2.67[#] (m, 2H, C_{1''}-H), 2.90 – 2.67[#] (m, 2H, C_{1''}-H), 2.05 – 1.85[#] (m, 2H, C_{3''}-H), 2.05 – 1.85[#] (m, 2H, C_{3''}-H), 1.92[#] (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.74^{*} (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.60 – 1.38[#] (m, 2H, C_{2''}-H), 1.60 – 1.38[#] (m, 2H, C_{2''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.8 (C_{arom}-O), 162.3^{*} (C_{arom}-O), 139.3^{*} (C_{4''}), 137.5^{*} (C_{arom}-C_{1'}), 137.3 (C_{4''}), 137.3 (C_{arom}-C_{1'}), 131.8 (C_{2'}), 131.7^{*} (C_{2'}), 129.8[#] (C_{arom}-H), 129.8[#] (C_{arom}-H), 129.4^{*} (C_{arom}-S), 128.1 (C_{arom}-S), 127.6 (C_{1'}), 127.5^{*} (C_{1'}), 117.4^{*} (C_{arom}-H), 115.5^{*} (C_{5''}), 115.4 (C_{5''}), 113.9 (C_{arom}-H), 111.5 (C_{arom}-H), 111.3^{*} (C_{arom}-H), 55.6^{*} (CH₃O), 55.6 (CH₃O), 42.7^{*} (C_{1''}), 42.5 (C_{1''}), 30.7[#] (C_{3''}), 30.7[#] (C_{3''}), 28.7^{*} (C_{2''}), 28.5 (C_{2''}), 18.8 (C_{3'}), 14.5^{*} (C_{3'}). IR (ATR): 3301 (N-H st), 1640 (C=C st), 1320 (C-O-C st as), 1299 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim), 1071 (C-O st), 1028 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 295 (M⁺, 2), 240 ([M-C₄H₇]⁺, 29), 211 ([M-C₅H₁₀N]⁺, 30), 169 (62), 162 (93), 131 (72), 115 (96), 103 (100), 91 (76), 55 (C₄H₇⁺, 42).



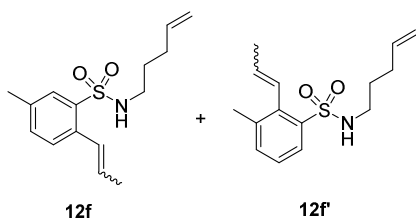
12e

(*Z*)-*N*-(Pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)-5-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**12e**). Following the *General Procedure K*, **12e** (62.8 mg, 0.19 mmol, 8%) was isolated by FC (two steps, first petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2, and then CH₂Cl₂/petroleum ether, gradient from 1:2 to 2:1) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **11e** (600.0 mg, 2.26 mmol), mesylate

2a (371.5 mg, 2.26 mmol) and K₂CO₃ (343.3 mg, 2.49 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.29 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.84 – 7.72 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.05 – 6.89 (m, 1H, C_{1'}-H), 6.12 (dq, *J* = 11.6, 7.1 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.67 (ddt, *J* = 17.6, 9.7, 6.6 Hz, 1H, C_{4''}-H), 5.05 – 4.87 (m, 2H, C_{5''}-H), 4.65 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H, NH), 2.84 (app q, *J* = 6.4 Hz, 1H, C_{1''}-H), 2.10 – 1.92 (m, 2H, C_{3''}-H), 1.77 (dd, *J* = 7.1, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.51 (app p, *J* = 7.2 Hz, 2H, C_{2''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 139.4 (C_{arom}-S), 139.0 (C_{arom}-C_{1'}), 137.1 (C_{4''}), 132.3 (C_{2'}), 131.5 (C_{arom}-H), 129.7 (q, ²*J*_{C-F} = 33.4 Hz, C_{arom}-CF₃), 128.9 (q, ³*J*_{C-F} = 3.6 Hz, C_{arom}-H), 126.6[#] (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C_{arom}-H), 126.5[#] (C_{1'}), 123.4 (q, ¹*J*_{C-F} = 272.4 Hz, CF₃), 115.8 (C_{5''}), 42.8 (C_{1''}), 30.7 (C_{3''}), 28.9 (C_{2''}), 14.6 (C_{3'}). IR (ATR): 3308 (N-H st), 1642 (C=C st), 1324 (SO₂ st as), 1128 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 278 ([M-C₄H₇]⁺, 35), 207 (42), 165 (42), 164 (37), 116 (37), 115 (100), 84 (C₅H₁₀N⁺, 26), 70 (41), 55 (C₄H₇⁺, 16).

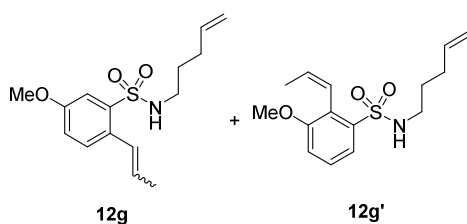
**SI-2e**

3-Methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-7-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**SI-2e**) (467.5 mg, 1.40 mmol, 62%) was also isolated after FC as a yellowish oil. Data for **SI-2e**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.08 – 7.98 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.67 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.40 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.72 (ddt, $J = 16.9, 10.2, 6.6$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{'-H}$), 5.06 – 4.84 (m, 2H, $\text{C}_5\text{'-H}$), 3.98 (app dp, $J = 9.8, 6.6$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{'-H}$), 3.22 – 3.03 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$), 3.02 – 2.74 (m, 3H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b, \text{C}_1\text{'-H}$), 2.12 – 1.95 (m, 2H, $\text{C}_3\text{'-H}$), 1.72 – 1.56 (m, 2H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 1.44 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 139.7 ($\text{C}_{\text{arom-C}_4}$), 138.0 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 137.3 ($\text{C}_4\text{'}$), 129.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.6$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-CF}_3}$), 128.5 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.3 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 272.5$ Hz, CF_3), 121.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.9$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 115.3 ($\text{C}_5\text{'}$), 54.2 (C_3), 46.6 ($\text{C}_1\text{'}$), 32.4 (C_4), 30.6 ($\text{C}_3\text{'}$), 29.2 ($\text{C}_2\text{'}$), 21.6 (CH_3). IR (ATR): 1641 (C=C st), 1325 (SO_2 st as), 1126 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 333 (M^+ , 1), 278 ($[\text{M-C}_4\text{H}_7]^+$, 100), 254 (16), 207 (21), 158 ($\text{F}_3\text{CC}_6\text{H}_3\text{CH}_2^{2+}$, 18), 56 (17).

**12f****12f'**

5-Methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**12f**) and 3-methyl-*N*-(pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**12f'**). Following the *General Procedure K*, an inseparable mixture of **12f** and **12f'** (1.35 g, 4.83 mmol, 67%, **12f** (*trans:cis* ratio: 1.3:1): **12f'** (*trans:cis* ratio: 1:2.3) ratio: 14.8:1) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from a mixture of sulfonamides **11f** and **11f'** (1.52 g, 7.21 mmol), mesylate **2a** (1.19 g, 7.21 mmol) and K_2CO_3 (1.10 g, 7.93 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (\prime indicates **12f'** resonances, $*$ indicates *cis* diastereoisomer resonances, $\#$ denotes overlapped signals) δ 7.81 $\prime\#$ (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.78 $\#$ (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.71 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.62 $*$ (dd, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.41 – 7.32 $\#$ (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.41 – 7.32 $\prime\#$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.31 – 7.08 $\#$ (m, 3H, $\text{C}_{\text{arom-H}}, \text{C}_1\text{'-H}$), 7.31 – 7.08 $\prime\#$ (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.31 – 7.08 $\prime\#$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.93 – 6.84 $*$ (m, 1H, $\text{C}_1\text{'-H}$), 6.72 $\prime\#$ (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{'-H}$), 6.65 $\prime\#$ (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{'-H}$), 6.11 (dq, $J = 15.6, 6.7$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 6.04 – 5.84 $\prime\#$ (m, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 5.93 $\#$ (dq, $J = 11.5, 7.0$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 5.79 – 5.50 $\prime\#$ (m, 1H, $\text{C}_2\text{'-H}$), 5.69 – 5.45 $\prime\#$ (m, 1H, $\text{C}_4\text{'\prime-H}$), 5.69 – 5.45 $\#$ (m, 1H, $\text{C}_4\text{'\prime-H}$), 5.69 – 5.45 $\prime\#$ (m, 1H, $\text{C}_4\text{'\prime-H}$), 4.99 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H, NH), 4.95

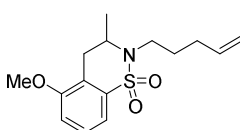
– 4.79[#] (m, 2H, C_{5'}-H), 4.95 – 4.79^{*#} (m, 3H, C_{5''}-H, NH), 4.95 – 4.79[#] (m, 3H, C_{5''}-H, NH), 4.95 – 4.79^{'*#} (m, 3H, C_{5''}-H, NH), 2.86 – 2.63[#] (m, 2H, C_{1'}-H), 2.86 – 2.63^{*#} (m, 2H, C_{1''}-H), 2.86 – 2.63^{'*#} (m, 2H, C_{1''}-H), 2.86 – 2.63^{'*#} (m, 2H, C_{1''}-H), 2.33^{*} (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.30 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.22^{*} (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.20['] (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.07 – 1.81[#] (m, 2H, C_{3''}-H), 2.07 – 1.81^{*#} (m, 2H, C_{3''}-H), 2.07 – 1.81^{'*#} (m, 5H, C_{3'}-H, C_{3''}-H), 2.07 – 1.81^{'*#} (m, 2H, C_{3''}-H), 1.87[#] (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.68^{*} (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.52 – 1.34[#] (m, 2H, C_{2''}-H), 1.52 – 1.34^{*#} (m, 2H, C_{2''}-H), 1.52 – 1.34^{'*#} (m, 5H, C_{3'}-H, C_{2''}-H), 1.52 – 1.34^{'*#} (m, 5H, C_{3'}-H, C_{2''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (only **12f** resonances are indicated) δ 137.2 (C_{4''}), 137.1^{*} (C_{arom}-CH₃), 137.1[#] (C_{arom}-CH₃), 137.1^{'*#} (C_{4''}), 136.7 (C_{arom}-S), 135.7^{*} (C_{arom}-S), 134.2 (C_{arom}-C_{1'}), 133.3 (C_{arom}-H), 132.7^{*} (C_{arom}-H), 132.4^{*} (C_{arom}-C_{1'}), 131.3^{*} (C_{2'}), 130.5 (C_{2'}), 129.5^{*} (C_{arom}-H), 129.3 (C_{arom}-H), 129.3^{*} (C_{arom}-H), 128.1 (C_{arom}-H), 127.1 (C_{1'}), 127.0^{*} (C_{1'}), 115.2^{*} (C_{5''}), 115.2 (C_{5''}), 42.4^{*} (C_{1''}), 42.3 (C_{1''}), 30.4^{*} (C_{3''}), 30.4 (C_{3''}), 28.5^{*} (C_{2''}), 28.4 (C_{2''}), 20.8^{*} (CH₃-C_{arom}), 20.8 (CH₃-C_{arom}), 18.6 (C_{3'}), 14.2^{*} (C_{3'}). IR (ATR): 3302 (N-H st), 1641 (C=C st), 1321 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 279 (M⁺, 1), 224 ([M-C₄H₇]⁺, 15), 153 (25), 130 (38), 129 (51), 128 (36), 116 (47), 115 (100), 91 (48), 70 (25), 55 (C₄H₇⁺, 18).



5-Methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**12g**) and (*Z*)-3-methoxy-*N*-(pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)benzenesulfonamide (**12g'**). Following the *General Procedure K*, **12g** (62.7 mg, 0.21 mmol, 8%, *trans:cis* ratio: 2.3:1) and **12g'**

(306.3 mg, 1.04 mmol, 38%) were isolated by FC (three steps, first petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3, then CH₂Cl₂/petroleum ether, gradient from 1:2 to 2:1, and finally pentane/Et₂O, gradient from 8:2 to 6:4) as yellowish oils, starting from a mixture of sulfonamides **11g** and **11g'** (616.5 mg, 2.71 mmol), mesylate **2a** (445.4 mg, 2.71 mmol) and K₂CO₃ (411.7 mg, 2.98 mmol). Data for **11g**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.56^{*} (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.48 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.26 – 7.21^{*} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.14 – 7.07 (m, 1H, C_{1'}-H), 7.06 – 6.99[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.06 – 6.99^{'*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 6.88^{*} (dq, *J* = 11.4, 1.9 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.08 (dq, *J* = 15.6, 6.7 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.95^{*} (dq, *J* = 11.4, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.79 – 5.59[#] (m, 1H, C_{4''}-H), 5.79 – 5.59^{'*#} (m, 1H, C_{4''}-H), 5.04 – 4.86[#] (m,

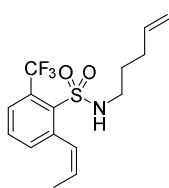
2H, C_{5''}-H), 5.04 – 4.86[#] (m, 2H, C_{5''}-H), 4.69 – 4.52[#] (m, 1H, NH), 4.69 – 4.52[#] (m, 1H, NH), 3.85^{*} (s, 3H, CH₃O), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.89 – 2.73[#] (m, 2H, C_{1''}-H), 2.89 – 2.73[#] (m, 2H, C_{1''}-H), 2.04 – 1.94[#] (m, 2H, C_{3''}-H), 2.04 – 1.94[#] (m, 2H, C_{3''}-H), 1.91 (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3''}-H), 1.73^{*} (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C_{3''}-H), 1.57 – 1.42[#] (m, 2H, C_{2''}-H), 1.57 – 1.42[#] (m, 2H, C_{2''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4^{*} (C_{arom}-O), 158.3 (C_{arom}-O), 138.6^{*} (C_{arom}-S), 137.3 (C_{4''}), 137.2^{*} (C_{4''}), 137.0 (C_{arom}-S), 132.8^{*} (C_{2'}), 130.2 (C_{2'}), 129.9 (C_{arom}-H), 129.6 (C_{arom}-C_{1'}), 129.3^{*} (C_{arom}-H), 127.5^{*} (C_{arom}-C_{1'}), 127.1^{*} (C_{1'}), 127.0 (C_{1'}), 119.1 (C_{arom}-H), 118.2^{*} (C_{arom}-H), 115.6[#] (C_{5''}), 115.6[#] (C_{5''}), 114.3^{*} (C_{arom}-H), 114.0 (C_{arom}-H), 55.8[#] (CH₃O), 55.8[#] (CH₃O), 42.8^{*} (C_{1''}), 42.7 (C_{1''}), 30.7[#] (C_{3''}), 30.7[#] (C_{3''}), 28.8^{*} (C_{2''}), 28.6 (C_{2''}), 18.9 (C_{3'}), 14.5^{*} (C_{3'}). IR (ATR): 3304 (N-H st), 1641 (C=C st), 1324 (C-O-C st as), 1283 (SO₂ st as), 1156 (SO₂ st sim), 1083 (C-O st), 1037 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 295 (M⁺, 8), 147 ([M-C₅H₁₀NO₂S]⁺, 46), 146 (99), 131 (90), 115 (64), 103 (100), 91 (68), 77 (62), 70 (48), 55 (C₄H₇⁺, 34). Data for **11g'**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 7.65 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.38 (app t, *J* = 8.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.13 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.61 (dq, *J* = 11.3, 1.8 Hz, 1H, C_{1''}-H), 6.08 (dq, *J* = 11.3, 6.8 Hz, 1H, C_{2''}-H), 5.70 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, C_{4''}-H), 5.06 – 4.84 (m, 2H, C_{5''}-H), 4.60 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 3.85 (s, 3H, CH₃O), 2.85 – 2.69 (m, 2H, C_{1''}-H), 2.03 (dtd, *J* = 7.8, 6.8, 1.4 Hz, 2H, C_{3''}-H), 1.63 – 1.43[#] (m, 2H, C_{2''}-H), 1.53[#] (dd, *J* = 6.8, 1.8 Hz, 3H, C_{3''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (C_{arom}-O), 139.2 (C_{arom}-S), 137.3 (C_{4''}), 131.9 (C_{2'}), 128.3 (C_{arom}-H), 124.3 (C_{arom}-C_{1'}), 122.6 (C_{1'}), 121.4 (C_{arom}-H), 115.6 (C_{5''}), 115.3 (C_{arom}-H), 56.3 (CH₃O), 42.9 (C_{1''}), 30.8 (C_{3''}), 29.0 (C_{2''}), 15.3 (C_{3'}). IR (ATR): 3308 (N-H st), 1641 (C=C st), 1323 (C-O-C st as), 1264 (SO₂ st as), 1166 (SO₂ st sim), 1079 (C-O st), 1044 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 295 (M⁺, 2), 146 (58), 131 (100), 115 (82), 103 (86), 91 (77), 84 (38), 78 (34), 77 (60), 70 (47), 55 (C₄H₇⁺, 34).



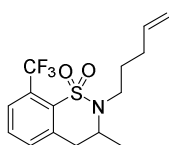
SI-2g'

5-Methoxy-3-methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**SI-2g'**) (191.4 mg, 0.65 mmol, 24%) was also isolated after FC as a yellowish oil. Data for **SI-2g'**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 7.40 (dd, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.30 (app t, *J* = 8.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.96 (dd, *J* = 8.2, 1.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.76 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.6 Hz, 1H, C_{4''}-H), 5.09 – 4.80 (m, 2H, C_{5''}-H), 4.32 – 4.14 (m, 1H, C_{3''}-H), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 2.96[#] (dd, *J* = 8.1, 6.9 Hz, 2H, C_{1''}-H), 2.89[#] (dd, *J* = 18.1, 4.8 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.56 (dd, *J* = 18.1, 11.7 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.06 (dtd, *J*

= 7.8, 6.4, 1.3 Hz, 2H, C_{3'}-H), 1.82 – 1.53 (m, 2H, C_{2'}-H), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (C_{arom}-O), 137.7 (C_{4'}), 137.0 (C_{arom}-S), 127.8 (C_{arom}-H), 124.3 (C_{arom}-C₄), 116.4 (C_{arom}-H), 115.1 (C_{5'}), 112.9 (C_{arom}-H), 55.8 (CH₃O), 52.9 (C₃), 44.2 (C_{1'}), 30.8 (C_{3'}), 30.1 (C₂), 25.7 (C₄), 20.8 (CH₃-C₃). IR (ATR): 1640 (C=C st), 1329 (SO₂ st as), 1169 (SO₂ st sim), 1083 (C-O st), 1048 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 295 (M⁺, 1), 240 ([M-C₄H₇]⁺, 100), 216 (19), 91 (22), 90 (20), 77 (20), 55 (C₄H₇⁺, 11).

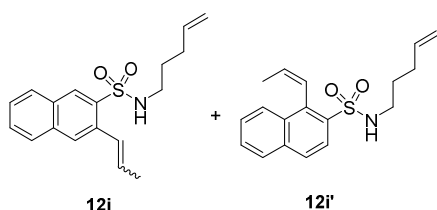
**12h**

(*Z*)-*N*-(Pent-4-en-1-yl)-2-(prop-1-en-1-yl)-6-(trifluoromethyl)benzenesulfonamide (**12h**). Following the *General Procedure K*, **12h** (39.9 mg, 0.12 mmol, 5%) was isolated by FC (two steps, first petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3, and then CH₂Cl₂/petroleum ether, gradient from 1:2 to 2:1) as a yellowish oil, starting from sulfonamide **11h** (600.0 mg, 2.26 mmol), mesylate **2a** (371.5 mg, 2.26 mmol) and K₂CO₃ (343.3 mg, 2.49 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.84 (dd, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.61 (app t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.50 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.03 (dq, *J* = 11.5, 2.0 Hz, 1H, C_{1'}-H), 6.05 (dq, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.70 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.6 Hz, 1H, C_{4''}-H), 5.06 – 4.88 (m, 3H, C_{5''}-H, NH), 2.87 (app q, *J* = 6.6 Hz, 2H, C_{1''}-H), 2.12 – 1.93 (m, 2H, C_{3''}-H), 1.71 (dd, *J* = 7.0, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.53 (app p, *J* = 7.3 Hz, 2H, C_{2''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.8 (C_{arom}-S), 138.7 (C_{arom}-C_{1'}), 137.2 (C_{4''}), 136.0 (C_{arom}-H), 131.4 (C_{2'}), 130.1 (q, ²*J*_{C-F} = 32.4 Hz, C_{arom}-CF₃), 129.7 (C_{arom}-H), 129.6 (C_{1'}), 127.3 (q, ³*J*_{C-F} = 7.3 Hz, C_{arom}-H), 123.1 (q, ¹*J*_{C-F} = 274.4 Hz, CF₃), 115.7 (C_{5''}), 42.7 (C_{1''}), 30.8 (C_{3''}), 29.0 (C_{2''}), 14.6 (C_{3'}). IR (ATR): 3331 (N-H st), 1641 (C=C st), 1300 (SO₂ st as), 1162 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 165 (30), 164 (35), 116 (33), 115 (100), 84 (C₅H₁₀N⁺, 46), 70 (36), 68 (28), 55 (C₄H₇⁺, 24).

**SI-2h**

3-Methyl-2-(pent-4-en-1-yl)-8-(trifluoromethyl)-3,4-dihydro-2H-benzo[e][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**SI-2h**) (510.7 mg, 1.53 mmol, 68%) was also isolated after FC as a yellowish oil. Data for **SI-2h**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.54 (app t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.46 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.73 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, C_{4'}-H), 5.06 – 4.84 (m, 2H, C_{5'}-H), 4.16 – 3.85 (m, 1H, C₃-H), 3.29 – 2.78 (m, 4H, C₄-H, C_{1'}-H), 2.02 (app tdt, *J* = 8.0, 6.6, 1.4 Hz, 2H, C_{3'}-H), 1.77 – 1.50 (m, 2H, C_{2'}-H), 1.45 (d, *J* = 6.6 Hz,

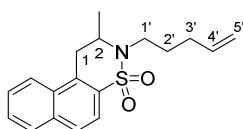
3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 138.3 (C_{arom}-S), 137.5 (C_{4'}), 137.2 (C_{arom}-C₄), 133.6 (C_{arom}-H), 131.3 (C_{arom}-H), 127.3 (q, ²J_{C-F} = 33.6 Hz, C_{arom}-CF₃), 126.3 (q, ³J_{C-F} = 6.1 Hz, C_{arom}-H), 122.8 (q, ¹J_{C-F} = 274.3 Hz, CF₃), 115.3 (C_{5'}), 53.1 (C₃), 47.2 (C_{1'}), 33.4 (C₄), 30.8 (C_{3'}), 29.0 (C_{2'}), 21.8 (CH₃). IR (ATR): 1641 (C=C st), 1314 (SO₂ st as), 1135 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 278 ([M-C₄H₇]⁺, 100), 254 (16), 200 (14), 158 (F₃CC₆H₃CH₂²⁺, 13), 56 (17), 55 (C₄H₇⁺, 10).



N-(Pent-4-en-1-yl)-3-(prop-1-en-1-yl)naphthalene-2-sulfonamide (**12i**) and (*Z*)-*N*-(pent-4-en-1-yl)-1-(prop-1-en-1-yl)naphthalene-2-sulfonamide (**12i'**). Following the *General Procedure K*, **12i** (59.6 mg, 0.19 mmol, 12%, *trans:cis* ratio: 1.2:1) and **12i'** (83.4 mg, 0.26

mmol, 16%) were isolated by FC (three steps, first petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3, then CH₂Cl₂/petroleum ether, 2:1, and finally pentane/Et₂O, gradient from 19:1 to 7:3) as yellowish oils, starting from a mixture of sulfonamides **11i** and **11i'** (400.0 mg, 1.62 mmol), mesylate **2a** (265.6 mg, 1.62 mmol) and K₂CO₃ (245.7 mg, 1.78 mmol). Even not being pure, the corresponding ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and MS signals of **12i** could be assigned. Data for **12i**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.59* (s, 1H, C_{arom}-H), 8.52 (s, 1H, C_{arom}-H), 7.99 – 7.81# (m, 3H, C_{arom}-H), 7.99 – 7.81# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.74* (s, 1H, C_{arom}-H), 7.69 – 7.49# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.69 – 7.49# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.34 – 7.20 (m, 1H, C_{1'}-H), 7.16 – 7.05* (m, 1H, C_{1'}-H), 6.27 (dq, *J* = 15.5, 6.6 Hz, 1H, C_{2'}-H), 6.09* (dq, *J* = 11.5, 7.0 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.75 – 5.57# (m, 1H, C_{4''}-H), 5.75 – 5.57# (m, 1H, C_{4''}-H), 5.02 – 4.87# (m, 2H, C_{5''}-H), 5.02 – 4.87# (m, 2H, C_{5''}-H), 4.62*# (t, *J* = 6.5 Hz, 1H, NH), 4.56# (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 2.89 – 2.76# (m, 2H, C_{1''}-H), 2.89 – 2.76# (m, 2H, C_{1''}-H), 2.07 – 1.91# (m, 2H, C_{3''}-H), 2.07 – 1.91# (m, 2H, C_{3''}-H), 1.99# (dd, *J* = 6.7, 1.8 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.83* (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 3H, C_{3'}-H), 1.58 – 1.46# (m, 2H, C_{2''}-H), 1.58 – 1.46# (m, 2H, C_{2''}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3 (C_{4''}), 137.2* (C_{4''}), 135.4* (C_{arom}-C), 135.3 (C_{arom}-C), 134.3* (C_{arom}-S), 133.3 (C_{arom}-S), 131.6 (C_{2'}), 131.2* (C_{2'}), 130.9* (C_{arom}-H), 130.8 (C_{arom}-H), 130.8* (C_{arom}-H), 129.9* (C_{arom}-H), 129.2* (C_{arom}-H), 129.2 (C_{arom}-H), 129.1 (C_{arom}-H), 128.3* (C_{arom}-H), 128.1 (C_{arom}-H), 128.0 (C_{arom}-H), 127.9* (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 127.4* (C_{1'}), 127.2 (C_{1'}), 126.1* (C_{arom}-C), 124.8* (C_{arom}-C_{1'}), 124.0 (C_{arom}-C), 120.8 (C_{arom}-C_{1'}), 115.7 (C_{5''}), 115.3* (C_{5''}), 42.9* (C_{1''}), 42.8 (C_{1''}), 30.8 (C_{3''}), 30.5* (C_{3''}), 28.9* (C_{2''}), 28.7 (C_{2''}),

19.0 (C_{3'}), 14.5* (C_{3'}). IR (ATR): 3306 (N-H st), 1641 (C=C st), 1321 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 315 (M⁺, 1), 167 ([M-C₅H₁₀NO₂S]⁺, 25), 166 (60), 165 (100), 152 (41), 84 (C₅H₁₀N⁺, 25), 70 (39). Data for **12i'**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 8.10[#] (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 8.11 – 8.04[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.95 – 7.86 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.68 – 7.52 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.06 – 6.98 (m, 1H, C_{1'}-H), 6.30 (dq, *J* = 11.4, 6.9 Hz, 1H, C_{2'}-H), 5.70 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.6 Hz, 1H, C_{4''}-H), 5.09 – 4.89 (m, 2H, C_{5''}-H), 4.75 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 2.98 (app dq, *J* = 12.2, 7.5 Hz, 1H, C_{1''}-H_aH_b), 2.70 (app tt, *J* = 12.5, 5.8 Hz, 1H, C_{1''}-H_aH_b), 2.10 – 1.99 (m, 2H, C_{3''}-H), 1.62 – 1.48 (m, 2H, C_{2''}-H), 1.43 (dd, *J* = 6.9, 1.7 Hz, 3H, C_{3'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.3 (C_{4''}), 135.5 (C_{arom}-C), 135.4 (C_{arom}-S), 135.1 (C_{arom}-C_{1'}), 131.6 (C_{2'}), 131.4 (C_{arom}-C), 128.6 (C_{arom}-H), 128.4 (C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 127.5 (C_{arom}-H), 127.2 (C_{1'}), 126.1 (C_{arom}-H), 124.8 (C_{arom}-H), 115.7 (C_{5''}), 43.0 (C_{1''}), 30.8 (C_{3''}), 29.1 (C_{2''}), 15.4 (C_{3'}). IR (ATR): 3303 (N-H st), 1640 (C=C st), 1322 (SO₂ st as), 1169 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 315 (M⁺, 5), 167 ([M-C₅H₁₀NO₂S]⁺, 22), 166 (47), 165 (100), 152 (40), 55 (C₄H₇⁺, 8).



SI-2i'

2-Methyl-3-(pent-4-en-1-yl)-2,3-dihydro-1H-naphtho[1,2-e][1,2]thiazine 4,4-dioxide (**SI-2i'**) (158.4 mg, 0.50 mmol, 31%) was also isolated after FC as a white solid. Data for **SI-2i'**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.13 – 7.97 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.95 – 7.82 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.69 – 7.58 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.79 (ddt, *J* = 16.9, 10.2, 6.5 Hz, 1H, C_{4'}-H), 5.12 – 4.88 (m, 2H, C_{5'}-H), 4.56 (dq, *J* = 11.5, 6.8, 4.8 Hz, 1H, C_{2'}-H), 3.44 – 2.78 (m, 4H, C₁-H, C_{1'}-H), 2.23 – 2.04 (m, 2H, C_{3'}-H), 1.94 – 1.65 (m, 2H, C_{2'}-H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 137.8 (C_{4'}), 134.5 (C_{arom}-S), 133.3 (C_{arom}-C), 132.4 (C_{arom}-C), 130.9 (C_{arom}-C₁), 129.2 (C_{arom}-H), 128.2 (C_{arom}-H), 128.1 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 124.0 (C_{arom}-H), 120.7 (C_{arom}-H), 115.3 (C_{5'}), 52.5 (C₂), 43.7 (C_{1'}), 30.9 (C_{3'}), 30.4 (C₁), 28.6 (C_{2'}), 20.6 (CH₃). IR (ATR): 1640 (C=C st), 1323 (SO₂ st as), 1146 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 315 (M⁺, 1), 260 ([M-C₄H₇]⁺, 97), 167 (53), 165 (49), 140 (C₁₀H₆CH₂²⁺, 100), 139 (98), 56 (66), 55 (C₄H₇⁺, 30).

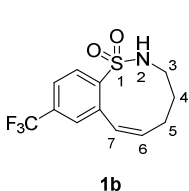
2.1.2.5. Synthesis of substrates 1b-i

General Procedure L for the synthesis of compounds **1b-i**.

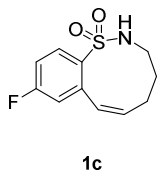
A solution of Grubbs second generation catalyst (0.03 mmol, 0.2 eq.) in dry toluene (11.1

mL, 0.0024 M) was added dropwise over 6 h to another solution of the corresponding diene **12b-i** (0.13 mmol, 1 eq.) in dry toluene (121.7 mL, 0.0011 M), heated to 60 °C and under inert atmosphere. Ar was bubbled through the reaction mixture during the course of the reaction. After stirring for 6 h at 60 °C and warming to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding cyclic sulfonamide **1b-i**.

Dienes **12f'**, **12g'** and **12i'** did not provide the corresponding cyclic product after their treatment with Grubbs catalyst in the abovementioned experimental conditions.

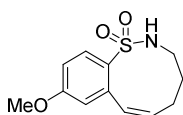


(Z)-9-(Trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1b**). Following the *General Procedure L*, **1b** (36.2 mg, 0.12 mmol, 94%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a brownish solid, starting from diene **12b** (44.0 mg, 0.13 mmol) and Grubbs second generation catalyst (22.4 mg, 0.03 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.75 – 7.57 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.45 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.76 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, C₇-H), 5.83 (dt, *J* = 11.0, 5.1 Hz, 1H, C₆-H), 4.34 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, NH), 3.83 – 3.60 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.38 – 3.17 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.15 – 1.98 (m, 1H, C₅-H_aH_b), 1.98 – 1.75 (m, 1H, C₅-H_aH_b), 1.70 – 1.51 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (C_{arom}-S), 138.1 (C_{arom}-C₇), 133.8 (q, ²*J*_{C-F} = 32.7 Hz, C_{arom}-CF₃), 133.0 (C_{arom}-H), 129.3 (C₆), 129.2 (C₇), 127.8 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 124.3 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 123.4 (d, ¹*J*_{C-F} = 272.6 Hz, CF₃), 41.7 (C₃), 27.1 (C₄), 25.8 (C₅). IR (ATR): 3300 (N-H st), 1326 (SO₂ st as), 1159 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 291 (M⁺, 100), 226 (80), 198 ([M-CH₂NHSO₂]²⁺, 77), 177 (51), 159 (76), 129 (65), 128 (75). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₃NO₂SF₃]⁺: 292.0619 ([M+H]⁺); found: 292.0625. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 138-141 °C.

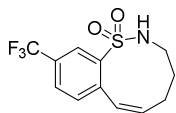


(Z)-9-Fluoro-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1c**). Following the *General Procedure L*, **1c** (17.1 mg, 0.07 mmol, 85%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a brownish solid, starting from diene **12c** (23.6 mg, 0.08 mmol) and Grubbs second generation catalyst (14.1 mg, 0.02 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (dd, *J* = 8.9, 5.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.04 (td, *J* = 8.4, 2.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.88 (dd, *J* = 9.1,

2.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.71 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, C₇-H), 5.79 (dt, $J = 11.0, 5.5$ Hz, 1H, C₆-H), 4.42 – 4.12 (m, 1H, NH), 3.89 – 3.50 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.31 – 3.13 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.18 – 1.75 (m, 2H, C₅-H), 1.75 – 1.50 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 164.3 (d, $^1J_{C-F} = 254.8$ Hz, C_{arom}-F), 140.2 (d, $^3J_{C-F} = 8.9$ Hz, C_{arom}-C₇), 137.3 (d, $^4J_{C-F} = 3.2$ Hz, C_{arom}-S), 132.6 (C₆), 131.5 (d, $^3J_{C-F} = 9.4$ Hz, C_{arom}-H), 129.2 (C₇), 117.7 (d, $^2J_{C-F} = 22.0$ Hz, C_{arom}-H), 114.2 (d, $^2J_{C-F} = 21.8$ Hz, C_{arom}-H), 41.9 (C₃), 27.2 (C₄), 25.9 (C₅). IR (ATR): 3302 (N-H st), 1320 (SO₂ st as), 1222 (C-F st), 1155 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 241 (M⁺, 85), 176 (68), 148 (83), 147 (C₆H₈NHSO₂²⁺, 53), 146 (65), 133 (100), 109 (63), 107 (40). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₁H₁₂NO₂SFNa]⁺: 264.0470 ([M+H]⁺); found: 264.0474. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 123-126 °C.

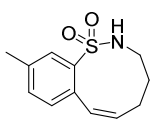
**1d**

(Z)-9-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1d**). Following the *General Procedure L*, **1d** (97.5 mg, 0.38 mmol, 76%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a brownish sticky solid, starting from diene **12d** (150.0 mg, 0.51 mmol) and Grubbs second generation catalyst (86.2 mg, 0.10 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.85 – 6.72 (m, 1H, C_{arom}-H), 6.67 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, C₇-H), 6.62 (dd, $J = 2.7, 0.9$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.74 (dt, $J = 11.0, 5.8$ Hz, 1H, C₆-H), 4.57 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H, NH), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.68 – 3.53 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.24 – 3.03 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.09 – 1.80 (m, 2H, C₅-H), 1.67 – 1.45 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.9 (C_{arom}-O), 139.0 (C_{arom}-C₇), 133.1 (C_{arom}-S), 132.2 (C_{arom}-H), 130.9 (C₆), 129.7 (C₇), 115.8 (C_{arom}-H), 111.9 (C_{arom}-H), 55.6 (CH₃O), 41.9 (C₃), 26.9 (C₄), 25.8 (C₅). IR (ATR): 3303 (N-H st), 1314 (C-O-C st as), 1284 (SO₂ st as), 1151 (SO₂ st sim), 1086 (C-O st), 1026 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 253 (M⁺, 100), 188 (82), 160 ([M-CH₂NHSO₂]²⁺, 68), 121 (C₃H₆NHSO₂²⁺, 57), 117 (48), 115 (98), 91 (47), 77 (49). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₅NO₃SNa]⁺: 276.0670 ([M+H]⁺); found: 276.0671.

**1e**

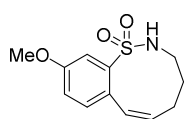
(Z)-10-(Trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1e**). Following the *General Procedure L*, **1e** (32.3 mg, 0.11 mmol, 68%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a brownish solid, starting from diene **12e** (54.5 mg, 0.16 mmol) and Grubbs second generation catalyst (27.8 mg, 0.03 mmol). ¹H NMR

(300 MHz, CDCl₃) δ 8.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.73 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.75 (d, J = 11.1 Hz, 1H, C₇-H), 5.82 (dt, J = 11.1, 5.0 Hz, 1H, C₆-H), 4.52 – 4.30 (m, 1H, NH), 3.87 – 3.58 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.44 – 3.19 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.14 – 1.96 (m, 1H, C₅-H_aH_b), 1.96 – 1.69 (m, 1H, C₅-H_aH_b), 1.73 – 1.54 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2, 141.0, 132.7, 131.6, 129.9 (d, ²J_{C-F} = 33.5 Hz), 129.2, 128.5 (q, ³J_{C-F} = 3.6 Hz), 125.9 (q, ³J_{C-F} = 3.8 Hz), 123.5 (d, ¹J_{C-F} = 272.6 Hz), 41.7, 27.1, 25.8. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2 (C_{arom}-S), 141.0 (C_{arom}-C₇), 132.7 (C_{arom}-H), 131.6 (C₆), 129.9 (q, ²J_{C-F} = 33.5 Hz, C_{arom}-CF₃), 129.2 (C₇), 128.5 (q, ³J_{C-F} = 3.6 Hz, C_{arom}-H), 125.9 (q, ³J_{C-F} = 3.8 Hz, C_{arom}-H), 123.5 (q, ¹J_{C-F} = 272.6 Hz, CF₃), 41.7 (C₃), 27.1 (C₄), 25.8 (C₅). IR (ATR): 3300 (N-H st), 1323 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 291 (M⁺, 100), 226 (78), 198 ([M-CH₂NHSO₂]²⁺, 68), 177 (47), 159 (59), 129 (62), 128 (73). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₃NO₂SF₃]⁺: 292.0619 ([M+H]⁺); found: 292.0621. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 156-159 °C.

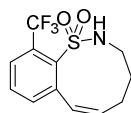
**1f**

(Z)-10-Methyl-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1f**).

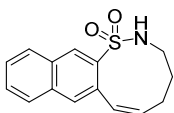
Following the *General Procedure L*, **1f** (107.1 mg, 0.45 mmol, 42%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a brownish sticky solid, starting from diene **12f** (300.0 mg, 1.07 mmol) and Grubbs second generation catalyst (182.3 mg, 0.21 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.29 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.05 (d, J = 7.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.74 (d, J = 10.9 Hz, 1H, C₇-H), 5.77 (dt, J = 10.9, 7.0 Hz, 1H, C₆-H), 4.26 (bs, 1H, NH), 3.76 – 3.57 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.30 – 3.08 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.08 – 1.80 (m, 2H, C₅-H), 1.68 – 1.47 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.6 (C_{arom}-CH₃), 137.4 (C_{arom}-S), 134.0 (C_{arom}-C₇), 132.7 (C_{arom}-H), 132.2 (C_{arom}-H), 130.6 (C₆), 130.2 (C₇), 129.2 (C_{arom}-H), 42.0 (C₃), 27.2 (C₄), 25.9 (C₅), 21.2 (CH₃). IR (ATR): 3304 (N-H st), 1307 (SO₂ st as), 1145 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 237 (M⁺, 34), 172 (48), 144 ([M-CH₂NHSO₂]²⁺, 76), 129 (42), 128 (68), 115 (53), 105 (100), 70 (40). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₅NO₂SNa]⁺: 260.0721 ([M+Na]⁺); found: 260.0722. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 221-224 °C.

**1g**

(Z)-10-Methoxy-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1g**). Following the *General Procedure L*, **1g** (27.4 mg, 0.11 mmol, 62%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a brownish sticky solid, starting from diene **12g** (51.4 mg, 0.17 mmol) and Grubbs second generation catalyst (29.5 mg, 0.03 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.60 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.02 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.71 (dd, *J* = 10.8, 1.1 Hz, 1H, C₇-H), 5.90 – 5.67 (m, 1H, C₆-H), 4.25 (t, *J* = 6.1 Hz, 1H, NH), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 3.77 – 3.56 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.32 – 3.09 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.12 – 1.84 (m, 2H, C₅-H), 1.65 – 1.50 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C_{arom}-O), 141.7 (C_{arom}-S), 132.6 (C_{arom}-H), 131.8 (C₆), 130.0 (C₇), 129.0 (C_{arom}-C₇), 118.5 (C_{arom}-H), 113.4 (C_{arom}-H), 55.8 (CH₃O), 42.1 (C₃), 27.1 (C₄), 25.8 (C₅). IR (ATR): 3303 (N-H st), 1318 (C-O-C st as), 1293 (SO₂ st as), 1152 (SO₂ st sim), 1096 (C-O st), 1037 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 253 (M⁺, 24), 174 (39), 161 (20), 160 ([M-CH₂NHSO₂]²⁺, 100), 121 (C₃H₆NHSO₂²⁺, 40), 117 (21), 115 (39), 91 (20), 77 (24). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₅NO₃SNa]⁺: 276.0670 ([M+Na]⁺); found: 276.0673. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 156-159 °C.

**1h**

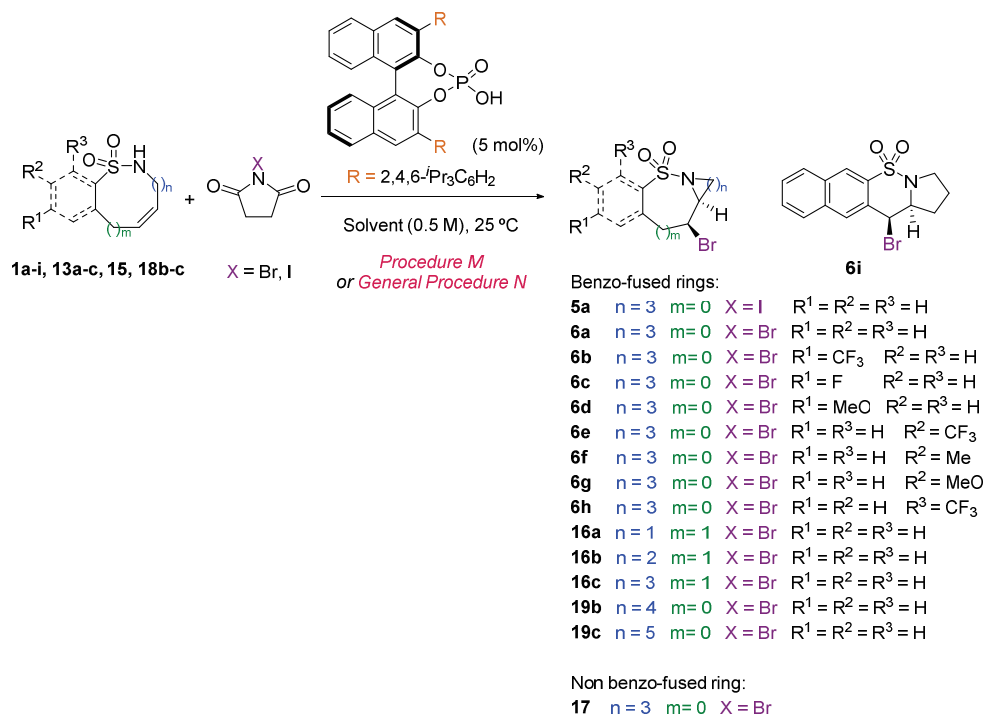
(Z)-11-(Trifluoromethyl)-2,3,4,5-tetrahydrobenzo[*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1h**). Following the *General Procedure L*, **1h** (13.7 mg, 0.05 mmol, 61%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a brownish solid, starting from diene **12h** (25.8 mg, 0.08 mmol) and Grubbs second generation catalyst (13.1 mg, 0.01 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.91 (dd, *J* = 11.1, 1.5 Hz, 1H, C₇-H), 5.71 (ddd, *J* = 11.9, 11.1, 4.4 Hz, 1H, C₆-H), 4.58 – 4.44 (m, 1H, NH), 3.94 – 3.71 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.35 – 3.22 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.03 – 1.91 (m, 1H, C₅-H_aH_b), 1.89 – 1.71 (m, 1H, C₅-H_aH_b), 1.69 – 1.58 (m, 2H, C₄-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (C_{arom}-S), 140.5 (C_{arom}-C₇), 134.3 (C_{arom}-H), 131.7 (C_{arom}-H), 131.0 (C₆), 130.8 (C₇), 129.3 (q, ²*J*_{C-F} = 32.4 Hz, C_{arom}-CF₃), 127.1 (q, ³*J*_{C-F} = 6.6 Hz, C_{arom}-H), 123.6 (d, ¹*J*_{C-F} = 273.7 Hz, CF₃), 41.8 (C₃), 27.7 (C₄), 25.4 (C₅). IR (ATR): 3325 (N-H st), 1302 (SO₂ st as), 1165 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 291 (M⁺, 92), 226 (72), 198 ([M-CH₂NHSO₂]²⁺, 85), 177 (57), 159 (90), 128 (100). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₂NO₂SF₃Na]⁺: 314.0439 ([M+Na]⁺); found: 314.0442. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 162-165 °C.

**1i**

(Z)-2,3,4,5-Tetrahydronaphtho[2,3-*h*][1,2]thiazonine 1,1-dioxide (**1i**).

