

FUNCIONALIZACIÓN SELECTIVA DE ENLACES  
C(SP<sup>3</sup>)-H ALIFÁTICOS USANDO AMIDAS COMO  
GRUPOS DIRECTORES Y SISTEMAS REACTIVOS  
BASADOS EN YODO HIPERVALENTE/YODO:  
FORMACIÓN DE ENLACES C-N MEDIANTE  
TRANSFERENCIA INTRAMOLECULAR DE  
ÁTOMOS DE HIDRÓGENO

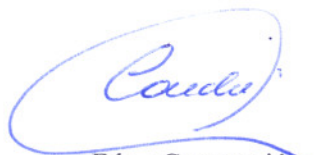
Memoria presentada por el Lcdo. **Dionisio José  
Rodríguez Sosa** para aspirar al grado de Doctor por  
la Universidad de La Laguna.

La Laguna, febrero 2016

La Dra. CONCEPCIÓN GONZÁLEZ MARTÍN, Científica Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, el Dr. ANTONIO JESÚS HERRERA GONZÁLEZ, Científico Titular del Consejo Superior de Investigaciones Científicas y el Dr. COSME GARCÍA FRANCISCO, Profesor de Investigación del Consejo Superior de Investigaciones Científicas,

AUTORIZAN:

La presentación de la memoria titulada “*Funcionalización Selectiva de Enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H Alifáticos Usando Amidazoles como Grupos Directores y Sistemas Reactivos Basados en Yodo Hipervalente/Yodo: Formación de Enlaces C-N mediante Transferencia Intramolecular de Átomos de Hidrógeno*”, que ha sido realizada en el Instituto de Productos Naturales y Agrobiología del Consejo Superior de Investigaciones Científicas de La Laguna, durante el período 2011-2016 bajo nuestra dirección, dado que reúne la calidad y cantidad de trabajo necesario para constituir la Tesis Doctoral que el Lcdo. DIONISIO JOSÉ RODRÍGUEZ SOSA presenta para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de La Laguna.



Fdo.: Concepción  
González Martín



Fdo.: Antonio Jesús  
Herrera González



Fdo.: Cosme García  
Francisco

La Laguna, 15 de febrero de 2016

## AGRADECIMIENTOS

Todo el trabajo expuesto en esta Tesis Doctoral no hubiera sido posible sin la inestimable ayuda y el apoyo de muchas personas a las que estoy profundamente agradecido.

Quisiera dar las gracias a todo el personal del Instituto de Productos Naturales y Agrobiología, porque siempre estuvieron dispuestos a ayudarme en todo lo necesario, realizando su trabajo con una presteza y profesionalidad admirables. Este agradecimiento es extensible a todos mis compañeros del grupo de Síntesis de Productos Naturales, por haberme acogido durante este tiempo, haciéndome sentir apreciado por todos, y por sus innumerables consejos de los que tanto he aprendido.

A Cosme, por haberme permitido formar parte de este grupo y por su interés en que todo me fuera bien, además de encargarse de que todo funcionara correctamente desde la dirección del IPNA.

A Conchi y Toño, cuya labor no se limitó a dirigir el trabajo de esta tesis, sino que se convirtieron en guía y ejemplo para mí, a los que les debo todo lo que he aprendido en estos años. Gracias por enseñarme a dar mis primeros pasos en un laboratorio, y por la confianza que siempre han tenido en mí.

En todo este tiempo también he podido hacer buenos amigos en el IPNA, como Nieves, cuyo trabajo y consejos en el laboratorio me resultaron de gran ayuda, y otros como Carlos, Dácil, Patricia, Dani, Andrés, Adrián y Jorge. A todos ellos y muchos más les debo un montón de recuerdos felices que me quedarán de esta etapa.