Following the *General Procedure L*, **1i** (20.0 mg, 0.07 mmol, 77%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a brownish solid, starting from diene **12i** (30.0 mg, 0.09 mmol) and Grubbs second generation catalyst (16.1 mg, 0.02 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (# denotes overlapped signals) δ 8.65 (s, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.82 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.62# (s, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.67 – 7.48# (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.93 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H, $\text{C}_7\text{-H}$), 5.88 (td, $J = 10.9, 5.9$ Hz, 1H, $\text{C}_6\text{-H}$), 4.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, NH), 3.90 – 3.59 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 3.32 – 3.11 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.16 – 1.87 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-H}$), 1.78 – 1.49 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.6 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 134.5 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 132.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 131.3 ($\text{C}_{\text{arom-C}_7}$), 130.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.1 (C_6), 129.8 (C_7), 129.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 42.2 (C_3), 27.2 (C_4), 25.9 (C_5). IR (ATR): 3302 (N-H st), 1318 (SO_2 st as), 1149 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 273 (M^+ , 72), 208 (97), 180 ($[\text{M}-\text{CH}_2\text{NHSO}_2]^{2+}$, 100), 178 (66), 165 (67), 152 ($[\text{M}-\text{C}_3\text{H}_6\text{NHSO}_2]^{2+}$, 54), 141 (85). HRMS (UPLC MS ESI $^+$): Calculated for $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{SNa}]^+$: 296.0721 ($[\text{M}+\text{Na}]^+$); found: 296.0722. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 180-183 $^\circ\text{C}$.

2.2. Brønsted acid catalyzed aminohalogenation of alkenes

Scheme 7.8. General Procedure M for the synthesis of compounds **5a**, **6a-l**, **16a-c**, **17** and **19b-c**.

Procedure M for the synthesis of iodinated compound **5a** is described below.

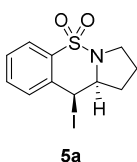
General Procedure N for the synthesis of compounds **6a-l**, **16a-c**, **17** and **19b-c**.

A reaction vial was equipped with a magnetic stirring bar, and charged with the corresponding substrate (**1a-l**, **13a-c**, **15**, **18b-c**) (0.072 mmol, 1 eq.) and succinimide¹⁴ (0.0036 mmol, 5 mol%). To the mixture, under argon atmosphere, a solution of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (0.05 M in dry mesitylene, 0.0036 mmol, 5 mol%) was added, followed by dry mesitylene (in order to achieve 0.5 M concentration of **1a-l**, **13a-c**, **15**, **18b-c**). After thermostatizing the mixture at 25 °C, *N*-bromosuccinimide (0.072 mmol, 1 eq.) was added. When the reaction was judged complete or stopped (monitored by TLC or aliquot removal

¹⁴ Except for substrate **1f**.

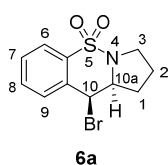
and subsequent ^1H NMR analysis), a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (1 mL) was added and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by column chromatography on silica gel gave the corresponding product **6a-l**, **16a-c**, **17** and **19b-c**.

Racemic standards for HPLC analysis of enantiomers were obtained by performing the reaction with diphenylphosphoric acid as catalyst.

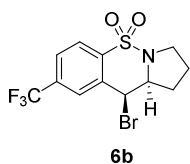


5a

(10*S*,10*aS*)-10-Iodo-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**5a**). Compound **5a** was prepared following *Procedure M*: a reaction vial was equipped with a magnetic stirring bar, and charged with **1a** (16.1 mg, 0.072 mmol) and (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol). To the mixture, under argon atmosphere and at 25 °C, *m*-xylene (144 μL) was added, followed by *N*-iodosuccinimide (17.1 mg, 0.072 mmol). After stirring for 45 min, a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (1 mL) was added and the mixture extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by column chromatography (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 7:3) on silica gel gave **5a** (21.3 mg, 0.061 mmol, 85%, ee: 31%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.91 – 7.80 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.56 – 7.38 (m, 3H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.73 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{10\text{-H}}$), 3.65 (dt, $J = 9.5, 6.9$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 3.58 – 3.47 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 3.15 (ddd, $J = 7.8, 6.4, 2.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{10a\text{-H}}$), 2.42 – 2.22 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.21 – 2.08 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.05 – 1.83 (m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}_a\text{H}_b, \text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 137.8 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 136.1 ($\text{C}_{\text{arom-C}_{10}}$), 132.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 124.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 62.2 (C_{10a}), 45.4 (C_3), 34.7 (C_1), 33.8 (C_{10}), 23.4 (C_2). IR (ATR): 1290 (SO_2 st as), 1195 (C-N st), 1158 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 221 ($[\text{M-H}]^+$, 82), 156 (100), 129 (41), 128 (39), 77 (30), 63 (29), 51 (25). HRMS (UPLC MS ESI^+): Calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{SI}]^+$: 349.9712 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 349.9718. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 136–139 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AD-H* column [*n*-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 21.3$ min, $\tau_2 = 26.2$ min (31% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +1.9 ($c = 1.0, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).

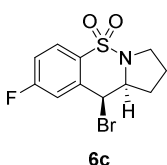
**6a**

(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6a**). Following the *General Procedure N*, **6a** (20.0 mg, 0.066 mmol, 92%, ee: 84%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, 7:3) after 15 min as a white solid, starting from substrate **1a** (16.1 mg, 0.072 mmol) and *N*-bromosuccinimide (12.8 mg, 0.072 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol) and succinimide (0.4 mg, 0.0036 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.62 – 7.46 (m, 3H, C_{arom}-H), 5.51 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, C₁₀-H), 4.12 (ddd, *J* = 7.6, 6.3, 3.3 Hz, 1H, C_{10a}-H), 3.63 (ddd, *J* = 9.1, 6.7, 5.1 Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 3.53 – 3.32 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.42 – 2.19 (m, 1H, C₁-H_aH_b), 2.19 – 1.88 (m, 3H, C₁-H_aH_b, C₂-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.8 (C_{arom}-S), 135.2 (C_{arom}-C₁₀), 132.7 (C_{arom}-H), 130.6 (C_{arom}-H), 129.7 (C_{arom}-H), 124.4 (C_{arom}-H), 62.1 (C_{10a}), 50.7 (C₁₀), 46.7 (C₃), 31.5 (C₁), 23.7 (C₂). IR (ATR): 1303 (SO₂ st as), 1260 (C-N st), 1155 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 221 ([M-HBr]⁺, 97), 156 (100), 130 (19), 129 (33), 128 (30), 115 (20), 102 (19), 89 (20), 63 (20). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₁H₁₃NO₂SBr]⁺: 301.9850 ([M+H]⁺); found: 301.9848. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 145-148 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 22.0 min, τ₂ = 53.2 min (84% ee). [α]_D²⁰: +49.2 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

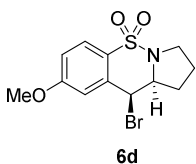
**6b**

(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-8-(trifluoromethyl)-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6b**). Following the *General Procedure N*, **6b** (14.2 mg, 0.038 mmol, 80%, ee: 90%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) after 30 h as a brownish solid, starting from substrate **1b** (14.0 mg, 0.048 mmol) and *N*-bromosuccinimide (8.6 mg, 0.048 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (1.8 mg, 0.0024 mmol) and succinimide (0.2 mg, 0.0024 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.91 – 7.83 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.77 (dd, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.56 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, C₁₀-H), 4.31 – 4.08 (m, 1H, C_{10a}-H), 3.66 (ddd, *J* = 9.5, 6.8, 5.1 Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 3.38 (app dt, *J* = 9.4, 6.9 Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 2.42 – 2.21 (m, 1H, C₁-H_aH_b), 2.14 – 1.87 (m, 3H, C₁-H_aH_b, C₂-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.0 (C_{arom}-S), 136.2 (C_{arom}-C₁₀), 134.7 (q, ²*J*_{C-F} = 33.3 Hz, C_{arom}-CF₃), 127.8 (q, ³*J*_{C-F} = 3.7 Hz, C_{arom}-H), 126.5 (q, ³*J*_{C-F} = 3.8 Hz, C_{arom}-H), 125.3 (C_{arom}-H), 123.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 273.2 Hz, CF₃), 62.2 (C_{10a}), 49.2 (C₁₀), 47.4 (C₃), 31.5 (C₁), 23.7 (C₂). IR (ATR): 1296 (SO₂ st as), 1245 (C-N st), 1164 (SO₂

st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 290 ($[\text{M}-\text{Br}]^+$, 14), 289 ($[\text{M}-\text{HBr}]^+$, 100), 225 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_3\text{CF}_3]^{2+}$, 11), 224 (55), 204 (11), 198 (11), 177 (13), 156 (17), 154 (19), 128 (12), 69 (12). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{SF}_3\text{Br}]^+$: 369.9724 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 369.9733. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 138–141 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/i-PrOH (50:50)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 9.4$ min, $\tau_2 = 15.9$ min (90% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +21.8 ($c = 0.4$, CH_2Cl_2).

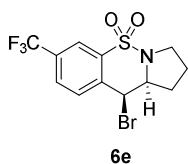


(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-8-fluoro-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6c**). Following the *General Procedure N*, **6c** (8.2 mg, 0.026 mmol, 85%, ee: 63%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) after 1 h as a brownish solid, starting from substrate **1c** (7.2 mg, 0.030 mmol) and *N*-bromosuccinimide (5.3 mg, 0.030 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (1.1 mg, 0.0015 mmol) and succinimide (0.1 mg, 0.0015 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.88 (dd, $J = 8.9, 5.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.30 (ddd, $J = 8.9, 2.5, 0.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.20 (td, $J = 8.4, 2.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.50 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{10-\text{H}}$), 4.28 – 4.01 (m, 1H, $\text{C}_{10\text{a-H}}$), 3.63 (ddd, $J = 9.4, 6.7, 5.1$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 3.34 (dt, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 2.36 – 2.20 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 2.12 – 1.81 (m, 3H, $\text{C}_1\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$, $\text{C}_2\text{-H}$). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 164.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 254.8$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-F}}$), 138.1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.7$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-C}_{10}}$), 133.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-S}}$), 127.1 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9.3$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 117.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.1$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 117.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.6$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 62.4 ($\text{C}_{10\text{a}}$), 49.4 (C_{10}), 47.4 (C_3), 31.4 (C_1), 23.7 (C_2). IR (ATR): 1298 (SO_2 st as), 1260 (C-N st), 1198 (C-F st), 1160 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 239 ($[\text{M}-\text{HBr}]^+$, 100), 175 (17), 174 (96), 148 (19), 147 (28), 146 (26), 133 ($\text{C}_4\text{H}_7\text{NSO}_2^{2+}$, 20), 127 (18), 120 (19), 107 (24). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for $[\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{SFBr}]^+$: 319.9756 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 319.9756. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 109–112 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/i-PrOH (50:50)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 14.2$ min, $\tau_2 = 27.8$ min (63% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +30.1 ($c = 0.4$, CH_2Cl_2).



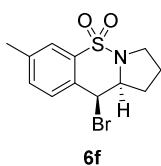
(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-8-methoxy-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6d**). Following the *General Procedure N*, **6d** (22.4 mg, 0.067 mmol, 97%, ee: 19%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 6:4) after

15 min as a brownish solid, starting from substrate **1d** (18.2 mg, 0.072 mmol) and *N*-bromosuccinimide (12.8 mg, 0.072 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol) and succinimide (0.4 mg, 0.0036 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.03 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.99 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.47 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{10\text{-H}}$), 4.10 (ddd, $J = 7.8, 6.6, 3.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{10\text{a-H}}$), 3.87 (s, 3H, CH_3), 3.61 (ddd, $J = 9.3, 7.0, 4.5$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 3.46 – 3.30 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 2.34 – 2.20 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 2.10 – 1.87 (m, 3H, $\text{C}_1\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$, $\text{C}_2\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 162.6 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 137.2 ($\text{C}_{\text{arom-C}_{10}}$), 129.0 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 126.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 115.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 115.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 62.3 ($\text{C}_{10\text{a}}$), 55.9 (CH_3), 50.8 (C_{10}), 46.8 (C_3), 31.4 (C_1), 23.6 (C_2). IR (ATR): 1327 (C-O-C st as), 1291 (SO_2 st as), 1268 (C-N st), 1158 (SO_2 st sim), 1133 (C-O st), 1023 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 251 ($[\text{M-HBr}]^+$, 100), 207 (44), 172 (64), 144 (78), 116 (35), 115 (30), 89 (27), 63 (27). HRMS (UPLC MS ESI $^+$): Calculated for $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SBr}]^+$: 331.9956 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 331.9951. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 137-140 $^\circ\text{C}$. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [*n*-hexane/*i*-PrOH (50:50)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 19.8$ min, $\tau_2 = 87.9$ min (19% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +4.9 ($c = 0.75$, CH_2Cl_2).

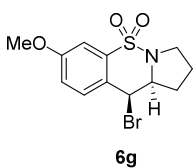


(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-7-(trifluoromethyl)-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6e**). Following the *General Procedure N*, **6e** (13.2 mg, 0.036 mmol, 87%, ee: 52%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, 8:2) after 22 h as a brownish solid, starting from substrate **1e** (12.0 mg, 0.041 mmol) and *N*-bromosuccinimide (7.3 mg, 0.041 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0021 mmol) and succinimide (0.2 mg, 0.0021 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.29 – 8.07 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.82 (dd, $J = 8.3, 1.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.79 – 7.71 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.56 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{10\text{-H}}$), 4.50 – 4.11 (m, 1H, $\text{C}_{10\text{a-H}}$), 3.67 (ddd, $J = 9.4, 6.7, 5.1$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 3.39 (dt, $J = 9.4, 7.1$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 2.41 – 2.19 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$), 2.11 – 1.85 (m, 3H, $\text{C}_1\text{-H}_\text{aH}_\text{b}$, $\text{C}_2\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 138.7 ($\text{C}_{\text{arom-C}_{10}}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 132.0 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 34.0$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-CF}_3}$), 131.5 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 273.2$ Hz, CF_3), 121.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 62.2 ($\text{C}_{10\text{a}}$), 49.1 (C_{10}), 47.5 (C_3), 31.5 (C_1), 23.7 (C_2). IR (ATR): 1324 (SO_2 st as), 1263 (C-N st), 1129 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 290 ($[\text{M-Br}]^+$, 14), 289 ($[\text{M-HBr}]^+$, 100), 270 (15), 224 (55), 156 (18), 154 (21), 128 (14), 69 (15). HRMS (UPLC MS ESI $^+$): Calculated for $[\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}_2\text{SF}_3\text{Br}]^+$: 369.9724 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found:

369.9717. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 147-150 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel OD-3* column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 5.5$ min, $\tau_2 = 6.2$ min (52% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +16.8 ($c = 0.9$, CH₂Cl₂).

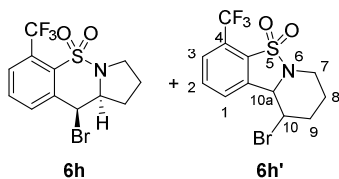


(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-7-methyl-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6f**). Following the *General Procedure N*, **6f** (18.5 mg, 0.059 mmol, 85%, ee: 90%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) after 15 min as a brownish solid, starting from substrate **1f** (18.0 mg, 0.076 mmol) and *N*-bromosuccinimide (13.5 mg, 0.076 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.9 mg, 0.0038 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.60 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.35 (dd, $J = 8.2, 1.3$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.45 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, C₁₀-H), 4.06 (ddd, $J = 7.8, 6.1, 3.0$ Hz, 1H, C_{10a}-H), 3.71 – 3.53 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 3.52 – 3.37 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.35 – 2.20 (m, 1H, C₁-H_aH_b), 2.18 – 1.95 (m, 3H, C₁-H_aH_b, C₂-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 140.4 (C_{arom}-S), 136.5 (C_{arom}-CH₃), 133.5 (C_{arom}-H), 132.5 (C_{arom}-C₁₀), 130.4 (C_{arom}-H), 124.5 (C_{arom}-H), 62.0 (C_{10a}), 51.2 (C₁₀), 46.1 (C₃), 31.5 (C₁), 23.7 (C₂), 21.3 (CH₃). IR (ATR): 1298 (SO₂ st as), 1200 (C-N st), 1154 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 235 ([M-HBr]⁺, 86), 170 (100), 156 (25), 143 (23), 142 (22), 128 (21), 115 (33), 77 (28), 51 (21). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₄NO₂SBrNa]⁺: 337.9826 ([M+Na]⁺); found: 337.9832. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 164-167 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel OD-3* column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 8.6$ min, $\tau_2 = 13.8$ min (51% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +26.0 ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).



(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-7-methoxy-2,3,10,10*a*-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6g**). Following the *General Procedure N*, **6g** (>95% conversion of **1g** to **6g**, determined by ¹H NMR analysis of the reaction crude, ee: 50%) was formed after 6 h, starting from substrate **1g** (10.0 mg, 0.039 mmol) and *N*-bromosuccinimide (7.0 mg, 0.039 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (1.5 mg, 0.0020 mmol) and succinimide (0.2 mg, 0.0020 mmol). Pure **6g** could not be isolated but the corresponding ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and MS signals could be assigned. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.33 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, C_{arom}-H),

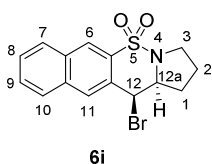
7.07 (dd, $J = 8.7, 2.7$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.44 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, C₁₀-H), 4.05 (ddd, $J = 8.0, 6.0, 2.9$ Hz, 1H, C_{10a}-H), 3.87 (s, 3H, CH₃), 3.72 – 3.57 (m, 1H, C₃-H_{aHb}), 3.50 (app dt, $J = 9.1, 6.4$ Hz, 1H, C₃-H_{aHb}), 2.36 – 2.22 (m, 1H, C₁-H_{aHb}), 2.19 – 1.88 (m, 3H, C₁-H_{aHb}, C₂-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 160.4 (C_{arom}-O), 137.8 (C_{arom}-S), 133.0 (C_{arom}-C₁₀), 132.0 (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 120.1 (C_{arom}-H), 62.1 (C_{10a}), 56.0 (CH₃), 51.5 (C₁₀), 46.1 (C₃), 31.6 (C₁), 23.7 (C₂). IR (ATR): 1308 (C-O-C st as), 1263 (SO₂ st as), 1240 (C-N st), 1158 (SO₂ st sim), 1098 (C-O st), 1029 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 251 ([M-HBr]⁺, 59), 172 (100), 144 (46), 116 (20), 115 (18), 89 (21), 63 (15). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₄NO₃SBrNa]⁺: 353.9775 ([M+Na]⁺); found: 353.9771. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 31.9$ min, $\tau_2 = 46.3$ min (50% ee). [α]_D²⁰: +13.7 ($c = 0.3$, CH₂Cl₂).



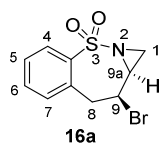
(10*S*,10*aS*)-10-Bromo-6-(trifluoromethyl)-2,3,10,10a-tetrahydro-1*H*-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6h**) and 10-bromo-4-(trifluoromethyl)-8,9,10,10a-tetrahydro-7*H*-benzo[4,5]isothiazolo[2,3-*a*]pyridine 5,5-dioxide (**6h'**). Following the *General*

Procedure N, **6h** (6.8 mg, 0.018 mmol, 71%, ee: 55%) and **6h'** (1.2 mg) were isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, 2% EtOAc) after 27 h as a brownish solid and a brownish sticky solid, respectively, starting from substrate **1h** (7.5 mg, 0.026 mmol) and *N*-bromosuccinimide (4.6 mg, 0.026 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (1.0 mg, 0.0013 mmol) and succinimide (0.1 mg, 0.0013 mmol). Data for **6h**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.91 – 7.81 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.68 (app t, $J = 7.9$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.73 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, C₁₀-H), 4.29 (td, $J = 7.5, 4.7$ Hz, 1H, C_{10a}-H), 3.80 – 3.63 (m, 1H, C₃-H_{aHb}), 3.31 (ddd, $J = 9.5, 8.0, 6.7$ Hz, 1H, C₃-H_{aHb}), 2.46 – 2.26 (m, 1H, C₁-H_{aHb}), 2.03 – 1.71 (m, 3H, C₁-H_{aHb}, C₂-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.9 (C_{arom}-S), 136.8 (C_{arom}-C₁₀), 135.3 (C_{arom}-H), 132.1 (C_{arom}-H), 128.2 (q, ³ $J_{C-F} = 6.1$ Hz, C_{arom}-H), 127.9 (q, ² $J_{C-F} = 33.7$ Hz, C_{arom}-CF₃), 122.5 (q, ¹ $J_{C-F} = 275.0$ Hz, CF₃), 61.4 (C_{10a}), 50.0 (C₁₀), 49.7 (C₃), 31.7 (C₁), 23.4 (C₂). IR (ATR): 1307 (SO₂ st as), 1260 (C-N st), 1131 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 290 ([M-Br]⁺, 15), 289 ([M-HBr]⁺, 100), 224 (62), 204 (23), 156 (17), 154 (19). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₁NO₂SF₃BrNa]⁺: 391.9544 ([M+Na]⁺); found: 391.9548. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 145-148 °C. The ee was determined by HPLC using a

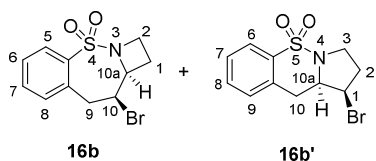
Chiralcel OD-3 column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 6.6$ min, $\tau_2 = 12.6$ min (55% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +16.7 ($c = 0.5$, CH₂Cl₂). Pure **6h'** could not be isolated but the corresponding ¹H NMR, IR and MS signals could be assigned. Data for **6h'**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.77 (app t, $J = 7.3$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.56 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 4.93 – 4.75 (m, 1H, C₁₀-H), 4.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H, C_{10a}-H), 3.90 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H, C₇-H_aH_b), 3.07 (app td, $J = 12.1, 3.1$ Hz, 1H, C₇-H_aH_b), 2.50 – 2.37 (m, 1H, C₉-H_aH_b), 2.36 – 2.08 (m, 2H, C₈-H_aH_b, C₉-H_aH_b), 1.90 – 1.77 (m, 1H, C₈-H_aH_b). IR (ATR): 1313 (SO₂ st as), 1260 (C-N st), 1136 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 289 ([M-HBr]⁺, 100), 288 (46), 224 (72), 197 (24), 177 (28), 151 (24), 128 (20), 69 (20). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₂NO₂SF₃Br]⁺: 369.9724 ([M+H]⁺); found: 369.9724. $[\alpha]_D^{20}$: +4.5 ($c = 0.3$, CH₂Cl₂).



(12*S*,12*aS*)-12-bromo-2,3,12,12*a*-tetrahydro-1*H*-naphtho[2,3-*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**6i**). Following the *General Procedure N*, **6i** (6.7 mg, 0.019 mmol, 76%, ee: 39%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) after 20 min as a brownish solid, starting from substrate **1i** (6.7 mg, 0.025 mmol) and *N*-bromosuccinimide (4.4 mg, 0.025 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (0.9 mg, 0.0012 mmol) and succinimide (0.1 mg, 0.0012 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.38 (s, 1H, C_{arom}-H), 8.13 (s, 1H, C_{arom}-H), 8.04 – 7.90 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.74 – 7.58 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.94 (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, C₁₂-H), 4.32 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 4.6$ Hz, 1H, C_{12a}-H), 3.66 (app dt, $J = 10.2, 5.4$ Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 3.16 (dt, $J = 9.4, 7.7$ Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 2.31 (dq, $J = 12.4, 5.4$ Hz, 1H, C₁-H_aH_b), 1.99 – 1.84 (m, 2H, C₁-H_aH_b, C₂-H_aH_b), 1.78 – 1.67 (m, 1H, C₂-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 134.7 (C_{arom}-S), 134.1 (C_{arom}-C), 132.1 (C_{arom}-C₁₂), 130.5 (C_{arom}-H), 130.2 (C_{arom}-C), 129.1 (C_{arom}-H), 129.0 (C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 125.6 (C_{arom}-H), 63.5 (C_{12a}), 49.6 (C₁₂), 49.3 (C₃), 31.2 (C₁), 23.6 (C₂). IR (ATR): 1301 (SO₂ st as), 1261 (C-N st), 1159 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 251 ([M-HBr]⁺, 100), 207 (25), 206 (61), 204 (21), 179 (27), 178 (25), 152 (18). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₅H₁₄NO₂SBrNa]⁺: 373.9826 ([M+Na]⁺); found: 373.9823. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 48.5$ min, $\tau_2 = 54.5$ min (39% ee). $[\alpha]_D^{20}$: -11.0 ($c = 0.5$, CH₂Cl₂).

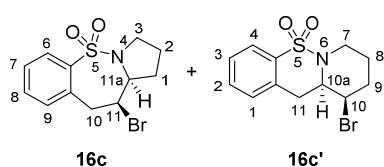


(9S,9aS)-9-Bromo-1,8,9,9a-tetrahydroazirino[1,2-*b*]benzo[*f*][1,2]thiazepine 3,3-dioxide (**16a**). Following the *General Procedure N*, **16a** (6.4 mg, 0.022 mmol, 31%, ee: 23%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) 24 h as a white solid, starting from substrate **13a** (15.0 mg, 0.072 mmol) and *N*-bromosuccinimide (12.8 mg, 0.072 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol) and succinimide (0.4 mg, 0.0036 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.61 (app t, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.51 (app t, $J = 7.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.36 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.11 – 4.82 (m, 1H, $\text{C}_9\text{-H}$), 4.50 (dd, $J = 15.3, 3.6$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}_a\text{H}_b$), 3.37 (app q, $J = 6.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{9a}\text{-H}$), 3.21 (dd, $J = 15.3, 5.6$ Hz, 1H, $\text{C}_8\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.57 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.10 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 135.6 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 134.4 ($\text{C}_{\text{arom-C}_8}$), 134.0 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 132.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 130.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 46.1 (C_{9a}), 43.6 (C_9), 39.6 (C_8), 35.2 (C_1). IR (ATR): 1334 (SO_2 st as), 1293 (C-N st), 1170 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 208 ($[\text{M-Br}]^+$, 43), 207 ($[\text{M-HBr}]^+$, 29), 137 (23), 130 (33), 128 (21), 115 (39), 90 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_2^{2+}$, 100), 89 (46), 63 (20). HRMS (UPLC MS ESI $^+$): Calculated for $[\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{NO}_2\text{SBrNa}]^+$: 309.9513 ($[\text{M+Na}]^+$); found: 309.9514. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 128–131 $^\circ\text{C}$. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (80:20)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 23.6$ min, $\tau_2 = 26.7$ min (23% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +49.9 ($c = 0.1, \text{CH}_2\text{Cl}_2$).



(10S,10aS)-10-Bromo-1,9,10,10a-tetrahydro-2H-azeto[1,2-*b*]benzo[*f*][1,2]thiazepine 4,4-dioxide (**16b**) and (1*R*,10*aR*)-1-bromo-2,3,10,10a-tetrahydro-1H-benzo[*e*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**16b'**). Following the *General Procedure N*, an inseparable mixture of **16b** and **16b'** (8.3 mg, 0.027 mmol, 41%, **16b**:**16b'** ratio: 1:7.3, ee $_{16b}$: 11%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 7:3) after 3 h as a white solid, starting from substrate **13b** (15.0 mg, 0.067 mmol) and *N*-bromosuccinimide (11.9 mg, 0.067 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.5 mg, 0.0034 mmol) and succinimide (0.3 mg, 0.0034 mmol). The mixture of isomers **16b** and **16b'** was subjected to a second purification step by FC and pure **16b'** was isolated. Data for **16b'**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.86 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.49 (td, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.44 – 7.35 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.32 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 4.70 (app td, $J = 5.0, 3.0$ Hz, 1H,

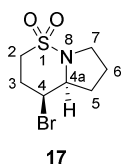
C₁-H), 4.32 (app td, $J = 6.6, 4.7$ Hz, 1H, C_{10a}-H), 3.76 (ddd, $J = 9.8, 8.2, 2.7$ Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 3.51 (app td, $J = 9.8, 6.7$ Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 3.28 (dd, $J = 6.6, 4.0$ Hz, 2H, C₁₀-H), 2.56 (dddd, $J = 13.7, 9.8, 8.2, 5.3$ Hz, 1H, C₂-H_aH_b), 2.31 (ddt, $J = 13.7, 6.7, 2.7$ Hz, 1H, C₂-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 136.9 (C_{arom}-S), 135.1 (C_{arom}-C₁₀), 132.5 (C_{arom}-H), 130.1 (C_{arom}-H), 127.4 (C_{arom}-H), 124.0 (C_{arom}-H), 61.9 (C_{10a}), 53.0 (C₁), 45.1 (C₃), 35.1 (C₂), 32.2 (C₁₀). IR (ATR): 1305 (SO₂ st as), 1293 (C-N st), 1158 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 301 (M⁺, 10), 222 ([M-Br]⁺, 25), 131 (68), 130 (46), 104 (77), 91 (63), 90 (C₆H₄CH₂²⁺, 100), 89 (77), 63 (38). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₁H₁₂NO₂SBrNa]⁺: 323.9670 ([M+Na]⁺); found: 323.9677. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 99-102 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 86.7$ min, $\tau_2 = 98.2$ min (11% ee). For the minor isomer **16b**, only ¹H NMR signals could be assigned from the ¹H NMR spectra of the mixture of **16b** and **16b'** before the second purification step: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.62 – 7.54 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.54 – 7.48 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.45 – 7.39 (m, 1H, C_{arom}-H), 4.83 (td, $J = 8.3, 3.7$ Hz, 1H, C₁₀-H), 4.56 – 4.41 (m, 1H, C_{10a}-H), 3.69 – 3.58 (m, 1H, C₂-H_aH_b), 3.49 – 3.38 (m, 1H, C₂-H_aH_b), 3.38 – 3.32 (m, 1H, C₉-H_aH_b), 3.22 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H, C₉-H_aH_b), 2.50 – 2.41 (m, 1H, C₁-H_aH_b), 2.39 – 2.25 (m, 1H, C₁-H_aH_b).



(11*S*,11*aS*)-11-Bromo-1,2,3,10,11,11*a*-hexahydrobenzo[*f*]pyrrolo[1,2-*b*][1,2]thiazepine 5,5-dioxide (**16c**) and (10*R*,10*aR*)-10-bromo-7,8,9,10,10*a*,11-hexahydrobenzo[*e*]pyrido[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**16c'**). Following the

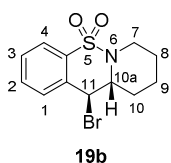
General Procedure N, an inseparable mixture of **16c** and **16c'** (14.5 mg, 0.046 mmol, 64%, **16c**:**16c'** ratio: 8.5:1, ee_{16c}: 34%, ee_{16c'}: 15%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) after 30 min as a white solid, starting from substrate **13c** (17.0 mg, 0.072 mmol) and *N*-bromosuccinimide (12.8 mg, 0.072 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol) and succinimide (0.4 mg, 0.0036 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates **16c'** resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.89 (dd, $J = 7.5, 1.6$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.89 – 7.79* (m, 1H, C_{arom}-H), 7.53 – 7.35# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.53 – 7.35*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.35 – 7.26* (m, 1H, C_{arom}-H), 7.27 – 7.23# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.27 – 7.23*# (m, 1H, C_{arom}-H), 4.75* (app dt, $J = 11.1, 5.8$ Hz, 1H, C₁₀-H), 4.57 (ddd, $J = 8.4,$

3.8, 2.3 Hz, 1H, C_{11a}-H), 4.49 (app dt, $J = 7.1, 1.8$ Hz, 1H, C₁₁-H), 4.47 – 4.29[#] (m, 1H, C_{10a}-H), 4.36[#] (d, $J = 14.9$ Hz, 1H, C₁₀-H_aH_b), 4.41 – 4.30[#] (m, 1H, C₇-H_aH_b), 3.72 (td, $J = 8.9, 4.8$ Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 3.63 – 3.50^{*} (m, 1H, C₇-H_aH_b), 3.40 – 3.17[#] (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₁₀-H_aH_b), 3.40 – 3.17[#] (m, 2H, C₁₁-H), 2.77 – 2.58^{*} (m, 1H, C₉-H_aH_b), 2.45 – 2.26 (m, 1H, C₁-H_aH_b), 2.26 – 2.18^{*} (m, 1H, C₉-H_aH_b), 2.18 – 1.83[#] (m, 3H, C₁-H_aH_b, C₂-H), 2.18 – 1.83[#] (m, 2H, C₈-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.2 (C_{arom}-S), 134.7^{*} (C_{arom}-S), 134.2 (C_{arom}-C₁₀), 134.0^{*} (C_{arom}-C₁₁), 133.7 (C_{arom}-H), 132.4^{*} (C_{arom}-H), 132.2 (C_{arom}-H), 130.3^{*} (C_{arom}-H), 128.0^{*} (C_{arom}-H), 127.4 (C_{arom}-H), 126.2 (C_{arom}-H), 125.3^{*} (C_{arom}-H), 64.3 (C_{11a}), 55.9^{*} (C_{10a}), 54.6 (C₁₁), 49.0 (C₃), 48.0^{*} (C₁₀), 42.6 (C₁₀), 40.8^{*} (C₇), 32.2 (C₁), 29.8^{*} (C₉), 25.5^{*} (C₁₁), 24.0 (C₂), 22.9^{*} (C₈). IR (ATR): 1328 (SO₂ st as), 1261 (C-N st), 1161 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 315 (M⁺, 4), 236 ([M-Br]⁺, 70), 172 (44), 170 (51), 115 (40), 103 (48), 102 (37), 77 (76), 70 (100), 68 (90). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₄NO₂SBrNa]⁺: 337.9826 ([M+Na]⁺); found: 337.9825. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 103-106 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/i-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_{16c,1} = 28.9$ min, $\tau_{16c,2} = 34.9$ min (34% ee); $\tau_{16c',1} = 47.3$ min, $\tau_{16c',2} = 55.0$ min (15% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +8.2 ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).

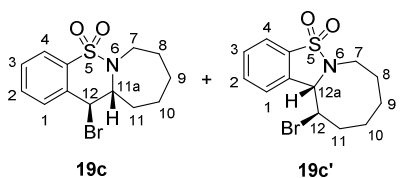


(4S,4aS)-4-Bromohexahydro-2H-pyrrolo[1,2-b][1,2]thiazine 1,1-dioxide (**17**).

Following the *General Procedure N*, **17** (15.3 mg, 0.060 mmol, 84%, ee: 5%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, 5% EtOAc) after 15 min as a white solid, starting from substrate **15** (12.6 mg, 0.072 mmol) and *N*-bromosuccinimide (12.8 mg, 0.072 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol) and succinimide (0.4 mg, 0.0036 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.43 (app q, $J = 2.8$ Hz, 1H, C₄-H), 3.62 (ddd, $J = 7.6, 6.7, 1.9$ Hz, 1H, C_{4a}-H), 3.55 – 3.38 (m, 3H, C₂-H_aH_b, C₇-H), 3.02 (dt, $J = 13.2, 3.5$ Hz, 1H, C₂-H_aH_b), 2.75 (dddd, $J = 15.7, 13.1, 3.6, 2.9$ Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 2.56 (app dq, $J = 15.7, 3.6$ Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 2.22 – 1.74 (m, 4H, C₅-H, C₆-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 64.0 (C_{4a}), 51.3 (C₄), 45.3 (C₂), 45.2 (C₇), 33.7 (C₃), 31.4 (C₅), 22.4 (C₆). IR (ATR): 1322 (SO₂ st as), 1261 (C-N st), 1147 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 253 (M⁺, 1), 110 (71), 70 (42), 69 (C₄H₇N²⁺, 60), 68 (100), 55 (52). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₇H₁₃NO₂SBr]⁺: 253.9850 ([M+H]⁺); found: 253.9846. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 79-82 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AD-H* column [n-hexane/i-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 12.5$ min, $\tau_2 = 15.3$ min (5% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +2.9 ($c = 1.0$, CH₂Cl₂).



(10a*R*,11*S*)-11-Bromo-7,8,9,10,10a,11-hexahydrobenzo[e]pyrido[1,2-*b*][1,2]thiazine 5,5-dioxide (**19b**). Following the *General Procedure N*, **19b** (12.8 mg, 0.040 mmol, 56%, ee: 3%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) after 15 min as a white solid, starting from substrate **18b** (17.1 mg, 0.072 mmol) and *N*-bromosuccinimide (12.8 mg, 0.072 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol) and succinimide (0.4 mg, 0.0036 mmol). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.80 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.56 (td, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.51 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, C₁₁-H), 4.84 (ddd, *J* = 10.5, 5.2, 2.3 Hz, 1H, C_{10a}-H), 3.55 (dt, *J* = 10.7, 2.5 Hz, 1H, C₇-H_aH_b), 2.55 (td, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 1H, C₇-H_aH_b), 2.34 (dt, *J* = 14.3, 2.3 Hz, 1H, C₁₀-H_aH_b), 1.92 (tt, *J* = 14.1, 5.2 Hz, 1H, C₁₀-H_aH_b), 1.85 – 1.65 (m, 3H, C₈-H, C₉-H_aH_b), 1.64 – 1.47 (m, 1H, C₉-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 135.5 (C_{arom}-S), 134.5 (C_{arom}-C₁₁), 132.8 (C_{arom}-H), 132.5 (C_{arom}-H), 129.5 (C_{arom}-H), 125.1 (C_{arom}-H), 58.8 (C_{10a}), 43.5 (C₁₁), 43.1 (C₇), 26.1 (C₁₀), 24.4 (C₈), 18.4 (C₉). IR (ATR): 1337 (SO₂ st as), 1288 (C-N st), 1173 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 235 ([M-HBr]⁺, 100), 170 (62), 143 (30), 115 (73), 89 (56), 82 (43), 63 (44), 55 (49). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₁₅NO₂SBr]⁺: 316.0007 ([M+H]⁺); found: 316.0008. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 174–176 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 18.5 min, τ₂ = 23.5 min (3% ee).



(11a*R*,12*S*)-12-Bromo-8,9,10,11,11a,12-hexahydro-7*H*-benzo[5,6][1,2]thiazino[2,3-*a*]azepine 5,5-dioxide (**19c**) and (12*R*,12a*S*)-12-bromo-8,9,10,11,12,12a-hexahydro-7*H*-benzo[4,5]isothiazolo[2,3-*a*]azocine 5,5-dioxide (**19c'**). Following the *General Procedure N*, an inseparable mixture of **19c** and **19c'** (1.6 mg, 0.005 mmol, 7%, **19c**:**19c'** ratio: 1.6 : 1, ee_{16d}: 0%, ee_{16d'}: 0%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) after 30 h as a yellowish solid, starting from substrate **18c** (18.0 mg, 0.072 mmol) and *N*-bromosuccinimide (12.8 mg, 0.072 mmol), in the presence of (*R*)-TRIP hydrogenphosphate (2.7 mg, 0.0036 mmol) and succinimide (0.4 mg, 0.0036 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates **19c'** resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.00* (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.78# (dd, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H),

7.87 – 7.74[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.74 – 7.61 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.65 – 7.45[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.51[#] (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.46 – 7.34[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.46 – 7.34[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 5.14 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H, C₁₂-H), 4.69[#] (td, *J* = 10.1, 6.2 Hz, 1H, C_{11a}-H), 4.75 – 4.61[#] (m, 1H, C_{12a}-H), 4.31 – 4.14^{*} (m, 1H, C₁₂-H), 3.94 – 3.80^{*} (m, 1H, C₇-H_aH_b), 3.72 (dt, *J* = 14.8, 3.8 Hz, 1H, C₇-H_aH_b), 3.01 (ddd, *J* = 14.8, 11.0, 1.7 Hz, 1H, C₇-H_aH_b), 2.90 – 2.70[#] (m, 1H, C₁₁-H_aH_b), 2.90 – 2.70[#] (m, 1H, C₇-H_aH_b), 2.71 – 2.52^{*} (m, 1H, C₁₁-H_aH_b), 2.20 – 2.05^{*} (m, 1H, C₉-H_aH_b), 2.03 – 1.77[#] (m, 3H, C₈-H_aH_b, C₉-H_aH_b, C₁₀-H_aH_b), 2.03 – 1.77[#] (m, 2H, C₈-H_aH_b, C₁₀-H_aH_b), 1.79 – 1.46[#] (m, 3H, C₈-H_aH_b, C₁₀-H_aH_b, C₁₁-H_aH_b), 1.79 – 1.46[#] (m, 3H, C₈-H_aH_b, C₁₀-H_aH_b, C₁₁-H_aH_b), 1.45 – 1.22[#] (m, 1H, C₉-H_aH_b), 1.45 – 1.22[#] (m, 1H, C₉-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) (only **16d** resonances are indicated) δ 137.5 (C_{arom}-S), 135.8 (C_{arom}-C₁₂), 132.5 (C_{arom}-H), 132.0 (C_{arom}-H), 129.0 (C_{arom}-H), 124.2 (C_{arom}-H), 62.4 (C_{11a}), 48.7 (C₁₂), 44.4 (C₇), 33.9 (C₁₁), 31.6 (C₈), 29.6 (C₉), 24.3 (C₁₀). IR (ATR): 1306 (SO₂ st as), 1260 (C-N st), 1169 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 249 ([M-HBr]⁺, 100), 234 (22), 220 (29), 195 (23), 156 (23), 130 (40), 128 (22), 115 (32), 89 (21). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₃H₁₆NO₂SBrNa]⁺: 351.9983 ([M+Na]⁺); found: 351.9986. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 134-137 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel OZ-3* column [n-hexane/*i*-PrOH (95:5)]; flow rate 1.0 mL/min; τ_{19c,1} = 14.3 min, τ_{19c,2} = 16.0 min (0% ee); τ_{19c',1} = 19.0 min, τ_{19c',2} = 21.9 min (0% ee).

2.3. Preparation of halogen sources I-XI

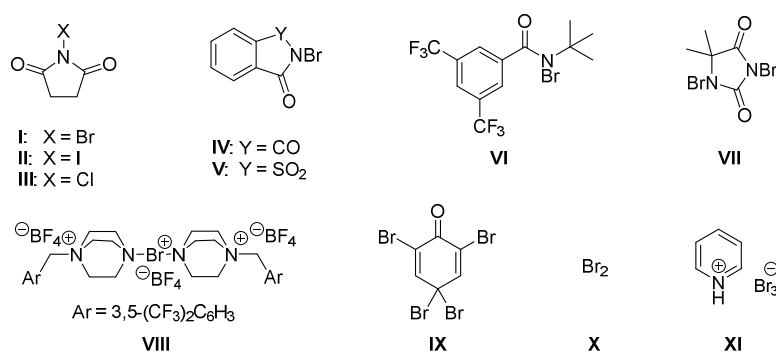


Figure 7.1. Halogen sources I-XI.

Halogen sources I-III, VII, and IX-XI are commercially available. Bromine sources IV,¹⁵ V,¹⁵ VI¹⁶ and VIII¹⁷ have been previously synthesized in the literature.

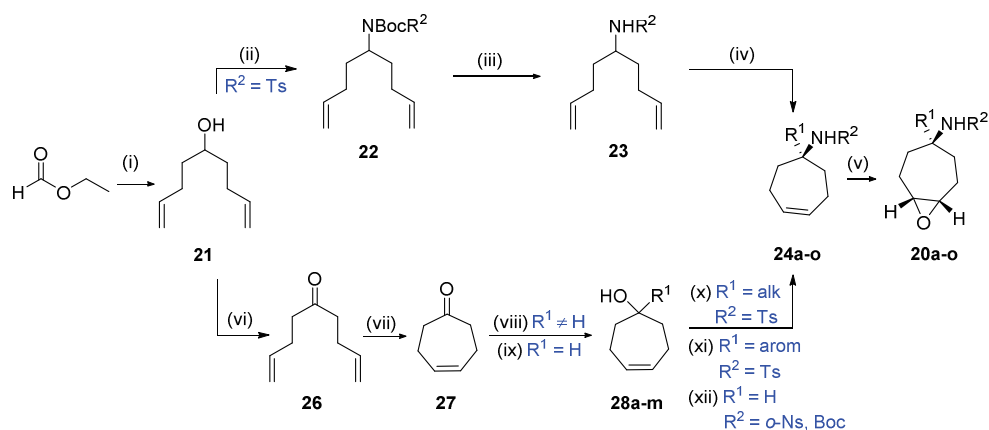
¹⁵ Gandelman, M.; Nisnevich, G. A.; Kulbitski, K.; Artaryan, A. *Process for the preparation of organic bromides* (Technion Research & Development Foundation Limited) WO2017060905, Apr 13, 2017.

¹⁶ Plummer, C. M.; Zhou, H.; Zhu, W.; Huang, H.; Liu, L.; Chen, Y. *Polym. Chem.* **2018**, *9*, 1309.

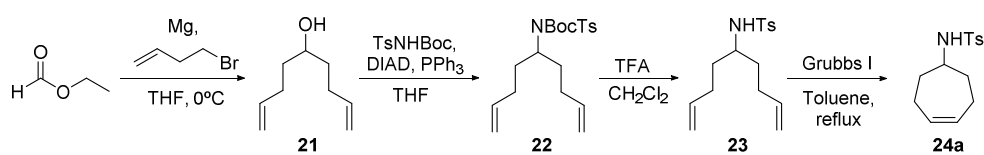
¹⁷ Wang, Y.-M.; Wu, J.; Hoong, C.; Rauniyar, V.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12928.

3. ENANTIOSELECTIVE PSEUDOTRANSANNULAR DESYMMETRIZATION OF EPOXIDES

3.1. Synthesis of epoxycycloheptylamines 20a-o

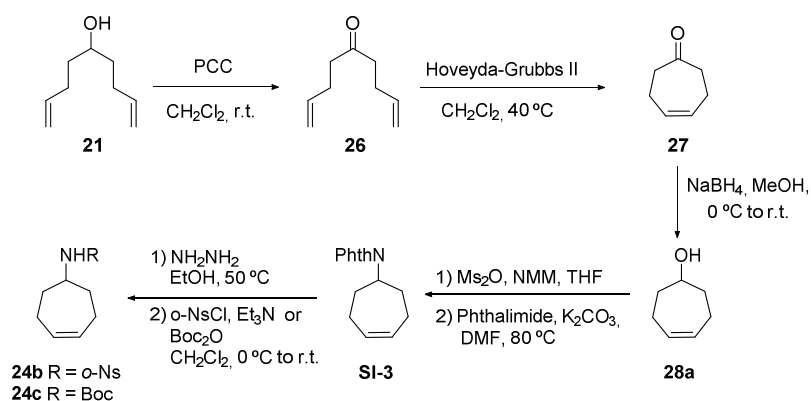


Scheme 7.9. General overview of the synthesis of starting materials 20a-o.

3.1.1. Synthesis of *N*-(cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (24a)Scheme 7.10. Synthesis of *N*-(cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide 24a.

Compounds **21**¹⁸, **22**¹⁹, **23**¹⁹ and **24a**¹⁹ were prepared following procedures previously described in the literature.

3.1.2. Synthesis of *N*-(cyclohept-4-en-1-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**24b**) and tert-butyl cyclohept-4-en-1-ylcarbamate (**24c**)



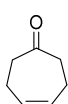
Scheme 7.11. General overview of the synthesis of Boc- and Ns- substituted amines **24b-c**.

Nona-1,8-dien-5-one (**26**).¹⁸ An ordinary flask equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with a solution of alcohol **21** (13.3 g, 94.9 mmol) in dry CH₂Cl₂ (426 mL, 0.22 M) and maintained at 0 °C. Pyridinium chlorochromate (21.5 g, 99.8 mmol) was added and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. After that, a second portion of pyridinium chlorochromate (21.5 g, 99.8 mmol) was added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature, and stirring was continued overnight. Then, the reaction mixture was filtered through a silica gel plug employing Et₂O (400 mL) as eluant, and the filtrates were concentrated *in vacuo* to afford the corresponding ketone **26** (12.1 g, 87.6 mmol, 92%) as a yellowish oil, which was used in the next step without further purification. Spectroscopic data match those reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.80 (ddt, *J* = 16.8, 10.2, 6.5 Hz, 2H, 2 × CH₂=CH), 5.10 – 4.90 (m, 4H, 2 × CH₂=CH),

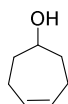
¹⁸ Arrington, K. J.; Murray, C. B.; Smith, E. C.; Marand, H.; Matson, J. B. *Macromolecules* **2016**, *49*, 3655.

¹⁹ Roe, S. J.; Stockman, R. A. *Chem. Commun.* **2008**, *0*, 3432.

2.50 (t, $J = 7.4$ Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 2.32 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$). ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3) δ 209.5 (C=O), 137.2 ($2 \times \text{CH}_2=\text{CH}$), 115.4 ($2 \times \text{CH}_2=\text{CH}$), 42.0 ($2 \times \text{CH}_2\text{C}=\text{O}$), 27.8 ($2 \times \text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$).

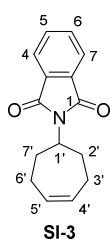


Cyclohept-4-en-1-one (**27**).¹⁸ Cycloheptenone **27** was prepared from **26** following a procedure previously described in the literature: a two-necked flask equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with dry CH_2Cl_2 (1.35 L). After bubbling the solvent with Ar for 30 min, ketone **26** (3.0 g, 21.7 mmol) was added, followed by a solution of Hoveyda-Grubbs second generation catalyst (67.5 mg, 0.11 mmol) in the minimum amount of dry CH_2Cl_2 . The reaction mixture was heated to reflux overnight. Then, the catalyst was deactivated adding ethyl vinyl ether (3.0 mL) and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ Et_2O , gradient from 7:3 to 6:4) gave the corresponding cycloheptenone **27** (1.72 g, 72%) as a yellowish oil. Spectroscopic data match those reported in the literature: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.84 – 5.68 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.72 – 2.56 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 2.42 – 2.25 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 213.8 (C=O), 129.6 (C_4 , C_5), 42.6 (C_2 , C_7), 24.2 (C_3 , C_6).



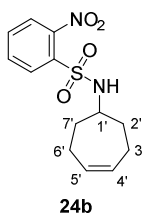
Cyclohept-4-en-1-ol (**28a**).²⁰ Sodium borohydride (0.46 g, 12.1 mmol) was added to a stirred solution of cycloheptenone **27** (0.67 g, 6.1 mmol) in dry Et_2O (35 mL) and MeOH (1 mL) at 0 °C and under argon atmosphere. After stirring for 3 h at the same temperature, the reaction was quenched with dropwise addition of HCl 1 M. The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 (3×40 mL), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 (anh), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc , gradient from 19:1 to 8:2) gave alcohol **28a** (0.38 g, 56%) as a yellowish oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.89 – 5.66 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.93 – 3.72 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 2.35 – 2.10 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.06 – 1.79 (m, 4H, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.63 (s, 1H, OH), 1.56 – 1.33 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 132.0 (C_4 , C_5), 74.2 (C_1), 35.7 (C_3 , C_6), 23.1 (C_2 , C_7).

²⁰ Newcomb, M.; Marquardt, D.; Deeb, T. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2329.

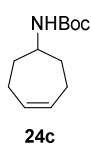


2-(Cyclohept-4-en-1-yl)isoindoline-1,3-dione (**SI-3**). *N*-methylmorpholine (1.7 mL, 15.4 mmol) and methanesulfonic anhydride (1987 mg, 11.1 mmol) were added portionwise to a solution of cycloheptenol **28a** (689.5 mg, 6.15 mmol) in dry THF (19.3 mL), under argon atmosphere. After stirring at room temperature overnight, the reaction was quenched with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (20 mL), the layers were separated, and the aqueous one extracted with EtOAc (2 × 25 mL). The combined organic layers were washed with HCl (1 M, 20 mL), H₂O (20 mL) and brine (20 mL), dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated in vacuo. The obtained mesylate was used in the next step without further purification.²¹ The obtained mesylate was dissolved in dry DMF (3.2 mL) and it was added to a previously prepared solution of phthalimide (0.81 g, 5.5 mmol) and K₂CO₃ (1.16 g, 8.4 mmol) in dry DMF (7.8 mL), under argon atmosphere. The mixture was stirred at 80 °C overnight, and then allowed to cool down to room temperature. H₂O (20 mL) and Et₂O (20 mL) were added, the layers separated, and the organic phase was washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃ (1 × 20 mL), H₂O (2 × 20 mL) and brine (2 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1) gave compound **SI-3** (0.56 g, 38%) as a white solid. m.p. (petroleum ether/EtOAc): 140-142 °C. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.67 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.93 – 5.72 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 4.26 (tt, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H, C_{1'}-H), 2.39 – 1.94 (m, 6H, C_{3'}-H, C_{6'}-H, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b), 1.84 – 1.64 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 168.3 (2 × C=O), 133.9 (2 × C_{arom}-H), 132.2 (2 × C_{arom}-C), 132.0 (C_{4'}, C_{5'}), 123.2 (2 × C_{arom}-H), 55.5 (C_{1'}), 31.3 (C_{2'}, C_{7'}), 25.9 (C_{3'}, C_{6'}). IR (ATR): 3029 (=C-H st), 1698 (C=O st), 1652 (C=C st), 1104 (SO₂ st as) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 241 (M⁺, 19), 148 (100), 130 (42), 94 (68), 79 (43), 76 (23).

²¹ Mang, R.; Thirring, K.; Heilmayer, W. *Pleuromutilin derivatives for use in the treatment of diseases mediated by microbes* (Nabriva Therapeutics) WO2012031307, Mar 28, 2012.



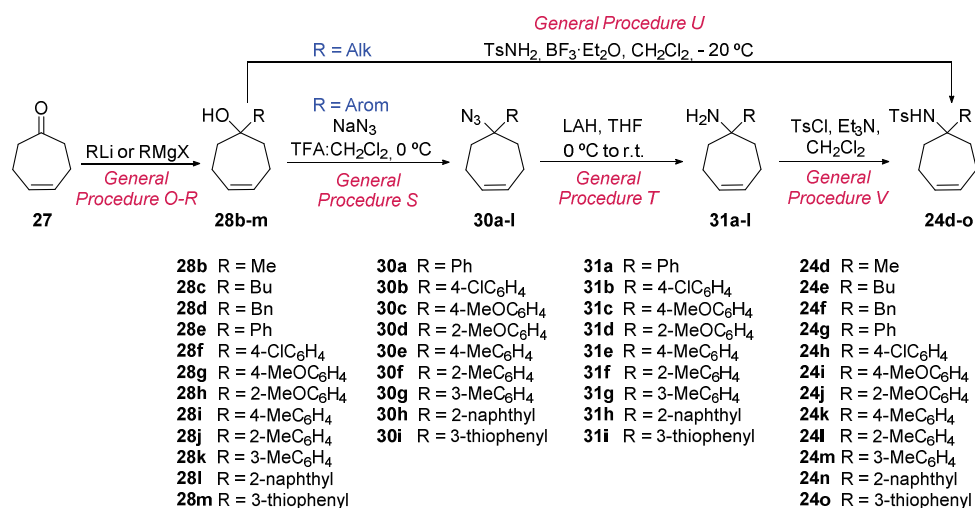
N-(Cyclohept-4-en-1-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (**24b**). Hydrazine monohydrate (0.13 mL, 2.0 mmol) was added to a solution of **SI-3** (0.24 g, 1.0 mmol) in EtOH (5.1 mL) at 50 °C. After stirring at the same temperature for 1 h, a white suspension was formed. Then, the reaction was quenched with concentrated HCl (2.0 mL) and the resulting solution was stirred for further 10 min. The white solid formed was separated by filtration and discarded. The filtrate was basified with NaOH (4 M), and the aqueous phase extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed very carefully under reduced pressure. The primary amine thus obtained was dissolved in dry CH₂Cl₂ (18.9 mL), under argon atmosphere, and subsequently nosylated as follows: Et₃N (0.14 mL, 1.0 mmol) was added to the solution of the primary amine and it was cooled to 0 °C. To this mixture 2-nitrobenzenesulfonyl chloride (0.23 g, 1.0 mmol) was added portionwise over 5 min, and then the reaction was stirred at room temperature for 3 h. H₂O was added, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic phases were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 7:3) gave compound **24b** (0.29 g, 0.93 mmol, 93% in 2 steps) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 – 8.08 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.95 – 7.79 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.81 – 7.69 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.82 – 5.61 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 5.33 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, NH), 3.75 – 3.56 (m, 1H, C_{1'}-H), 2.28 – 2.07 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.08 – 1.89 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.91 – 1.78 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b), 1.67 – 1.40 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (C_{arom}-S), 135.2 (C_{arom}-NO₂), 133.5 (C_{arom}-H), 133.0 (C_{arom}-H), 131.7 (C_{4'}, C_{5'}), 130.8 (C_{arom}-H), 125.6 (C_{arom}-H), 57.1 (C_{1'}), 34.1 (C_{2'}, C_{7'}), 24.0 (C_{3'}, C_{6'}). IR (ATR): 3337 (N-H st), 3022 (=C-H st), 1539 (NO₂ st as), 1362 (NO₂ st sim), 1340 (SO₂ st as), 1163 (SO₂ st sim), 853 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 186 (Ns⁺, 63), 110 ([M-Ns]⁺, 100), 82 (37), 80 (31), 79 (57), 77 (43), 67 (39).



tert-Butyl cyclohept-4-en-1-ylcarbamate (**24c**).²² Hydrazine monohydrate (0.22 mL, 3.5 mmol) was added to a solution of **SI-3** (0.42 g, 1.8 mmol) in EtOH (5.1 mL) at 50 °C. After stirring at the same temperature for 1 h, a white suspension was formed. Then, the reaction was quenched with concentrated HCl (2.0 mL) and the resulting solution was stirred for further 10 min. The white solid formed was separated by filtration and discarded. The filtrate was basified with NaOH (4 M), and the aqueous phase extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent removed very carefully under reduced pressure. The primary amine thus obtained was dissolved in dry CH₂Cl₂ (3.5 mL) and cooled at 0 °C and afterwards a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (0.43 g, 1.9 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.7 mL) was added under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and then washed with H₂O (2 × 10 mL) and brine (2 × 10 mL). The organic layer was dried over Na₂SO₄ (anh), filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) gave compound **24c** (0.17 g, 0.80 mmol, 47% in 2 steps) as a white solid. The spectroscopic data were consistent with those previously reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.81 – 5.60 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 4.60 (s, 1H, NH), 3.72 – 3.47 (m, 1H, C₁-H), 2.22 – 1.76 (m, 6H, C₃-H, C₆-H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.39 (s, 9H, CH₃), 1.35 – 1.14 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 155.1 (C=O), 132.0 (C₄, C₅), 79.3 (C(CH₃)₃), 53.5 (C₁), 33.8 (C₂, C₇), 28.6 (C(CH₃)₃), 24.6 (C₃, C₆).

²² Roe, S. J.; Hughes D. L.; Aggarwal, P.; Stockman, R. A. *Synthesis* **2009**, 22, 3775.

3.1.3. Synthesis of ipso substituted *N*-(cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamides (**24d-o**)



Scheme 7.12. General overview of the synthesis of amines **24d-o**.

3.1.3.1. Synthesis of tertiary alcohols **28b-m**

General Procedure O for the synthesis of alcohols **28b,d-e**.

A solution of the corresponding organolithium compound (24.0 mmol, 2 eq.) in the corresponding solvent was added dropwise, under argon atmosphere, to a solution of cyclohept-4-enone **27** (12.0 mmol, 1 eq.) in dry Et₂O (120 mL, 0.1 M) at -78 °C. After stirring for 2 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding alcohol **28b,d-e**.

General Procedure P for the synthesis of alcohols **28c,f,h-i**.


A solution of cyclohept-4-enone **27** (4.3 mmol, 1 eq.) in dry Et₂O (1.5 mL, 2.8 M) was added dropwise over 30 min, under argon atmosphere, to a solution of the corresponding Grignard

reagent (4.8 mmol, 1.1 eq.) in the corresponding solvent at reflux. After stirring for 3 h, the reaction mixture was cooled to 0 °C and acidified by dropwise addition of HCl 5 M. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (25 mL), saturated aqueous solution of NaHCO₃ (25 mL) and brine (25 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding alcohol **28c,f,h,i**.

General Procedure Q for the synthesis of alcohols **28g,j-l**.

To prepare the corresponding Grignard reagent, a solution of the corresponding bromide (14.8 mmol, 1 eq.) in dry THF (14.8 mL, 1.0 M) was added dropwise over 30 min, under argon atmosphere, to a suspension of magnesium metal turnings (17.7 mmol, 1.2 eq.) and 1,2-dibromoethane (cat.) in dry THF (13.6 mL, 1.3 M) at reflux. After stirring for 2 h, the reaction mixture was cooled and cannulated to a solution of cyclohept-4-enone (16.4 mmol, 1.1 eq.) in dry THF (27.3 mL, 0.6 M) at - 78 ° C, and the mixture stirred at the same temperature. After completion of the reaction (2 - 4 h, monitored by TLC), the mixture was diluted with Et₂O (20 mL) and treated with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 50 mL). The combined organic layers were washed with brine (50 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding alcohol **28g,j-l**.

Procedure R for the synthesis of alcohol **28m** is described below.

 1-Methylcyclohept-4-en-1-ol (**28b**).²³ Following the *General Procedure O*, **28b** (1.12 g, 8.8 mmol, 74%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (1.32 g, 12.0 mmol) and methyllithium (1.3 M in Et₂O,²⁴ 18.4 mL, 23.9 mmol). The spectroscopic data were consistent with those previously reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.81 – 5.59 (app t, *J* = 3.5 Hz, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.38 – 2.14 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.04 – 1.82 (m, 2H, C₃-

²³ Yoshitake, M.; Yamamoto, M.; Kohmoto, S.; Yamada, K. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 2157.

²⁴ Titrated with diphenylacetic acid, as reported in: Kofron, W.G.; Baclawski, L. M. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1879.

H_aH_b , $C_6-H_aH_b$), 1.76 – 1.50 (m, 5H, C_2-H , C_7-H , OH), 1.24 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6 (C_4 , C_5), 73.7 (C_1), 40.6 (C_2 , C_7), 30.1 (CH_3), 23.4 (C_3 , C_6).

**28c**

1-Butylcyclohept-4-en-1-ol (**28c**). Following the *General Procedure P*, **28c** (0.43 g, 2.6 mmol, 59%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, 19:1) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (0.47 g, 4.3 mmol), and butylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 2.4 mL, 4.8 mmol). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 5.67 (app t, $J = 3.5$ Hz, 2H, C_4-H , C_5-H), 2.35 – 2.16 (m, 2H, $C_3-H_aH_b$, $C_6-H_aH_b$), 2.03 – 1.84 (m, 2H, $C_3-H_aH_b$, $C_6-H_aH_b$), 1.73 – 1.54 (m, 4H, C_2-H , C_7-H), 1.52 (bs, 1H, OH), 1.49 – 1.40 (m, 2H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$), 1.40 – 1.18 (m, 4H, $CH_3CH_2CH_2CH_2$), 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 131.6 (C_4 , C_5), 75.2 (C_1), 42.0 ($CH_3CH_2CH_2CH_2$), 38.9 (C_2 , C_7), 25.4 ($CH_3CH_2CH_2$), 23.4 (CH_3CH_2), 23.3 (C_3 , C_6), 14.2 (CH_3). IR (ATR): 3390 (O-H st), 3018 (=C-H st), 1644 (C=C st), 1225 (C-O st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 150 ($[M-H_2O]^+$, 40), 111 ($[M-Bu]^+$, 36), 93 (73), 91 (63), 80 (48), 79 (100), 77 (47), 67 (42), 55 (37).

**28d**

1-Benzylcyclohept-4-en-1-ol (**28d**). Following the *General Procedure O*, **28d** (0.46 g, 2.3 mmol, 42%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (0.60 g, 5.4 mmol) and benzyllithium²⁵ (0.19 M in toluene,²⁴ 57.8 mL, 10.9 mmol). 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 – 7.16 (m, 5H, $C_{arom}-H$), 5.75 (app t, $J = 3.6$ Hz, 2H, C_4-H , C_5-H), 2.80 (s, 2H, CH_2Ph), 2.42 – 2.23 (m, 2H, $C_3-H_aH_b$, $C_6-H_aH_b$), 2.12 – 1.91 (m, 2H, $C_3-H_aH_b$, $C_6-H_aH_b$), 1.67 (m, 4H, C_2-H , C_7-H), 1.56 (bs, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137.2 ($C_{arom}-C$), 131.6 (C_4 , C_5), 130.7 ($2 \times C_{arom}-H$), 128.1 ($2 \times C_{arom}-H$), 126.4 ($C_{arom}-H$), 74.9 (C_1), 48.5 (CH_2Ph), 38.5 (C_2 , C_7), 23.0 (C_3 , C_6). IR (ATR): 3446 (O-H st), 3023 (=C-H st) 1652 (C=C st), 1085 (C-O st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 184 ($[M-H_2O]^+$, 22), 115 (27), 111 ($[M-Bn]^+$, 30), 93 (60), 92 (64), 91 ($PhCH_2^+$, 100), 77 (32), 65 (21).

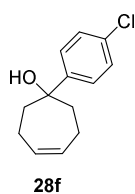
**28e**

1-Phenylcyclohept-4-en-1-ol (**28e**).²⁶ Following the *General Procedure O*, **28e** (0.99 g, 7.9 mmol, 74%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (1.17 g, 10.6

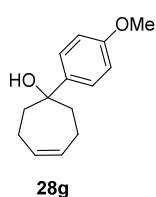
²⁵ Prepared following a literature procedure, as reported in: Lo, B.; Chiu, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 864.

²⁶ Wagner, P. J.; Liu, K.; Noguchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3837.

mmol) and phenyllithium (1.2 M in Bu₂O,²⁴ 17.7 mL, 21.2 mmol). The spectroscopic data were consistent with those previously reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.35 (app t, *J* = 7.5 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.25 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.95 – 5.78 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.63 – 2.45 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.16 – 1.95 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.93 – 1.79 (m, 3H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 150.1 (C_{arom}-C), 132.2 (C₄, C₅), 128.3 (2 × C_{arom}-H), 126.8 (C_{arom}-H), 124.6 (2 × C_{arom}-H), 76.9 (C₁), 40.1 (C₂, C₇), 23.1 (C₃, C₆).

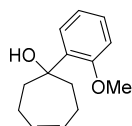


1-(4-Chlorophenyl)cyclohept-4-en-1-ol (**28f**). Following the *General Procedure P*, **28f** (0.60 g, 2.7 mmol, 63%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, 19:1) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (0.47 g, 4.3 mmol), and 4-chlorophenylmagnesium bromide (1.0 M in Et₂O, 4.7 mL, 4.7 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.30 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.93 – 5.79 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.60 – 2.39 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.16 – 1.90 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.89 – 1.76 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.71 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.8 (C_{arom}-C), 132.6 (C_{arom}-Cl), 132.2 (C₄, C₅), 128.4 (2 × C_{arom}-H), 126.2 (2 × C_{arom}-H), 76.7 (C₁), 40.1 (C₂, C₇), 23.0 (C₃, C₆). IR (ATR): 3409 (O-H st), 3021 (=C-H st), 1644 (C=C st), 1094 (C-O st), 1074 (C-Cl st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 222 (M⁺, 1), 204 ([M-H₂O]⁺, 67), 176 (66), 154 (100), 153 (60), 152 (65), 141 (82), 139 (79), 125 (47), 111 ([M-C₆H₄Cl]⁺, 17), 91 (65), 79 (71).

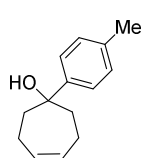


1-(4-Methoxyphenyl)cyclohept-4-en-1-ol (**28g**). Following the *General Procedure Q*, **28g** (1.64 g, 7.6 mmol, 51%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (1.80 g, 16.4 mmol), 4-bromoanisole (1.9 mL, 14.8 mmol) and magnesium (0.43 g, 17.7 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.43 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.93 – 5.78 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 3.80 (s, 3H, CH₃), 2.58 – 2.42 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.14 – 1.95 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.93 – 1.81 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.65 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.5 (C_{arom}-O), 142.4 (C_{arom}-C), 132.2 (C₄, C₅), 125.9 (2 × C_{arom}-H), 113.6 (2 × C_{arom}-H), 76.6 (C₁), 55.4 (CH₃), 40.3 (C₂, C₇), 23.2 (C₃, C₆). IR (ATR): 3448 (O-H st), 3017 (=C-H st), 1246 (C-O-C st as), 1075 (C-O st), 1037 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 218 (M⁺, 12),

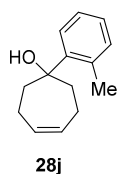
176 (46), 173 (31), 165 (23), 141 (27), 125 (31), 121 (35), 107 (4-MeOC₆H₄⁺, 65), 85 (35), 55 (35), 54 (27).

**28h**

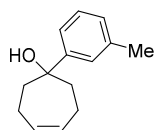
1-(2-Methoxyphenyl)cyclohept-4-en-1-ol (**28h**). Following the *General Procedure P*, **28h** (1.98 g, 9.1 mmol, 74%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, 19:1) as a white solid, starting from cycloheptenone **27** (1.34 g, 12.2 mmol), and 2-methoxyphenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 13.4 mL, 13.4 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.24 (td, *J* = 7.8, 1.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.03 – 6.90 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.88 – 5.74 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 4.31 (s, 1H, OH), 3.90 (s, 3H, CH₃), 2.69 – 2.47 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.23 – 1.97 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.9 (C_{arom}-O), 136.5 (C_{arom}-C), 131.9 (C₄, C₅), 128.1 (C_{arom}-H), 126.0 (C_{arom}-H), 121.0 (C_{arom}-H), 111.6 (C_{arom}-H), 76.8 (C₁), 55.4 (CH₃), 38.2 (C₂, C₇), 23.3 (C₃, C₆). IR (ATR): 3533 (O-H st), 3018 (=C-H st), 1654 (C=C st), 1229 (C-O-C st as), 1076 (C-O st), 1024 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 200 ([M-H₂O]⁺, 100), 172 (49), 152 (39), 128 (38), 122 (64), 121 (65), 115 (56), 107 (2-MeOC₆H₄⁺, 26), 92 (36), 91 (83), 77 (39). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 63-66 °C.

**28i**

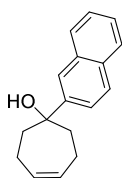
1-(*p*-Tolyl)cyclohept-4-en-1-ol (**28i**). Following the *General Procedure P*, **28i** (0.91 g, 4.5 mmol, 83%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 9:1) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (0.60 g, 5.5 mmol), and *p*-tolylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 6.0 mL, 6.0 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.96 – 5.79 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.64 – 2.45 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.18 – 1.96 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.95 – 1.79 (m, 3H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.3 (C_{arom}-C₁), 136.4 (C_{arom}-CH₃), 132.2 (C₄, C₅), 129.1 (2 × C_{arom}-H), 124.6 (2 × C_{arom}-H), 76.8 (C₁), 40.2 (C₂, C₇), 23.2 (C₃, C₆), 21.1 (CH₃). IR (ATR): 3420 (O-H st), 3019 (=C-H st), 1649 (C=C st), 1075 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 184 ([M-H₂O]⁺, 85), 169 (72), 167 (53), 156 (100), 141 (58), 128 (57), 115 (77), 105 (46), 92 (40), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 84).

**28j**

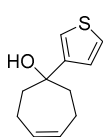
1-(*o*-Tolyl)cyclohept-4-en-1-ol (**28j**). Following the *General Procedure Q*, **28j** (0.87 g, 4.3 mmol, 45%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from cycloheptenone **27** (1.15 g, 10.4 mmol), 2-bromotoluene (1.2 mL, 9.5 mmol) and magnesium (0.28 g, 11.4 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (# denotes overlapped signals) δ 7.57 – 7.40 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.25 – 7.13 (m, 3H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.91 – 5.73 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.61[#] (s, 3H, CH_3), 2.61 – 2.46[#] (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.26 (app t, $J = 12.6$ Hz, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.18 – 1.91 (m, 4H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 1.63 (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 146.7 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{arom-C}_1}$), 133.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 132.0 (C_4 , C_5), 127.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 125.7 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 125.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 78.0 (C_1), 38.8 (C_2 , C_7), 23.3 (C_3 , C_6), 22.7 (CH_3). IR (ATR): 3395 (O-H st), 3011 (=C-H st), 1650 (C=C st), 1043 (C-O st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 184 ($[\text{M-H}_2\text{O}]^+$, 72), 169 (54), 156 (48), 141 (70), 129 (44), 128 (90), 115 (100), 105 (45), 92 (53), 91 (2-Me C_6H_4^+ , 89). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 61-64 °C.

**28k**

1-(*m*-Tolyl)cyclohept-4-en-1-ol (**28k**). Following the *General Procedure Q*, **28k** (1.78 g, 8.8 mmol, 62%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 1:1) as a yellowish oil, starting from cycloheptenone **27** (1.56 g, 14.2 mmol), 3-bromotoluene (1.6 mL, 12.8 mmol) and magnesium (0.38 g, 15.4 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (# denotes overlapped signals) δ 7.39 (s, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.38 – 7.23 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.11 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.99 – 5.87 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.68 – 2.51 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.17[#] (s, 1H, OH), 2.20 – 2.00[#] (m, 4H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.97 – 1.83 (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 150.1 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 137.6 ($\text{C}_{\text{arom-C}_1}$), 132.2 (C_4 , C_5), 128.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 125.3 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 121.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 76.8 (C_1), 39.9 (C_2 , C_7), 23.0 (C_3 , C_6), 21.6 (CH_3). IR (ATR): 3418 (O-H st), 3019 (=C-H st), 1652 (C=C st), 1075 (C-O st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 184 ($[\text{M-H}_2\text{O}]^+$, 95), 169 (71), 167 (55), 165 (47), 156 (94), 141 (68), 128 (70), 115 (81), 105 (45), 92 (49), 91 (3-Me C_6H_4^+ , 100), 77 (43).

**28l**

1-(Naphthalen-2-yl)cyclohept-4-en-1-ol (**28l**). Following the *General Procedure Q*, **28l** (0.48 g, 2.0 mmol, 58%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from cycloheptenone **27** (0.38 g, 3.5 mmol), 2-bromonaphthalene (0.66 g, 3.2 mmol) and magnesium (0.09 g, 3.8 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ($^{\#}$ denotes overlapped signals) δ 7.96 (s, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.94 – 7.75 (m, 3H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.65 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.58 – 7.31 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.04 – 5.83 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.59 (app t, $J = 13.7$ Hz, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.26 – 2.06 (m, 4H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.04 – 1.81 $^{\#}$ (m, 2H, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.87 $^{\#}$ (s, 1H, OH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 147.5 ($\text{C}_{\text{arom-C}_1}$), 133.3 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 132.4 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 132.3 (C_4 , C_5), 128.4 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.6 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 125.9 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 122.8 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 77.1 (C_1), 40.1 (C_2 , C_7), 23.2 (C_3 , C_6). IR (ATR): 3546 (O-H st), 3059 (=C-H st), 3018 (=C-H st), 1650 (C=C st), 1074 (C-O st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 220 ($[\text{M}-\text{H}_2\text{O}]^+$, 43), 218 (55), 217 (49), 207 (100), 204 (63), 203 (47), 202 (61), 192 (42). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 78-81 °C.

**28m**

1-(Thiophen-3-yl)cyclohept-4-en-1-ol (**28m**). The alcohol **28m** was prepared following *Procedure R* as follows, being thiophen-3-ylmagnesium bromide prepared following a procedure already described in the literature: dry THF (29.7 mL) was added to a solution of isopropylmagnesium chloride (2.0 M in THF, 9.9 mL, 19.8 mmol) under argon atmosphere. 3-Bromothiophene (1.6 mL, 17.0 mmol) was added dropwise to the Grignard reagent, keeping the temperature below 25 °C during the addition. The reaction mixture was subsequently stirred at 40 °C for 3 h,²⁷ and then allowed to cool to room temperature. A solution of cycloheptenone **27** (1.56 g, 14.2 mmol) in THF (3.0 mL) was slowly added to the Grignard solution. After stirring for 4 h at room temperature, the reaction mixture was cooled to 0 °C and acidified by dropwise addition of HCl 1 M. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with Et_2O (3 × 40 mL). The combined organic layers were washed with H_2O , saturated

²⁷ (a) Alcaraz, M.; Atkinson, S.; Cornwall, P.; Foster, A. C.; Gill, D. M.; Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon, R. A.; Noble, A. J.; O'Beirne, D.; Patel, Z. M.; Perkins, J.; Rowan, P.; Sadler, P.; Singleton, J. T.; Tornos, J.; Watts, A. J.; Woodland, I. A. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, *9*, 555. (b) Adams, K.; Ball, A. K.; Birkett, J.; Brown, L.; Chappell, B.; Gill, D. M.; Lo, P. K. T.; Patmore, N. J.; Rice, C. R.; Ryan, J.; Raubo, P.; Sweeney, J. B. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 396.

aqueous solution of NaHCO₃ and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 19:1) gave the corresponding alcohol **28m** (2.25 g, 11.6 mmol, 81%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (dd, *J* = 5.1, 3.2 Hz, 1H, SCH), 7.22 – 7.09 (m, 2H, SCH, C_{arom}-H), 5.90 – 5.70 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.59 – 2.36 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.15 – 1.91 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H), 1.89 (s, 1H, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 151.5 (C_{arom}-C), 131.8 (C₄, C₅), 125.9 (SCH), 125.6 (C_{arom}-H), 119.2 (SCH), 75.7 (C₁), 40.0 (C₂, C₇), 23.0 (C₃, C₆). IR (ATR): 3419 (O-H st), 3106 (=C-H st), 1671 (C=C st), 1028 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 176 ([M-H₂O]⁺, 83), 173 (54), 163 (56), 161 (51), 148 (75), 128 (63), 115 (52), 111 ([M-C₄H₃S]⁺, 23), 97 (100), 83 (C₄H₃S⁺, 53).

3.1.3.2. Synthesis of azides **30a-i** (*R* = arom)

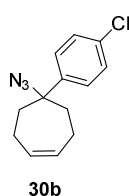
General Procedure S for the synthesis of azides **30a-i**.

To a solution of the corresponding alcohol **28e-m** (5.3 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (13.3 mL, 0.4 M) under argon atmosphere, sodium azide (11.6 mmol, 2.2 eq.) was added at room temperature. The suspension was cooled at – 5 °C, and a 1:2 mixture of trifluoroacetic acid (TFA):CH₂Cl₂ (44.3 mmol, 8.4 eq. of TFA : 6.9 mL of CH₂Cl₂) was added dropwise over 15 min. After stirring the resulting mixture at 0 °C for 1 h, H₂O was added dropwise, followed by the addition of a 1:1 mixture of H₂O and 30-32% aqueous solution of NH₃ (5.0 mL) dropwise. After stirring for 30 min, the mixture was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL), the combined organic layers were washed with H₂O (25 mL), 1 M aqueous solution of KH₂PO₄ (25 mL), brine (25 mL), and finally dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The corresponding azides were used in the next step without further purification (**30a-b,e,g-h**), or purified by column chromatography on silica gel (**30c-d,f,i**).

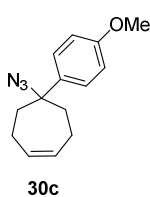


1-Azido-1-phenylcyclohept-4-ene (**30a**). Following the *General Procedure S*, **30a** (0.87 g, 4.1 mmol, 77%) was isolated as a yellowish oil, starting from alcohol **28e** (0.99 g, 5.3 mmol), NaN₃ (0.75 g, 11.6 mmol) and TFA (3.4 mL, 44.3 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 – 7.45 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.45 – 7.37 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.35 – 7.28 (m, 1H, C_{arom}-H), 5.91 – 5.78 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.57 – 2.39 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.22 – 2.07 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.7 (C_{arom}-C), 131.8 (C₄, C₅), 128.8 (2 × C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 125.8 (2 × C_{arom}-H), 70.8 (C₁), 37.3 (C₂, C₇),

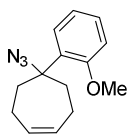
23.6 (C₃, C₆). IR (ATR): 3024 (=C-H st), 2093 (N=N=N st), 1253 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 185 ([M-N₂]⁺, 27), 184 (56), 171 ([M-N₃]⁺, 16), 142 (64), 129 (46), 128 (44), 115 (64), 103 (52), 91 (100), 77 (C₆H₅⁺, 85), 67 (40), 51 (50).



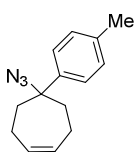
1-Azido-1-(4-chlorophenyl)cyclohept-4-ene (**30b**). Following the *General Procedure S*, **30b** (0.43 g, 1.7 mmol, 76%) was isolated as a yellowish oil, starting from alcohol **28f** (0.51 g, 2.3 mmol), NaN₃ (0.33 g, 5.1 mmol) and TFA (1.5 mL, 19.3 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.36 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.05 – 5.65 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.63 – 2.29 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.20 – 1.97 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.4 (C_{arom}-Cl), 133.6 (C_{arom}-C), 131.7 (C₄, C₅), 128.98 (2 × C_{arom}-H), 127.3 (2 × C_{arom}-H), 70.4 (C₁), 37.3 (C₂, C₇), 23.5 (C₃, C₆). IR (ATR): 3023 (=C-H st), 2094 (N=N=N st), 1654 (C=C st), 1259 (C-N st), 1095 (C-Cl st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 247 (M⁺, 5), 192 (13), 94 (11), 87 (12), 85 (57), 83 (100), 56 (14), 51 (12).



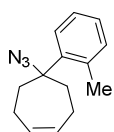
1-Azido-1-(4-methoxyphenyl)cyclohept-4-ene (**30c**). Following the *General Procedure S*, the crude azide **30c** (1.21 g) was isolated as a yellowish oil starting from alcohol **28g** (1.61 g, 7.4 mmol), NaN₃ (1.06 g, 16.2 mmol) and TFA (4.8 mL, 62.2 mmol). This crude was employed in the next step without further purification and even not being pure, the corresponding ¹H NMR, ¹³C NMR, IR and MS signals could be assigned. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.85 – 5.73 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 3.82 (s, 3H, CH₃), 2.55 – 2.32 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.20 – 2.02 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.8 (C_{arom}-O), 136.4 (C_{arom}-C), 131.6 (C₄, C₅), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 113.9 (2 × C_{arom}-H), 70.4 (C₁), 55.3 (CH₃), 37.2 (C₂, C₇), 23.5 (C₃, C₆). IR (ATR): 3029 (=C-H st), 2097 (N=N=N st), 1264 (C-O-C st as), 1251 (C-N st), 1183 (C-O st), 1036 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 231 (39), 213 (42), 203 (61), 201 ([M-N₃]⁺, 100), 197 (39), 172 (45), 170 (35), 166 (35), 121 (39), 101 (39), 80 (65), 53 (52).

**30d**

1-Azido-1-(2-methoxyphenyl)cyclohept-4-ene (**30d**). Following the *General Procedure S*, **30d** (1.35 g, 5.6 mmol, 56%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, gradient from 19:1 to 8:2) as a yellowish oil, starting from alcohol **28h** (2.17 g, 9.9 mmol), NaN₃ (1.42 g, 21.9 mmol) and TFA (6.4 mL, 83.2 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.51 (app d, *J* = 7.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.46 – 7.25 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.18 – 6.92 (m, 2H, C_{arom}-H), 6.01 – 5.79 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 3.92 (s, 3H, CH₃), 2.75 – 2.44 (m, 4H C₃-H, C₆-H), 2.35 – 2.08 (m, 4H, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 157.3 (C_{arom}-O), 131.5 (C_{arom}-C, C₄, C₅), 128.8 (C_{arom}-H), 126.6 (C_{arom}-H), 120.3 (C_{arom}-H), 112.0 (C_{arom}-H), 70.4 (C₁), 55.1 (CH₃), 34.9 (C₂, C₇), 23.6 (C₃, C₆). IR (ATR): 3020 (=C-H st), 2094 (N=N=N st), 1654 (C=C st), 1239 (C-N st, C-O-C st as), 1057 (C-O st), 1027 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 215 ([M-N₂]⁺, 39), 214 (54), 200 (76), 172 (62), 170 (52), 131 (54), 122 (51), 121 (98), 115 (51), 107 (2-MeOC₆H₄⁺, 31), 105 (44), 91 (100), 77 (62).

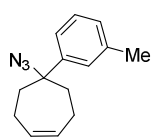
**30e**

1-Azido-1-(*p*-tolyl)cyclohept-4-ene (**30e**). Following the *General Procedure S*, **30e** (0.73 g, 3.2 mmol, 77%) was isolated as a yellowish oil, starting from alcohol **28i** (0.91 g, 4.2 mmol), NaN₃ (0.60 g, 9.2 mmol) and TFA (2.7 mL, 35.1 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.94 – 5.79 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.60 – 2.44 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.41 (s, 3H, CH₃), 2.24 – 2.10 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.6 (C_{arom}-CH₃), 137.2 (C_{arom}-C₁), 131.7 (C₄, C₅), 129.4 (2 × C_{arom}-H), 125.7 (2 × C_{arom}-H), 70.6 (C₁), 37.2 (C₂, C₇), 23.6 (C₃, C₆), 21.0 (CH₃). IR (ATR): 3023 (=C-H st), 2093 (N=N=N st), 1654 (C=C st), 1250 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 185 ([M-N₃]⁺, 17), 170 (58), 155 (Ts⁺, 55), 154 (53), 142 (86), 129 (53), 128 (53), 115 (72), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 77 (74).

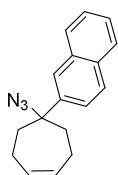
**30f**

1-Azido-1-(*o*-tolyl)cyclohept-4-ene (**30f**). Following the *General Procedure S*, **30f** (0.39 g, 1.7 mmol, 40%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 19:1) as a yellowish oil, starting from alcohol **28j** (0.85 g, 4.2 mmol), NaN₃ (0.60 g, 9.2 mmol) and TFA (2.7 mL, 35.3 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.47 – 7.37 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.15 (m, 3H, C_{arom}-H), 5.88 – 5.74 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.66 (s, 3H, CH₃), 2.59 – 2.43 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.33 – 2.11 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 141.5 (C_{arom}-CH₃), 136.7 (C_{arom}-C₁), 133.4 (C_{arom}-H), 131.4 (C₄, C₅), 127.8 (C_{arom}-H), 126.5 (C_{arom}-H), 125.8 (C_{arom}-H), 71.1 (C₁), 36.5 (C₂, C₇), 23.9

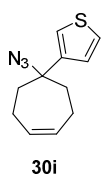
(C₃, C₆), 21.9 (CH₃). IR (ATR): 3020 (=C-H st), 2093 (N=N=N st), 1652 (C=C st), 1250 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 199 ([M-N₂]⁺, 19), 170 (100), 130 (26), 129 (26), 115 (37), 105 (29), 91 (2-MeC₆H₄⁺, 37).

**30g**

1-Azido-1-(*m*-tolyl)cyclohept-4-ene (**30g**). Following the *General Procedure S*, **30g** (1.50 g, 6.6 mmol, 75%) was isolated as a yellowish oil, starting from alcohol **28k** (1.78 g, 8.8 mmol), NaN₃ (1.26 g, 19.4 mmol) and TFA (5.7 mL, 73.9 mmol). ¹H NMR (300 MHz CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.33 – 7.21 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.18 – 7.07 (m, 1H, C_{arom}-H), 5.90 – 5.75 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.56 – 2.38# (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.40# (s, 3H, CH₃), 2.20 – 2.05 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.6 (C_{arom}-CH₃), 138.2 (C_{arom}-C₁), 131.7 (C₄, C₅), 128.5 (C_{arom}-H), 128.2 (C_{arom}-H), 126.4 (C_{arom}-H), 122.7 (C_{arom}-H), 70.7 (C₁), 37.2 (C₂, C₇), 23.5 (C₃, C₆), 21.7 (CH₃). IR (ATR): 3022 (=C-H st), 2097 (N=N=N st), 1654 (C=C st), 1249 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 199 ([M-N₂]⁺, 55), 198 (89), 185 ([M-N₃]⁺, 17), 184 (55), 170 (45), 156 (78), 131 (45), 117 (46), 115 (60), 105 (100), 91 (3-MeC₆H₄⁺, 78), 67 (47).

**30h**

1-Azido-1-(naphthalen-2-yl)cyclohept-4-ene (**30h**). Following the *General Procedure S*, **30h** (0.41 g, 1.6 mmol, 81%) was isolated as a yellowish oil, starting from alcohol **28l** (0.46 g, 1.9 mmol), NaN₃ (0.28 g, 4.3 mmol) and TFA (1.3 mL, 16.4 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.11 – 7.88 (m, 4H, C_{arom}-H), 7.74 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.67 – 7.53 (m, 2H, C_{arom}-H), 6.05 – 5.89 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.76 – 2.57 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.45 – 2.18 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (C_{arom}-C₁), 133.2 (C_{arom}-C), 132.7 (C_{arom}-C), 131.8 (C₄, C₅), 128.8 (C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 126.5 (C_{arom}-H), 126.4 (C_{arom}-H), 124.5 (C_{arom}-H), 124.4 (C_{arom}-H), 70.9 (C₁), 37.2 (C₂, C₇), 23.7 (C₃, C₆). IR (ATR): 3059 (=C-H st), 3021 (=C-H st), 2097 (N=N=N st), 1249 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 221 ([M-N₃]⁺, 15), 220 (87), 218 (60), 204 (72), 203 (53), 202 (77), 192 (100), 152 (52), 127 (C₁₀H₇⁺, 17).

**30i**

1-Azido-1-(thiophen-3-yl)cyclohept-4-ene (**30i**). Following the *General Procedure S*, **30i** (0.52 g, 2.4 mmol, 23%) was isolated as a yellowish oil, by FC (petroleum ether/EtOAc, 99:1) starting from alcohol **28m** (1.99 g, 10.2 mmol), NaN₃ (1.47 g, 22.6 mmol) and TFA (6.6 mL, 85.6 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H, SCH), 7.31 – 7.22 (m, 1H, SCH), 7.18 (dd, *J* = 5.1, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.89 – 5.75 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.53 – 2.35 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.28 – 2.04 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.6 (C_{arom}-C), 131.5 (C₄, C₅), 126.4 (C_{arom}-H), 125.9 (SCH), 121.1 (SCH), 68.5 (C₁), 37.2 (C₂, C₇), 23.4 (C₃, C₆). IR (ATR): 3020 (=C-H st), 2094 (N=N=N st), 1653 (C=C st), 1247 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 191 ([M-N₂]⁺, 28), 177 ([M-N₃]⁺, 20), 176 (55), 148 (100), 136 ([M-C₄H₃S]⁺, 16), 123 (46), 110 (42), 109 (55), 97 (90), 67 (46).

3.1.3.3. Synthesis of amines **31a-i** (*R* = *arom*)

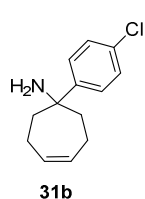
General Procedure T for the synthesis of amines **31a-i**.

To a solution of the corresponding azide **30a-i** (4.1 mmol, 1 eq.) in dry THF (13.7 mL, 0.3 M) under argon atmosphere, LiAlH₄ (2.0 M in THF, 4.3 mmol, 1.05 eq.) was added at 0 °C. After stirring the resulting mixture at room temperature for 3 h, the reaction was quenched with 1 M NaOH. Then, Et₂O and HCl 1 M were added, the aqueous layer separated, and basified with 30-32% aqueous solution of NH₃ up to pH 8.0. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 30 mL), and the combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. The corresponding amines were used in the next step without further purification.

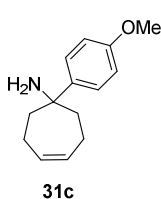
**31a**

1-Phenylcyclohept-4-en-1-amine (**31a**). Following the *General Procedure T*, **31a** (0.71 g, 3.8 mmol, 93%) was isolated as a yellowish oil, starting from azide **30a** (0.87 g, 4.1 mmol) and LiAlH₄ (0.16 g, 4.3 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.49 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.35 (app t, *J* = 7.6 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.31 – 7.18 (m, 1H, C_{arom}-H), 5.75 (app t, *J* = 3.4 Hz, 2H, C₄-H, C₅-H), 3.83 (bs, 2H, NH₂), 2.43 – 2.16 (m, 4H, C₃-H, C₆-H), 2.16 – 2.00 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.86 (dd, *J* = 13.4, 8.3 Hz, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.7 (C_{arom}-C), 131.5 (C₄, C₅), 128.5 (2 × C_{arom}-H), 126.8 (C_{arom}-H), 125.7 (2 × C_{arom}-H), 58.6 (C₁), 39.2 (C₂, C₇), 23.8 (C₃, C₆). IR (ATR): 3020 (=C-H st), 2923,

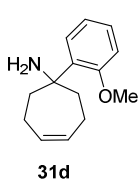
2844 (N-H st), 1077 (C-N st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 187 (M^+ , 2), 142 (18), 141 (16), 119 (100), 115 (22), 104 (43), 91 (20), 77 (C_6H_5^+ , 20).



1-(4-Chlorophenyl)cyclohept-4-en-1-amine (**31b**). Following the *General Procedure T*, **31b** (0.27 g, 1.2 mmol, 71%) was isolated as a yellowish oil, starting from azide **30b** (0.42 g, 1.7 mmol) and LiAlH_4 (0.07 g, 1.8 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.30 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.84 – 5.70 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.34 (dd, $J = 16.2$, 11.0 Hz, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.19 – 2.01 (m, 4H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.89 – 1.74 (m, 4H, $\text{C}_2\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$, NH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 148.8 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 132.2 ($\text{C}_{\text{arom-Cl}}$), 131.7 (C_4 , C_5), 128.4 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.9 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 57.8 (C_1), 40.5 (C_2 , C_7), 23.9 (C_3 , C_6). IR (ATR): 3019 (=C-H st), 2928, 2847 (N-H st), 1644 (C=C st), 1094 (C-N st), 1011 (C-Cl st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 221 (M^+ , 1), 110 ($[\text{M}-\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}]^+$, 5), 85 (39), 83 (100).

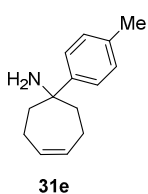


1-(4-Methoxyphenyl)cyclohept-4-en-1-amine (**31c**). Following the *General Procedure T*, **31c** (0.44 g, 2.0 mmol, 27% in 2 steps) was isolated as a yellowish oil, starting from azide **30c** (1.19 g, 4.9 mmol) and LiAlH_4 (0.19 g, 5.1 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.87 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.77 – 5.63 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.80 (s, 3H, CH_3), 2.48 – 2.25 (m, 4H, $\text{C}_3\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$), 2.20 – 1.95 (m, 4H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.0 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 134.9 ($\text{C}_{\text{arom-C}}$), 131.1 (C_4 , C_5), 127.7 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 113.9 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 60.7 (C_1), 55.3 (CH_3), 37.6 (C_2 , C_7), 23.5 (C_3 , C_6). IR (ATR): 3030 (=C-H st), 2933, 2871 (N-H st), 1652 (C=C st), 1280 (C-O-C st as), 1251 (C-N st), 1185 (C-O st), 1038 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 217 (M^+ , 10), 210 (70), 176 (55), 145 (50), 136 (45), 122 (45), 96 (60), 85 (100), 83 (40), 62 (40), 59 (65), 57 (50), 53 (50).



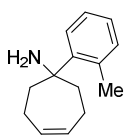
1-(2-Methoxyphenyl)cyclohept-4-en-1-amine (**31d**). Following the *General Procedure T*, **31d** (1.18 g, 5.4 mmol, 97%) was isolated as a yellowish oil, starting from azide **30d** (1.35 g, 5.6 mmol) and LiAlH_4 (0.22 g, 5.8 mmol). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.29 (m, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.22 (ddd, $J = 9.3$, 7.1, 3.3 Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.98 – 6.86 (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.79 – 5.65 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 3.87 (s, 3H, CH_3), 2.51 – 2.34 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.28 (dd, $J = 12.4$, 10.4 Hz, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.22 – 1.98 (m, 6H, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$, NH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.0

(C_{arom}-O), 137.5 (C_{arom}-C), 131.4 (C₄, C₅), 127.7 (C_{arom}-H), 126.1 (C_{arom}-H), 120.6 (C_{arom}-H), 111.9 (C_{arom}-H), 58.0 (C₁), 55.1 (CH₃), 38.2 (C₂, C₇), 24.2 (C₃, C₆). IR (ATR): 3014 (=C-H st), 2924, 2837 (N-H st), 1653 (C=C st), 1231 (C-N st, C-O-C st as), 1025 (C-O st, C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 217 (M⁺, 6), 200 (20), 188 (18), 149 (40), 134 (100), 133 (26), 121 (17), 104 (16), 91 (27), 77 (17).



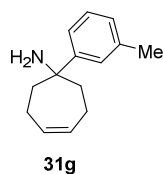
31e

1-(*p*-Tolyl)cyclohept-4-en-1-amine (**31e**). Following the *General Procedure T*, **31e** (0.37 g, 1.8 mmol, 79%) was isolated as a yellowish oil, starting from azide **30e** (0.53 g, 2.3 mmol) and LiAlH₄ (0.09 g, 2.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.91 – 5.72 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.49 – 2.31# (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.38# (s, 3H, CH₃), 2.25 – 2.07 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.88 – 1.73 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.56 (s, 2H, NH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.4 (C_{arom}-CH₃), 135.4 (C_{arom}-C₁), 131.4 (C₄, C₅), 128.7 (2 × C_{arom}-H), 124.9 (2 × C_{arom}-H), 57.2 (C₁), 40.3 (C₂, C₇), 23.7 (C₃, C₆), 20.7 (CH₃). IR (ATR): 3016 (=C-H st), 2920, 2845 (N-H st), 1651 (C=C st), 1190 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 201 (M⁺, 3), 184 (23), 169 (22), 167 (32), 156 (31), 133 (100), 128 (22), 118 (43), 115 (26), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 33).

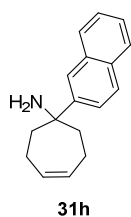


31f

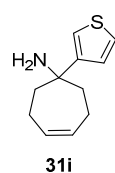
1-(*o*-Tolyl)cyclohept-4-en-1-amine (**31f**). Following the *General Procedure T*, **31f** (0.22 g, 1.1 mmol, 65%) was isolated as a yellowish oil, starting from azide **30f** (0.39 g, 1.7 mmol) and LiAlH₄ (0.07 g, 1.8 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.59 – 7.48 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.22 – 7.13 (m, 3H, C_{arom}-H), 5.84 – 5.72 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.68 (s, 3H, CH₃), 2.54 (bs, 2H, NH₂), 2.49 – 2.35 (m, 4H, C₃-H, C₆-H), 2.24 – 2.07 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 2.04 – 1.89 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 147.0 (C_{arom}-CH₃), 136.4 (C_{arom}-C₁), 133.4 (C_{arom}-H), 131.4 (C₄, C₅), 126.5 (C_{arom}-H), 125.7 (C_{arom}-H), 125.6 (C_{arom}-H), 58.9 (C₁), 39.4 (C₂, C₇), 24.1 (C₃, C₆), 23.3 (CH₃). IR (ATR): 3012 (=C-H st), 2920, 2844 (N-H st), 1660 (C=C st), 1290 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 201 (M⁺, 3), 167 (30), 133 (100), 132 (42), 128 (34), 115 (51), 91 (2-MeC₆H₄⁺, 39).



1-(*m*-Tolyl)cyclohept-4-en-1-amine (**31g**). Following the *General Procedure T*, **31g** (0.85 g, 4.2 mmol, 65%) was isolated as a yellowish solid, starting from azide **30g** (1.48 g, 6.5 mmol) and LiAlH₄ (0.26 g, 6.8 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (♯ denotes overlapped signals) δ 7.43 – 7.39 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.36 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.19 (app t, *J* = 7.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.90 (bs, 2H, NH₂), 5.72 – 5.61 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.47 – 2.24[♯] (m, 4H, C₃-H, C₆-H), 2.32[♯] (s, 3H, CH₃), 2.15 – 1.95 (m, 4H, C₂-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (C_{arom}-CH₃), 138.3 (C_{arom}-C₁), 131.0 (C₄, C₅), 128.6 (C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 127.0 (C_{arom}-H), 123.2 (C_{arom}-H), 61.1 (C₁), 37.5 (C₂, C₇), 23.6 (C₃, C₆), 21.8 (CH₃). IR (ATR): 3017 (=C-H st), 2941, 2853 (N-H st), 1652 (C=C st), 1255 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 201 (M⁺, 2), 133 (100), 118 (40), 91 (2-MeC₆H₄⁺, 17). M.p. (CH₂Cl₂): 162-165 °C.



1-(Naphthalen-2-yl)cyclohept-4-en-1-amine (**31h**). Following the *General Procedure T*, **31h** (0.24 g, 1.0 mmol, 63%) was isolated as a yellowish solid, starting from azide **30h** (0.41 g, 1.6 mmol) and LiAlH₄ (0.06 g, 1.7 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.97 (s, 1H, C_{arom}-H), 7.88 – 7.75 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.71 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.51 – 7.41 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.86 – 5.70 (m, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.78 (bs, 2H, NH₂), 2.49 – 2.24 (m, 4H, C₃-H, C₆-H), 2.23 – 2.02 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.92 (dd, *J* = 12.5, 8.4 Hz, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 146.1 (C_{arom}-C₁), 133.2 (C_{arom}-C), 132.2 (C_{arom}-C), 131.5 (C₄, C₅), 128.2 (C_{arom}-H), 128.0 (C_{arom}-H), 127.3 (C_{arom}-H), 126.0 (C_{arom}-H), 125.8 (C_{arom}-H), 124.4 (C_{arom}-H), 123.6 (C_{arom}-H), 58.5 (C₁), 39.7 (C₂, C₇), 23.8 (C₃, C₆). IR (ATR): 3015 (=C-H st), 2925, 2848 (N-H st), 1651 (C=C st), 1276 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 221 ([M-NH₂]⁺, 15), 220 (73), 218 (100), 217 (89), 215 (48), 207 (69), 204 (61), 203 (62), 202 (83), 192 (77), 191 (42), 165 (40). M.p. (CH₂Cl₂): 48-51 °C.



1-(Thiophen-3-yl)cyclohept-4-en-1-amine (**31i**). Following the *General Procedure T*, **31i** (0.27 g, 1.4 mmol, 58%) was isolated as a yellowish oil, starting from azide **30i** (0.52 g, 2.4 mmol) and LiAlH₄ (0.09 g, 2.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.22 (dd, *J* = 5.1, 2.9 Hz, 1H, SCH), 7.12 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.09 (dd, *J* = 2.9, 1.4 Hz, 1H, SCH), 5.71 (app t, *J* = 3.4 Hz, 2H, C₄-H, C₅-H), 2.34 – 2.20 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 2.14 – 1.97 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b).

H_aH_b), 1.84 – 1.74 (m, 2H, C₂-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.57 (bs, 2H, NH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 152.3 (C_{arom}-C), 131.3 (C₄, C₅), 126.0 (C_{arom}-H), 125.4 (SCH), 118.6 (SCH), 56.4 (C₁), 40.5 (C₂, C₇), 23.5 (C₃, C₆). IR (ATR): 3015 (=C-H st), 2923, 2844 (N-H st), 1652 (C=C st), 1218 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 193 (M⁺, 4), 176 (18), 148 (19), 125 (100), 110 ([M-C₄H₃S]⁺, 25), 97 (16).

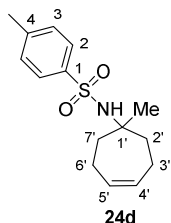
3.1.3.4. Synthesis of *p*-toluenesulfonamides **24d-o**

General Procedure U for the synthesis of *p*-toluenesulfonamides **24d-f**.

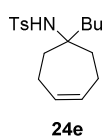
BF₃·Et₂O (88.5 mmol, 5 eq.) was added, under argon atmosphere, to a solution of the corresponding alcohol **28b-d** (17.7 mmol, 1 eq.) and *p*-toluenesulfonamide (21.2 mmol, 1.2 eq.) in dry CH₂Cl₂ (88.5 mL, 0.2 M) at - 20 °C. After stirring for 12 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding *p*-toluenesulfonamide **24d-f**.

General Procedure V for the synthesis of *p*-toluenesulfonamides **24g-o**.

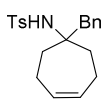
p-Toluenesulfonyl chloride (3.8 mmol, 1 eq.) was added portionwise to a solution of the corresponding amine **31a-i** (3.8 mmol, 1 eq.) and Et₃N (7.6 mmol, 2 eq.) in CH₂Cl₂ (19 mL, 0.2 M) at 0 °C, under argon atmosphere. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 12 h, until no evolution was observed by TLC. The reaction was treated with HCl 1 M, stirred for 5 min, the organic layer separated, and the aqueous phase extracted with CH₂Cl₂ (3 × 25 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (25 mL) and brine (25 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding *p*-toluenesulfonamide **24g-o**.

4-Methyl-*N*-(1-methylcyclohept-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**24d**).

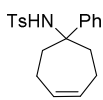
Following the *General Procedure U*, **24d** (4.07 g, 14.6 mmol, 82%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from alcohol **28b** (2.23 g, 17.7 mmol), *p*-toluenesulfonamide (3.71 g, 21.2 mmol) and BF₃·Et₂O (11.3 mL, 88.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.67 – 5.55 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 4.79 (s, 1H, NH), 2.41 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.17 – 2.02 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.99 – 1.79 (m, 4H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b), 1.71 – 1.56 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b), 1.24 (s, 3H, CH₃-C_{1'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (C_{arom}-CH₃), 140.9 (C_{arom}-S), 131.1 (C_{4'}, C_{5'}), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.1 (2 × C_{arom}-H), 60.9 (C_{1'}), 39.6 (C_{2'}, C_{7'}), 27.1 (CH₃-C_{1'}), 23.3 (C_{3'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3274 (N-H st), 3029 (=C-H st), 1318 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 207 (46), 155 (Ts⁺, 23), 124 ([M-Ts]⁺, 54), 108 (32), 106 (56), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 79 (30). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 70-73 °C.

*N*-(1-Butylcyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**24e**).

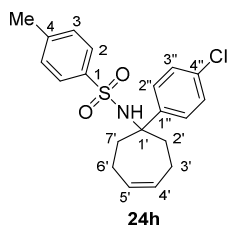
Following the *General Procedure U*, **24e** (0.08 g, 0.2 mmol, 25%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, 19:1) as a white solid, starting from alcohol **28c** (0.14 g, 0.8 mmol), *p*-toluenesulfonamide (0.17 g, 1.0 mmol) and BF₃·Et₂O (0.5 mL, 4.1 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.65 – 5.48 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 4.92 (s, 1H, NH), 2.40 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.13 – 1.97 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.94 – 1.76 (m, 4H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b), 1.75 – 1.65 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{7'}-H_aH_b), 1.64 – 1.53 (m, 2H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.28 – 1.03 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.80 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, CH₃CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.8 (C_{arom}-CH₃), 140.9 (C_{arom}-S), 131.0 (C_{4'}, C_{5'}), 129.5 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 63.9 (C_{1'}), 38.4 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 37.2 (C_{2'}, C_{7'}), 25.5 (CH₃CH₂CH₂), 23.3 (C_{3'}, C_{6'}), 23.0 (CH₃CH₂), 21.6 (CH₃-C_{arom}), 14.1 (CH₃CH₂). IR (ATR): 3280 (N-H st), 3017 (=C-H st), 1643 (C=C st), 1322 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 264 ([M-Bu]⁺, 38), 155 (Ts⁺, 30), 107 (30), 93 (42), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 80 (32), 79 (49), 65 (27). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 92-96 °C.

**24f**

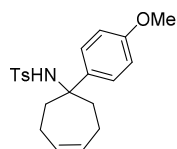
N-(1-Benzylcyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**24f**). Following the *General Procedure U*, **24f** (0.09 g, 0.2 mmol, 28%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from alcohol **28d** (0.18 g, 0.9 mmol), *p*-toluenesulfonamide (0.19 g, 1.1 mmol) and BF₃·Et₂O (0.6 mL, 4.5 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.39 – 7.19 (m, 7H, C_{arom}-H), 5.61 – 5.49 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 4.29 (s, 1H, NH), 3.08 (s, 2H, CH₂Ph), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.04 – 1.83 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{6'}-H), 1.83 – 1.70 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{7'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C_{arom}-CH₃), 140.9 (C_{arom}-S), 136.8 (C_{arom}-CH₂), 131.3 (2 × C_{arom}-H), 130.8 (C_{4'}, C_{5'}), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 128.3 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 126.7 (C_{arom}-H), 63.9 (C_{1'}), 45.4 (CH₂Ph), 36.2 (C_{2'}, C_{7'}), 23.1 (C_{3'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 3285 (N-H st), 3031 (=C-H st), 1644 (C=C st), 1304 (SO₂ st as), 1157 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 265 (17), 264 ([M-Bn]⁺, 100), 155 (Ts⁺, 26), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 81). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 126-130 °C.

**24g**

4-Methyl-*N*-(1-phenylcyclohept-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**24g**). Following the *General Procedure V*, **24g** (0.59 g, 1.7 mmol, 46%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from amine **31a** (0.71 g, 3.8 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.74 g, 3.8 mmol) and Et₃N (1.1 mL, 7.6 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (♯ denotes overlapped signals) δ 7.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.30 – 7.18 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.12 – 6.94 (m, 5H, C_{arom}-H), 6.14 (s, 1H, NH), 5.73 – 5.58 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 2.50 – 2.21[♯] (m, 6H, C_{2'}-H, C_{7'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.34[♯] (s, 3H, CH₃), 2.10 – 1.91 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C_{arom}-CH₃), 142.0 (C_{arom}-S), 139.3 (C_{arom}-C_{1'}), 131.0 (C_{4'}, C_{5'}), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 127.7 (2 × C_{arom}-H), 126.7 (2 × C_{arom}-H), 126.7 (2 × C_{arom}-H), 126.5 (C_{arom}-H), 64.1 (C_{1'}), 38.0 (C_{2'}, C_{7'}), 23.4 (C_{3'}, C_{6'}), 21.4 (CH₃). IR (ATR): 3258 (N-H st), 3026 (=C-H st), 1653 (C=C st), 1321 (SO₂ st as), 1151 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 341 (M⁺, 1), 207 (28), 186 ([M-Ts]⁺, 51), 170 (42), 155 (Ts⁺, 39), 104 (37), 91 (100), 77 (C₆H₅⁺, 23). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 126-129 °C.

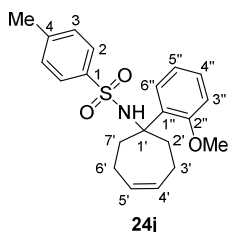
**24h**

N-(1-(4-Chlorophenyl)cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**24h**). Following the *General Procedure V*, **24h** (0.23 g, 0.6 mmol, 54%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) as a white solid, starting from amine **31b** (0.25 g, 1.1 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.22 g, 1.1 mmol) and Et₃N (0.3 mL, 2.2 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.94 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.98 (s, 1H, NH), 5.74 – 5.59 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 2.44 – 2.21[#] (m, 6H, C_{2'}-H, C_{7'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.38[#] (s, 3H, CH₃), 2.04 – 1.88 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.7 (C_{arom}-CH₃), 140.9 (C_{arom}-C_{1'}), 139.0 (C_{arom}-S), 132.8 (C_{arom}-Cl), 131.1 (C_{4'}, C_{5'}), 129.1 (2 × C_{arom}-H), 128.4 (2 × C_{arom}-H), 127.8 (2 × C_{arom}-H), 126.8 (2 × C_{arom}-H), 63.7 (C_{1'}), 38.0 (C_{2'}, C_{7'}), 23.3 (C_{3'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃). IR (ATR): 3265 (N-H st), 3020 (=C-H st), 1652 (C=C st), 1154 (SO₂ st sim), 1094 (SO₂ st as), 1011 (C-Cl st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 375 (M⁺, 2), 252 (16), 250 (10), 85 (55), 83 (100), 54 (12). M. p. (petroleum ether/EtOAc): 146-149 °C.

**24i**

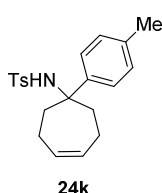
N-(1-(4-Methoxyphenyl)cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**24i**). Following the *General Procedure V*, **24i** (0.15 g, 0.4 mmol, 63%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a white solid, starting from amine **31c** (0.14 g, 0.7 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.13 g, 0.7 mmol) and Et₃N (0.2 mL, 1.3 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.09 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.00 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.74 – 5.61 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 5.47 (s, 1H, NH), 3.73 (s, 3H, CH₃O), 2.43 – 2.18[#] (m, 6H, C_{2'}-H, C_{7'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.34[#] (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.09 – 1.89 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.4 (C_{arom}-O), 142.1 (C_{arom}-CH₃), 139.5 (C_{arom}-S), 134.2 (C_{arom}-C_{1'}), 131.2 (C_{4'}, C_{5'}), 129.0 (2 × C_{arom}-H), 128.2 (2 × C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 113.1 (2 × C_{arom}-H), 63.9 (C_{1'}), 55.2 (CH₃O), 38.3 (C_{2'}, C_{7'}), 23.5 (C_{3'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3268 (N-H st), 3026 (=C-H st), 1648 (C=C st), 1322 (C-O-C st as), 1247 (SO₂ st as), 1150 (SO₂ st sim), 1079 (C-O st), 1036 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 371 (M⁺, 22), 334 (100), 325 (83), 298 (56), 232 (78), 227 (78), 219 (61), 185

(56), 170 (TsNH⁺, 33), 119 (89), 83 (94), 80 (67), 69 (67). M. p. (petroleum ether/EtOAc): 131-134 °C.



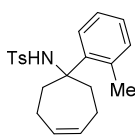
N-(1-(2-Methoxyphenyl)cyclohept-4-en-1-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (**24j**). Following the *General Procedure V*, **24j** (1.09 g, 2.9 mmol, 82%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from amine **31d** (0.78 g, 3.6 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.70 g, 3.6 mmol) and Et₃N (1.0 mL, 7.2 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃)

(# denotes overlapped signals) δ 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.08 – 6.89 (m, 2H, C_{arom}-H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.32 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.90 (s, 1H, NH), 5.70 – 5.59 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 3.57 (s, 3H, CH₃O), 2.63 – 2.38 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{7'}-H), 2.34 – 2.16[#] (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.21[#] (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.15 – 1.95 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3 (C_{arom}-O), 141.9 (C_{arom}-CH₃), 137.5 (C_{arom}-S), 131.0 (C_{4'}, C_{5'}), 129.8 (C_{arom}-C_{1'}), 128.2 (2 × C_{arom}-H), 128.0 (C_{arom}-H), 126.9 (C_{arom}-H), 126.7 (2 × C_{arom}-H), 120.1 (C_{arom}-H), 111.0 (C_{arom}-H), 63.6 (C_{1'}), 54.5 (CH₃O), 36.1 (C_{2'}, C_{7'}), 23.6 (C_{3'}, C_{6'}), 21.2 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3269 (N-H st), 3021 (=C-H st), 1323 (SO₂ st as), 1243 (C-O-C st as), 1155 (SO₂ st sim), 1093 (C-O st), 1030 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 200 (76), 172 (43), 165 (47), 152 (41), 122 (47), 121 (57), 115 (60), 107 (2-MeOC₆H₄⁺, 24), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 77 (48). M. p. (petroleum ether/EtOAc): 132-135 °C.



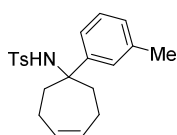
4-Methyl-*N*-(1-(*p*-tolyl)cyclohept-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**24k**). Following the *General Procedure V*, **24k** (0.49 g, 1.4 mmol, 66%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a white solid, starting from amine **31e** (0.43 g, 2.1 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.41 g, 2.1 mmol) and Et₃N (0.6 mL, 4.2 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.81 (s, 1H, NH), 5.73 – 5.61 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 2.47 – 2.20[#] (m, 6H, C_{2'}-H, C_{7'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.36[#] (s, 3H, CH₃-C_{4',arom}), 2.24[#] (s, 3H, CH₃-C_{4',arom}), 2.09 – 1.92 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (C_{arom}-CH₃), 139.4 (C_{arom}-S, C_{arom}-CH₃), 136.4 (C_{arom}-C_{1'}), 131.1 (C_{4'}, C_{5'}), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 128.5 (2 × C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 126.8 (2 × C_{arom}-H).

H), 64.0 (C_{1'}), 38.0 (C_{2'}, C_{7'}), 23.5 (C_{3'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{4,arom}), 20.9 (CH₃-C_{4'',arom}). IR (ATR): 3264 (N-H st), 3020 (=C-H st), 1654 (C=C st), 1288 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 355 (M⁺, 4), 207 (100), 200 ([M-Ts]⁺, 35), 184 (47), 156 (43), 118 (35), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 98). M. p. (petroleum ether/EtOAc): 107-110 °C.

**24l**

4-Methyl-*N*-(1-(*o*-tolyl)cyclohept-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**24l**).

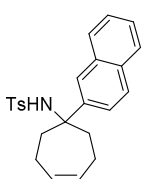
Following the *General Procedure V*, **24l** (0.18 g, 0.5 mmol, 47%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) as a white solid, starting from amine **31f** (0.22 g, 1.1 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.22 g, 1.1 mmol) and Et₃N (0.3 mL, 2.2 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.44 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.15 (app t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.07 (app t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.76 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.77 – 5.50 (m, 3H, C_{4'}-H, C_{5'}-H, NH), 2.63 – 2.39 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{7'}-H), 2.38 – 2.21[#] (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.35[#] (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.14 (s, 3H, CH₃-C_{2'',arom}), 2.12 – 1.96 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (C_{arom}-CH₃), 139.2 (C_{arom}-S), 138.7 (C_{arom}-CH₃), 137.2 (C_{arom}-C_{1'}), 133.3 (C_{arom}-H), 130.9 (C_{4'}, C_{5'}), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 127.4 (C_{arom}-H), 127.1 (2 × C_{arom}-H), 125.6 (C_{arom}-H), 65.2 (C_{1'}), 38.1 (C_{2'}, C_{7'}), 23.9 (C_{3'}, C_{6'}), 22.9 (CH₃-C_{4,arom}), 21.6 (CH₃-C_{2'',arom}). IR (ATR): 3290 (N-H st), 3043 (=C-H st), 1265 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 200 ([M-Ts]⁺, 64), 184 (31), 155 (Ts⁺, 31), 118 (29), 115 (27), 105 (33), 92 (25), 91 ([C₇H₇]⁺, 100). M. p. (petroleum ether/EtOAc): 159-162 °C.

**24m**

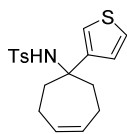
4-Methyl-*N*-(1-(*m*-tolyl)cyclohept-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**24m**).

Following the *General Procedure V*, **24m** (0.83 g, 2.3 mmol, 56%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 7:3) as a white solid, starting from amine **31g** (0.83 g, 4.1 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.81 g, 4.1 mmol) and Et₃N (1.2 mL, 8.3 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.03 – 6.94[#] (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.03 – 6.94[#] (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.91 – 6.81 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.73 – 5.61 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 5.46 (s, 1H, NH), 2.45 – 2.23[#] (m, 6H, C_{2'}-H, C_{7'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.33[#] (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.11 – 1.92[#] (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.07[#] (s, 3H, CH₃-C_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.1

(2 × C_{arom}-CH₃), 139.3 (C_{arom}-S), 137.3 (C_{arom}-C_{1'}), 131.2 (C_{4'}, C_{5'}), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 128.0 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 126.8 (2 × C_{arom}-H), 123.9 (C_{arom}-H), 64.2 (C_{1'}), 38.3 (C_{2'}, C_{7'}), 23.5 (C_{3'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{arom}), 21.4 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3274 (N-H st), 3019 (=C-H st), 1653 (C=C st), 1320 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 200 ([M-Ts]⁺, 51), 184 (44), 156 (34), 155 (Ts⁺, 27), 118 (38), 106 (34), 105 (30), 91 ([C₇H₇]⁺, 100). M. p. (petroleum ether/EtOAc): 112-114 °C.

**24n**

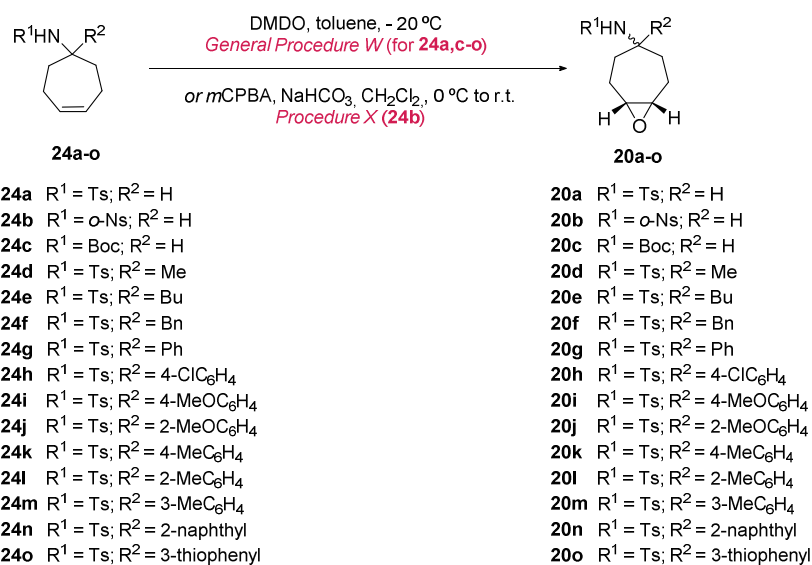
4-Methyl-*N*-(1-(naphthalen-2-yl)cyclohept-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**24n**). Following the *General Procedure V*, **24n** (0.26 g, 0.7 mmol, 67%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a white solid, starting from amine **31h** (0.24 g, 1.0 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.19 g, 1.0 mmol) and Et₃N (0.3 mL, 2.0 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.75 – 7.52 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.49 – 7.38 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.30 – 7.22 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.66 (app d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.77 – 5.63 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 5.35 (s, 1H, NH), 2.59 – 2.21 (m, 6H, C_{2'}-H, C_{7'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.21 – 1.97[#] (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.08[#] (s, 3H, CH₃-C_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.3 (C_{arom}-CH₃), 139.1 (C_{arom}-S), 138.7 (C_{arom}-C_{1'}), 132.7 (C_{arom}-C), 132.3 (C_{arom}-C), 131.2 (C_{4'}, C_{5'}), 128.7 (2 × C_{arom}-H), 128.4 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 127.1 (C_{arom}-H), 126.8 (2 × C_{arom}-H), 126.1 (C_{arom}-H), 126.0 (C_{arom}-H), 125.9 (C_{arom}-H), 125.0 (C_{arom}-H), 64.3 (C_{1'}), 38.2 (C_{2'}, C_{7'}), 23.5 (C_{3'}, C_{6'}), 21.3 (CH₃). IR (ATR): 3262 (N-H st), 3022 (=C-H st), 1635 (C=C st), 1319 (SO₂ st as), 1159 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 391 (M⁺, 1), 236 ([M-Ts]⁺, 51), 220 (87), 208 (43), 207 (53), 192 (57), 155 (Ts⁺, 34), 154 (50), 141 (46), 127 (C₁₀H₇⁺, 23), 91 (100). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 176-179 °C.

**24o**

4-Methyl-*N*-(1-(thiophen-3-yl)cyclohept-4-en-1-yl)benzenesulfonamide (**24o**). Following the *General Procedure V*, **24o** (0.25 g, 0.7 mmol, 45%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 6:4) as a yellowish solid, starting from amine **31i** (0.32 g, 1.6 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (0.32 g, 1.6 mmol) and Et₃N (0.5 mL, 3.3 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.36 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.99 (dd, *J* = 3.0, 1.4 Hz, 1H, SCH), 6.87 (dd, *J* = 5.1, 3.0 Hz, 1H, SCH), 6.68 (dd, *J* = 5.1, 1.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.73 – 5.61 (m, 2H, C_{4'}-H, C_{5'}-H), 5.24 – 5.07 (m, 1H, NH), 2.44 –

2.18[#] (m, 6H, C_{2'}-H, C_{7'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.36[#] (s, 3H, CH₃), 2.10 – 1.91 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.4 (C_{arom}-C_{1'}), 142.3 (C_{arom}-CH₃), 139.2 (C_{arom}-S), 131.2 (C_{4'}, C_{5'}), 129.1 (2 × C_{arom}-H), 126.8 (2 × C_{arom}-H), 126.7 (C_{arom}-H), 125.0 (SCH), 122.2 (SCH), 62.4 (C_{1'}), 38.6 (C_{2'}, C_{7'}), 23.3 (C_{3'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 3245 (N-H st), 3029 (=C-H st), 1319 (SO₂ st as), 1149 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 192 ([M-Ts]⁺, 36), 176 (56), 155 (Ts⁺, 22), 148 (43), 110 (28), 97 (32), 92 (25), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 65 (31). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 138-141 °C.

3.1.4. Synthesis of meso epoxides 20a-o



Scheme 7.13. General overview of the synthesis of starting materials **20a-o**.

General Procedure W for the synthesis of epoxides **20a** and **20c-o**.

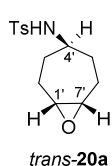
Dimethyldioxirane was prepared following a procedure described in the literature²⁸ and its concentration was determined by iodometric titration.²⁹ To a flask or reaction tube containing the corresponding alkene **24a,c-o** (3.9 mmol, 1 eq.) at -20 °C, and under argon

²⁸ Alberch, L.; Cheng, G.; Seo, S.K.; Li, X.; Boulineau, F. P.; Wei, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2532.

²⁹ Hayes, C. J.; Sherlock, A. E.; Selby, M. D. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 193.

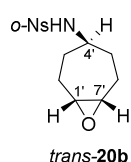
atmosphere, a solution of DMDO (7.8 mmol, 1.5 or 2 eq.) in toluene was added. The reaction mixture was stirred at the same temperature overnight until completion, and then the solvent and the volatiles were evaporated under reduced pressure.

Procedure X for the synthesis of epoxide **20b** is described below.



N-((1*R*,4*S*,7*S*)-8-Oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans-20a*). Following the *General Procedure W*, *trans-20a* (408.0 mg, 1.5 mmol, 37%) and its diastereoisomer *N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*cis-20a*) (408.0 mg, 1.5 mmol, 37%) were isolated by FC (petroleum ether/Et₂O, gradient from 3:7 to 2:8) as white solids,

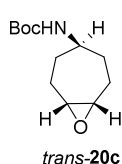
starting from cycloheptene **24a** (1.04 g, 3.9 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.20 M, 39.5 mL, 7.8 mmol). Data for *trans-20a*: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, NH), 3.32 – 3.15 (m, 1H, C_{4'}-H), 2.97 – 2.86 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.05 – 1.88 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.65 – 1.45 (m, 4H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.45 – 1.30 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_{arom}-CH₃), 137.9 (C_{arom}-S), 129.9 (2 × C_{arom}-H), 127.1 (2 × C_{arom}-H), 54.9 (C_{1'}, C_{7'}), 53.7 (C_{4'}), 30.1 (C_{3'}, C_{5'}), 23.3 (C_{2'}, C_{6'}), 21.7 (CH₃). IR (ATR): 3275 (N-H st), 1319 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim), 942 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 155 (Ts⁺, 6), 127 (9), 126 ([M-Ts]⁺, 100), 108 (6), 91 (23), 82 (8), 68 (6), 65 (8). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₄H₂₀NO₃S]⁺: 282.1164 ([M+H]⁺); found: 282.1175. M.p. (petroleum ether/Et₂O): 120-123 °C. Data for *cis-20a*: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.66 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, NH), 3.04 – 2.99 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.99 – 2.93 (m, 1H, C_{4'}-H), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.07 – 1.98 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.78 – 1.69 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.60 – 1.45 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C_{arom}-CH₃), 138.2 (C_{arom}-S), 129.8 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 55.8 (C_{4'}), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 30.8 (C_{3'}, C_{5'}), 24.0 (C_{2'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 3253 (N-H st), 1319 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim), 920 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 210 (19), 207 (21), 155 (40), 126 ([M-Ts]⁺, 37), 92 (16), 91 (100), 82 (20), 65 (24). M.p. (petroleum ether/Et₂O): 138-141 °C.



N-((1*R*,4*S*,7*S*)-8-Oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-2-nitrobenzenesulfonamide (*trans*-**20b**). The epoxide **20b** was prepared following *Procedure X*: to a solution of cycloheptene **24b** (448.6 mg, 1.5 mmol) in dry CH₂Cl₂ (9.2 mL), under Ar atmosphere and cooled to 0 °C, *m*-CPBA (399.1 mg, 1.8 mmol) and NaHCO₃ (157.3 mg, 1.9 mmol) were added. The resulting suspension was stirred overnight at room temperature, and then the reaction was quenched with an aqueous solution of Na₂S₂O₃ (20% w/v, 10 mL). The organic phase was separated, and the aqueous one extracted with EtOAc (3 × 20 mL). The combined organic layers were washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃, H₂O and brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography on silica gel (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, 10% EtOAc) gave the corresponding inseparable mixture of *trans*-**20b** and *cis*-**20b** epoxides (302.3 mg, 1.0 mmol, 64%, *trans*:*cis* ratio: 2.8:1) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 8.22 – 8.07# (m, 1H, C_{arom}-H), 8.22 – 8.07*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.92 – 7.82# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.92 – 7.82*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.80 – 7.70# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.80 – 7.70*# (m, 2H, C_{arom}-H), 5.40 – 5.12# (m, 1H, NH), 5.40 – 5.12*# (m, 1H, NH), 3.66 – 3.48 (m, 1H, C₄-H), 3.23 – 3.13* (m, 1H, C₄-H), 3.13 – 2.97# (m, 2H, C₁'-H, C₇'-H), 3.13 – 2.97*# (m, 2H, C₁'-H, C₇'-H), 2.22 – 1.95# (m, 2H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b), 2.22 – 1.95*# (m, 2H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b), 1.90 – 1.44# (m, 6H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b, C₃'-H, C₅'-H), 1.90 – 1.44*# (m, 6H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b, C₃'-H, C₅'-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.0# (C_{arom}-NO₂), 148.0*# (C_{arom}-NO₂), 135.0* (C_{arom}-S), 134.6 (C_{arom}-S), 133.7 (C_{arom}-H), 133.6* (C_{arom}-H), 133.1 (C_{arom}-H), 133.0* (C_{arom}-H), 130.9 (C_{arom}-H), 130.6* (C_{arom}-H), 125.6# (C_{arom}-H), 125.6*# (C_{arom}-H), 57.0* (C₄'), 55.0* (C₁', C₇'), 54.8 (C₁', C₇'), 54.6 (C₄'), 30.9* (C₃', C₅'), 30.1 (C₃', C₅'), 24.1* (C₂', C₆'), 23.1 (C₂', C₆'). IR (ATR): 3257 (N-H st), 3015 (=C-H st), 1535 (NO₂ st as), 1349 (NO₂ st sim), 1335 (SO₂ st as), 1166 (SO₂ st sim), 923 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 207 (45), 186 (Ns⁺, 75), 126 ([M-Ns]⁺, 100), 92 (23), 83 (35), 82 (24), 77 (23), 68 (24). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₃H₁₆N₂O₅SNa]⁺: 335.0678 ([M+Na]⁺); found: 335.0679. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 164-167 °C.

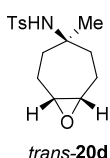
Unreacted *cis*-**20b** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the pseudotransannular reaction of the mixture of epoxides with diphenylphosphoric acid as catalyst to obtain the corresponding racemic standard. Data for *cis*-**20b**: ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃) δ 8.20 – 8.07 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.97 – 7.82 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.80 – 7.67 (m, 2H, C_{arom}-H), 5.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 3.27 – 3.12 (m, 1H, C_{4'}-H), 3.10 – 3.01 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.21 – 1.95 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.93 – 1.70 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.70 – 1.52 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.0 (C_{arom}-NO₂), 135.1 (C_{arom}-S), 133.6 (C_{arom}-H), 133.0 (C_{arom}-H), 130.7 (C_{arom}-H), 125.6 (C_{arom}-H), 57.0 (C_{4'}), 55.0 (C_{1'}, C_{7'}), 31.0 (C_{3'}, C_{5'}), 24.1 (C_{2'}, C_{6'}). IR (ATR): 3152 (N-H st), 1540 (NO₂ st as), 1335 (NO₂ st sim), 1270 (SO₂ st as), 1160 (SO₂ st sim), 1064 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 281 (15), 208 (22), 207 (100), 186 (N₅⁺, 18), 126 ([M-N₅]⁺, 15), 96 (23), 64 (24). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 196-199 °C.



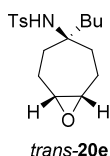
tert-Butyl (1*R*,4*s*,7*S*)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-ylcarbamate (*trans*-**20c**).

Following the *General Procedure W*, *trans*-**20c** and *cis*-**20c** epoxides (52.8 mg, 0.23 mmol, 66%, *trans:cis* ratio: 1:1.2) were isolated by FC (petroleum ether/Et₂O, gradient from 1:1 to 3:7) as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24c** (73.9 mg, 0.35 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.27 M, 1.9 mL, 0.52 mmol, 1.5 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 4.70 – 4.55[#] (m, 1H, NH), 4.55^{*#} (m, 1H, NH), 3.58 – 3.42 (m, 1H, C_{4'}-H), 3.19 – 3.05^{*} (m, 1H, C_{4'}-H), 3.04 – 2.97^{*#} (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.97 – 2.86[#] (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.16 – 1.96[#] (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.16 – 1.96^{*#} (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.88 – 1.66[#] (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.88 – 1.66^{*#} (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.67 – 1.48[#] (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.67 – 1.48^{*#} (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.47 – 1.25[#] (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.47 – 1.25^{*#} (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.34[#] (s, 9H, CH₃), 1.34^{*#} (s, 9H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 154.9[#] (C=O), 154.9^{*#} (C=O), 79.1 (C(CH₃)₃), 79.0^{*} (C(CH₃)₃), 55.3^{*} (C_{1'}, C_{7'}), 54.7 (C_{1'}, C_{7'}), 52.9^{*} (C_{4'}), 51.8 (C_{4'}), 30.3^{*} (C_{3'}, C_{5'}), 30.1 (C_{3'}, C_{5'}), 28.4[#] (3 × CH₃), 28.4^{*#} (3 × CH₃), 24.4[#] (C_{2'}, C_{6'}), 24.4^{*#} (C_{2'}, C_{6'}). IR (ATR): 3360 (N-H st), 1677 (C=O st), 1319 (C-N st), 1009 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 207 (M⁺, 6), 82 (22), 68 (28), 67 (18), 57 (^tBu⁺, 100), 56 (58), 55 (24). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₂H₂₁NO₃Na]⁺: 250.1419 ([M+Na]⁺); found: 250.1418. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 164-167 °C. M.p. (petroleum ether/Et₂O): 92-95 °C.



4-Methyl-*N*-((1*R*,4*s*,7*S*)-4-methyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*trans*-**20d**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20d** and *cis*-**20d** epoxides (175.5 mg, 0.59 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24d** (168.9 mg, 0.60 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.23 M, 3.9 mL, 0.91 mmol, 1.5 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.82 – 7.73# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.82 – 7.73##* (m, 2H, C_{arom}-H), 7.32 – 7.24# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.32 – 7.24##* (m, 2H, C_{arom}-H), 5.15 (s, 1H, NH), 5.08* (s, 1H, NH), 3.07 – 3.00# (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.01 – 2.93##* (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.42# (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.42##* (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.12 – 1.96 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.96 – 1.60# (m, 4H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.96 – 1.60##* (m, 6H, C_{2'}-H, C_{6'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.59 – 1.41# (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.59 – 1.41##* (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.17* (s, 3H, CH₃-C_{4'}), 1.08 (s, 3H, CH₃-C_{4'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.1 (C_{arom}-CH₃), 143.1* (C_{arom}-CH₃), 140.7# (C_{arom}-S), 140.7##* (C_{arom}-S), 129.7* (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 60.4* (C_{4'}), 59.4 (C_{4'}), 55.3 (C_{1'}, C_{7'}), 55.1* (C_{1'}, C_{7'}), 35.7* (C_{3'}, C_{5'}), 35.4 (C_{3'}, C_{5'}), 28.6 (CH₃-C_{4'}), 25.6* (CH₃-C_{4'}), 23.1* (C_{2'}, C_{6'}), 22.4 (C_{2'}, C_{6'}), 21.6# (CH₃-C_{arom}), 21.6##* (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3240 (N-H st), 1323 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 972 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 236 (30), 155 (Ts⁺, 15), 140 ([M-Ts]⁺, 100), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 37), 82 (12), 65 (11). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₅H₂₂NO₃S]⁺: 296.1320 ([M+H]⁺); found: 296.1321. M.p. (toluene): 146-149 °C.

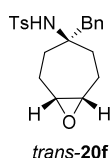
Unreacted *cis*-**20d** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20d**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.32 – 7.21 (m, 2H, C_{arom}-H), 4.48 (s, 1H, NH), 3.02 – 2.94 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.41 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 1.87 – 1.69 (m, 6H, C_{2'}-H, C_{6'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.60 – 1.40 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.21 (s, 3H, CH₃-C_{4'}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C_{arom}-CH₃), 140.7 (C_{arom}-S), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 60.4 (C_{4'}), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 35.7 (C_{3'}, C_{5'}), 25.6 (CH₃-C_{4'}), 23.1 (C_{2'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3238 (N-H st), 1325 (SO₂ st as), 1158 (SO₂ st sim), 981 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 207 (11), 155 (Ts⁺, 30), 140 ([M-Ts]⁺, 8), 106 (17), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 82 (19), 65 (20). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 162-165 °C.



N-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-Butyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**20e**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20e** and *cis*-**20e** epoxides (70.2 mg, 0.21 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1.2:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24e** (68.0 mg, 0.21 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.34 M, 1.2 mL, 0.42 mmol, 2 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.77[#] (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.75^{*#} (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.35 – 7.20[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.35 – 7.20^{*#} (m, 2H, C_{arom}-H), 4.56[#] (s, 1H, NH), 4.54^{*#} (s, 1H, NH), 3.08 – 2.99[#] (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.00 – 2.91^{*#} (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.41[#] (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.41^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.08 – 1.91 (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 1.91 – 1.59[#] (m, 4H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.91 – 1.59^{*#} (m, 6H, C_{2'}-H, C_{6'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.59 – 1.35[#] (m, 4H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.59 – 1.35^{*#} (m, 4H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.29 – 1.08^{*} (m, 4H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.03 – 0.87[#] (m, 4H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.88 – 0.78^{*#} (m, 3H, CH₃CH₂), 0.70 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.1 (C_{arom}-CH₃), 143.0^{*} (C_{arom}-CH₃), 140.7^{*} (C_{arom}-S), 140.7 (C_{arom}-S), 129.6^{*} (2 × C_{arom}-H), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 127.0^{*} (2 × C_{arom}-H), 63.3^{*} (C_{4'}), 62.7 (C_{4'}), 55.3[#] (C_{1'}, C_{7'}), 55.3^{*#} (C_{1'}, C_{7'}), 39.9 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 36.9^{*} (CH₃CH₂CH₂CH₂), 33.2^{*} (C_{3'}, C_{5'}), 32.7 (C_{3'}, C_{5'}), 25.7 (CH₃CH₂CH₂), 25.4^{*} (CH₃CH₂CH₂), 23.0^{*} (CH₃CH₂, C_{2'}, C_{6'}), 22.9 (C_{2'}, C_{6'}), 22.3 (CH₃CH₂), 21.6[#] (CH₃-C_{arom}), 21.6^{*#} (CH₃-C_{arom}), 14.1^{*} (CH₃CH₂), 14.0 (CH₃CH₂). IR (ATR): 3279 (N-H st), 1325 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 930 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 279 (11), 278 (57), 183 (13), 182 ([M-Ts]⁺, 100), 155 (Ts⁺, 16), 125 (13), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 42). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₈H₂₈NO₃S]⁺: 338.1790 ([M+H]⁺); found: 338.1798. M.p. (toluene): 75-78 °C.

Unreacted *cis*-**20e** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20e**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.26 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.46 (s, 1H, NH), 3.10 – 2.84 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.41 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 1.87 – 1.61 (m, 6H, C_{2'}-H, C_{6'}-H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 1.61 – 1.40 (m, 4H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b, CH₃CH₂CH₂CH₂), 1.38 – 1.03 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂CH₂), 0.84 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C_{arom}-CH₃), 140.7 (C_{arom}-S), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 63.3 (C_{4'}), 55.3 (C_{1'}, C_{7'}), 36.8 (CH₃CH₂CH₂CH₂), 33.2 (C_{3'}, C_{5'}), 25.4 (CH₃CH₂CH₂), 23.0

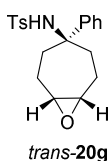
(CH₃CH₂), 23.0 (C_{2'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃-C_{arom}), 14.2 (CH₃CH₂). IR (ATR): 3275 (N-H st), 1325 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 930 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 280 ([M-Bu]⁺, 26), 207 (69), 182 ([M-Ts]⁺, 28), 155 (Ts⁺, 24), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 65 (28), 64 (25). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 104-107 °C.



N-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-Benzyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**20f**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20f** and *cis*-**20f** epoxides (47.8 mg, 0.13 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1.2:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24f** (47.5 mg, 0.13 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.17 M, 1.2 mL, 0.20 mmol, 1.5 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.77[#] (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.74^{*#} (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.39 – 7.17[#] (m, 7H, C_{arom}-H), 7.39 – 7.17^{*#} (m, 7H, C_{arom}-H), 4.26 (s, 1H, NH), 4.18* (s, 1H, NH), 3.01* (s, 2H, CH₂Ph), 2.99 – 2.87[#] (m, 4H, C_{1'}-H, C_{7'}-H, CH₂Ph), 2.99 – 2.87^{*#} (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.42[#] (s, 3H, CH₃), 2.42^{*#} (s, 3H, CH₃), 1.88 – 1.38[#] (m, 8H, C_{2'}-H, C_{6'}-H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 1.88 – 1.38^{*#} (m, 8H, C_{2'}-H, C_{6'}-H, C_{3'}-H, C_{5'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.2[#] (C_{arom}-CH₃), 143.2^{*#} (C_{arom}-CH₃), 140.8 (C_{arom}-S), 140.5* (C_{arom}-S), 136.4* (C_{arom}-CH₂), 136.4 (C_{arom}-CH₂), 131.3* (2 × C_{arom}-H), 131.3 (2 × C_{arom}-H), 129.7[#] (2 × C_{arom}-H), 129.7^{*#} (2 × C_{arom}-H), 128.4* (2 × C_{arom}-H), 128.4 (2 × C_{arom}-H), 127.0* (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 126.9* (C_{arom}-H), 126.9 (C_{arom}-H), 63.5* (C_{4'}), 63.1 (C_{4'}), 55.0 (C_{1'}, C_{7'}), 54.9* (C_{1'}, C_{7'}), 46.5 (CH₂Ph), 45.2* (CH₂Ph), 32.0* (C_{3'}, C_{5'}), 31.7 (C_{3'}, C_{5'}), 22.9* (C_{2'}, C_{6'}), 22.2 (C_{2'}, C_{6'}), 21.7[#] (CH₃), 21.7^{*#} (CH₃). IR (ATR): 3297 (N-H st), 3062 (=C-H st), 1304 (SO₂ st as), 1152 (SO₂ st sim), 930 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 312 (28), 217 (16), 216 ([M-Ts]⁺, 100), 155 (Ts⁺, 16), 129 (16), 124 (14), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 93). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1627. M.p. (toluene): 125-128 °C.

Unreacted *cis*-**20f** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20f**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.43 – 7.17 (m, 7H, C_{arom}-H), 4.16 (s, 1H, NH), 3.02 (s, 2H, CH₂Ph), 2.98 – 2.85 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.89 – 1.67 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H), 1.67 – 1.38 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C_{arom}-CH₃), 140.5 (C_{arom}-S), 136.4 (C_{arom}-CH₂), 131.3 (2 × C_{arom}-H), 129.7 (2 × C_{arom}-H),

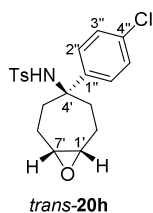
128.4 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 127.0 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 126.9 ($C_{\text{arom-H}}$), 63.4 (C_4'), 54.9 ($C_{1'}$, C_7'), 45.2 (CH_2Ph), 32.0 ($C_{3'}$, $C_{5'}$), 22.9 (C_2' , C_6'), 21.7 (CH_3). IR (ATR): 3275 (N-H st), 1304 (SO_2 st as), 1152 (SO_2 st sim), 992 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 281 (19), 280 ($[\text{M-Bn}]^+$, 16), 209 (15), 208 (21), 207 (100), 191 (14), 155 (Ts^+ , 11), 96 (22), 91 (C_7H_7^+ , 37). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 126-129 °C.



4-Methyl-*N*-((1*R*,4*s*,7*S*)-4-phenyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*trans*-**20g**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20g** and *cis*-**20g** epoxides (111.5 mg, 0.31 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24g** (107.5 mg, 0.31 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.27 M, 1.7 mL, 0.47 mmol, 1.5 eq.). ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.32# (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.30*# (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.21 – 7.13* (m, 2H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.13 – 7.04# (m, 2H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.13 – 7.04*# (m, 3H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.04 – 6.93# (m, 5H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.04 – 6.93*# (m, 2H, $C_{\text{arom-H}}$), 5.65# (s, 1H, NH), 5.63# (s, 1H, NH), 3.16 – 3.07 (m, 2H, $C_{1'}$ -H, C_7' -H), 3.05 – 2.94* (m, 2H, $C_{1'}$ -H, C_7' -H), 2.33# (s, 3H, CH_3), 2.33*# (s, 3H, CH_3), 2.30 – 2.05# (m, 6H, $C_{3'}$ -H, C_5' -H, C_2' - HaHb , C_6' - HaHb), 2.30 – 2.05*# (m, 4H, C_3' -H, C_5' -H), 2.05 – 1.75# (m, 2H, C_2' - HaHb , C_6' - HaHb), 2.05 – 1.75*# (m, 4H, C_2' -H, C_6' -H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.5* ($C_{\text{arom-CH}_3}$), 142.3 ($C_{\text{arom-CH}_3}$), 142.2 ($C_{\text{arom-S}}$), 141.3* ($C_{\text{arom-S}}$), 139.2* ($C_{\text{arom-C}_4'}$), 139.1 ($C_{\text{arom-C}_4'}$), 129.0 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 129.0* ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 127.9* ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 127.8 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 126.9* ($3 \times C_{\text{arom-H}}$), 126.9 ($C_{\text{arom-H}}$), 126.7 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 126.6 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 126.6* ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 63.8* (C_4'), 63.4 (C_4'), 55.3 ($C_{1'}$, C_7'), 55.0* ($C_{1'}$, C_7'), 34.0 ($C_{3'}$, $C_{5'}$), 33.6* ($C_{3'}$, $C_{5'}$), 23.0* (C_2' , C_6'), 22.7 (C_2' , C_6'), 21.4# (CH_3), 21.4*# (CH_3). IR (ATR): 3259, 3199 (N-H st), 3058 (=C-H st), 1311 (SO_2 st as), 1149 (SO_2 st sim), 936 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 298 (40), 207 (16), 203 (15), 202 ($[\text{M-Ts}]^+$, 100), 158 (31), 155 (Ts^+ , 14), 144 (23), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 67), 65 (11). HRMS (UPLC MS ESI^+): Calculated for $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}]^+$: 358.1477 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 358.1469. M.p. (toluene): 147-150 °C.

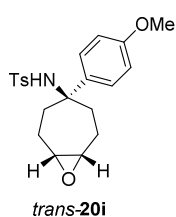
Unreacted *cis*-**20g** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20g**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.23 – 7.15 (m, 2H, $C_{\text{arom-H}}$),

H), 7.13 – 7.05 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.19 (s, 1H, NH), 3.13 – 2.93 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.33 (s, 3H, CH₃), 2.29 – 2.06 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.06 – 1.76 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C_{arom}-CH₃), 141.1 (C_{arom}-S), 139.3 (C_{arom}-C_{4'}), 129.2 (2 × C_{arom}-H), 128.1 (2 × C_{arom}-H), 127.1 (3 × C_{arom}-H), 126.8 (2 × C_{arom}-H), 64.0 (C_{4'}), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 33.8 (C_{3'}, C_{5'}), 23.1 (C_{2'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃). IR (ATR): 3256 (N-H st), 1309 (SO₂ st as), 1147 (SO₂ st sim), 995 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 281 (17), 209 (13), 208 (20), 207 (100), 202 ([M-Ts]⁺, 13), 133 (13), 96 (14), 91 (32), 77 (C₆H₅⁺, 10). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 163-167 °C.



N-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-(4-Chlorophenyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**20h**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20h** and *cis*-**20h** epoxides (103.2 mg, 0.26 mmol, 94%, *trans*:*cis* ratio: 1:1.4) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24h** (106.7 mg, 0.28 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.12 M, 3.6 mL, 0.43 mmol, 1.5 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.33 – 7.15# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.15*# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.12 – 6.86# (m, 6H, C_{arom}-H), 7.12 – 6.86*# (m, 6H, C_{arom}-H), 5.02 – 4.90# (m, 1H, NH), 5.02 – 4.90*# (m, 1H, NH), 3.18 – 3.08 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.08 – 2.95* (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.38# (s, 3H, CH₃), 2.38*# (s, 3H, CH₃), 2.28 – 2.03# (m, 6H, C_{3'}-H, C_{5'}-H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.28 – 2.03*# (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.03 – 1.76# (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.03 – 1.76*# (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C_{arom}-CH₃), 142.8* (C_{arom}-CH₃), 141.1 (C_{arom}-S), 139.2* (C_{arom}-S), 139.0* (C_{arom}-C_{4'}), 138.8 (C_{arom}-C_{4'}), 133.3* (C_{arom}-Cl), 133.0 (C_{arom}-Cl), 129.2* (2 × C_{arom}-H), 129.2 (2 × C_{arom}-H), 128.7* (2 × C_{arom}-H), 128.2 (2 × C_{arom}-H), 128.1* (2 × C_{arom}-H), 127.9 (2 × C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 126.8* (2 × C_{arom}-H), 63.4* (C_{4'}), 63.0 (C_{4'}), 55.2 (C_{1'}, C_{7'}), 54.9* (C_{1'}, C_{7'}), 34.2 (C_{3'}, C_{5'}), 33.8* (C_{3'}, C_{5'}), 23.0* (C_{2'}, C_{6'}), 22.7 (C_{2'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃), 21.6* (CH₃). IR (ATR): 3274 (N-H st), 1324 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim), 1094 (C-O-C st sim), 1012 (C-Cl st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 355 (28), 295 (17), 281 (54), 221 ([M-TsNH]⁺, 19), 207 (100), 147 (38), 73 (37). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₀H₂₃ClNO₃S]⁺: 392.1087 ([M+H]⁺); found: 392.1093. M.p. (toluene): 157-160 °C.

Unreacted *cis*-**20h** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20h**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ($^\#$ denotes overlapped signals) δ 7.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.08 $^\#$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.04 $^\#$ (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.99 $^\#$ (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.09 (s, 1H, NH), 3.11 – 2.92 (m, 2H, $\text{C}_{1'\text{-H}}$, $\text{C}_{7'\text{-H}}$), 2.38 (s, 3H, CH_3), 2.27 – 2.04 (m, 4H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$, $\text{C}_{5'\text{-H}}$), 2.04 – 1.76 (m, 4H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$, $\text{C}_{6'\text{-H}}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 142.9 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 139.2 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 139.0 ($\text{C}_{\text{arom-C}_4'}$), 133.4 ($\text{C}_{\text{arom-Cl}}$), 129.2 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.8 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.1 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.8 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 63.4 ($\text{C}_{4'}$), 54.9 ($\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{7'}$), 33.8 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$), 23.0 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$), 21.6 (CH_3). IR (ATR): 3293 (N-H st), 1323 (SO_2 st as), 1152 (SO_2 st sim), 1092 (C-O-C st sim), 1011 (C-Cl st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 281 (18), 236 ($[\text{M-Ts}]^+$, 9), 208 (25), 207 (100), 191 (14), 96 (17), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 25), 78 (12). M.p. (petroleum ether/ CH_2Cl_2 /EtOAc): 180–183 $^\circ\text{C}$.

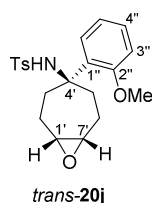


N-((1*R*,4*s*,7*S*)-4-(4-Methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**20i**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20i** and *cis*-**20i** epoxides (100.4 mg, 0.26 mmol, 96%, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24i** (100.0 mg, 0.27 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.23 M, 1.7 mL, 0.40 mmol, 1.5 eq.).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, $^\#$ denotes overlapped signals) δ 7.28 $^\#$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.28 $^{*\#}$ (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.07 $^{*\#}$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.04 – 6.91 $^\#$ (m, 4H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.04 – 6.91 $^{*\#}$ (m, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.55 $^\#$ (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.48 $^{*\#}$ (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.36 $^{*\#}$ (s, 1H, NH), 5.31 $^\#$ (s, 1H, NH), 3.73 $^\#$ (s, 3H, CH_3O), 3.71 $^{*\#}$ (s, 3H, CH_3O), 3.15 – 3.05* (m, 2H, $\text{C}_{1'\text{-H}}$, $\text{C}_{7'\text{-H}}$), 3.05 – 2.96 (m, 2H, $\text{C}_{1'\text{-H}}$, $\text{C}_{7'\text{-H}}$), 2.34 $^\#$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 2.34 $^{*\#}$ (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 2.27 – 2.07 $^\#$ (m, 6H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$, $\text{C}_{5'\text{-H}}$, $\text{C}_{2'\text{-H}_a\text{H}_b}$, $\text{C}_{6'\text{-H}_a\text{H}_b}$), 2.27 – 2.07 $^{*\#}$ (m, 4H, $\text{C}_{3'\text{-H}}$, $\text{C}_{5'\text{-H}}$), 2.06 – 1.75 $^\#$ (m, 2H, $\text{C}_{2'\text{-H}_a\text{H}_b}$, $\text{C}_{6'\text{-H}_a\text{H}_b}$), 2.06 – 1.75 $^{*\#}$ (m, 4H, $\text{C}_{2'\text{-H}}$, $\text{C}_{6'\text{-H}}$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 158.7* ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 158.5 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 142.4 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 142.3* ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 139.5* ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 139.3 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 132.2* ($\text{C}_{\text{arom-C}_4'}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{arom-C}_4'}$), 129.1 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.0* ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.7* ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.0 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.0 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.9* ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 113.3* ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 113.2 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 63.6* ($\text{C}_{4'}$), 63.3 ($\text{C}_{4'}$), 55.3 $^\#$ (CH_3O), 55.3 $^{*\#}$ (CH_3O), 55.2 ($\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{7'}$), 55.1* ($\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{7'}$), 34.4 ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$), 33.9* ($\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}$), 23.0* ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$), 23.0 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$), 21.5 $^\#$ ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 21.5 $^{*\#}$ ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$). IR (ATR): 3267 (N-

H st), 1323 (C-O-C st as), 1257 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 1092 (C-O st), 1035 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 387 (M⁺, 2), 281 (37), 217 ([M-TsNH]⁺, 86), 207 (100), 135 (98), 83 (31), 80 (31), 79 (37), 64 (37), 63 (31). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₄S]⁺: 388.1583 ([M+H]⁺); found: 388.1585. M.p. (toluene): 135-138 °C.

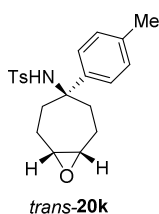
Unreacted *cis*-**20i** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20i**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.90 (s, 1H, NH), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.13 – 2.87 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.34 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.27 – 2.08 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.10 – 1.74 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 158.7 (C_{arom}-O), 142.3 (C_{arom}-CH₃), 139.5 (C_{arom}-S), 132.2 (C_{arom}-C_{4'}), 129.0 (2 × C_{arom}-H), 128.7 (2 × C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 113.3 (2 × C_{arom}-H), 63.6 (C_{4'}), 55.3 (CH₃O), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 33.9 (C_{3'}, C_{5'}), 23.0 (C_{2'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3262 (N-H st), 1322 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim), 1092 (C-O-C st sim), 1033 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 217 ([M-TsNH]⁺, 36), 207 (100), 135 (83), 107 (4-MeOC₆H₄⁺, 12), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 53), 83 (23), 79 (23), 77 (29), 65 (27), 64 (30). M.p. (petroleum ether/Et₂O): 136-139 °C.



N-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-(2-Methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*trans*-**20j**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20j** and *cis*-**20j** epoxides (155.0 mg, 0.40 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1.9:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24j** (150.0 mg, 0.40 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.32 M, 2.5 mL, 0.81 mmol, 2 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.22*# (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.16# (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.11 – 7.03# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.11 – 7.03*# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.03 – 6.90# (m, 1H, C_{arom}-H), 7.03 – 6.90*# (m, 1H, C_{arom}-H), 6.89 – 6.78# (m, 2H, C_{arom}-H), 6.89 – 6.78*# (m, 2H, C_{arom}-H), 6.78 – 6.68# (m, 1H, C_{arom}-H), 6.78 – 6.68*# (m, 1H, C_{arom}-H), 6.33* (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.64* (s, 1H, NH), 5.57 (s, 1H, NH), 3.59* (s, 3H, CH₃O), 3.53 (s, 3H, CH₃O), 3.23 – 3.10 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.10 – 2.97* (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.61 – 2.33# (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.61 – 2.33*# (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b) 2.22# (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.22*# (s, 3H, CH₃-C_{arom}),

2.16 – 1.83[#] (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H), 2.16 – 1.83^{*#} (m, 6H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.3^{*} (C_{arom}-O), 155.9 (C_{arom}-O), 142.2[#] (C_{arom}-CH₃), 142.2^{*#} (C_{arom}-CH₃), 137.6^{*} (C_{arom}-S), 137.2 (C_{arom}-S), 130.6 (C_{arom}-C_{4'}), 130.1^{*} (C_{arom}-C_{4'}), 128.4^{*} (2 × C_{arom}-H), 128.4^{*} (C_{arom}-H), 128.2 (2 × C_{arom}-H), 128.2 (C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 126.9^{*} (3 × C_{arom}-H), 126.8 (C_{arom}-H), 120.5 (C_{arom}-H), 120.4^{*} (C_{arom}-H), 111.1^{*} (C_{arom}-H), 110.8 (C_{arom}-H), 63.1^{*} (C_{4'}), 62.5 (C_{4'}), 55.7 (C_{1'}, C_{7'}), 55.1^{*} (C_{1'}, C_{7'}), 54.7^{*} (CH₃O), 54.5 (CH₃O), 32.1^{*} (C_{3'}, C_{5'}), 32.0 (C_{3'}, C_{5'}), 23.2^{*} (C_{2'}, C_{6'}), 22.5 (C_{2'}, C_{6'}), 21.4[#] (CH₃-C_{arom}), 21.4^{*#} (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3275 (N-H st), 3058 (=C-H st), 1319 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim), 1091 (C-O st), 1031, 937 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 387 (M⁺, 20), 328 (44), 232 ([M-Ts]⁺, 79), 188 (26), 174 (47), 173 (85), 121 (100), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 76). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₄S]⁺: 388.1583 ([M+H]⁺); found: 388.1590. M.p. (toluene): 159-162 °C.

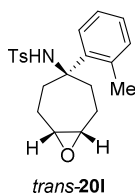
Unreacted *cis*-**20j** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20j**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.08 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.02 (app td, *J* = 8.2, 1.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.77 (app td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.37 (dd, *J* = 8.2, 1.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.58 (s, 1H, NH), 3.63 (s, 3H, CH₃O), 3.17 – 2.96 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.47 (dd, *J* = 14.3, 8.4 Hz, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 2.26 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.15 – 1.83 (m, 6H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 156.4 (C_{arom}-O), 142.3 (C_{arom}-CH₃), 137.8 (C_{arom}-S), 130.4 (C_{arom}-C_{4'}), 128.6 (2 × C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 127.0 (3 × C_{arom}-H), 120.6 (C_{arom}-H), 111.3 (C_{arom}-H), 63.3 (C_{4'}), 55.2 (C_{1'}, C_{7'}), 54.8 (CH₃O), 32.1 (C_{3'}, C_{5'}), 23.3 (C_{2'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3280 (N-H st), 1320 (SO₂ st as), 1242 (C-O-C st as), 1161 (SO₂ st sim), 1094 (C-O st), 1030 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 387 (M⁺, 12), 296 ([M-C₇H₇]⁺, 18), 280 ([M-C₇H₇O]⁺, 8), 207 (100), 191 (27), 134 (27), 107 (4-MeOC₆H₄⁺, 10). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 212-215 °C.



4-Methyl-*N*-((1*R*,4*s*,7*S*)-4-(*p*-tolyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*trans*-**20k**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20k** and *cis*-**20k** epoxides (155.2 mg, 0.42 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24k** (150.0 mg, 0.42 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.19 M, 4.5 mL, 0.84 mmol, 2 eq.). ¹H

NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.33 – 7.21[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.33 – 7.21^{*#} (m, 2H, C_{arom}-H), 7.10 – 6.91[#] (m, 4H, C_{arom}-H), 7.10 – 6.91^{*#} (m, 4H, C_{arom}-H), 6.86^{*} (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.13[#] (bs, 1H, NH), 5.13^{*#} (bs, 1H, NH), 3.16 – 3.06 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.06 – 2.96^{*} (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.35[#] (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.35^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.29 – 2.04[#] (m, 6H, C_{3'}-H, C_{5'}-H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.29 – 2.04^{*#} (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.25^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{4'',arom}), 2.22[#] (s, 3H, CH₃-C_{4'',arom}), 2.04 – 1.77[#] (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.04 – 1.77^{*#} (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C_{arom}-CH₃), 142.3^{*} (C_{arom}-CH₃), 139.4 (C_{arom}-S), 139.3^{*} (C_{arom}-S), 139.2 (C_{arom}-CH₃), 137.7^{*} (C_{arom}-CH₃), 136.9^{*} (C_{arom}-C_{4'}), 136.6 (C_{arom}-C_{4'}), 129.0[#] (2 × C_{arom}-H), 129.0^{*#} (2 × C_{arom}-H), 128.7^{*} (2 × C_{arom}-H), 128.6 (2 × C_{arom}-H), 127.1^{*} (2 × C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 126.9^{*} (2 × C_{arom}-H), 126.6 (2 × C_{arom}-H), 63.7^{*} (C_{4'}), 63.4 (C_{4'}), 55.2 (C_{1'}, C_{7'}), 55.1^{*} (C_{1'}, C_{7'}), 34.2 (C_{3'}, C_{5'}), 33.7^{*} (C_{3'}, C_{5'}), 23.0^{*} (C_{2'}, C_{6'}), 22.9 (C_{2'}, C_{6'}), 21.5[#] (CH₃-C_{4,arom}), 21.5^{*#} (CH₃-C_{4,arom}), 21.0^{*} (CH₃-C_{4'',arom}), 20.9 (CH₃-C_{4'',arom}). IR (ATR): 3240, 3204 (N-H st), 3013 (=C-H st), 1326 (SO₂ st as), 1152 (SO₂ st sim), 937 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 312 (44), 217 (16), 216 ([M-Ts]⁺, 100), 172 (54), 158 (22), 155 (Ts⁺, 17), 105 (27), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 41). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1645. M.p. (toluene): 140-143 °C.

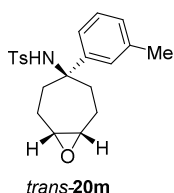
Unreacted *cis*-**20k** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20k**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.27 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.06 (s, 1H, NH), 3.15 – 2.89 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.35 (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.28 – 2.06[#] (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.25[#] (s, 3H, CH₃-C_{4'',arom}), 2.04 – 1.75 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.3 (C_{arom}-CH₃), 139.4 (C_{arom}-S), 137.7 (C_{arom}-CH₃), 137.0 (C_{arom}-C_{4'}), 129.0 (2 × C_{arom}-H), 128.8 (2 × C_{arom}-H), 127.2 (2 × C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 63.8 (C_{4'}), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 33.8 (C_{3'}, C_{5'}), 23.0 (C_{2'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{4,arom}), 21.0 (CH₃-C_{4'',arom}). IR (ATR): 3270 (N-H st), 1323 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 281 (16), 216 ([M-Ts]⁺, 8), 208 (20), 207 (100), 191 (16), 155 (Ts⁺, 7), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 23). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 147-150 °C.



4-Methyl-*N*-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-(*o*-tolyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*trans*-**20I**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20I** and *cis*-**20I** epoxides (124.3 mg, 0.33 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1:1.2) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24I** (120.0 mg, 0.34 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.35 M, 2.0 mL, 0.67 mmol, 2 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.45 – 7.32[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.45 – 7.32^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.24 – 7.03[#] (m, 4H, C_{arom}-H), 7.24 – 7.03^{*#} (m, 4H, C_{arom}-H), 7.03 – 6.90[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.03 – 6.90^{*#} (m, 2H, C_{arom}-H), 6.75^{*} (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.10^{*#} (s, 1H, NH), 5.09[#] (s, 1H, NH), 3.18 – 3.10 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.09 – 3.00^{*} (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.39 – 2.11[#] (m, 6H, C_{3'}-H, C_{5'}-H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.39 – 2.11^{*#} (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.34[#] (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.34^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.11 – 1.93[#] (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.11 – 1.93^{*#} (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.08^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{2'',arom}), 2.00[#] (s, 3H, CH₃-C_{2'',arom}), 1.91 – 1.78^{*} (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.08^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{2'',arom}), 2.00[#] (s, 3H, CH₃-C_{2'',arom}), 1.91 – 1.78^{*} (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C_{arom}-CH₃), 142.5^{*} (C_{arom}-CH₃), 139.6 (C_{arom}-S), 138.7^{*} (C_{arom}-S), 138.2 (C_{arom}-CH₃), 137.9^{*} (C_{arom}-CH₃), 137.3^{*} (C_{arom}-C_{4'}), 136.7 (C_{arom}-C_{4'}), 133.4^{*} (C_{arom}-H), 133.3 (C_{arom}-H), 128.9^{*} (2 × C_{arom}-H), 128.8 (2 × C_{arom}-H), 128.5^{*} (C_{arom}-H), 127.6^{*} (C_{arom}-H), 127.5 (C_{arom}-H), 127.4 (C_{arom}-H), 127.1 (2 × C_{arom}-H), 126.9^{*} (2 × C_{arom}-H), 125.7 (C_{arom}-H), 125.6^{*} (C_{arom}-H), 64.9^{*} (C_{4'}), 64.2 (C_{4'}), 55.5 (C_{1'}, C_{7'}), 55.3^{*} (C_{1'}, C_{7'}), 33.6 (C_{3'}, C_{5'}), 33.3^{*} (C_{3'}, C_{5'}), 23.2^{*} (CH₃-C_{4,arom}), 23.1^{*} (C_{2'}, C_{6'}), 22.9 (C_{2'}, C_{6'}), 22.7 (CH₃-C_{4,arom}), 21.5[#] (CH₃-C_{2'',arom}), 21.5^{*#} (CH₃-C_{2'',arom}). IR (ATR): 3278 (N-H st), 3059 (=C-H st), 1322 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim), 932 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 371 (M⁺, 15), 313 (22), 312 (100), 216 ([M-Ts]⁺, 24), 207 (28), 172 (22), 158 (24), 155 (Ts⁺, 21), 129 (24), 91 (C₇H₇⁺, 54). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1642. M.p. (toluene): 150-153 °C.

Unreacted *cis*-**20I** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20I**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.41 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.25 – 7.12[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 7.19[#] (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.08 (app td, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.99 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.75 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 5.01 (s, 1H, NH), 3.10 – 2.99 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.41 – 2.15[#] (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.34[#]

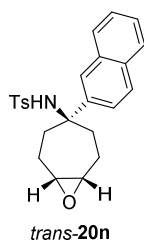
(s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.11 – 1.94[#] (m, 2H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b), 2.08[#] (s, 3H, CH₃-C_{2'',arom}), 1.92 – 1.75 (m, 2H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (C_{arom}-CH₃), 138.7 (C_{arom}-S), 137.9 (C_{arom}-CH₃), 137.3 (C_{arom}-C_{4'}), 133.4 (C_{arom}-H), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 128.5 (C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 126.9 (2 × C_{arom}-H), 125.6 (C_{arom}-H), 64.9 (C_{4'}), 55.3 (C_{1'}, C_{7'}), 33.3 (C_{3'}, C_{5'}), 23.1 (CH₃-C_{4,arom}), 23.1 (C_{2'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{2'',arom}). IR (ATR): 3297 (N-H st), 1314 (SO₂ st as), 1152 (SO₂ st sim), 1093 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 281 (19), 208 (18), 207 (100), 155 (Ts⁺, 9), 117 (15), 91 (C₇H₇⁺, 45), 78 (17), 64 (25). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 180-183 °C.



4-Methyl-*N*-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-(*m*-tolyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*trans*-**20m**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20m** and *cis*-**20m** epoxides (154.5 mg, 0.42 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24m** (150.0 mg, 0.42 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.31 M, 2.7 mL, 0.84 mmol, 2 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.30 – 7.20[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.30 – 7.20^{*#} (m, 2H, C_{arom}-H), 7.08 – 6.92[#] (m, 4H, C_{arom}-H), 7.08 – 6.92^{*#} (m, 4H, C_{arom}-H), 6.92 – 6.79[#] (m, 1H, C_{arom}-H), 6.92 – 6.79^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 6.84^{*#} (s, 1H, C_{arom}-H), 6.74 (s, 1H, C_{arom}-H), 5.07[#] (s, 1H, NH), 5.07^{*#} (s, 1H, NH), 3.18 – 3.07 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.07 – 2.94 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.33[#] (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.33^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.30 – 2.07[#] (m, 6H, C_{3'}-H, C_{5'}-H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b), 2.30 – 2.07^{*#} (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.09^{*#} (s, 3H, CH₃-C_{3'',arom}), 2.02 (s, 3H, CH₃-C_{3'',arom}), 2.00 – 1.80[#] (m, 2H, C₂'-H_aH_b, C₆'-H_aH_b), 2.00 – 1.80^{*#} (m, 4H, C₂'-H, C₆'-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.3^{*} (C_{arom}-CH₃), 142.2 (C_{arom}-CH₃), 142.2 (C_{arom}-CH₃), 140.6^{*} (C_{arom}-CH₃), 139.2^{*} (C_{arom}-S), 139.1 (C_{arom}-S), 137.4^{*} (C_{arom}-C_{4'}), 137.2 (C_{arom}-C_{4'}), 128.9[#] (2 × C_{arom}-H), 128.9^{*#} (2 × C_{arom}-H), 128.1^{*} (C_{arom}-H), 128.0^{*} (C_{arom}-H), 127.9^{*} (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 127.6 (C_{arom}-H), 126.7^{*} (2 × C_{arom}-H), 126.7 (2 × C_{arom}-H), 124.2^{*} (C_{arom}-H), 123.6 (C_{arom}-H), 63.7^{*} (C_{4'}), 63.4 (C_{4'}), 55.3 (C_{1'}, C_{7'}), 55.1^{*} (C_{1'}, C_{7'}), 34.3 (C_{3'}, C_{5'}), 33.8^{*} (C_{3'}, C_{5'}), 23.1^{*} (C_{2'}, C_{6'}), 22.8 (C_{2'}, C_{6'}), 21.4[#] (CH₃-C_{3'',arom}), 21.4^{*#} (CH₃-C_{4,arom}, CH₃-C_{3'',arom}), 21.3 (CH₃-C_{4,arom}). IR (ATR): 3276 (N-H st), 3044 (=C-H st), 1320 (SO₂ st as), 1151 (SO₂ st sim), 931 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 371 (M⁺, 1), 312 (42), 217 (16), 216 ([M-Ts]⁺, 100), 172 (25), 158 (21), 155 (Ts⁺, 18), 105 (33), 91 (C₇H₇⁺,

43). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1642. M.p. (toluene): 142-145 °C.

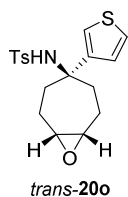
Unreacted *cis*-**20m** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20m**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.08 – 6.94 (m, 4H, C_{arom}-H), 6.89 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.84 (s, 1H, C_{arom}-H), 4.93 (s, 1H, NH), 3.09 – 2.94 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.33 (s, 3H, CH₃-C_{4,arom}), 2.29 – 2.06[#] (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.10[#] (s, 3H, CH₃-C_{3'',arom}), 2.06 – 1.81 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.3 (C_{arom}-CH₃), 140.5 (C_{arom}-CH₃), 139.3 (C_{arom}-S), 137.6 (C_{arom}-C_{4'}), 129.0 (2 × C_{arom}-H), 128.1 (C_{arom}-H), 128.0 (C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 126.8 (2 × C_{arom}-H), 124.3 (C_{arom}-H), 63.9 (C_{4'}), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 33.9 (C_{3'}, C_{5'}), 23.1 (C_{2'}, C_{6'}), 21.5 (CH₃-C_{4,arom}, CH₃-C_{3'',arom}). IR (ATR): 3250 (N-H st), 1318 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 1092 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 281 (16), 216 ([M-Ts]⁺, 21), 208 (22), 207 (100), 96 (16), 91 (C₇H₇⁺, 37), 78 (21), 64 (20). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 150-153 °C.



4-Methyl-*N*-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-(naphthalen-2-yl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*trans*-**20n**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20n** and *cis*-**20n** epoxides (154.5 mg, 0.38 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24n** (150.0 mg, 0.38 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.35 M, 2.2 mL, 0.77 mmol, 2 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.73 – 7.55[#] (m, 3H, C_{arom}-H), 7.73 – 7.55^{*#} (m, 2H, C_{arom}-H), 7.52^{*} (s, 1H, C_{arom}-H), 7.50 – 7.31[#] (m, 4H, C_{arom}-H), 7.50 – 7.31^{*#} (m, 4H, C_{arom}-H), 7.30 – 7.22^{*} (m, 1H, C_{arom}-H), 7.22 – 7.08[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.22 – 7.08^{*#} (m, 1H, C_{arom}-H), 6.74 – 6.62[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 6.74 – 6.62^{*#} (m, 2H, C_{arom}-H), 5.42[#] (s, 1H, NH), 5.42^{*#} (s, 1H, NH), 3.23 – 3.10 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.10 – 2.99^{*} (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.48 – 2.16[#] (m, 6H, C_{3'}-H, C_{5'}-H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.48 – 2.16^{*#} (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.16 – 1.86[#] (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.16 – 1.86^{*#} (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H), 2.08[#] (s, 3H, CH₃), 2.08^{*#} (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (C_{arom}-CH₃), 142.3^{*} (C_{arom}-CH₃), 138.7^{*} (C_{arom}-S), 138.5 (C_{arom}-S), 137.6 (C_{arom}-C_{4'}), 137.5^{*} (C_{arom}-C_{4'}), 132.7^{*} (C_{arom}-C), 132.7 (C_{arom}-C), 132.4^{*} (C_{arom}-C), 132.3 (C_{arom}-C), 128.8 (2 × C_{arom}-

H), 128.7* (2 × C_{arom}-H), 128.4[#] (C_{arom}-H), 128.4*[#] (C_{arom}-H), 127.9* (C_{arom}-H), 127.7 (C_{arom}-H), 127.2* (C_{arom}-H), 127.1 (C_{arom}-H), 126.8* (2 × C_{arom}-H), 126.7 (2 × C_{arom}-H), 126.5* (C_{arom}-H), 126.3* (C_{arom}-H), 126.2 (C_{arom}-H), 126.0* (C_{arom}-H), 125.9 (C_{arom}-H), 125.9 (C_{arom}-H), 125.0* (C_{arom}-H), 124.7 (C_{arom}-H), 63.8* (C_{4'}), 63.4 (C_{4'}), 55.3 (C_{1'}, C_{7'}), 55.1* (C_{1'}, C_{7'}), 34.1 (C_{3'}, C_{5'}), 33.7* (C_{3'}, C_{5'}), 23.1* (C_{2'}, C_{6'}), 22.8 (C_{2'}, C_{6'}), 21.3[#] (CH₃), 21.3*[#] (CH₃). IR (ATR): 3253 (N-H st), 3049 (=C-H st), 1319 (SO₂ st as), 1152 (SO₂ st sim), 986 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 407 (M⁺, 1), 281 (38), 261 (38), 207 (100), 167 (29), 149 (42), 112 (39), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 19), 70 (56). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₄H₂₆NO₃S]⁺: 408.1633 ([M+H]⁺); found: 408.1640. M.p. (toluene): 165-168 °C.

Unreacted *cis*-**20n** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20n**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 7.75 – 7.67 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.67 – 7.60 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.56 (s, 1H, C_{arom}-H), 7.50 – 7.39 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.66 (d, J = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.07 (s, 1H, NH), 3.12 – 2.93 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.50 – 2.17 (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.16 – 1.83[#] (m, 4 H, C_{2'}-H, C_{6'}-H), 2.09[#] (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C_{arom}-CH₃), 138.7 (C_{arom}-S), 137.5 (C_{arom}-C_{4'}), 132.8 (C_{arom}-C), 132.4 (C_{arom}-C), 128.8 (2 × C_{arom}-H), 128.4 (C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 127.2 (C_{arom}-H), 126.7 (2 × C_{arom}-H), 126.6 (C_{arom}-H), 126.4 (C_{arom}-H), 126.1 (C_{arom}-H), 125.0 (C_{arom}-H), 63.8 (C_{4'}), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 33.7 (C_{3'}, C_{5'}), 23.0 (C_{2'}, C_{6'}), 21.3 (CH₃). IR (ATR): 3255 (N-H st), 1320 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 1092 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 407 (M⁺, 1), 237 ([M-TsNH]⁺, 2), 208 (19), 207 (100), 96 (19), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 23), 79 (19), 78 (18), 64 (21). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 206-210 °C.

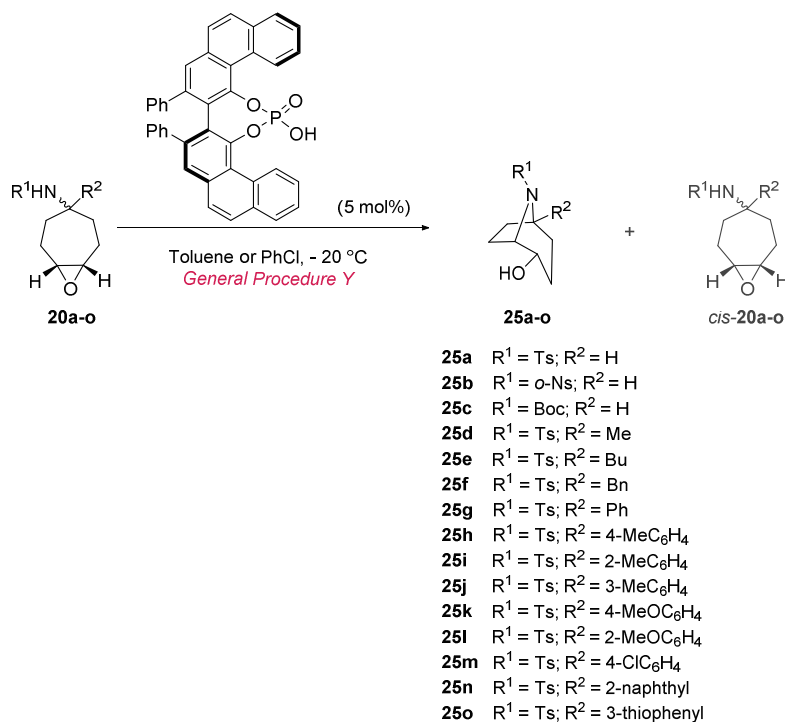


4-Methyl-*N*-((1*R*,4*S*,7*S*)-4-(thiophen-3-yl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*trans*-**20o**). Following the *General Procedure W*, *trans*-**20o** and *cis*-**20o** epoxides (104.4 mg, 0.29 mmol, 99%, *trans*:*cis* ratio: 1.3:1) were isolated as an inseparable mixture of diastereoisomers as a white solid, starting from cycloheptene **24o** (100.0 mg, 0.29 mmol) and a solution of DMDO in toluene (0.21 M, 2.7 mL, 0.58 mmol, 2 eq.). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates *cis* diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.36 – 7.28[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.36 – 7.28*[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.11 – 7.00[#] (m, 2H, C_{arom}-H), 7.11 –

7.00[#] (m, 3H, C_{arom}-H, SCH), 6.95 (dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H, SCH), 6.91^{*} (dd, $J = 5.1, 2.9$ Hz, 1H, SCH), 6.81 (dd, $J = 5.1, 2.9$ Hz, 1H, SCH), 6.65^{*} (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.51 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 4.76[#] (s, 1H, NH), 4.74[#] (s, 1H, NH), 3.18 – 3.07 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 3.07 – 2.97^{*} (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.35[#] (s, 3H, CH₃), 2.35[#] (s, 3H, CH₃), 2.31 – 2.01[#] (m, 6H, C_{3'}-H, C_{5'}-H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.31 – 2.01[#] (m, 4H, C_{3'}-H, C_{5'}-H), 2.01 – 1.77[#] (m, 2H, C_{2'}-H_aH_b, C_{6'}-H_aH_b), 2.01 – 1.77[#] (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.6 (C_{arom}-C₅), 142.5^{*} (C_{arom}-C₅), 142.4[#] (C_{arom}-CH₃), 142.4[#] (C_{arom}-CH₃), 139.2^{*} (C_{arom}-S), 139.0 (C_{arom}-S), 129.2[#] (2 × C_{arom}-H), 129.2[#] (2 × C_{arom}-H), 126.8[#] (2 × C_{arom}-H), 126.8[#] (C_{arom}-H), 126.7^{*} (2 × C_{arom}-H), 126.4 (C_{arom}-H), 125.2^{*} (SCH), 125.2 (SCH), 123.1^{*} (SCH), 122.3 (SCH), 61.9^{*} (C_{4'}), 61.5 (C_{4'}), 55.1 (C_{1'}, C_{7'}), 55.0^{*} (C_{1'}, C_{7'}), 34.6 (C_{3'}, C_{5'}), 34.5^{*} (C_{3'}, C_{5'}), 22.9 (C_{2'}, C_{6'}), 22.9^{*} (C_{2'}, C_{6'}), 21.6[#] (CH₃), 21.6[#] (CH₃). IR (ATR): 3261 (N-H st), 1319 (SO₂ st as), 1159 (SO₂ st sim), 1087 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 281 (13), 280 ([M-C₄H₃S]⁺, 1), 221 (6), 208 ([M-Ts]⁺, 2), 207 (18), 191 (6), 105 (9), 99 (5), 79 (8), 57 (24). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₈H₂₂NO₃S₂]⁺: 364.1041 ([M+H]⁺); found: 364.1049. M.p. (toluene): 133-136 °C.

Unreacted *cis*-**20o** epoxide could be isolated by FC as a white solid after performing the Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization (see below). Data for *cis*-**20o**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.31 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.05 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.01 (dd, $J = 2.9, 1.4$ Hz, 1H, SCH), 6.91 (dd, $J = 5.1, 2.9$ Hz, 1H, SCH), 6.66 (dd, $J = 5.1, 1.4$ Hz, 1H, C_{arom}-H), 4.73 (s, 1H, NH), 3.17 – 2.90 (m, 2H, C_{1'}-H, C_{7'}-H), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.23 (ddd, $J = 13.5, 9.8, 1.6$ Hz, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 2.16 – 2.04 (m, 2H, C_{3'}-H_aH_b, C_{5'}-H_aH_b), 2.04 – 1.80 (m, 4H, C_{2'}-H, C_{6'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (C_{arom}-C₅), 142.5 (C_{arom}-CH₃), 139.3 (C_{arom}-S), 129.2 (2 × C_{arom}-H), 126.8 (C_{arom}-H), 126.7 (2 × C_{arom}-H), 125.3 (SCH), 123.2 (SCH), 61.9 (C_{4'}), 55.0 (C_{1'}, C_{7'}), 34.5 (C_{3'}, C_{5'}), 22.9 (C_{2'}, C_{6'}), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 3263 (N-H st), 1259 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 1091 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 363 (M⁺, 3), 281 (32), 235 (34), 208 ([M-Ts]⁺, 29), 207 (100), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 29), 89 (29), 83 (C₄H₃S⁺, 22). M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 168-171 °C.

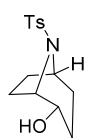
3.2. Brønsted acid catalyzed pseudotransannular desymmetrization



Scheme 7.14. General Procedure Y for the synthesis of 8-azabicyclo[3.2.1]octanes **25a-o**.

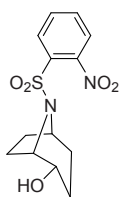
General Procedure Y for the synthesis of 8-azabicyclo[3.2.1]octanes **25a-o**.

A reaction tube was equipped with a magnetic stirring bar, and charged with the corresponding epoxide (**20a-o**) (0.053 mmol, 1 eq.) and (*R*)-VAPOL catalyst (0.003 mmol, 5 mol%). To the mixture, cooled to $-20\text{ }^\circ\text{C}$ and under argon atmosphere, the corresponding solvent (0.3 M) was added. When the reaction was judged complete (monitored by aliquot removal and subsequent ^1H NMR analysis), the solvent was evaporated under reduced pressure. The crude was purified by flash column chromatography to afford the corresponding 8-azabicyclo[3.2.1]octanes **25a-o**. Racemic standards for HPLC analysis of enantiomers were obtained by performing the reaction with diphenylphosphoric acid as catalyst.

**25a**

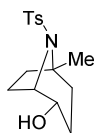
(1*S*,2*S*,5*R*)-8-Tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25a**). Following the *General Procedure Y*, **25a** (14.1 mg, 0.050 mmol, 95%, ee: 95%) was isolated by FC (petroleum ether/Et₂O, gradient from 4:6 to 3:7) after 12 h as a white solid, starting from epoxide *trans*-**20a** (15.0 mg, 0.053 mmol) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.003 mmol), and using toluene (53 μ L, 1 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.27 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.20 – 4.12 (m, 1H, C₅-H), 4.12 – 4.04 (m, 1H, C₁-H), 4.02 – 3.86 (m, 1H, C₂-H), 2.42 (s, 3H, CH₃), 1.97 – 1.68 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b, OH), 1.57 – 1.19 (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₆-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.7 (C_{arom}-CH₃), 137.1 (C_{arom}-S), 129.8 (2 \times C_{arom}-H), 127.4 (2 \times C_{arom}-H), 69.9 (C₂), 61.4 (C₁), 56.4 (C₅), 31.3 (C₄), 27.8 (C₆), 25.9 (C₃), 22.9 (C₇), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 3505 (O-H st), 1336 (SO₂ st as), 1156 (SO₂ st sim), 1096 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 281 (M⁺, 1), 127 (8), 126 ([M-Ts]⁺, 100), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 26), 82 (9), 68 (8), 65 (9). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₄H₂₀NO₃S]⁺: 282.1164 ([M+H]⁺); found: 282.1171. M.p. (petroleum ether/Et₂O): 140-144 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ_1 = 38.8 min, τ_2 = 44.7 min (94% ee). $[\alpha]_D^{20}$: -26.5 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

The reaction was carried out in a bigger scale: Following the *General Procedure Y*, **25a** (466.1 mg, 1.66 mmol, 94%, ee: 91%) was isolated by FC (petroleum ether/Et₂O, 3:7) after 48 h as a white solid, starting from epoxide *trans*-**20a** (495.8 mg, 1.76 mmol) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (**8m**) (26.5 mg, 0.044 mmol), and using toluene (1.76 mL, 1 M) as solvent.

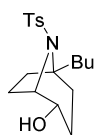
**25b**

(1*S*,2*S*,5*R*)-8-((2-Nitrophenyl)sulfonyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25b**). Following the *General Procedure Y*, **25b** (4.6 mg, 0.015 mmol, 38% with respect to *trans*-**20b**, ee: 87%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, 10% EtOAc) after 7 days as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20b** and *cis*-**20b** (17.4 mg, 0.056 mmol, *trans*:*cis* ratio: 2.8:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using toluene (53 μ L, 1.0 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.20 – 7.95 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.79 – 7.54 (m, 3H, C_{arom}-H), 4.33 – 4.22 (m, 1H, C₅-H), 4.20 – 4.07 (m, 1H, C₁-H), 4.01 – 3.82 (m, 1H, C₂-H), 2.44 (bs, 1H, NH), 2.06 – 1.65 (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H, C₆-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.63 –

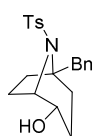
1.48 (m, 2H, C₆-Ha**H**_b, C₇-Ha**H**_b), 1.46 – 1.29 (m, 1H, C₃-Ha**H**_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 148.1 (C_{arom}-NO₂), 133.9 (C_{arom}-S), 133.7 (C_{arom}-H), 131.9 (C_{arom}-H), 130.6 (C_{arom}-H), 124.4 (C_{arom}-H), 69.5 (C₂), 61.7 (C₁), 57.1 (C₅), 30.7 (C₄), 28.5 (C₆), 25.7 (C₃), 23.4 (C₇). IR (ATR): 3600 (O-H st), 1542 (NO₂ st as), 1371 (NO₂ st sim), 1337 (SO₂ st as), 1158 (SO₂ st sim), 1089 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 186 (N_s⁺, 9), 127 (8), 126 ([M-N_s]⁺, 100), 83 (8), 82 (9), 68 (10). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₃H₁₇N₂O₅S]⁺: 313.0858 ([M+H]⁺); found: 313.0856. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 86-90 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak IA* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 55.8 min, τ₂ = 68.1 min (87% ee). [α]_D²⁰: +17.6 (c = 0.15, CH₂Cl₂).



(1*S*,2*S*,5*R*)-5-Methyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25d**). Following the *General Procedure Y*, **25d** (7.8 mg, 0.026 mmol, 99% with respect to *trans*-**20d**, ee: 85%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, 20% EtOAc) after 3.5 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20d** and *cis*-**20d** (15.7 mg, 0.053 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.003 mmol), and using PhCl (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ denotes overlapped signals) δ 7.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.35 – 4.24 (m, 1H, C₁-H), 4.15 – 3.99 (m, 1H, C₂-H), 2.77 (s, 1H, OH), 2.38 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.05 – 1.82 (m, 3H, C₃-Ha**H**_b, C₄-Ha**H**_b, C₇-Ha**H**_b), 1.80 – 1.62 (m, 2H, C₆-Ha**H**_b, C₇-Ha**H**_b), 1.59 – 1.42 (m, 2H, C₃-Ha**H**_b, C₆-Ha**H**_b), 1.42 – 1.25[#] (m, 1H, C₄-Ha**H**_b), 1.30[#] (s, 3H, CH₃-C₅). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.0 (C_{arom}-CH₃), 140.4 (C_{arom}-S), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 69.3 (C₂), 64.5 (C₅), 63.9 (C₁), 38.2 (C₄), 37.3 (C₆), 27.1 (C₃), 23.6 (CH₃-C₅), 21.8 (C₇), 21.6 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3518 (O-H st), 1299 (SO₂ st as), 1156 (SO₂ st sim), 1074 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 236 (31), 155 (Ts⁺, 15), 140 ([M-Ts]⁺, 100), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 36), 82 (12), 65 (10). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₅H₂₂NO₃S]⁺: 296.1320 ([M+H]⁺); found: 296.1318. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 110-113 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel OJ-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (97:3)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 75.6 min, τ₂ = 87.2 min (85% ee). [α]_D²⁰: +3.2 (c = 1.0, CH₂Cl₂). 4-Methyl-*N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-methyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*cis*-**20d**) (6.2 mg, 0.021 mmol, 79%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).

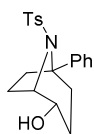


(1*S*,2*S*,5*R*)-5-Butyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25e**). Following the *General Procedure Y*, **25e** (9.1 mg, 0.027 mmol, 93% with respect to *trans*-**20e**, ee: 86%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 7:3 to 6:4) after 3 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20e** and *cis*-**20e** (17.9 mg, 0.053 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.2:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.003 mmol), and using PhCl (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.36 – 4.24 (m, 1H, C₁-H), 4.24 – 4.12 (m, 1H, C₂-H), 2.41 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.03 – 1.82 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H), 1.82 – 1.56 (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₆-H, OH), 1.56 – 1.34 (m, 2H, CH₂C₅), 1.33 – 0.92 (m, 4H, CH₃CH₂CH₂), 0.78 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (C_{arom}-CH₃), 141.0 (C_{arom}-S), 129.5 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 69.3 (C₂), 68.1 (C₅), 64.1 (C₁), 36.6 (C₄), 35.2 (CH₂C₅), 34.2 (C₆), 27.8 (CH₃CH₂CH₂), 26.9 (C₃), 23.4 (CH₃CH₂), 21.6 (CH₃-C_{arom}), 21.3 (C₇), 14.0 (CH₃CH₂). IR (ATR): 3489 (O-H st), 1316 (SO₂ st as), 1159 (SO₂ st sim), 1090 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 278 (58), 183 (13), 182 ([M-Ts]⁺, 100), 155 (Ts⁺, 15), 124 (16), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 43). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₈H₂₈NO₃S]⁺: 338.1790 ([M+H]⁺); found: 338.1785. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 94-97 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak IC* column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 14.7 min, τ₂ = 22.9 min (86% ee). [α]_D²⁰: +10.5 (*c* = 0.7, CH₂Cl₂). *N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-Butyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-**20e**) (4.3 mg, 0.013 mmol, 53%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).



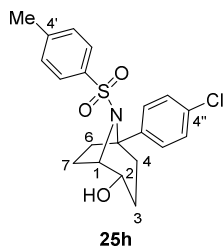
(1*S*,2*S*,5*R*)-5-Benzyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25f**). Following the *General Procedure Y*, **25f** (9.3 mg, 0.025 mmol, 93% with respect to *trans*-**20f**, ee: 80%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 7:3) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20f** and *cis*-**20f** (18.4 mg, 0.050 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.2:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.5 mg, 0.0025 mmol), and using PhCl (0.17 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.29 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.26 – 7.15 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.15 – 7.02 (m, 2H, C_{arom}-H), 4.42 – 4.31 (m, 1H, C₁-H), 4.28 – 4.14 (m, 1H, C₂-H), 3.35 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 2.68 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H, CH_aH_bPh), 2.42 (s, 3H, CH₃), 2.16 – 1.99 (m, 1H, C₇-H_aH_b), 1.99 – 1.77 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₇-

H_aH_b), 1.70 (s, 1H, OH), 1.58 – 1.41 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 1.41 – 1.19 (m, 1H, C₄-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C_{arom}-CH₃), 141.0 (C_{arom}-S), 137.6 (C_{arom}-CH₂), 130.5 (2 × C_{arom}-H), 129.8 (2 × C_{arom}-H), 128.2 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 126.7 (C_{arom}-H), 69.3 (C₂), 67.9 (C₅), 64.1 (C₁), 43.3 (CH₂Ph), 35.4 (C₄), 33.9 (C₆), 26.6 (C₃), 21.6 (CH₃-C_{arom}), 21.3 (C₇). IR (ATR): 3734 (O-H st), 1316 (SO₂ st as), 1156 (SO₂ st sim), 1052 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 371 (M⁺, 1), 312 (28), 217 (15), 216 ([M-Ts]⁺, 100), 207 (15), 155 (Ts⁺, 13), 129 (16), 91 (C₇H₇⁺, 92). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1633. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 150-154 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel OD-3* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 0.7 mL/min; τ₁ = 18.6 min, τ₂ = 22.4 min (80% ee). [α]_D²⁰: +17.3 (c = 0.8, CH₂Cl₂). *N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-Benzyl-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-**20f**) (6.9 mg, 0.019 mmol, 84%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).

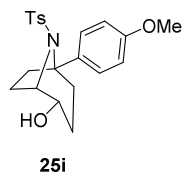


(1*S*,2*S*,5*R*)-5-Phenyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25g**). Following the *General Procedure Y*, **25g** (9.4 mg, 0.026 mmol, 99% with respect to *trans*-**20g**, ee: 80%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, 20% EtOAc) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20g** and *cis*-**20g** (18.9 mg, 0.053 mmol, *trans:cis* ratio: 1:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using toluene (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.17 – 7.03 (m, 5H, C_{arom}-H), 7.02 – 6.88 (m, 4H, C_{arom}-H), 4.55 – 4.35 (m, 2H, C₁-H, C₂-H), 2.97 (td, *J* = 13.1, 5.4 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.45 – 1.98# (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₆-H, C₇-H), 2.35# (s, 3H, CH₃), 1.98 – 1.67 (m, 3H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.3 (C_{arom}-CH₃), 139.9 (C_{arom}-S), 139.0 (C_{arom}-C₅), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 128.2 (2 × C_{arom}-H), 127.4 (2 × C_{arom}-H), 127.2 (C_{arom}-H), 127.1 (2 × C_{arom}-H), 68.5 (C₂), 67.1 (C₅), 65.2 (C₁), 40.6 (C₆), 33.4 (C₄), 26.8 (C₃), 22.0 (C₇), 21.5 (CH₃). IR (ATR): 3506 (O-H st), 1311 (SO₂ st as), 1146 (SO₂ st sim), 1101 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 357 (M⁺, 1), 298 (38), 203 (15), 202 ([M-Ts]⁺, 100), 158 (30), 155 (Ts⁺, 13), 144 (20), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 63). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₀H₂₄NO₃S]⁺: 358.1477 ([M+H]⁺); found: 358.1469. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 215-219 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak IA* column [n-hexane/*i*-PrOH (95:5)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 33.6 min, τ₂ = 38.1 min (80% ee). [α]_D²⁰: +34.5 (c = 0.8, CH₂Cl₂). 4-Methyl-*N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-phenyl-8-

oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*cis*-**20g**) (8.7 mg, 0.024 mmol, 92%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).

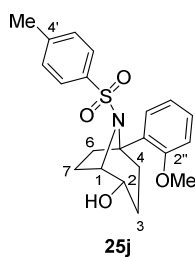


(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(4-Chlorophenyl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25h**). Following the *General Procedure Y*, **25h** (5.5 mg, 0.014 mmol, 63% with respect to *trans*-**20h**, ee: 72%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, gradient from 10% to 20% EtOAc) after 1.5 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20h** and *cis*-**20h** (20.8 mg, 0.053 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1:1.4) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using PhCl (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.07 – 6.95 (m, 4H, C_{arom}-H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.54 – 4.33 (m, 2H, C₁-H, C₂-H), 2.97 (td, *J* = 12.6, 5.6 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.39 (s, 3H, CH₃), 2.30 – 1.94 (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₆-H, C₇-H), 1.91 – 1.63 (m, 3H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.8 (C_{arom}-CH₃), 139.5 (C_{arom}-S), 137.6 (C_{arom}-C₅), 133.4 (C_{arom}-Cl), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 127.5 (2 × C_{arom}-H), 127.2 (2 × C_{arom}-H), 68.2 (C₂), 66.5 (C₅), 65.1 (C₁), 40.5 (C₆), 33.0 (C₄), 26.7 (C₃), 21.9 (C₇), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 3506 (O-H st), 1301 (SO₂ st as), 1146 (SO₂ st sim), 1095 (C-O st), 1012 (C-Cl st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 391 (M⁺, 1), 332 (28), 238 (34), 236 ([M-Ts]⁺, 100), 207 (22), 192 (40), 155 (Ts⁺, 15), 125 (21), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 48). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₀H₂₃ClNO₃S]⁺: 392.1087 ([M+H]⁺); found: 392.1086. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 238-241 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 20.5 min, τ₂ = 29.5 min (72% ee). [α]_D²⁰: +43.3 (c = 0.5, CH₂Cl₂). *N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(4-Chlorophenyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-**20h**) (11.9 mg, 0.030 mmol, 98%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).



(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(4-Methoxyphenyl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25i**). Following the *General Procedure Y*, **25i** (8.8 mg, 0.023 mmol, 82% with respect to *trans*-**20i**, ee: 82%) was isolated by FC (petroleum ether/Et₂O, gradient from 3:7 to 2:8) after 1 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20i** and *cis*-**20i** (20.5 mg, 0.053 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and

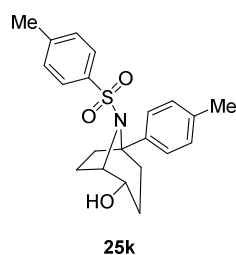
using PhCl (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.08 – 6.92 (m, 4H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.46 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 4.55 – 4.35 (m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_2\text{-H}$), 3.74 (s, 3H, CH_3O), 2.96 (td, $J = 12.8, 5.5$ Hz, 1H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.35 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 2.32 – 1.92 (m, 6H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$, OH), 1.90 – 1.68 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 158.7 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 142.2 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 139.9 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 130.8 ($\text{C}_{\text{arom-C}_5}$), 129.4 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.8 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.2 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 112.7 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 68.5 (C_2), 66.6 (C_5), 65.0 (C_1), 55.3 (CH_3O), 40.1 (C_6), 33.6 (C_4), 26.9 (C_3), 21.9 (C_7), 21.6 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$). IR (ATR): 3505 (O-H st), 1312 (SO_2 st as), 1253 (C-O-C st as), 1148 (SO_2 st sim), 1095 (C-O st), 1036 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 387 (M^+ , 1), 281 (30), 232 ($[\text{M-Ts}]^+$, 21), 209 (12), 208 (21), 207 (100), 188 (22), 96 (12), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 14). HRMS (UPLC MS ESI $^+$): Calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{NO}_4\text{S}]^+$: 388.1583 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 388.1574. M.p. (petroleum ether/ Et_2O): 162-165 $^\circ\text{C}$. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak IC* column [n-hexane/*i*-PrOH (70:30)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 30.0$ min, $\tau_2 = 65.3$ min (82% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +17.3 ($c = 0.9$, CH_2Cl_2). *N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(4-Methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-**20i**) (7.3 mg, 0.019 mmol, 75%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).



(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(2-Methoxyphenyl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25j**). Following the *General Procedure Y*, **25j** (12.1 mg, 0.031 mmol, 90% with respect to *trans*-**20j**, ee: 91%) was isolated by FC (petroleum ether/ CH_2Cl_2 , 1:2, gradient from 10% to 20% EtOAc) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20j** and *cis*-**20j** (20.5 mg, 0.053 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.9:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using toluene (0.18

mL, 0.3 M) as solvent. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) ($\#$ denotes overlapped signals) δ 7.41 (dd, $J = 7.8, 1.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.21 – 7.12 (app td, $J = 8.2, 1.7$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.09 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.96 $\#$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.91 $\#$ (app td, $J = 7.7, 1.3$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 6.29 (dd, $J = 8.3, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 4.51 – 4.40 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 4.41 – 4.32 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.14 (s, 3H, CH_3O), 3.11 – 2.97 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.88 – 2.75 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.33 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 2.29 – 1.90 (m, 4H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}$, OH), 1.91 – 1.70 (m, 3H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 157.7 ($\text{C}_{\text{arom-O}}$), 141.7 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 139.5 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 129.2 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 129.1 ($\text{C}_{\text{arom-H}}$), 128.3 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.3 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.8 ($\text{C}_{\text{arom-C}_5}$), 119.9

(C_{arom}-H), 110.4 (C_{arom}-H), 68.4 (C₂), 65.5 (C₅), 65.0 (C₁), 53.9 (CH₃O), 35.8 (C₆), 34.5 (C₄), 26.9 (C₃), 22.0 (C₇), 21.5 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3457 (O-H st), 1302 (SO₂ st as), 1245 (C-O-C st as), 1149 (SO₂ st sim), 1094 (C-O st), 1028 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 387 (M⁺, 18), 328 (43), 232 ([M-Ts]⁺, 75), 207 (41), 174 (54), 173 (82), 121 (100), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 84). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₄S]⁺: 388.1583 ([M+H]⁺); found: 388.1584. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 157-160 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/i-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 24.7 min, τ₂ = 34.0 min (91% ee). [α]_D²⁰: -10.0 (c = 0.5, CH₂Cl₂). *N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(2-Methoxyphenyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)-4-methylbenzenesulfonamide (*cis*-**20j**) (6.0 mg, 0.015 mmol, 85%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).

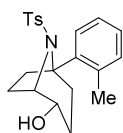


(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(*p*-Tolyl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25k**).

Following the *General Procedure Y*, **25k** (7.8 mg, 0.021 mmol, 75% with respect to *trans*-**20k**, ee: 87%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, 20% EtOAc) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20k** and *cis*-**20k** (19.7 mg, 0.053 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using toluene

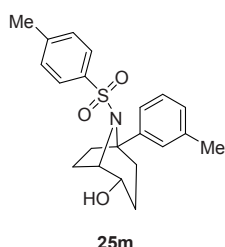
(0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (δ denotes overlapped signals) δ 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.01 – 6.90 (m, 4H, C_{arom}-H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.56 – 4.47[#] (m, 1H, C₁-H), 4.47 – 4.36[#] (m, 1H, C₂-H), 2.95 (td, *J* = 12.8, 5.2 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.54 (bs, 1H, OH), 2.36 (s, 3H, CH₃-C_{4'},_{arom}), 2.32 – 1.95[#] (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₆-H, C₇-H), 2.24[#] (s, 3H, CH₃-C_{4''},_{arom}), 1.91 – 1.64 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2 (C_{arom}-CH₃), 139.7 (C_{arom}-S), 136.9 (C_{arom}-CH₃), 135.9 (C_{arom}-C₅), 128.6 (2 × C_{arom}-H), 128.1 (2 × C_{arom}-H), 128.0 (2 × C_{arom}-H), 127.2 (2 × C_{arom}-H), 68.3 (C₂), 66.9 (C₅), 65.1 (C₁), 40.2 (C₆), 33.4 (C₄), 26.7 (C₃), 21.9 (C₇), 21.5 (CH₃-C_{4'},_{arom}), 21.0 (CH₃-C_{4''},_{arom}). IR (ATR): 3477 (O-H st), 1301 (SO₂ st as), 1143 (SO₂ st sim), 1096 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 371 (M⁺, 2), 312 (44), 216 ([M-Ts]⁺, 100), 207 (18), 172 (55), 158 (22), 155 (Ts⁺, 17), 105 (28), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 41). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1635. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 188-192 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AD-H* column [n-hexane/i-PrOH (95:5)]; flow rate 0.7 mL/min; τ₁ = 42.4 min, τ₂ = 45.1 min (87% ee). [α]_D²⁰: +38.8 (c = 1.0, CH₂Cl₂). 4-Methyl-*N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(*p*-tolyl)-8-

oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*cis*-**20k**) (8.7 mg, 0.023 mmol, 93%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).

**25I**

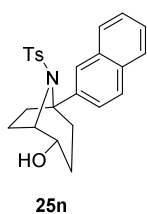
(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(*o*-Tolyl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25I**). Following the *General Procedure Y*, **25I** (8.7 mg, 0.023 mmol, 96% with respect to *trans*-**20I**, ee: 96%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, gradient from 10% to 20% EtOAc) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20I** and *cis*-**20I** (20.0 mg, 0.054 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1:1.2) in the

presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using toluene (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.47 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.18 (app t, *J* = 7.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.11 (app t, *J* = 7.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.02 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.65 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, C_{arom}-H), 4.65 – 4.48 (m, 1H, C₂-H), 4.48 – 4.32 (m, 1H, C₁-H), 3.13 (td, *J* = 12.4, 5.2 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.56 – 2.42 (m, 1H, C₆-H_aH_b), 2.35 (s, 3H, CH₃-C_{4'},_{arom}), 2.30 – 2.12 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 2.10 – 1.87 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b, OH), 1.86 – 1.73# (m, 1H, C₆-H_aH_b), 1.71# (s, 3H, CH₃-C_{2'},_{arom}). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.5 (C_{arom}-CH₃), 138.6 (C_{arom}-S), 138.5 (C_{arom}-CH₃), 136.8 (C_{arom}-C₅), 132.3 (C_{arom}-H), 128.7 (2 × C_{arom}-H), 128.3 (C_{arom}-H), 127.8 (C_{arom}-H), 127.6 (2 × C_{arom}-H), 125.5 (C_{arom}-H), 68.0 (C₂), 67.1 (C₅), 65.4 (C₁), 37.0 (C₆), 34.7 (C₄), 26.9 (C₃), 21.6 (CH₃-C_{4'},_{arom}), 21.4 (C₇), 20.7 (CH₃-C_{2'},_{arom}). IR (ATR): 3502 (O-H st), 1322 (SO₂ st as), 1152 (SO₂ st sim), 1092 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 371 (M⁺, 15), 313 (22), 312 (100), 216 ([M-Ts]⁺, 24), 172 (23), 158 (21), 155 (Ts⁺, 22), 129 (24), 91 (C₇H₇⁺, 53). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1642. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 163-167 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 15.4 min, τ₂ = 27.8 min (96% ee). [α]_D²⁰: +11.6 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂). 4-Methyl-*N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(*o*-tolyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*cis*-**20I**) (8.1 mg, 0.022 mmol, 74%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).



(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(*m*-Tolyl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25m**).

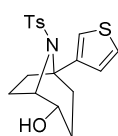
Following the *General Procedure Y*, **25m** (10.4 mg, 0.028 mmol, 99% with respect to *trans*-**20m**, ee: 78%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, gradient from 10% to 20% EtOAc) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20m** and *cis*-**20m** (20.0 mg, 0.054 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using PhCl (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.08 – 6.92 (m, 4H, C_{arom}-H), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.73 (s, 1H, C_{arom}-H), 4.58 – 4.48 (m, 1H, C₁-H), 4.48 – 4.39 (m, 1H, C₂-H), 2.97 (td, *J* = 13.1, 5.4 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.47 – 1.95 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₆-H, C₇-H, OH), 2.34[#] (s, 3H, CH₃-C_{4'},_{arom}), 1.97[#] (s, 3H, CH₃-C_{3'},_{arom}), 1.89 (dd, *J* = 13.1, 5.9 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 1.84 – 1.65 (m, 1H, C₃-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.2 (C_{arom}-CH₃), 140.0 (C_{arom}-CH₃), 138.9 (C_{arom}-S), 136.8 (C_{arom}-C₅), 129.5 (C_{arom}-H), 128.8 (2 × C_{arom}-H), 128.1 (C_{arom}-H), 127.5 (C_{arom}-H), 127.1 (2 × C_{arom}-H), 125.0 (C_{arom}-H), 68.5 (C₂), 67.0 (C₅), 65.3 (C₁), 40.8 (C₆), 33.3 (C₄), 26.8 (C₃), 22.0 (C₇), 21.5 (CH₃-C_{3'},_{arom}), 21.3 (CH₃-C_{4'},_{arom}). IR (ATR): 3488 (O-H st), 1313 (SO₂ st as), 1146 (SO₂ st sim), 1087 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 371 (M⁺, 1), 312 (41), 217 (16), 216 ([M-Ts]⁺, 100), 172 (24), 158 (16), 155 (Ts⁺, 18), 105 (30), 91 (C₇H₇⁺, 36). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₆NO₃S]⁺: 372.1633 ([M+H]⁺); found: 372.1626. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 200-202 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 15.3 min, τ₂ = 21.0 min (78% ee). [α]_D²⁰: +8.0 (*c* = 0.4, CH₂Cl₂). 4-Methyl-*N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(*m*-tolyl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*cis*-**20m**) (5.4 mg, 0.015 mmol, 57%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).



(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(Naphthalen-2-yl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25n**).

Following the *General Procedure Y*, **25n** (9.0 mg, 0.022 mmol, 80% with respect to *trans*-**20n**, ee: 50%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, gradient from 10% to 20% EtOAc) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20n** and *cis*-**20n** (21.6 mg, 0.053 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.1:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.6 mg, 0.0027 mmol), and using toluene (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (#

denotes overlapped signals) δ 7.72 – 7.64 (m, 1H, C_{arom}-H), 7.61 – 7.51 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.48 – 7.36 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.32 (d, J = 8.7 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.11 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H, C_{arom}-H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.59 – 4.43 (m, 2H, C₁-H, C₂-H), 3.14 (td, J = 12.7, 4.9 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.50 – 2.36 (m, 1H, C₆-H_aH_b), 2.33 – 1.97[#] (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₇-H), 2.22[#] (s, 3H, CH₃), 1.92 – 1.68 (m, 2H, C₃-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C_{arom}-CH₃), 139.5 (C_{arom}-S), 136.4 (C_{arom}-C₅), 132.6 (C_{arom}-C), 132.5 (C_{arom}-C), 128.6 (2 × C_{arom}-H), 128.4 (C_{arom}-H), 127.5 (C_{arom}-H), 127.2 (C_{arom}-H), 127.2 (2 × C_{arom}-H), 126.8 (C_{arom}-H), 126.3 (C_{arom}-H), 126.0 (C_{arom}-H), 125.7 (C_{arom}-H), 68.4 (C₂), 67.1 (C₅), 65.2 (C₁), 40.6 (C₆), 33.2 (C₄), 26.8 (C₃), 22.0 (C₇), 21.4 (CH₃). IR (ATR): 3230 (O-H st), 1311 (SO₂ st as), 1148 (SO₂ st sim), 1095 (C-O st) cm⁻¹ MS (EI) m/z (%): 325 (15), 281 (24), 227 (24), 208 (22), 207 (100), 127 (C₁₀H₇⁺, 1), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 6). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₄H₂₆NO₃S]⁺: 408.1633 ([M+H]⁺); found: 408.1631. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 237–240 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 0.7 mL/min; τ_1 = 33.8 min, τ_2 = 43.1 min (50% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +69.7 (c = 0.8, CH₂Cl₂). 4-Methyl-*N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(naphthalen-2-yl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*cis*-**20n**) (10.3 mg, 0.025 mmol, 99%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).

**25o**

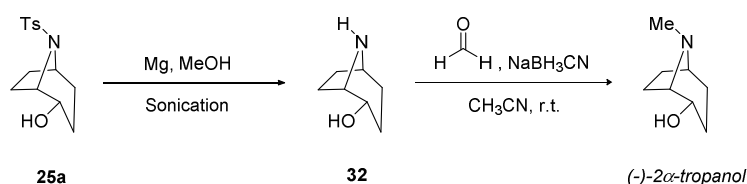
(1*S*,2*S*,5*R*)-5-(Thiophen-3-yl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25o**).

Following the *General Procedure Y*, **25o** (4.8 mg, 0.013 mmol, 42% with respect to *trans*-**20o**, ee: 57%) was isolated by FC (petroleum ether/CH₂Cl₂, 1:2, gradient from 10% to 20% EtOAc) after 4 h as a white solid, starting from a mixture of *trans*-**20o** and *cis*-**20o'** (20.0 mg, 0.055 mmol, *trans*:*cis* ratio: 1.3:1) in the presence of (*R*)-VAPOL hydrogenphosphate (1.7 mg, 0.0028 mmol), and using PhCl (0.18 mL, 0.3 M) as solvent. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.05 – 6.97 (m, 3H, C_{arom}-H, SCH), 6.79 (dd, J = 5.1, 3.0 Hz, 1H, SCH), 6.56 (dd, J = 5.1, 1.3 Hz, 1H, C_{arom}-H), 4.55 – 4.44 (m, 1H, C₁-H), 4.44 – 4.31 (m, 1H, C₂-H), 2.92 (td, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 2.35 (s, 3H, CH₃), 2.34 – 2.21 (m, 1H, C₆-H_aH_b), 2.22 – 1.91 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₇-H), 1.88 – 1.60 (m, 3H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, OH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.4 (C_{arom}-C₅), 140.6 (C_{arom}-CH₃), 139.4 (C_{arom}-S), 128.9 (2 × C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 127.1 (2 × C_{arom}-H), 124.1 (SCH), 124.1 (SCH), 68.6 (C₂), 64.6 (C₅), 64.5 (C₁), 38.8 (C₆), 34.8 (C₄), 26.9 (C₃), 21.7 (C₇), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 3505 (O-H st), 1311 (SO₂ st as), 1146 (SO₂ st sim), 1081 (C-O st) cm⁻¹

¹. MS (EI) m/z (%): 218 (43), 208 ([M-Ts]⁺, 6), 207 (26), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 42), 85 (63), 83 (C₄H₃S⁺, 100). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₈H₂₂NO₃S₂]⁺: 364.1041 ([M+H]⁺); found: 364.1052. M.p. (petroleum ether/CH₂Cl₂/EtOAc): 198-201 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/i-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 23.1 min, τ₂ = 33.6 min (57% ee). [α]_D²⁰: +11.8 (c = 0.2, CH₂Cl₂). 4-Methyl-*N*-((1*R*,4*r*,7*S*)-4-(thiophen-3-yl)-8-oxabicyclo[5.1.0]octan-4-yl)benzenesulfonamide (*cis*-**20o**) (3.8 mg, 0.010 mmol, 44%) was also isolated after FC as a white solid (see characterization above).

4. TOTAL SYNTHESIS OF TROPANES VIA ENANTIOSELECTIVE PSEUDOTRANSANNULAR DESYMMETRIZATION OF EPOXIDES

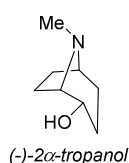
4.1. Total synthesis of (-)-2 α -tropanol



Scheme 7.15. Synthesis of (-)- α -Tropanol.

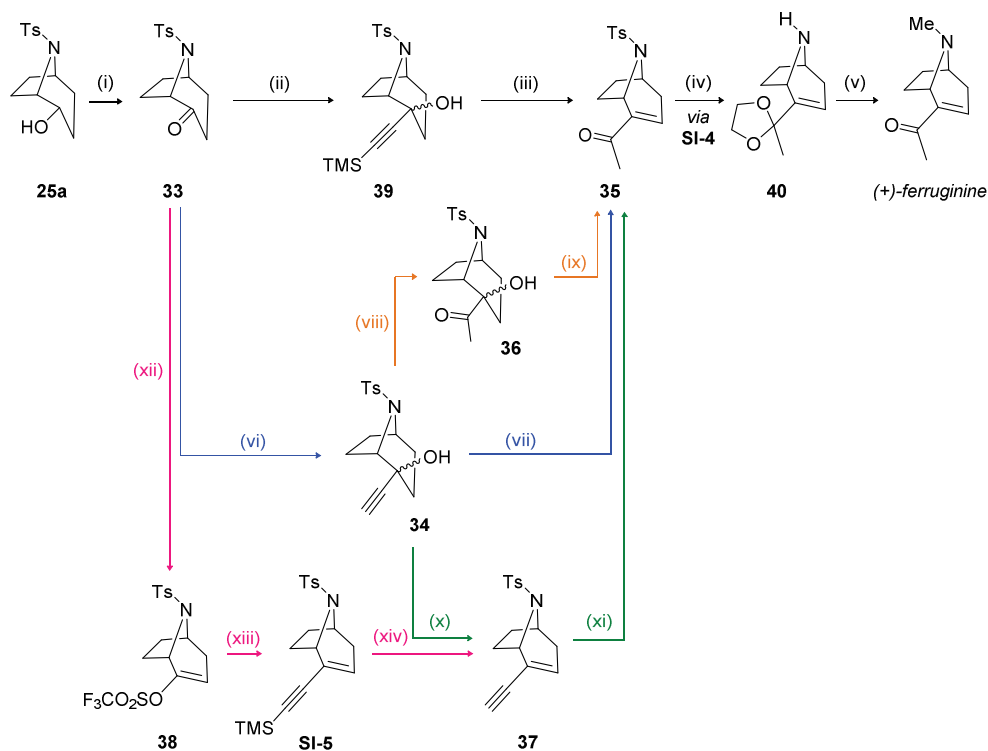
(1*S*,2*S*,5*R*)-8-Azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**32**). A solution of sulfonamide **25a** (122.6 mg, 0.44 mmol) in dry MeOH (4.9 mL) was added to a suspension of Mg (52.9 mg, 2.18 mmol) in dry MeOH (4.9 mL), under Ar atmosphere. The resulting suspension was sonicated³⁰ for 40 min, and then more Mg (21.2 mg, 0.87 mmol) **32** was added in order to achieve complete conversion of the starting sulfonamide **25a**. After sonicating for another 40 min, the mixture was diluted with brine (14 mL) and extracted several times with CHCl₃ (6 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the corresponding free amine **32** (50.3 mg, 0.40 mmol, 91%) as a sticky gray solid which was employed in the next step without further purification. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 3.87 – 3.59 (m, 1H, C₂-H), 3.49 – 3.37[#] (m, 1H, C₅-H), 3.37 – 3.26[#] (m, 1H, C₁-H), 2.41 (bs, 2H, OH, NH), 2.02 – 1.23 (m, 8H, C₃-H, C₄-H, C₆-H, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 70.6 (C₂), 60.2 (C₁), 53.7 (C₅), 31.6 (C₄), 28.9 (C₆), 26.8 (C₃), 24.1 (C₇). IR (ATR): 3313 (O-H st, N-H st), 1260 (C-N st), 1078 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 87 (14), 85 (70), 84 (7), 83 (100), 54 (6). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₇H₁₄NO]⁺: 128.1075 ([M+H]⁺); found: 128.1081. [α]_D²⁰: -12.4 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

³⁰ Ley, S. V.; Low, C. M. R. *Ultrasound in Synthesis*. En: *Reactivity and Structure Concepts in Organic Chemistry*, Vol. 27; Hafner, K.; Rees, C. W.; Trost, B. M.; Lehn, J.-M.; Schleyer, P. R.; Zahradnik, R., Eds.; Springer: Nueva York, 1989.



(1*S*,2*S*,5*R*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol ((-)-2 α -tropanol). To a solution of amine **32** (24.6 mg, 0.19 mmol) and 37% aqueous formaldehyde (77 μ L, 1.02 mmol) in acetonitrile (0.6 mL), sodium cyanoborohydride (20.8 mg, 0.33 mmol) was added. After stirring the reaction mixture for 15 min, glacial acetic acid was added dropwise until the solution reached pH 7. Stirring was continued for further 45 min, glacial acetic acid being occasionally added in order to maintain the pH near neutrality. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was treated with KOH 2 M (0.9 mL). The resulting mixture was extracted with Et₂O (3 \times 10 mL), and the combined organic layers were subsequently washed with KOH 0.5 M (5 mL). The organic phases were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give (-)-2 α -tropanol (24.0 mg, 0.17 mmol, 88%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 3.93 – 3.78 (m, 1H, C₂-H), 3.18 – 2.95 (m, 2H, C₁-H, C₅-H), 2.40 – 2.24# (bs, 1H, OH), 2.29# (s, 3H, CH₃), 2.10 – 1.91 (m, 1H, C₆-H_aH_b), 1.91 – 1.59 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H), 1.55 – 1.34 (m, 2H, C₄-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 1.34 – 1.11 (m, 1H, C₃-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 70.0 (C₂), 67.5 (C₁), 61.0 (C₅), 41.2 (CH₃), 30.4 (C₄), 25.8 (C₃), 25.4 (C₆), 20.9 (C₇). IR (ATR): 3336 (O-H st), 1221 (C-N st), 1116 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 141 (M⁺, 27), 96 (40), 94 (29), 85 (57), 84 (24), 83 (100), 82 (95). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₈H₁₆NO]⁺: 142.1232 ([M+H]⁺); found: 142.1239. [α]_D²⁰: -12.0 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

4.2. Total synthesis of (+)-ferruginine

**Route A**

- (i) DMP, CH_2Cl_2 , 0 °C
(ii) $\text{BrMg}-\text{C}\equiv\text{TMS}$, THF, 45 °C
(iii) H_2SO_4 , AcOH, CHCl_3 , 80 °C, MW
(iv) 1) *p*-TsOH, $\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, benzene, 80 °C (**SI-4**)
2) Mg, MeOH, sonication
(v) 1) CH_2O (aq.), NaBH_3CN , CH_3CN
2) HCl 1M
3) KOH

Route B

- (vi) $\text{C}\equiv\text{MgBr}$, THF, 0 °C to r.t.
(vii) H_2SO_4 , AcOH, CHCl_3 , 80 °C, MW

Route C

- (viii) HgO, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$, MeOH, r.t.
(ix) Burgess reagent, toluene, reflux

Route D

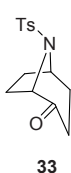
- (x) Burgess reagent, toluene, reflux
(xi) HgO, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $\text{Cl}_3\text{CCO}_2\text{H}$, MeOH, r.t.

Route E

- (xii) 1. KHMDS, THF, -78 °C
2. Comins' reagent
(xiii) $\text{C}\equiv\text{TMS}$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, CuI
(xiv) K_2CO_3 , MeOH, r.t.

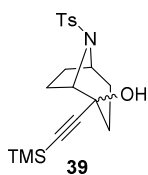
Scheme 7.16. Synthesis of (+)-ferruginine.

4.2.1. Route A



(1S,5R)-8-Tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-one (**33**). To a solution of Dess-Martin periodinane (1.64 g, 3.86 mmol) in dry CH₂Cl₂ (29.8 mL) cooled to 0 °C, was added dropwise another solution of alcohol **25a** (434.0 mg, 1.54 mmol) in dry CH₂Cl₂ (18.6 mL), under Ar atmosphere. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 0.5 h until the reaction was judged complete by TLC.

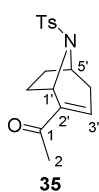
The mixture was cooled again to 0 °C, diluted with Et₂O (60 mL) and subsequently treated with an aqueous solution (37 mL) of Na₂S₂O₃ (5.59 g, 150 g/L) and NaHCO₃ (3.73 g, 100 g/L). After stirring for 15 min, the organic phase was separated, and the aqueous one extracted with CH₂Cl₂ (3 × 60 mL). The combined organic phases were washed with brine (60 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, 6:4) gave the corresponding ketone **33** (399.9 mg, 1.43 mmol, 93%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.50 – 4.35 (m, 1H, C₅-H), 4.29 – 4.18 (m, 1H, C₁-H), 2.40 (s, 3H, CH₃), 2.36 – 2.26 (m, 2H, C₃-H), 2.21 – 2.06 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 1.92 – 1.81# (m, 2H, C₆-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.81 – 1.59# (m, 3H, C₄-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 203.5 (C=O), 144.2 (C_{arom}-CH₃), 136.5 (C_{arom}-S), 129.9 (2 × C_{arom}-H), 127.5 (2 × C_{arom}-H), 66.1 (C₁), 56.3 (C₅), 32.2 (C₃), 30.9 (C₄), 28.0 (C₆), 27.6 (C₇), 21.6 (CH₃). IR (ATR): 1727 (C=O st), 1337 (SO₂ st as), 1158 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 222 (71), 207 (29), 155 (Ts⁺, 21), 124 ([M-Ts]⁺, 55), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 53), 68 (100), 65 (24). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₄H₁₈NO₃S]⁺: 280.1007 ([M+H]⁺); found: 280.1024. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 150-153 °C. [α]_D²⁰: -33.1 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).



(1S,5R)-8-Tosyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**39**). To a solution of ethynyltrimethylsilane (0.30 mL, 2.14 mmol) in dry THF (0.60 mL) cooled to 0 °C, was added dropwise another solution of ethylmagnesium bromide (1.4 M in THF, 1.53 mL, 2.14 mmol), under Ar atmosphere. After stirring the resulting mixture at 0 °C for 15 min, it was warmed to room temperature and then maintained at 45 °C for 2 h, allowing the formation

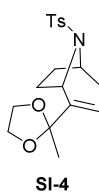
of [(trimethylsilyl)ethynyl]magnesium bromide.³¹ To this Grignard solution at 45 °C was added dropwise another solution of ketone **33** (398.9 mg, 1.43 mmol) in dry THF (1.12 mL), and the reaction was stirred at the same temperature for 2 h. The mixture was allowed again to warm to room temperature, quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and the resulting solution stirred for further 15 min. EtOAc (40 mL) was added, the organic phase separated, and the aqueous one extracted with EtOAc (3 × 40 mL). The combined organic phases were washed with brine (40 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) gave the corresponding diastereomeric mixture of tertiary alcohols **39** (509.4 mg, 1.35 mmol, 94%, dr: 1.2:1) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates minor diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.81* (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.29# (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.26*# (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.30 – 4.21 (m, 1H, C₅-H), 4.17* (d, *J* = 6.5 Hz, 1H, C₁-H), 4.12 – 3.99# (m, 1H, C₁-H), 4.12 – 3.99*# (m, 1H, C₅-H), 3.02* (bs, 1H, OH), 2.42# (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.41*# (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.23 (s, 1H, OH), 2.01 – 1.73# (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₄-H), 2.01 – 1.73*# (m, 3H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.68 – 1.36# (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₆-H), 1.68 – 1.36*# (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₆-H), 0.19* (s, 9H, CH₃-Si), 0.14 (s, 9H, CH₃-Si). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (C_{arom}-CH₃), 143.5* (C_{arom}-CH₃), 137.4* (C_{arom}-S), 136.5 (C_{arom}-S), 130.0 (2 × C_{arom}-H), 129.6* (2 × C_{arom}-H), 127.7* (2 × C_{arom}-H), 127.5 (2 × C_{arom}-H), 107.5* (C≡C-C₂), 106.1 (C≡C-C₂), 89.8 (TMS-C≡C), 89.3* (TMS-C≡C), 69.8* (C₂), 69.1 (C₂), 66.0 (C₁), 64.3* (C₁), 56.9 (C₅), 56.4* (C₅), 31.7* (C₄), 30.9 (C₄), 30.5* (C₆), 29.1 (C₆), 27.5* (C₃), 26.5 (C₃), 26.2 (C₇), 24.5* (C₇), 21.7 (CH₃-C_{arom}), 21.7* (CH₃-C_{arom}), 0.0* (3 × CH₃), -0.1 (3 × CH₃). IR (ATR): 3481 (O-H st), 2166 (C≡C st), 1339 (SO₂ st as), 1249 (Si-CH₃ δ sim), 1159 (SO₂ st sim), 1091 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 377 (M⁺, 1), 224 (15), 223 (19), 222 ([M-Ts]⁺, 100), 206 (24), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 44), 80 (17), 73 (16). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₉H₂₈NO₃SSi]⁺: 378.1559 ([M+H]⁺); found: 378.1568. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 117-120 °C. [α]_D²⁰_{maj}: -45.1 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂); [α]_D²⁰_{min}: -50.9 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

³¹ Gabriele, B.; Mancuso, R.; Salerno, G.; Lupinacci, E.; Ruffolo, G.; Costa, M. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4971.



1-((1*S*,5*R*)-8-Tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl)ethan-1-one (**35**).³² AcOH (0.35 mL, 4.22 mmol) and H₂SO₄ (21 μL, 0.36 mmol) were added to a solution of both diastereoisomers of alcohols **39** (508.4 mg, 1.35 mmol, dr: 1.2:1) in CHCl₃ (12.7 mL). After stirring the mixture for 80 min at 80 °C under microwave irradiation, it was warmed to room temperature and the solvent evaporated

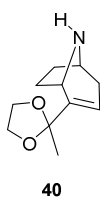
under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 7:3 to 6:4) gave the corresponding enone **35** (302.5 mg, 0.99 mmol, 73%) as a white solid. The spectroscopic data were consistent with those previously reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (# denotes overlapped signals) δ 7.64 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.19 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 6.56 – 6.37 (m, 1H, C₃'-H), 4.90 – 4.75 (m, 1H, C₁'-H), 4.41 – 4.18 (m, 1H, C₅'-H), 2.84 – 2.67 (m, 1H, C₄'-H_aH_b), 2.33 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.20 – 1.94# (m, 1H, C₄'-H_aH_b), 2.11# (s, 3H, CH₃-C=O), 1.88 – 1.71 (m, 1H, C₆'-H_aH_b), 1.71 – 1.51 (m, 2H, C₇'-H), 1.40 (dt, *J* = 14.8, 7.6 Hz, 1H, C₆'-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 196.0 (C=O), 144.6 (C₂'), 143.7 (C_{arom}-CH₃), 137.2 (C_{arom}-S), 136.6 (C₃'), 129.7 (2 × C_{arom}-H), 127.6 (2 × C_{arom}-H), 54.9 (C₅'), 54.1 (C₁'), 36.4 (C₄'), 35.5 (C₇'), 30.2 (C₆'), 24.9 (CH₃-C=O), 21.7 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 1663 (C=O st), 1632 (C=C st), 1338 (SO₂ st as), 1157 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 305 (M⁺, 65), 290 (49), 155 (Ts⁺, 32), 150 ([M-Ts]⁺, 45), 122 (48), 108 (27), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 65 (38). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₆H₂₀NO₃S]⁺: 306.1164 ([M+H]⁺); found: 306.1176. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 150-153 °C. [α]_D²⁰: +5.8 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).



(1*S*,5*R*)-2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (**SI-4**).³² Enone **35** (273.5 mg, 0.90 mmol), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (207.2 mg, 1.07 mmol), ethylene glycol (0.26 mL, 4.56 mmol) and benzene (72 mL) were mixed together in a round-bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus. The mixture was heated to reflux for 12 h with azeotropic removal of water, and then it was allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched with an aqueous solution of NH₃ (1% v/v, 36 mL), the organic layer separated, and the aqueous one extracted with EtOAc (3 × 30 mL). The combined organic layers were

³² Jonsson, S. Y.; Löfström, C. M. G.; Bäckvall, J-E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8454.

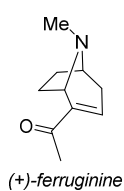
washed with brine (30 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 1:1) gave the corresponding acetal **SI-4** (263.9 mg, 0.76 mmol, 84%) as a white solid. The spectroscopic data were consistent with those previously reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.25 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 5.65 – 5.50 (m, 1H, C₃-H), 4.42 – 4.27 (m, 2H, C₁-H, C₅-H), 4.01 – 3.88 (m, 2H, OCH_aH_bCH_aH_bO), 3.88 – 3.74 (m, 2H, OCH_aH_bCH_aH_bO), 2.72 – 2.53 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 2.40 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 1.99 – 1.68 (m, 4H, C₄-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₇-H), 1.59 – 1.48 (m, 1H, C₆-H_aH_b), 1.43 (s, 3H, CH₃-C-O). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.3 (C₂), 143.2 (C_{arom}-CH₃), 137.7 (C_{arom}-S), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.6 (2 × C_{arom}-H), 118.9 (C₃), 108.0 (O-C-O), 64.8 (OCH₂CH₂O), 64.6 (OCH₂CH₂O), 55.5 (C₅), 55.1 (C₁), 35.9 (C₄), 35.3 (C₇), 30.5 (C₆), 24.5 (CH₃-C-O), 21.7 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 1665 (C=C st), 1338 (SO₂ st as), 1154 (SO₂ st sim), 1094 (C-O-C st as), 1037 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 349 (M⁺, 1), 335 (19), 334 (100), 194 ([M-Ts]⁺, 4), 155 (Ts⁺, 8), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 38), 87 (23), 65 (12). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₈H₂₄NO₄S]⁺: 350.1426 ([M+H]⁺); found: 350.1439. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 99-102 °C. [α]_D²⁰: +6.4 (*c* = 1.0, CH₂Cl₂).

**40**

(1*S*,5*R*)-2-(2-Methyl-1,3-dioxolan-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (**40**).³²

Amine **40** was prepared modifying a procedure previously described in the literature as follows: a solution of sulfonamide **SI-4** (186.2 mg, 0.53 mmol) in dry MeOH (6.2 mL) was added to a suspension of Mg (92.7 mg, 3.82 mmol) in dry MeOH (6.2 mL), under Ar atmosphere. The resulting suspension was sonicated for 40 min, and then more Mg (92.7 mg, 3.82 mmol) was added in order to achieve full conversion. After sonicating for another 40 min, the mixture was diluted with brine (17 mL) and extracted several times with CHCl₃ (6 × 40 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the corresponding free amine **40** (98.3 mg, 0.50 mmol, 95%) as a sticky gray solid. The spectroscopic data were consistent with those previously reported. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) ([#] denotes overlapped signals) δ 5.63 – 5.54 (m, 1H, C₃-H), 4.02 – 3.91 (m, 2H, OCH_aH_bCH_aH_bO), 3.91 – 3.80 (m, 2H, OCH_aH_bCH_aH_bO), 3.76 – 3.71 (m, 1H, C₁-H), 3.71 – 3.62 (m, 1H, C₅-H), 2.59 – 2.45 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 2.15 – 1.90[#] (m, 3H, C₆-H_aH_b, C₇-H), 2.11 (bs, 1H, NH), 1.85 (dd, *J* = 18.1, 4.1 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 1.62 – 1.51 (m, 1H, C₆-H_aH_b), 1.47 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.5 (C₂), 118.1 (C₃), 108.5 (O-C-O), 64.9 (OCH₂CH₂O), 64.6

(OCH₂CH₂O), 53.4 (C₅), 52.7 (C₁), 36.1 (C₄), 35.4 (C₇), 30.5 (C₆), 24.4 (CH₃). IR (ATR): 3395 (N-H st), 1660 (C=C st), 1259 (C-N st), 1091 (C-O-C st as), 1015 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 194 ([M-H]⁺, 5), 155 (13), 135 (13), 133 (12), 108 ([M-C₄H₇O₂]⁺, 12), 73 (12), 66 (19). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₁H₁₈NO₂]⁺: 196.1338 ([M+H]⁺); found: 196.1346. [α]_D²⁰: +36.9 (c = 1.0, CH₂Cl₂).

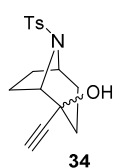


1-((1*S*,5*R*)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl)ethan-1-one ((+)-ferruginine).³³ (+)-Ferruginine was prepared according to a literature procedure as follows:³² to a solution of amine **40** (85.6 mg, 0.44 mmol) and 37% aqueous formaldehyde (0.17 mL, 2.33 mmol) in acetonitrile (1.4 mL), sodium cyanoborohydride (47.0 mg, 0.75 mmol) was added. After stirring the reaction mixture for 15 min, glacial acetic acid was added dropwise until the solution reached pH 7. Stirring was continued for further 45 min, glacial acetic acid being occasionally added in order to maintain the pH near neutrality. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was treated with KOH 2 M (2.0 mL). The resulting mixture was extracted with Et₂O (3 × 10 mL), and the combined organic layers were subsequently washed with KOH 0.5 M (10 mL), and extracted with HCl 1 M (3 × 10 mL). The acid extracts were combined and neutralized with solid KOH, and finally extracted with Et₂O (3 × 20 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give (+)-ferruginine (42.7 mg, 0.26 mmol, 59%, ee: 92%) as a yellowish oil. The spectroscopic data were consistent with those previously reported.³³ ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 6.74 – 6.65 (m, 1H, C₃-H), 3.92 – 3.87 (m, 1H, C₁-H), 3.27 – 3.19 (m, 1H, C₅-H), 2.74 – 2.63 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 2.30 (s, 3H, CH₃N), 2.24 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.16 – 2.08 (m, 2H, C₇-H), 1.91 (dd, *J* = 19.8, 4.3 Hz, 1H, C₄-H_aH_b), 1.69 (app t, *J* = 9.4 Hz, 1H, C₆-H_aH_b), 1.50 – 1.44 (m, 1H, C₆-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, MeOD) δ 199.6 (C=O), 139.2 (C₃'), 138.5 (C₂'), 58.9 (C₅'), 58.6 (C₁'), 42.1 (CH₃N), 34.3 (C₄'), 30.8 (C₇'), 30.1 (C₆'), 25.0 (CH₃-C=O). IR (ATR): 1667 (C=O st), 1628 (C=C st), 1246 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 165 (M⁺, 28), 150 ([M-CH₃]⁺, 17), 137 (18), 136 ([M-CH₃N]⁺, 100), 122 ([M-CH₃CO]⁺, 36), 94 (24), 82 (30), 81 (17). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₀H₁₆NO]⁺: 166.1232 ([M+H]⁺); found: 166.1238. The ee was determined by

³³ Davies, H. M. L.; Saikali, E.; Young, W. B. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5696.

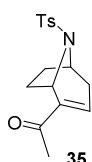
HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 6.2$ min, $\tau_2 = 14.0$ min (92% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +32.1 ($c = 0.2$, CHCl_3).

4.2.2. Route B



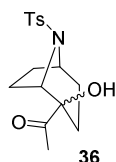
(1*S*,5*R*)-2-ethynyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (34).

Ethynylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 3.40 mL, 1.70 mmol) was added to a solution of ketone **33** (132.4 mg, 0.47 mmol) in dry THF (2.30 mL), under Ar atmosphere and cooled to 0 °C. The mixture was stirred at the same temperature for 1 h, and then at room temperature for 2 h. The reaction was quenched with water, filtered through Celite, and the organic phase evaporated *in vacuo*. The aqueous one was extracted with Et₂O (20 mL), and this organic layer was washed with H₂O (2 × 15 mL), brine (15 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 6:4 to 1:1) gave the corresponding mixture of diastereomeric alcohols **34** (97.9 mg, 0.32 mmol, 68%, dr: 2.1:1) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (* indicates minor diastereoisomer resonances, # denotes overlapped signals) δ 7.80# (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.75*# (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.34 – 7.24# (m, 2H, C_{arom}-H), 7.34 – 7.24*# (m, 2H, C_{arom}-H), 4.32 – 4.23* (m, 1H, C₅-H), 4.23 – 4.07# (m, 2H, C₁-H, C₅-H), 4.23 – 4.07*# (m, 1H, C₁-H), 3.10* (s, 1H, OH), 2.47 (s, 1H, H-C≡C), 2.44*# (s, 1H, H-C≡C), 2.43*# (s, 3H, CH₃), 2.42# (s, 3H, CH₃), 2.26 (s, 1H, OH), 2.02 – 1.75# (m, 3H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 2.02 – 1.75*# (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₄-H), 1.72 – 1.40# (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₆-H), 1.72 – 1.40*# (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₆-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.2* (C_{arom}-CH₃), 143.6 (C_{arom}-CH₃), 137.2 (C_{arom}-S), 136.4* (C_{arom}-S), 130.0* (2 × C_{arom}-H), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.8 (2 × C_{arom}-H), 127.5* (2 × C_{arom}-H), 85.7 (C≡C-C₂), 84.8* (C≡C-C₂), 73.3 (H-C≡C), 72.8* (H-C≡C), 69.5 (C₂), 68.8* (C₂), 65.9* (C₁), 64.6 (C₁), 56.9* (C₅), 56.4 (C₅), 31.6 (C₄), 30.8* (C₄), 30.5 (C₆), 29.1* (C₆), 27.6 (C₃), 26.5* (C₃), 26.2* (C₇), 24.4 (C₇), 21.7* (CH₃), 21.7 (CH₃). IR (ATR): 3494 (O-H st), 3282 (≡C-H st), 1335 (SO₂ st as), 1158 (SO₂ st sim), 1092 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 222 (58), 207 (100), 155 (Ts⁺, 19), 124 (50), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 52), 68 (92). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 109-112 °C.



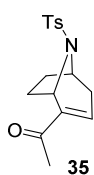
1-((1*S*,5*R*)-8-Tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl)ethan-1-one (**35**).³² AcOH (73 μ L, 1.26 mmol) and H₂SO₄ (6 μ L, 0.11 mmol) were added to a solution of both diastereoisomers of alcohols **34** (123.0 mg, 0.44 mmol, dr: 2.1:1) in CHCl₃ (1 mL). After stirring the mixture for 80 min at 80 °C under microwave irradiation, it was warmed to room temperature and the solvent evaporated under reduced pressure. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 7:3 to 6:4) gave the corresponding enone **35** (68.9 mg, 0.22 mmol, 28%) as a white solid. Data for compound **35** are given above.

4.2.3. Route C



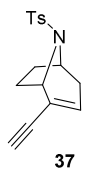
1-((1*S*,5*R*)-2-hydroxy-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)ethan-1-one (**36**). Recently distilled BF₃·Et₂O (0.04 mL, 0.15 mmol) was added to a solution of trichloroacetic acid (0.6 mg, 0.00044 mmol) in dry MeOH (1.6 mL), under argon atmosphere. This solution was added dropwise to a suspension of mercury(II) oxide (53.1 mg, 0.25 mmol) in dry MeOH (8.3 mL). After stirring for 15-20 min, another solution of both diastereoisomers of alcohols **34** (150.0 mg, 0.49 mmol, dr: 2.1:1) in dry MeOH (3.3 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, and then it was quenched with H₂O. After stirring for another 10-15 min, the mixture was extracted with Et₂O (3 \times 50 mL), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 6:4) gave the corresponding ketones **36** (99.8 mg, 0.31 mmol, 63%) and its diastereoisomer **36'** (46.7 mg, 0.15 mmol, 29%) as a white solid. Data for **36**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.33 – 4.22 (m, 1H, C₅-H), 4.09 – 3.98 (m, 1H, C₁-H), 3.44 (s, 1H, OH), 2.48 (s, 3H, CH₃-C=O), 2.43 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.17 – 1.84 (m, 3H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.68 – 1.29 (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b, C₆-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 209.9 (C=O), 144.2 (C_{arom}-CH₃), 136.4 (C_{arom}-S), 129.9 (2 \times C_{arom}-H), 127.6 (2 \times C_{arom}-H), 77.9 (C₂), 61.9 (C₁), 57.0 (C₅), 31.4 (C₄), 27.4 (C₆), 26.9 (CH₃-C=O), 26.5 (C₃), 24.5 (C₇), 21.7 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 3478 (O-H st), 1714 (C=O st), 1335 (SO₂ st as), 1161 (SO₂ st sim), 1103 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 323 (M⁺, 9), 280 ([M-CH₃CO]⁺, 21), 168 ([M-Ts]⁺, 100), 155 (Ts⁺, 20), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 78), 68 (27), 65 (21). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 159-

162 °C. Data for **36'**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 4.32 – 4.23 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.05 – 3.96 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.41 (s, 1H, OH), 2.43 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 2.29 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C=O}$), 2.00 – 1.91 (m, 2H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.80 – 1.66 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.58 – 1.33 (m, 4H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.32 – 1.19 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 210.0 (C=O), 144.4 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 136.2 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 130.1 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.5 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 78.8 (C_2), 63.4 (C_1), 57.4 (C_5), 29.0 (C_4), 26.5 (C_6), 25.7 ($\text{CH}_3\text{-C=O}$), 24.9 (C_3), 24.9 (C_7), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$). IR (ATR): 3514 (O-H st), 1712 (C=O st), 1340 (SO_2 st as), 1158 (SO_2 st sim), 1092 (C-O st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 323 (M^+ , 12), 280 ($[\text{M-CH}_3\text{CO}]^+$, 24), 168 ($[\text{M-Ts}]^+$, 100), 155 (Ts^+ , 18), 150 (25), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 82), 68 (50), 65 (26). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 135-138 °C.



1-((1*S*,5*R*)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl)ethan-1-one (**35**). An ordinary flask equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with a mixture of alcohols **36** (20.0 mg, 0.062 mmol), Burgess reagent³⁴ (59.1 mg, 0.25 mmol) and dry toluene (2.8 mL). After heating to reflux for 4 h, the starting materials decomposed and no product was observed.

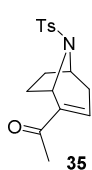
4.2.4. Route D



(1*S*,5*R*)-2-ethynyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (**37**). An ordinary flask equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with alcohol **34** (67.0 mg, 0.22 mmol), Burgess reagent³⁴ (209.0 mg, 0.88 mmol) and dry toluene (9.8 mL). After heating to reflux for 20 min, the reaction mixture was diluted with EtOAc (10 mL). H_2O (10 mL) was added, the phases were separated and the aqueous one was extracted with EtOAc (3×20 mL). The combined organic layers were dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 8:2) gave the corresponding enyne **37** (34.7 mg, 0.12 mmol, 55%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.85 – 5.69 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.39 – 4.25 (m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.98 (s, 1H, $\text{H-C}\equiv\text{C}$), 2.66 – 2.50 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.41

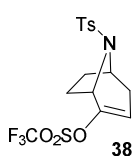
³⁴ Prepared following a procedure previously described in the literature, as reported in: Sultane, P. R.; Bielawski, C. W. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 1046.

(s, 3H, CH₃), 2.11 – 1.75 (m, 4H, C₄-H_aH_b, C₆-H_aH_b, C₇-H), 1.64 – 1.52 (m, 1H, C₆-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.6 (C_{arom}-CH₃), 137.3 (C_{arom}-S), 131.7 (C₃), 129.6 (2 × C_{arom}-H), 127.6 (2 × C_{arom}-H), 125.4 (C₂), 81.7 (C≡C-C₂), 78.5 (H-C≡C), 59.0 (C₅), 54.7 (C₁), 35.4 (C₄), 35.3 (C₇), 30.3 (C₆), 21.7 (CH₃). IR (ATR): 3275 (≡C-H st), 1598 (C=C st), 1338 (SO₂ st as), 1157 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 287 (M⁺, 100), 155 (Ts⁺, 42), 132 ([M-Ts]⁺, 20), 105 (43), 104 (36), 103 (23), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 98), 77 (25), 65 (43). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 118-121 °C.



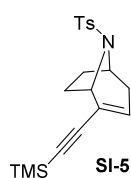
1-((1S,5R)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl)ethan-1-one (**35**). Recently distilled BF₃·Et₂O (3.3 μL, 0.014 mmol) was added to a solution of trichloroacetic acid (0.1 mg, 0.00041 mmol) in dry MeOH (0.15 mL), under argon atmosphere. This solution was added dropwise to a suspension of mercury(II) oxide (5.0 mg, 0.023 mmol) in dry MeOH (0.76 mL). After stirring for 15-20 min, another solution of enyne **37** (13.0 mg, 0.045 mmol) in dry MeOH (0.30 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1.5 h, and then it was quenched with H₂O. After stirring for another 10-15 min, the mixture was extracted with Et₂O (3 × 10 mL), and the combined organic phases were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 6:4) gave the corresponding enone **35** (10.2 mg, 0.033 mmol, 74%) as a white solid. Data for compound **35** are given above.

4.2.5. Route E



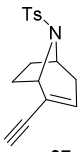
(1S,5R)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-en-2-yl trifluoromethanesulfonate (**38**). A solution of KHMDS (225.0 mg, 1.07 mmol) in dry toluene (2.2 mL) was added dropwise to another solution of ketone **33** (200.0 mg, 0.72 mmol) in dry THF (8.6 mL), cooled to -78 °C and under inert atmosphere. The mixture was stirred at the same temperature for 1h, and then a solution of Comin's reagent (435.0 mg, 1.1 mmol) in dry THF (0.6 mL) was added. After stirring at -78 °C for 4 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl (2.3 mL), diluted with H₂O (34 mL) and extracted with Et₂O (3 × 40 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 1:1) gave the corresponding enol triflate **38** (96.0 mg, 0.23 mmol, 33%) as a yellowish

solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.29 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.46 – 5.36 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.40 – 4.27 (m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.72 – 2.56 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-HaHb}$), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.28 – 1.82 (m, 4H, $\text{C}_4\text{-HaHb}$, $\text{C}_6\text{-HaHb}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 1.72 – 1.52 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-HaHb}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 149.3 (C_2), 144.1 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 136.8 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 129.8 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.6 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 118.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 320.5$ Hz, CF_3), 113.5 (C_3), 57.7 (C_5), 54.5 (C_1), 35.0 (C_4), 33.5 (C_7), 30.1 (C_6), 21.7 (CH_3). IR (ATR): 1673 ($\text{C}=\text{C}$ st), 1419 (SO_2 st sim), 1345 (SO_2 st as), 1207 (C-F st), 1158 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 278 ($[\text{M-CF}_3\text{SO}_2]^+$, 65), 250 (21), 155 (Ts^+ , 81), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 100), 69 (CF_3^+ , 43), 65 (27), 64 (24). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 59-62 $^\circ\text{C}$.

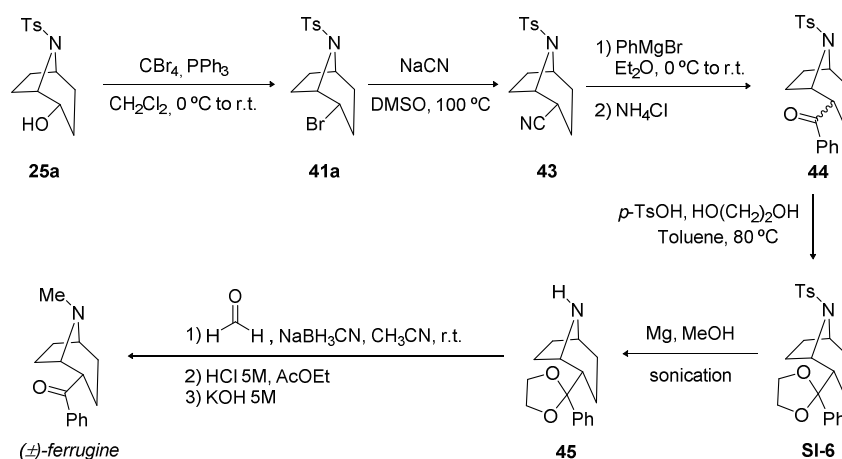


(1*S*,5*R*)-8-tosyl-2-((trimethylsilyl)ethynyl)-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (**SI-5**).

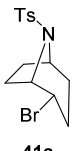
A mixture of enol triflate **38** (84.7 mg, 0.21 mmol), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15.0 mg, 0.021 mmol), CuI (2.0 mg, 0.0105 mmol) and trimethylsilylacetylene (0.12 mL, 0.84 mmol) in dry DMF (1.35 mL) was degassed by ultrasound for 1 h, under Ar atmosphere. Then, triethylamine (88 μL , 0.63 mmol) was added and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. The reaction was quenched with H_2O and extracted with Et_2O (3×20 mL). The combined organic layers were washed with a 5% aqueous solution of LiCl and brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) gave the corresponding alkyne **SI-5** (18.0 mg, 0.05 mmol, 24%) as a yellowish solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.26 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.79 – 5.68 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.36 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 4.32 – 4.22 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.64 – 2.51 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-HaHb}$), 2.41 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 2.09 – 1.70 (m, 4H, $\text{C}_4\text{-HaHb}$, $\text{C}_6\text{-HaHb}$, $\text{C}_7\text{-H}$), 1.66 – 1.41 (m, 1H, $\text{C}_6\text{-HaHb}$), 0.19 (s, 9H, $\text{CH}_3\text{-Si}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.5 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 137.4 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 131.0 (C_3), 129.6 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.6 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 126.4 (C_2), 102.9 ($\text{TMS-C}\equiv\text{C}$), 95.5 ($\text{C}\equiv\text{C-C}_2$), 59.2 (C_5), 54.8 (C_1), 35.6 (C_4), 35.4 (C_7), 30.2 (C_6), 21.7 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{arom}}$), 0.1 ($3 \times \text{CH}_3$). IR (ATR): 2138 ($\text{C}\equiv\text{C}$ st), 1340 (SO_2 st as), 1259 (Si-CH_3 δ sim), 1160 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 359 (M^+ , 83), 204 ($[\text{M-Ts}]^+$, 100), 177 (59), 176 (57), 155 (Ts^+ , 21), 97 (41), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 99), 73 (TMS^+ , 77). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 115-118 $^\circ\text{C}$.


37 (1*S*,5*R*)-2-ethynyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (**37**). An ordinary vial equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with alkyne **SI-5** (18.0 mg, 0.05 mmol), potassium carbonate (34.9 mg, 0.25 mmol) and dry MeOH (0.4 mL). After stirring the mixture at room temperature for 1 h, H₂O was added to quench the reaction. The aqueous phase was extracted with Et₂O (3 × 10 mL), and the combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. Purification of the crude by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 8:2) gave the corresponding enyne **37** (13.0 mg, 0.05 mmol, 90%) as a white solid. Data for compound **37** are given above.

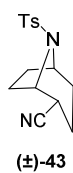
4.3. Total synthesis of (±)-ferrugine



Scheme 7.17. Synthesis of (±)-ferrugine.

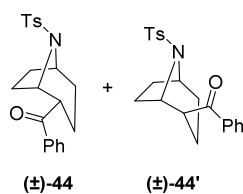

41a (1*S*,2*S*,5*R*)-2-bromo-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane (**41a**). Tetrabromomethane (292.0 mg, 0.88 mmol) was added to a solution of alcohol **25a** (233.9 g, 0.83 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.4 mL) under Ar atmosphere. After cooling to 0 °C, triphenylphosphine (263.9 mg, 1.00 mmol) was added portionwise, and the mixture stirred at 0 °C for 0.5 h. After stirring at room temperature overnight, more tetrabromomethane (292.0 mg, 0.88 mmol) and triphenylphosphine (263.9 mg, 1.00 mmol)

were added in order to achieve complete conversion of the starting alcohol **2a**. After stirring at room temperature for another 24 h, the solvent was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 6:4) to give the corresponding bromide **41a** (257.3 mg, 0.75 mmol, 90%, ee: 5%) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.64 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.20 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 4.27 – 4.09 (m, 3H, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_2\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.11 – 2.00 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.99 – 1.87 (m, 1H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.86 – 1.74 (m, 2H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.56 – 1.31 (m, 4H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.9 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 136.9 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 129.9 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.3 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 62.2 (C_1), 56.4 (C_5), 51.4 (C_2), 33.9 (C_4), 28.7 (C_6), 27.9 (C_3), 24.2 (C_7), 21.6 (CH_3). IR (ATR): 1338 (SO_2 st as), 1156 (SO_2 st sim), 1091, 665 (C-Br st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 264 ($[\text{M-Br}]^+$, 25), 222 (81), 155 (Ts^+ , 43), 146 (38), 144 (100), 108 (19), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 85), 65 (29), 64 (23), 54 (16). HRMS (UPLC MS ESI $^+$): Calculated for $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2\text{S}]^+$: 344.0320 ($[\text{M+H}]^+$); found: 344.0330. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 134–137 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 23.9$ min, $\tau_2 = 33.4$ min (5% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: -3.4 ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).



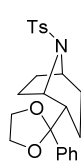
(\pm)-8-Tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carbonitrile ((\pm)-**43**). An ordinary flask equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with a solution of bromide (\pm)-**41a** (254.3 mg, 0.74 mmol) and sodium cyanide (54.3 mg, 1.11 mmol) in dry DMSO (1.5 mL). After stirring at 100 °C overnight, the reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL), washed with H_2O (5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*, and the residue purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 8:2 to 7:3) to give the corresponding carbonitrile (\pm)-**43** (138.4 mg, 0.48 mmol, 64%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.72 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 4.40 – 4.28 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 4.28 – 4.18 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.99 (ddd, $J = 12.0, 5.1, 2.8$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.08 – 1.92 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.90 – 1.72 (m, 3H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.67 – 1.49 (m, 4H, $\text{C}_7\text{-H}$, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}_a\text{H}_b$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.2 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 136.6 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 130.0 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.4 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 120.0 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 57.8 (C_1), 56.6 (C_5), 33.2 (C_2), 31.1 (C_6), 27.9 (C_7), 26.1 (C_4), 21.7 (CH_3), 21.4 (C_3). IR (ATR): 2241 ($\text{C}\equiv\text{N}$), 1339 (SO_2 st as), 1156 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 290 (M^+ , 40), 223 (17), 222 (92), 155 (Ts^+ , 36),

135 ([M-Ts]⁺, 71), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 68 (19), 65 (31). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₅H₁₉N₂O₂S]⁺: 291.1167 ([M+H]⁺); found: 291.1173. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 123-126 °C.



(±)-Phenyl(8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)methanone (**(±)-44**) and (±)-phenyl(8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)methanone (**(±)-44'**). Phenylmagnesium bromide (1.0 M in THF, 0.70 mL, 0.70 mmol) was added dropwise to a solution of carbonitrile **(±)-43** (135.4 mg, 0.47 mmol) in dry Et₂O (1.86 mL), under Ar atmosphere and cooled to 0 °C. After stirring for 2 h at room temperature, the reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and extracted with EtOAc (3 × 10 mL). The combined organic layers were washed with H₂O (10 mL), brine (10 mL), dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding ketones **(±)-44** (72.1 mg, 0.20 mmol, 42%) and **(±)-44'** (34.4 mg, 0.09 mmol, 20%). Data for **(±)-44**: ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.59 (tt, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, C_{arom}-H), 7.49 (app t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.42 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, C₁-H), 4.37 – 4.20 (m, 1H, C₅-H), 3.87 (ddd, *J* = 11.8, 4.6, 2.3 Hz, 1H, C₂-H), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.07 – 1.92 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 1.81 – 1.69 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b), 1.69 – 1.61 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 1.56 – 1.46 (m, 2H, C₆-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.44 – 1.32 (m, 1H, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 200.1 (C=O), 143.7 (C_{arom}-CH₃), 137.4 (C_{arom}-S), 135.7 (C_{arom}-C=O), 133.5 (C_{arom}-H), 129.9 (2 × C_{arom}-H), 129.0 (2 × C_{arom}-H), 128.6 (2 × C_{arom}-H), 127.5 (2 × C_{arom}-H), 58.9 (C₁), 57.2 (C₅), 49.1 (C₂), 31.8 (C₆), 28.3 (C₇), 25.2 (C₄), 21.7 (CH₃), 19.4 (C₃). IR (ATR): 1717 (C=O st), 1333 (SO₂ st as), 1159 (SO₂ st sim) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 369 (M⁺, 2), 355 (15), 281 (27), 208 (26), 207 (100), 83 (17). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₁H₂₄NO₃S]⁺: 370.1477 ([M+H]⁺); found: 370.1486. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 100-102 °C. Data for **(±)-44'**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.75 – 7.65 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.59 – 7.46 (m, 3H, C_{arom}-H), 7.39 (app t, *J* = 7.5 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.61 – 4.47 (m, 1H, C₁-H), 4.40 – 4.23 (m, 1H, C₅-H), 3.47 – 3.34 (m, 1H, C₂-H), 2.37 (s, 3H, CH₃), 2.33 – 2.20 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.13 – 1.98 (m, 2H, C₄-H_aH_b, C₆-H_aH_b), 1.98 – 1.80 (m, 2H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b), 1.80 – 1.62 (m, 2H, C₆-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.57 – 1.44 (m, 1H, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 199.6 (C=O), 143.3 (C_{arom}-CH₃), 136.8 (C_{arom}-S), 136.0 (C_{arom}-C=O), 132.6 (C_{arom}-

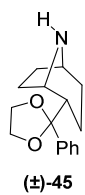
H), 129.4 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 128.6 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 128.2 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 127.7 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 58.9 (C_1), 57.6 (C_5), 48.2 (C_2), 30.1 (C_6), 29.7 (C_7), 28.2 (C_4), 21.6 (CH_3), 17.7 (C_3). IR (ATR): 1683 (C=O st), 1340 (SO_2 st as), 1155 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 215 (16), 214 ($[\text{M-Ts}]^+$, 100), 105 (PhCO^+ , 30), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 21), 77 (Ph^+ , 17). HRMS (UPLC MS ESI^+): Calculated for $[\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{NO}_3\text{S}]^+$: 370.1477 ($[\text{M}+\text{H}]^+$); found: 370.1480. M.p. (petroleum ether/EtOAc): 166–169 °C.



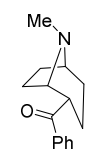
(±)-2-(2-Phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane ((±)-SI-6).

Ketones (±)-44 and (±)-44' (103.5 mg, 0.28 mmol, *trans:cis* ratio 2.1:1), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (64.9 mg, 0.34 mmol), ethylene glycol (0.08 mL, 1.43 mmol) and toluene (22.7 mL) were mixed together in a round-bottom flask equipped with a Dean-Stark apparatus. The mixture was heated to reflux for 60 h, and then more ethylene glycol (0.08 mL, 1.43 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (64.9 mg, 0.34 mmol) were added in order to achieve complete conversion of the starting ketones. After stirring at reflux for another 6 h, the mixture was allowed to warm to room temperature. The reaction was quenched with an aqueous solution of NH_3 (1% v/v, 12 mL), the organic layer separated, and the aqueous one extracted with EtOAc (3×10 mL). The combined organic layers were washed with brine (10 mL), dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel (CH_2Cl_2 /petroleum ether, gradient from 9:1 to CH_2Cl_2) gave the corresponding acetal (±)-SI-6 (97.9 mg, 0.24 mmol, 85%) as a white solid. ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.35 – 7.27 (m, 5H, $C_{\text{arom-H}}$), 7.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, $C_{\text{arom-H}}$), 4.22 – 4.15 (m, 1H, $C_5\text{-H}$), 4.15 – 4.10 (m, 1H, $C_1\text{-H}$), 4.01 – 3.93 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$), 3.90 – 3.82 (m, 1H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$), 3.74 – 3.62 (m, 2H, $\text{OCH}_a\text{H}_b\text{CH}_2\text{O}$), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.34 – 2.27 (m, 1H, $C_2\text{-H}$), 2.09 (ddd, $J = 13.2, 9.2, 4.2$ Hz, 1H, $C_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.73 – 1.50 (m, 3H, $C_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $C_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $C_6\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.50 – 1.32 (m, 4H, $C_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $C_6\text{-H}_a\text{H}_b$, $C_7\text{-H}$). ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 143.1 ($C_{\text{arom-CH}_3}$), 141.5 ($C_{\text{arom-C-O}}$), 137.9 ($C_{\text{arom-S}}$), 129.6 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 128.2 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 128.1 ($C_{\text{arom-H}}$), 127.4 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 126.2 ($2 \times C_{\text{arom-H}}$), 110.5 (O-C-O), 64.8 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 63.9 ($\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 57.8 (C_5), 57.2 (C_1), 49.3 (C_2), 31.9 (C_6), 28.5 (C_7), 25.4 (C_4), 21.7 (CH_3), 18.0 (C_3). IR (ATR): 1339 (SO_2 st as), 1154 (SO_2 st sim), 1092 (C-O-C st as), 1026 (C-O-C st sim) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 150 (11), 149 ($\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_2^+$, 100), 105 (PhCO^+ , 26), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 20), 77 (Ph^+ , 13).

HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₂₃H₂₈NO₄S]⁺: 414.1739 ([M+H]⁺); found: 414.1744.
M.p. (CH₂Cl₂/petroleum ether): 145-148 °C.



(±)-2-(2-Phenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-8-azabicyclo[3.2.1]octane ((±)-45). A solution of sulfonamide (±)-SI-6 (97.9 mg, 0.24 mmol) in dry MeOH (2.7 mL) was added to a suspension of Mg (59.8 mg, 2.46 mmol) in dry MeOH (2.7 mL), under Ar atmosphere. The resulting suspension was sonicated for 50 min, and then more (±)-45 Mg (59.8 mg, 2.46 mmol) was added in order to achieve full conversion. After sonicating for another 60 min, the mixture was diluted with brine (11 mL) and extracted several times with CHCl₃ (6 × 25 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure to give the corresponding free amine (±)-45 (49.3 mg, 0.19 mmol, 80%) as a yellowish oil. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.39 – 7.13 (m, 5H, C_{arom}-H), 3.98 – 3.77 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.74 – 3.52 (m, 2H, OCH₂CH₂O), 3.44 – 3.33 (m, 1H, C₅-H), 3.33 – 3.23 (m, 1H, C₁-H), 2.67 – 2.41 (bs, 1H, NH), 2.22 – 2.02 (m, 2H, C₂-H, C₃-H_aH_b), 1.80 – 1.63 (m, 1H, C₆-H_aH_b), 1.63 – 1.35 (m, 6H, C₃-H_aH_b, C₄-H, C₆-H_aH_b, C₇-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.0 (C_{arom}-C-O), 128.1 (2 × C_{arom}-H), 127.9 (C_{arom}-H), 126.3 (2 × C_{arom}-H), 111.0 (O-C-O), 64.9 (OCH₂CH₂O), 63.9 (OCH₂CH₂O), 55.4 (C₅), 54.8 (C₁), 50.1 (C₂), 32.2 (C₆), 29.2 (C₇), 25.8 (C₄), 18.2 (C₃). IR (ATR): 3329 (N-H st), 1260 (C-N st), 1053 (C-O-C st as), 1014 (C-O-C st sim) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 259 (M⁺, 1), 215 (26), 214 (100), 149 (C₉H₉O₂⁺, 41), 105 (PhCO⁺, 20), 77 (Ph⁺, 10), 68 (13). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₆H₂₂NO₂]⁺: 260.1651 ([M+H]⁺); found: 260.1649.

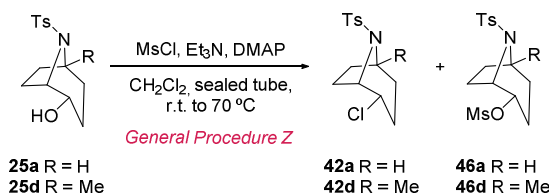


((±)-8-Methyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl)(phenyl)methanone ((±)-ferrugine).³⁵ To a solution of amine (±)-45 (48.3 mg, 0.19 mmol) and 37% aqueous formaldehyde (73 μL, 0.99 mmol) in acetonitrile (0.6 mL), sodium cyanoborohydride (19.9 mg, 0.32 mmol) was added. After stirring the reaction mixture for 15 min, glacial acetic acid was added dropwise until the solution reached pH 7. Stirring was continued for further 45 min, glacial acetic acid being occasionally added in order to maintain the pH near neutrality. Then, the solvent was removed *in vacuo* and the residue was treated with KOH 2 M (0.9 mL). The resulting mixture was extracted with Et₂O (3 × 6 mL), and the combined organic layers were subsequently

³⁵ Ahmed, S.; Baker, L. A.; Grainger, R. S.; Innocenti, P.; Quevedo, C. E. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8116.

washed with KOH 0.5 M (4 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. EtOAc (0.64 mL) and HCl 5 M (0.31 mL) were added to the crude and the biphasic mixture was stirred vigorously overnight. Then, the mixture was neutralized with a 20% aqueous solution of NaOH and extracted with Et₂O (3 × 10 mL). The combined organic layers were dried over Na₂SO₄, filtered and concentrated *in vacuo* to give (±)-ferrugine (38.4 mg, 0.17 mmol, 90%) as a yellowish oil. Spectroscopic data match those reported in the literature. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94 – 7.80 (m, 2H, C_{arom}-H), 7.54 – 7.32 (m, 3H, C_{arom}-H), 3.76 – 3.64 (m, 1H, C_{2'}-H), 3.36 – 3.23 (m, 1H, C_{1'}-H), 3.14 – 3.03 (m, 1H, C_{5'}-H), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.01 – 1.60 (m, 5H, C_{3'}-H, C_{4'}-H, C_{6'}-H_aH_b), 1.57 – 1.38 (m, 3H, C_{6'}-H_aH_b, C_{7'}-H). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 201.8 (C=O), 136.6 (C_{arom}-C=O), 133.0 (C_{arom}-H), 128.8 (2 × C_{arom}-H), 128.4 (2 × C_{arom}-H), 63.8 (C_{1'}), 61.3 (C_{5'}), 47.9 (C_{2'}), 40.5 (CH₃), 30.1 (C_{6'}), 26.2 (C_{7'}), 23.0 (C_{4'}), 18.7 (C_{3'}). IR (ATR): 1681 (C=O st), 1681 (C=C st), 1261 (C-N st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 229 (M⁺, 38), 124 ([M-PhCO]⁺, 25), 105 (PhCO⁺, 25), 96 (64), 83 (46), 82 (100), 77 (Ph⁺, 40). HRMS (UPLC MS ESI⁺): Calculated for [C₁₅H₂₀NO]⁺: 230.1545 ([M+H]⁺); found: 230.1554.

4.3.1. Mechanistic studies of the racemization

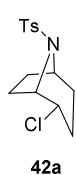


Scheme 7.18. Mesylation of alcohols **25a** and **25d** and *in situ* halide formation.

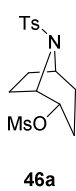
General Procedure Z for the synthesis of chlorides **42a** and **42d**.

Triethylamine (0.34 mmol, 8 eq.) and methanesulfonyl chloride (0.05 mmol, 1.1 eq.) were added, under argon atmosphere, to a solution of the corresponding alcohol **25a** or **25d** (0.04 mmol, 1 eq.) in dry CH₂Cl₂ (0.12 M) in a sealed tube at 0 °C. After stirring at room temperature for 5 h, DMAP (0.004 mmol, 0.1 eq.) and more triethylamine (0.34 mmol, 8 eq.) and methanesulfonyl chloride (0.05 mmol, 1.1 eq.) were added in order to achieve full conversion of the starting alcohol. After stirring at room temperature for another hour, the

solution was degassed and then heated to 70 °C for 2 days. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc (× 3). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave the corresponding chloride **42a** or **42d**.

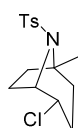


(1*S*,2*S*,5*R*)-2-Chloro-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane (**42a**). Following the *General Procedure Z*, **42a** (8.8 mg, 0.03 mmol, 68%, ee 0%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 7:3) as a white solid, starting from alcohol **25a** (12.0 mg, 0.04 mmol, ee: 91%), triethylamine (0.05 mL, 0.34 mmol) and methanesulfonyl chloride (3.7 μL, 0.05 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.29 – 4.07 (m, 3H, C₁-H, C₂-H, C₅-H), 2.43 (s, 3H, CH₃), 2.18 – 2.00 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 2.00 – 1.80 (m, 2H, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.78 – 1.63 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 1.63 – 1.39 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₆-H, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.9 (C_{arom}-CH₃), 137.1 (C_{arom}-S), 129.9 (2 × C_{arom}-H), 127.4 (2 × C_{arom}-H), 62.0 (C₁), 58.8 (C₂), 56.4 (C₅), 32.9 (C₄), 28.1 (C₆), 27.9 (C₃), 23.7 (C₇), 21.7 (CH₃). IR (ATR): 1339 (SO₂ st as), 1155 (SO₂ st sim), 675 (C-Cl st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 299 (M⁺, 7), 264 ([M-Cl]⁺, 18), 222 (57), 155 (Ts⁺, 36), 146 (32), 144 ([M-Ts]⁺, 100), 108 (21), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 77), 65 (35). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 130-133 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 21.9 min, τ₂ = 31.8 min (0% ee).



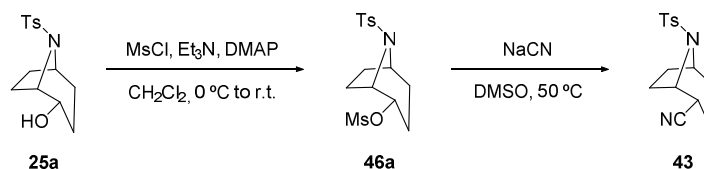
Mesylate **46a** (3.5 mg, 0.01 mmol, 23%) was also recovered after FC as a white solid. Data for **46a**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.75 (ddd, *J* = 9.8, 5.9, 3.7 Hz, 1H, C₂-H), 4.35 – 4.29 (m, 1H, C₁-H), 4.21 – 4.12 (m, 1H, C₅-H), 3.01 (s, 3H, CH₃-S), 2.42 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.13 – 1.98 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 1.91 – 1.74 (m, 2H, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.72 – 1.38 (m, 5H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₆-H, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 144.0 (C_{arom}-CH₃), 136.8 (C_{arom}-S), 129.9 (2 × C_{arom}-H), 127.4 (2 × C_{arom}-H), 78.4 (C₂), 59.3 (C₁), 56.4 (C₅), 38.6 (CH₃-S), 31.4 (C₄), 27.7 (C₆), 24.2 (C₃), 23.8 (C₇), 21.7 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 1337 (SO₂ st as), 1172, 1157 (SO₂ st sim), 1092 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 264 ([M-MsO]⁺, 14), 222 (25), 155

(Ts⁺, 28), 108 (32), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 80 (27), 65 (47), 54 (30). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 164-166 °C.

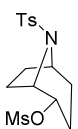
**42d**

(1*R*,4*S*,5*S*)-4-Chloro-1-methyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane (**42d**). Following the *General Procedure Z*, **42d** (5.1 mg, 0.02 mmol, 55%, ee 17%) was isolated by FC (petroleum ether/EtOAc, gradient from 19:1 to 1:1) as a white solid, starting from alcohol **25d** (8.8 mg, 0.03 mmol, ee: 80%), triethylamine (0.03 mL, 0.24 mmol) and methanesulfonyl chloride (2.6 μL, 0.03 mmol). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.27 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.50 – 4.31 (m, 2H, C₁-H, C₂-H), 2.41 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.24 – 1.97 (m, 3H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.95 – 1.71 (m, 3H, C₆-H, C₇-H_aH_b), 1.65 (ddd, *J* = 12.5, 5.3, 1.6 Hz, 1H, C₃-H_aH_b), 1.49 – 1.39 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 1.33 (s, 3H, CH₃-C₅). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.2 (C_{arom}-CH₃), 140.2 (C_{arom}-S), 129.7 (2 × C_{arom}-H), 127.0 (2 × C_{arom}-H), 64.5 (C₅), 64.4 (C₂), 58.6 (C₁), 39.4 (C₄), 37.3 (C₆), 29.4 (C₃), 23.7 (CH₃-C₅), 22.4 (C₇), 21.6 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 1305 (SO₂ st as), 1153 (SO₂ st sim), 682 (C-Cl st) cm⁻¹. MS (EI) *m/z* (%): 313 (M⁺, 3), 278 ([M-Cl]⁺, 17), 236 (56), 158 ([M-Ts]⁺, 16), 155 (Ts⁺, 27), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 65 (51). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 162-165 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (95:5)]; flow rate 1.0 mL/min; τ₁ = 21.0 min, τ₂ = 26.8 min (17% ee). [α]_D²⁰: -0.7 (*c* = 0.6, CH₂Cl₂).

Only traces of mesylate **46d** were observed in this case and no spectral characterization was made.




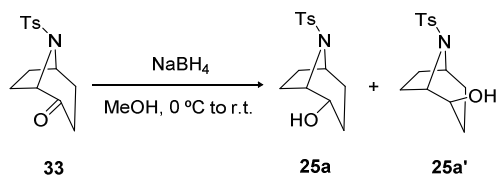
Scheme 7.19. Mesylation of alcohol **25a** and nitrile formation.

**46a**

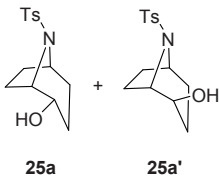
(1*S*,2*S*,5*R*)-8-Tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-yl methanesulfonate (**46a**). Triethylamine (0.06 mL, 0.43 mmol), methanesulfonyl chloride (25 μL, 0.32 mmol) and DMAP (2.6 mg, 0.02 mmol) were added, under argon atmosphere, to a solution of **25a** (60 mg, 0.21 mmol) in dry CH₂Cl₂ (2.2 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous

solution of NaHCO_3 , the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc ($\times 3$). The combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the residue by column chromatography on silica gel gave mesylate **46a** (75.8 mg, 0.21 mmol, 99%) as a white solid. NMR, IR, MS and m.p. data for **46a** are given above. $[\alpha]_D^{20}$: -73.8 ($c = 1.0$, CH_2Cl_2).

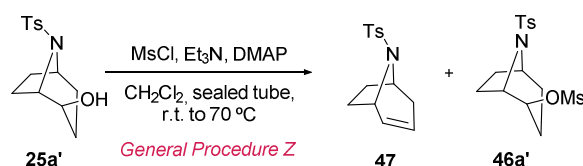
 (1*S*,2*S*,5*S*)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane-2-carbonitrile (**43**). An ordinary flask equipped with a magnetic stirring bar was charged, under inert atmosphere, with a solution of mesylate **46a** (39.1 mg, 0.11 mmol) and sodium cyanide (8.0 mg, 0.16 mmol) in dry DMSO (0.22 mL). After stirring at 50 °C overnight, the reaction mixture was diluted with EtOAc (1 mL), washed with H_2O (1 mL) and brine (1 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated *in vacuo*, and the residue purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/ EtOAc , gradient from 8:2 to 7:3) to give the corresponding carbonitrile **43** (7.5 mg, 0.03 mmol, 24%) as a white solid. NMR, IR, MS and m.p. data for **43** are given above. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel AS-H* column [*n*-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 59.4$ min, $\tau_2 = 74.9$ min (0% ee).



Scheme 7.20. Reduction of ketone **33**.

 (1*S*,2*S*,5*R*)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25a**) and (1*S*,2*R*,5*R*)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octan-2-ol (**25a'**). Sodium borohydride (24.0 mg, 0.63 mmol) was added to a stirred solution of ketone **33** (89.0 mg, 0.32 mmol) in dry MeOH (1.2 mL) at 0 °C and under argon atmosphere. After stirring for 3 h at the same temperature, the reaction was quenched with dropwise addition of HCl 1 M. The aqueous layer was separated and extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL), and the combined organic layers were dried over Na_2SO_4 , filtered and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by

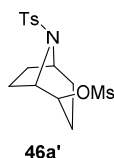
column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 7:3 to 1:1) gave alcohols **25a** (62.4 mg, 0.22 mmol, 70%, ee: 92%) and **25a'** (16.0 mg, 0.06 mmol, 18%, ee: 92%) as white solids. Data for **25a** are given above. Data for **25a'**: ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 4.29 – 4.20 (m, 1H, $\text{C}_5\text{-H}$), 4.13 – 4.08 (m, 1H, $\text{C}_1\text{-H}$), 3.67 – 3.58 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 2.62 (bs, 1H, OH), 2.42 (s, 3H, CH_3), 2.09 – 1.93 (m, 1H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$), 1.73 – 1.33 (m, 7H, $\text{C}_3\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_4\text{-H}$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 144.0 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 136.8 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 129.9 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.5 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 68.7 (C_2), 62.8 (C_1), 57.5 (C_5), 28.9 (C_4), 26.3 (C_6 , C_3), 24.2 (C_7), 21.7 (CH_3). IR (ATR): 3484 (O-H st), 1337 (SO_2 st as), 1156 (SO_2 st sim), 1095 (C-O st) cm^{-1} . MS (EI) m/z (%): 281 (M^+ , 1), 126 ($[\text{M-Ts}]^+$, 100), 91 ($4\text{-MeC}_6\text{H}_4^+$, 54), 82 (15), 68 (11), 65 (31), 55 (12). M.p. (petroleum ether/Et₂O): 133-136 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralpak AS-H* column [*n*-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 55.7$ min, $\tau_2 = 69.3$ min (92% ee). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +37.1 ($c = 0.15$, CH_2Cl_2).



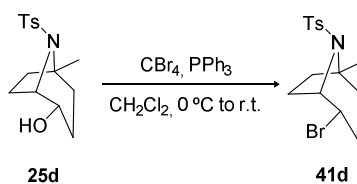
Scheme 7.21. Attempt of mesylation of alcohol **25a'** and *in situ* halide formation.

(1*S*,5*R*)-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]oct-2-ene (**47**). Following the *General Procedure Z*, starting from alcohol **25a'** (8.0 mg, 0.03 mmol), triethylamine (0.03 mL, 0.22 mmol) and methanesulfonyl chloride (2.4 μL , 0.03 mmol), no halide formation was observed. Instead, alkene **47** (1.5 mg, 0.006 mmol, 20%) was isolated by FC (petroleum ether/ CH_2Cl_2 , 1:2, gradient from 2% to 10% EtOAc) as a white solid. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.75 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 7.26 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, $\text{C}_{\text{arom-H}}$), 5.89 (ddt, $J = 9.7, 5.6, 2.1$ Hz, 1H, $\text{C}_2\text{-H}$), 5.41 (dddd, $J = 9.6, 4.0, 2.4, 1.2$ Hz, 1H, $\text{C}_3\text{-H}$), 4.35 – 4.25 (m, 2H, $\text{C}_1\text{-H}$, $\text{C}_5\text{-H}$), 2.69 – 2.54 (m, 1H $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$), 2.41 (s, 3H, CH_3), 2.05 – 1.62 (m, 4H, $\text{C}_4\text{-H}_a\text{H}_b$, $\text{C}_6\text{-H}$, $\text{C}_7\text{-H}$). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.3 ($\text{C}_{\text{arom-CH}_3}$), 137.7 ($\text{C}_{\text{arom-S}}$), 131.4 (C_2), 129.6 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 127.6 ($2 \times \text{C}_{\text{arom-H}}$), 123.8 (C_3), 55.9 (C_5), 55.6 (C_1), 36.1 (C_4), 35.6 (C_7), 30.2 (C_6), 21.7 (CH_3). IR (ATR): 1598 (C=C st), 1340 (SO_2 st as), 1157 (SO_2 st sim) cm^{-1} . MS (EI)

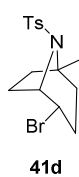
m/z (%): 265 (M⁺, 55), 234 (37), 155 (Ts⁺, 26), 108 ([M-Ts]⁺, 46), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 80 (68), 65 (55). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 116-119 °C. [α]_D²⁰: +30.1 (c = 0.2, CH₂Cl₂).



Mesylate **46a'** (4.7 mg, 0.01 mmol, 47%) was also recovered after FC as a white solid. Data for **46a'**: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.76 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.69 – 4.64 (m, 1H, C₂-H), 4.47 – 4.34 (m, 1H, C₁-H), 4.32 – 4.22 (m, 1H, C₅-H), 3.11 (s, 3H, CH₃-S), 2.43 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.13 – 1.95 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 1.91 – 1.78 (m, 2H, C₄-H_aH_b, C₇-H_aH_b), 1.71 – 1.38 (m, 5H C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₆-H, C₇-H_aH_b). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.8 (C_{arom}-CH₃), 137.2 (C_{arom}-S), 129.9 (2 \times C_{arom}-H), 127.5 (2 \times C_{arom}-H), 76.5 (C₂), 59.7 (C₁), 56.7 (C₅), 39.4 (CH₃-S), 28.8 (C₄), 26.6 (C₆), 26.5 (C₃), 22.9 (C₇), 21.7 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 1341 (SO₂ st as), 1156 (SO₂ st sim), 1095 (C-O st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 263 ([M-MsOH]⁺, 16), 155 (Ts⁺, 16), 126 (100), 108 (23), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 88), 81 (21), 80 (31), 65 (47). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 42-44 °C. [α]_D²⁰: -21.9 (c = 0.4, CH₂Cl₂).



Scheme 7.22. Apple reaction on *ipso* substituted alcohol **25d**.



(1*R*,4*S*,5*S*)-4-bromo-1-methyl-8-tosyl-8-azabicyclo[3.2.1]octane (**41d**).

Tetrabromomethane (10.6 mg, 0.03 mmol) was added to a solution of alcohol **25d** (9.0 mg, 0.03 mmol, ee: 80%) in dry CH₂Cl₂ (0.05 mL) under Ar atmosphere. After cooling to 0 °C, triphenylphosphine (9.6 mg, 0.04 mmol) was added portionwise, and the mixture stirred at 0 °C for 0.5 h. After stirring at room temperature overnight, more tetrabromomethane (10.6 mg, 0.03 mmol) and triphenylphosphine (9.6 mg, 0.04 mmol) were added in order to achieve complete conversion of the starting alcohol **25d**. After stirring at room temperature for another 5 h, the solvent was concentrated *in vacuo* and the residue purified by column chromatography on silica gel (petroleum ether/EtOAc, gradient from 9:1 to 1:1) to give the corresponding bromide **41d** (8.9 mg, 0.02 mmol, 83%, ee: 56%) as a white solid. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H,

C_{arom}-H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, C_{arom}-H), 4.57 – 4.47 (m, 2H, C₁-H, C₂-H), 2.40 (s, 3H, CH₃-C_{arom}), 2.29 – 1.97 (m, 4H, C₃-H_aH_b, C₄-H_aH_b, C₇-H), 1.91 – 1.72 (m, 2H, C₆-H), 1.70 – 1.59 (m, 1H, C₃-H_aH_b), 1.46 – 1.35 (m, 1H, C₄-H_aH_b), 1.29 (s, 3H, CH₃-C₅). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 143.1 (C_{arom}-CH₃), 140.0 (C_{arom}-S), 129.6 (2 \times C_{arom}-H), 126.8 (2 \times C_{arom}-H), 64.5 (C₂), 64.3 (C₅), 51.5 (C₁), 40.3 (C₄), 37.2 (C₆), 30.0 (C₃), 23.9 (CH₃-C₅), 22.9 (C₇), 21.5 (CH₃-C_{arom}). IR (ATR): 1311 (SO₂ st as), 1151 (SO₂ st sim), 1069 (C-Br st) cm⁻¹. MS (EI) m/z (%): 357 (M⁺, 6), 278 ([M-Br]⁺, 77), 236 (74), 155 (Ts⁺, 35), 122 (24), 91 (4-MeC₆H₄⁺, 100), 65 (41). M.p. (petroleum ether/EtOAc): 146-149 °C. The ee was determined by HPLC using a *Chiralcel AS-H* column [n-hexane/*i*-PrOH (90:10)]; flow rate 1.0 mL/min; $\tau_1 = 16.9$ min, $\tau_2 = 20.1$ min (56% ee). $[\alpha]_D^{20}$: +9.4 ($c = 0.3$, CH₂Cl₂).

5. PREPARATION OF CATALYSTS 8a-r

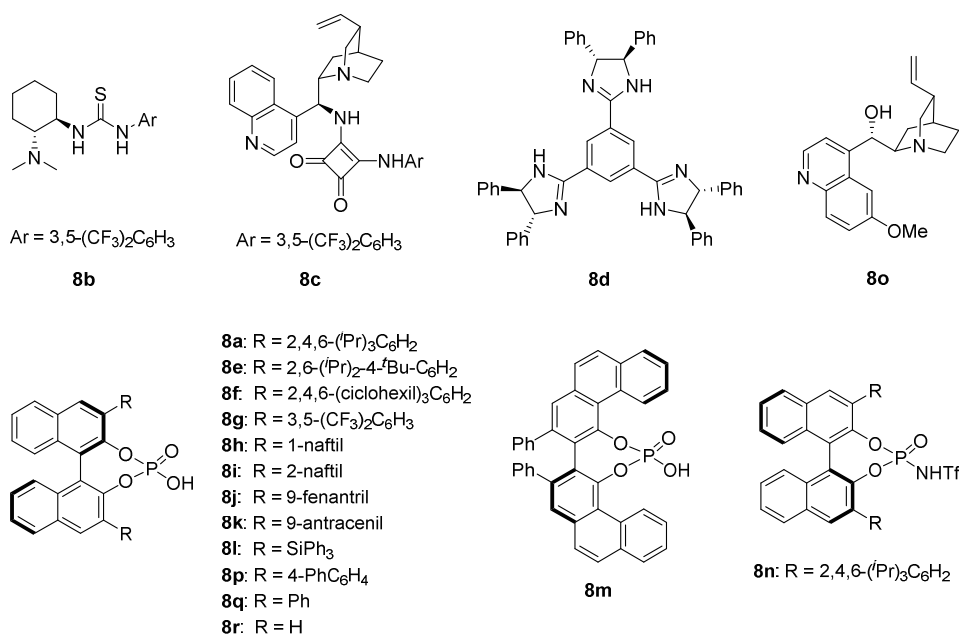


Figure 7.2. Catalysts 8a-r.

Catalysts **8a-b,f-g,j-m,o,r** are commercially available. Catalysts **8c**,³⁶ **8d**,³⁷ **8e**,³⁸ **8h**,³⁹ **8i**,⁴⁰ **8n**,⁴¹ **8p**⁴⁰ and **8q**⁴⁰ have been previously synthesized in the literature.

³⁶ Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450.

³⁷ Murai, K.; Fukushima, S.; Hayashi, S.; Takahara, Y.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 964.

³⁸ Terada, M.; Toda, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6354.

³⁹ Hatano, M.; Ikeno, T.; Matsumura, T.; Torii, S.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1776.

⁴⁰ See, J. Y.; Yang, H.; Zhao, Y.; Wong, M. W.; Ke, Z.; Yeung, Y.-Y. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 850.

⁴¹ Nakashima, D.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626.

Anexo

Abreviaturas, siglas y acrónimos

Å	Amstrong
Ac	Acetilo
anh.	Anhidro
app	Aparente
Ar	Arilo
ATR	Reflectancia total atenuada
Bn	Bencilo
ⁿBu	Butilo
^tBu	<i>Terc</i> -butilo
Bz	Benzoílo
C_{arom}	Carbono aromático
Cat.*	Catalizador quirral
COSY	Espectroscopía de correlación
δ	Desplazamiento químico
d	Doblete
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octano
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DEPT	Aumento sin distorsión por transferencia de polarización
DFT	Teoría del funcional de la densidad
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DMP	Peryodinano de Dess-Martin
DPP	Ácido difenilfosfórico
ee	Exceso enantiomérico
eq.	Equivalente
Et	Etilo
eV	Electrón voltio
EWG	Grupo electron-atractor

FC	Cromatografía flash
FT	Transformada de Fourier
GC	Cromatografía de gases
HOMO	Orbital molecular ocupado de mayor energía
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HSQC	Coherencia heteronuclear de cuanto único
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IE	Impacto electrónico
IR	Infrarrojo
J	Constante de acoplamiento
LUMO	Orbital molecular vacío de menor energía
m	Multiplete
M	Concentración molar
M⁺	Ión molecular
Me	Metilo
Ms	Mesilo
MS	Espectrometría de masas/Tamiz molecular
m/z	Relación masa/carga
n.O.e.	Efecto nuclear Overhauser
NOESY	Espectroscopia de efecto nuclear Overhauser
Organocat.*	Organocatalizador quiral
PDC	Dicromato de piridinio
Ph	Fenilo
pK_a	Logaritmo negativo de la constante de disociación ácida
ppm	Partes por millón
ⁱPr	Isopropilo
q	Cuadruplete
R	Grupo
rd	Relación diastereomérica
Rdto.	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
s	Singlete

sat.	Saturada
t	Triplete
t.a.	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBD	1,5,7-Triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno
TBS	Trifluorometanosulfonilo
Tf	<i>Terc</i> -butildimetilsililo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TLC	Cromatografía en capa fina
TMP	2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
TMS	Trimetilsililo
Tol	Tolilo
TRIP	Hidrogenofosfato de 3-3'-Bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'- diilo
Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo
τ	Tiempo de retención
UV	Ultravioleta
w	Peso
v	Frecuencia
λ	Longitud de onda

Organocatalysis

International Edition: DOI: 10.1002/anie.202000650
German Edition: DOI: 10.1002/ange.202000650

Enantioselective Synthesis of Tropanes: Brønsted Acid Catalyzed Pseudotransannular Desymmetrization

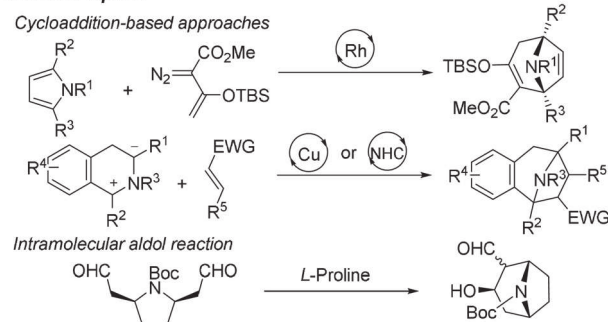
Sandra Rodriguez, Uxue Uria,* Efraim Reyes, Luisa Carrillo, Tomás Tejero, Pedro Merino,* and Jose L. Vicario*

Abstract: The enantioselective synthesis of tropanols has been accomplished through chiral phosphoric acid catalyzed pseudotransannular ring opening of 1-aminocyclohept-4-ene-derived epoxides. The reaction proceeds together with the desymmetrization of the starting material and leads to the direct formation of the 8-azabicyclo[3.2.1]octane scaffold with excellent stereoselectivity. The synthetic applicability of the reaction was demonstrated by the enantioselective synthesis of the two natural products (–)- α -tropanol and (+)-ferruginine.

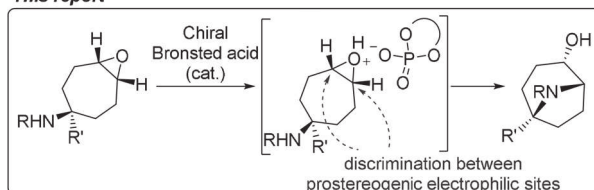
Tropane alkaloids are members of a family of natural products with a wide variety of biological activities, most of them biochemically related to interactions with the cellular receptors of the neurotransmitter acetylcholine.^[1] From the landmark synthesis of tropinone by Robinson in 1917,^[2] a variety of different synthetic approaches to the central 8-azabicyclo[3.2.1]octane molecular architecture of the tropane alkaloids have been developed.^[3] In particular, and considering that several members of this family occur as chiral compounds, efficient approaches to the asymmetric synthesis of the tropane scaffold are required for fast access to new analogues with novel or improved potential applications in drug discovery programs. Despite intense effort over many decades, most of the stereoselective approaches to chiral tropanes still rely on diastereoselective reactions that make use of enantioenriched starting materials^[4] or, alternatively, focus on the desymmetrization of achiral tropinone derivatives.^[5] In fact, enantioselective methods in which the stereochemical information is installed on the same reaction in which the 8-azabicyclo[3.2.1]octane scaffold is generated are particularly scarce. Specifically, the few reports dealing with catalytic and enantioselective reactions generating the tropane framework include the pioneering formal (4+3)

cycloaddition between pyrroles and enol diazoacetates under chiral Rh^{II} catalysis reported by Davies and Reddy,^[6] several examples of enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions involving isoquinoline-based cyclic azomethine ylides,^[7] and the L-proline-catalyzed intramolecular aldol reaction of *meso*-*N*-*tert*-butoxycarbonyl-(pyrrolidine-2,5-diyl)diacetaldehyde (Scheme 1).^[8]

Previous reports



This report



Scheme 1. Catalytic and enantioselective approaches to the tropane scaffold. Boc = *tert*-Butoxycarbonyl, EWG = electron-withdrawing group, TBS = *tert*-butyldimethylsilyl.

In view of these precedents, we envisaged an alternative enantioselective approach to 8-azabicyclo[3.2.1]octanes through intramolecular ring opening of *meso* cycloalkenylamine-derived epoxides under Brønsted acid catalysis (Scheme 1). In particular, we worked under the hypothesis that a chiral BINOL-based phosphoric acid or related derivative (BINOL = 1,1'-Bi-2-naphthol)^[9] should be able to discriminate between the two chemically equivalent prosterogenic electrophilic carbon atoms of the epoxide moiety,^[10] leading to the formation of a single enantiomer in an overall desymmetrization process. The construction of the tropane scaffold from functionalized cycloalkylamines through intramolecular enantiospecific S_N2 displacement has been widely explored,^[11] but this pathway requires substrates in which the stereochemical information has been previously established during the preparation of the starting materials.

[*] S. Rodriguez, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, Prof. Dr. J. L. Vicario
Department of Organic Chemistry II
University of the Basque Country (UPV/EHU)
P.O. Box 644, 48080 Bilbao (Spain)
E-mail: uxue.uria@ehu.es
joseluis.vicario@ehu.es

T. Tejero
Instituto de Síntesis Química y Catálisis Homogénea (ISQCH)
Universidad de Zaragoza CSIC, 50009 Zaragoza (Spain)
P. Merino
Instituto de Biocomputación y Física de Sistemas Complejos (BIFI)
Universidad de Zaragoza, 50009 Zaragoza (Spain)
E-mail: pmerino@unizar.es

Supporting information and the ORCID identification number(s) for the author(s) of this article can be found under:
<https://doi.org/10.1002/anie.202000650>.

We initially evaluated the performance of a family of different chiral BINOL-based phosphoric acids as catalysts in the reaction (see Table 1) using epoxy cycloheptylamine **1a** as model substrate in CH₂Cl₂ at 0 °C (entries 1–6). In these experiments, we observed that the archetypical TRIP catalyst **3a** (entry 1) and a variety of related 3,3'-bis(aryl)-substituted BINOL-based phosphoric acids **3b–e** (entries 2–5) were able to promote the reaction efficiently and with a remarkably low catalyst loading of 5 mol %, although providing poor enantioselectivity. The results did not improve when a spherical and bulkier SiPh₃ substituent was placed at this 3,3'-position of the catalyst architecture (entry 6). On the other hand, the chiral phosphoric acid 2,2'-diphenyl-3,3'-biphenanthryl-4,4'-diyl phosphate (VAPOL, **3g**) provided **2a** with good yield and a promising 89:11 e.r. (entry 7).

Fine-tuning of the reaction conditions was carried out using this catalyst as the best performing one, which included changing the solvent and temperature (entries 8–14). In particular, other halogenated solvents like CHCl₃ or 1,2-dichloroethane performed slightly better compared to CH₂Cl₂

(entries 8 and 9 vs. 7), but changing to AcOEt (entry 10) led to a very effective reaction, with **2a** isolated in high yield and 93:7 e.r., although requiring a longer reaction time. The use of toluene (entry 11) or PhCl (entry 12) as solvents resulted in a reaction with a similar efficiency but requiring only 3 h. The catalyst loading could be decreased to 2.5 mol % without any significant decrease in the yield (entry 15). Finally, substrates **1b,c**, which contain different N-substituents, were tested (entries 16–17) at –20 °C, but the reaction did not afford better results. These results also point towards the need for an acidic enough NH moiety for the reaction to take place (see entries 15 and 16 vs. 17).

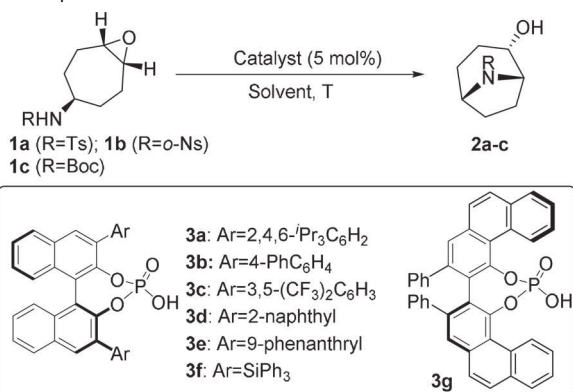
With an optimized experimental protocol in hand, we next proceeded to evaluate the scope and limitations of this transformation with respect to its applicability towards the enantioselective synthesis of a variety of related tropane scaffolds. In all cases, the reactions were tested using toluene and chlorobenzene, with slight differences observed between the two solvents but in all cases providing one entry that performs slightly better than the other.

As can be seen in Table 2, the reaction proceeded well with a variety of *meso*-4,5-epoxycycloheptylamines containing different alkyl substituents at the 1-position, including a small methyl substituent (compound **2d**) or longer alkyl substituents (compounds **2e** and **2f**). Aryl moieties at this position were also well tolerated, thus enabling the incorporation of substituents with diverse electronic nature at different positions in the aryl ring (compounds **2g–m**). An example incorporating a heteroaromatic moiety such as the 2-thienyl substituent was also tested but the yield of **2n** was significantly lower. It should be noted that, in some cases, it was not possible to operate with diastereomerically pure samples of the aminoepoxide starting materials **1** and therefore, in those cases in which diastereomeric mixtures of 1,5-*cis*- and 1,5-*trans*-aminoepoxides **1** had to be used, corrected yields based on recovered unreacted 1,5-*cis* isomer are given. The absolute configuration of the adducts obtained was established by single-crystal X-ray analysis of an enantiopure sample of compound **2a**, for which a monocrystal could be obtained.^[12] According to the stereostructure obtained for this compound, the configuration of all other adducts (**2a–n**) was established by assuming the same stereochemical outcome for all reactions based on mechanistic analogy.

We also carried out a computational study directed at better understanding the reaction pathway. The reaction showed a typical S_N2 mechanism in which the H transfer from nitrogen to oxygen atoms is promoted by the catalyst, thereby facilitating the epoxide opening. We located the two possible transition structures leading to (*S,S,R*)-**2a** and (*R,R,S*)-**2a** (Figure 1, top). A difference of 3.4 kcal mol⁻¹ in favor of (*S,S,R*)-**TS** (predicted e.r.: 99.7:0.3) was observed, which is in good agreement with the experimental findings. The optimized geometries for the transition structures showed a shorter forming bond (2.33 Å) for the preferred (*S,S,R*)-**TS** than for the less favored (*R,R,S*)-**TS** (2.79 Å).

We also carried out a topological analysis of non-covalent interactions (NCI;^[13] Figure 1, bottom) and, interestingly, we found that the transition structure presenting London interaction between the catalyst and the tosyl group was not the

Table 1: Optimization of the reaction conditions.^[a]

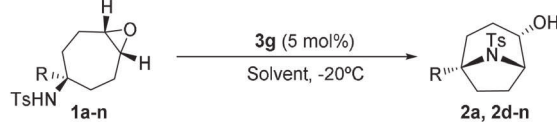



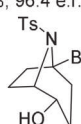
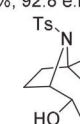
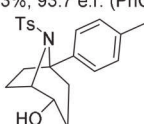
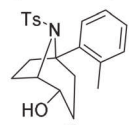
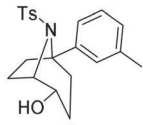
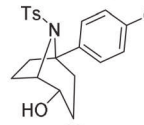
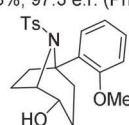
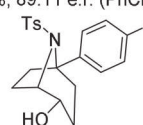
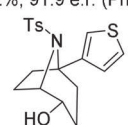


Entry	Cat.	Solvent	R	T [°C]	Time	Yield [%] ^[b]	e.r. ^[c]
1	3a	CH ₂ Cl ₂	Ts	0	4 h	65	57:43
2	3b	CH ₂ Cl ₂	Ts	0	4 h	86	65:35
3	3c	CH ₂ Cl ₂	Ts	0	4 h	87	56:44
4	3d	CH ₂ Cl ₂	Ts	0	4 h	77	62:38
5	3e	CH ₂ Cl ₂	Ts	0	4 h	89	51:49
6	3f	CH ₂ Cl ₂	Ts	0	4 h	52	65:35
7	3g	CH ₂ Cl ₂	Ts	0	2.5 h	86	89:11
8	3g	CHCl ₃	Ts	0	4 h	80	85:15
9	3g	ClCH ₂ CH ₂ Cl	Ts	0	1 h	95	90:10
10	3g	AcOEt	Ts	0	6 h	90	93:7
11	3g	Toluene	Ts	0	3 h	98	95:5
12	3g	PhCl	Ts	0	3 h	93	94:6
13	3g	Toluene	Ts	–20	12 h	95	97:3
14	3g	PhCl	Ts	–20	12 h	91	96:4
15 ^[d]	3g	Toluene	Ts	–20	12 h	91	98:2
16	3g	Toluene	<i>o</i> -Ns	–20	7 d	38	94:6
17	3g	Toluene	Boc	–20	24 h	<5	n.d. ^[e]

[a] All reactions were carried out with 0.05 mmol **1a–c**, using 5 mol % of catalyst in 0.05 mL of solvent at the indicated temperature until consumption of starting material was observed (TLC analysis). [b] Yields refer to isolated pure product **2a–c**. [c] Calculated by HPLC on a chiral stationary phase (see the Supporting Information for details).

[d] 2.5 mol % of catalyst **3g** was used. [e] n.d. = not determined, Ts = *para*-toluenesulfonyl, *o*-Ns = *ortho*-nitrobenzenesulfonyl.

Table 2: Scope of the reaction.^[a]

		
 2a 95%; 97:3 e.r. (PhMe) 93%; 96:4 e.r. (PhCl)	 2d 98%; 90:10 e.r. (PhMe) 99%; 92:8 e.r. (PhCl)	 2e 80%; 91:9 e.r. (PhMe) 93%; 93:7 e.r. (PhCl)
 2f 91%; 86:14 e.r. (PhMe) 93%; 90:10 e.r. (PhCl)	 2g 99%; 90:10 e.r. (PhMe) 98%; 89:11 e.r. (PhCl)	 2h 75%; 94:6 e.r. (PhMe) 95%; 93:7 e.r. (PhCl)
 2i 96%; 98:2 e.r. (PhMe) 88%; 97:3 e.r. (PhCl)	 2j 99%; 83:17 e.r. (PhMe) 99%; 89:11 e.r. (PhCl)	 2k 78%; 91:9 e.r. (PhMe) 82%; 91:9 e.r. (PhCl)
 2l 90%; 95:5 e.r. (PhMe) 85%; 96:4 e.r. (PhCl)	 2m 85%; 81:19 e.r. (PhMe) 63%; 86:14 e.r. (PhCl)	 2n 24%; 75:25 e.r. (PhMe) 42%; 78:22 e.r. (PhCl)

[a] All reactions were carried out with 0.05 mmol **1**, using 5 mol% of **3g**, in 0.18 mL of toluene or PhCl at -20°C . Yields refer to isolated pure product, calculated taking into account unreacted diastereoisomer impurities present on starting material, and e.r. was calculated by HPLC on a chiral stationary phase (see the Supporting Information for details).

preferred one, in contrast with previous observations for this type of catalysts.^[14] The ultimate reason for the higher stability observed for (*S,S,R*)-**TS** is the presence of favorable interactions between the C–H adjacent to the nitrogen atom and the sulfonyl group of the tosyl moiety. According to the NCI analysis, these interactions are stronger than the observed London interactions in (*R,R,S*)-**TS**.

Finally, we also set out to demonstrate the potential of this method as a general tool for the total synthesis of different alkaloids from the tropane family (Scheme 2). Access to (–)- α -tropanol, a derivative with a remarkable array of interesting biological activities,^[15] was straightforward from adduct **2a** through simple N-detosylation followed by N-methylation. Furthermore, an enantioselective total synthesis of (+)-ferruginine, a potent neurotoxin isolated from the arboreal species *Darlingiana ferruginea* and *D. darlingiana*,^[16] was accomplished following the short synthetic route depicted on Scheme 2. The catalytic enantioselective desymmetrization of starting material **1a** can be carried out on a larger scale in high yield and enantioselectivity under the optimized conditions. Subsequently, oxidation of the alcohol followed by alkylation provided intermediate **5**, which was subjected to

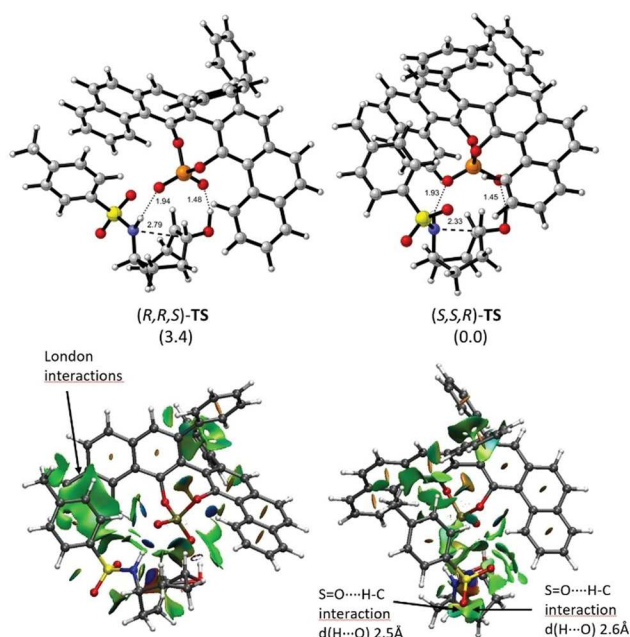
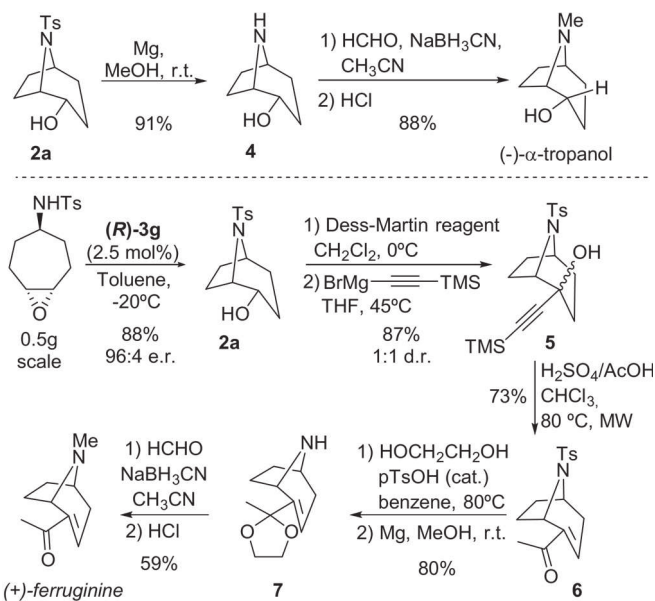


Figure 1. Top: Optimized (b3lyp-d3bj/def2svp) geometries of transition structures. Bottom: NCI calculations (blue: strong, green: weak, red: repulsive).



Scheme 2. Enantioselective total synthesis of (–)- α -tropanol and (+)-ferruginine.

Rupe rearrangement,^[17] providing the required enone moiety in a very efficient manner. (+)-Ferruginine was finally obtained after detosylation/N-methylation, which required previous protection of the ketone functionality as the corresponding acetal and a final deprotection of the enone during the workup of the N-methylation step.

In conclusion, we have shown that chiral phosphoric acids are suitable catalysts for the desymmetrization of 1-amino-cyclohept-4-ene-derived epoxides, leading to the formation of

tropans in high yield, diastereoselectivity, and enantioselectivity. The excellent performance of this reaction was demonstrated with the total synthesis of two examples of bioactive members of this family of alkaloids, namely (–)- α -tropanol and (+)-ferruginine. Moreover, mechanistic investigations based both on experimental results and computational studies show that the presence of a tosyl protecting group at the nitrogen atom is crucial for the success of the reaction due to the requirement for an acidic NH moiety at the pronucleophilic site and also due to the contribution of stabilizing C–H \cdots O = S interactions in the transition state that leads to the major enantiomer.

Acknowledgements

This research was supported by the Spanish MCIU (FEDER-CTQ2017-83633-P, FEDER-CTQ2016-76155-R and FPU fellowship to S. R.), Basque Government (IT908-16) and Government of Aragón (Grupos Consolidados, E.34-17R). The authors thankfully acknowledge the resources from the supercomputers “Memento” and “Cierzo”, technical expertise and assistance provided by BIFI-ZCAM (Universidad de Zaragoza, Spain).

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Keywords: alkaloids · asymmetric catalysis · brønsted Acids · desymmetrization · organocatalysis

How to cite: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 6780–6784
Angew. Chem. **2020**, *132*, 6846–6850

- [1] a) “The tropane alkaloids”: M. Lounasmaa, T. Tamminen, in *The Alkaloids, Vol. 44* (Ed.: G. A. Cordell), Academic Press, London, **1994**, pp. 1–114; b) G. Fodor, R. Dharanipragada, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 443–450; c) G. Grynkiewicz, M. Gadzikowska, *Pharmacol. Rep.* **2008**, *60*, 439–463.
- [2] a) R. Robinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, *111*, 762–768; b) J. W. Medley, M. Movassaghi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10775.
- [3] “The chemical synthesis and applications of tropane alkaloids”: S. Afewerki, J.-X. Wang, W.-W. Liao, A. Cordova, *The Alkaloids, Vol. 81* (Ed.: H.-J. Knolker), Academic Press, London, **2018**, pp. 1–84.
- [4] G. P. Pollini, S. Benetti, C. De Risi, V. Zanirato, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2434–2454.
- [5] a) Y. Yu, X.-F. Yang, C.-F. Xu, C.-H. Ding, X.-L. Hou, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3880–3883; b) M. Majewski, R. Lazny, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5825–5830; c) A. Nodzewska, A. Bokina, K. Romanowska, R. Lazny, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 29668–29681; d) I. M. Lyapkalo, J. Hogermeier, H.-U. Reissig, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7721–7729; e) Y. Li, K. E. Jackson, A. Charlton, B. Le Neve-Foster, A. Khurshid, H.-K. A. Rudy, A. L. Thompson, R. S. Paton, D. M. Hodgson, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10479–10488; f) R. Lazny, M. Sienkiewicz, T. Olenki, Z. Urbanczyk-Lipkowska, P. Kalicki, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 8236–8244; An example on enantioselective synthesis of tropane-based scaffolds through kinetic resolution: g) H. Xu, C. Golz, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 7761–7765; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 7892–7896.
- [6] R. P. Reddy, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10312–10313.
- [7] a) H. Suga, M. Yoshiwara, T. Yamaguchi, T. Bando, M. Taguchi, A. Inaba, Y. Goto, A. Kikuchi, K. Itoh, Y. Toda, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 1552–1555; b) J.-H. Xu, S.-C. Zheng, J.-W. Zhang, X.-Y. Liu, B. Tan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11834–11839; *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 12013–12018; c) R. Narayan, J. O. Bauer, C. Strohmman, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12892–12896; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 13130–13134; An early report involving a chiral auxiliary method: d) T. Takahashi, K. Kitano, T. Hagi, H. Nihonmatsu, T. Koizumi, *Chem. Lett.* **1989**, *18*, 597–598.
- [8] D. M. Mans, W. H. Pearson, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3305–3308.
- [9] Selected reviews: a) M. R. Monaco, G. Pupo, B. List, *Synlett* **2016**, *27*, 1027–1040; b) T. Akiyama, K. Mori, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9277–9306; c) T. James, M. van Gemmeren, B. List, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9388–9409; d) D. Parmar, E. Sugiono, S. Raja, M. Rueping, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047–9153; e) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982; f) M. Rueping, B. J. Nachtsheim, W. Leawsuwan, I. Atodiresei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6706–6720; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 6838–6853; g) M. Terada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 2227–2256; h) M. Rueping, A. Kuenkel, I. Atodiresei, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4539–4549; i) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101–119; j) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456; k) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262–5272; l) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, *35*, 4097–4112; m) G. Adair, S. Mukherjee, B. List, *Aldrichimica Acta* **2008**, *41*, 31–39; n) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744–5758.
- [10] a) A. Borissov, T. Q. Davies, S. R. Ellis, T. A. Fleming, M. S. W. Richardson, D. J. Dixon, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5474–5540; b) S. Meninno, A. Lattanzi, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3632–3642.
- [11] a) E. A. Brock, S. G. Davies, J. A. Lee, P. M. Roberts, J. E. Thomson, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4278–4281; b) K. Hiroya, K. Ogasawara, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 2205–2206; c) F.-D. Boyer, I. Hanna, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1275–1277; d) I. Hanna, L. Ricard, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2651–2654; e) A. Barco, S. Benetti, C. De Risi, P. Marchetti, G. P. Pollini, V. Zanirato, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 5923–5930; f) R. Beniazza, V. Desvergnès, G. Mehta, N. Blanchard, F. Robert, Y. Landais, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 791–799; Examples using racemic starting materials: g) H. E. Schink, H. Pettersson, J.-E. Backvall, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2769–2774; h) A. Naylor, N. Howarth, J. R. Malpass, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 451–468; i) F.-D. Boyer, J.-Y. Lallemand, *Synlett* **1992**, 969–971; Willstätter also employed this approach in his first synthesis of tropinone with racemic 4,5-dibromocycloheptylamines as starting materials: j) R. Willstätter, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1903**, *326*, 1–22.
- [12] The absolute configuration of **2a** was determined by X-ray analysis (see the Supporting Information for details). CCDC 1972184 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre.
- [13] E. R. Johnson, S. Keinan, P. Mori-Sanchez, J. Contreras-Garcia, A. J. Cohen, W. Yang, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6498–6506.
- [14] a) M. Espinosa, G. Blay, L. Cardona, P. Merino, J. R. Pedro, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 2907–2915; b) A. Ortega, R. Manzano, U. Uria, L. Carrillo, E. Reyes, T. Tejero, P. Merino, J. L. Vicario, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8225–8229; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 8357–8361.
- [15] E. R. Atkinson, D. D. McRitchie, L. F. Shoer, L. S. Harris, S. Archer, M. D. Aceto, J. Pearl, F. P. Luduena, *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1612–1617.

- [16] a) I. R. C. Bick, J. W. Gillard, H.-M. Leow, *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2537–2543; b) I. R. C. Bick, J. W. Gillard, H.-M. Leow, *Aust. J. Chem.* **1979**, 32, 2523–2536.
- [17] a) H. Rupe, E. Kambli, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 672–672; For a review, see: b) S. Swaminathan, K. V. Narayanan, *Chem. Rev.* **1971**, 71, 429–438.

Manuscript received: January 14, 2020
Revised manuscript received: February 5, 2020
Accepted manuscript online: February 10, 2020
Version of record online: March 4, 2020