En mi vida fuera de este instituto también ha habido mucha gente que ha sido vital para que yo siguiera adelante, especialmente mis padres, por su apoyo en todos los aspectos y por la confianza que siempre han tenido en que yo podría con todo. También ha sido fundamental tener a Yasmina a mi lado, gracias por tu generosidad, tu complicidad, y por comprender que éste no era un trabajo normal. Los sacrificios y el esfuerzo que han hecho no han sido en vano.

Se agradece la financiación concedida a la ULL por la Consejería de Economía, Industria, Comercio y Conocimiento, cofinanciada en un 85% por el Fondo Social Europeo.

También se agradece al CSIC la concesión de una beca JAE predoctoral.

MUCHAS GRACIAS



## ABSTRACT

Throughout this thesis it is described our research on the functionalization of unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds, mainly from methyl groups, in nonconstrained molecules, to create new C(sp<sup>3</sup>)-N and C(sp<sup>3</sup>)-Br bonds. They were conducted through 1,5 hydrogen atom transference to nitrogen centered radicals, generated by treatment with the reactive systems PhI(OAc)<sub>2</sub>/I<sub>2</sub> or PhI(OAc)<sub>2</sub>/Br<sub>2</sub> under irradiation of several precursors such as sulfonamides, cyclic sulfamates and cyclic sulfamides.

All these precursors allowed the regio- and chemoselective synthesis of pyrrolidines,  $\gamma$ -lactams and cyclic imines. The mechanisms of the functionalizations and the oxidation to imines were also investigated in order to improve the chemoselectivity. The evidence obtained let us propose a mechanistic pathway to explain the formation of each product.

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>Ac</b>	Acetilo
<b>Ac<sub>2</sub>O</b>	Anhídrido acético
<b>AcOEt</b>	Acetato de etilo
<b>AcOH</b>	Ácido acético
<b>AcOI</b>	Hipoyodito de acetilo
<b>AIBN</b>	2,2'-Azobisisobutironitrilo
<b>AL</b>	Ácido de Lewis
<b>aq.</b>	Acuoso
<b>Ar</b>	Aromático / arilo
<b>Bn</b>	Bencilo
<b>Boc</b>	<i>Terc</i> -butoxicarbonil
<b>Bu</b>	Butilo
<b>'Bu</b>	<i>Terc</i> -butilo
<b>Bz</b>	Benzoílo
<b>cat.</b>	Catalítico
<b>Cbz</b>	Benciloxycarbonil
<b>col.</b>	Colaboradores
<b>COSY</b>	Espectroscopía de correlación H-H
<b>CSA</b>	Ácido canforsulfónico
<b>δ</b>	Desplazamiento químico
<b>d</b>	Doblete
<b>DCE</b>	1,2-Dicloroetano
<b>DCM</b>	Diclorometano

<b>dd</b>	Doble doblete
<b>ddd</b>	Doble doble doblete
<b>dddd</b>	Doble doble doble doblete
<b>ddddd</b>	Doble doble doble doble doblete
<b>DEPT</b>	Incremento no distorsionado por transferencia de polarización
<b>DIB</b>	Diacetoxiyodobenceno
<b>DIBAL</b>	Hidruro de diisobutilaluminio
<b>DIPEA</b>	Diisopropiletilamina
<b>DMAP</b>	4-Dimetilaminopiridina
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMP</b>	Reactivo de Dess-Martin
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<i>dr</i>	Relación diastereomérica
<b>ec.</b>	Ecuación
<i>ee</i>	Exceso enantiomérico
<b>EM</b>	Espectrometría de masas
<b>EMAR</b>	Espectrometría de masas de alta resolución
<b>eq</b>	Equivalente (mmoles de reactivo por mmol de sustrato)
<b>Exp.</b>	Experimento
<b>h</b>	Hora
<b>HFIP</b>	Hexafluoroisopropanol
<b>HMBC</b>	Coherencia heteronuclear a varios enlaces
<b>HSQC</b>	Coherencia cuántica simple heteronuclear con detección de protón (correlación directa C-H)

<b>IE</b>	Impacto electrónico
<b>IES</b>	Ionización por electrospray
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>m</b>	Multiplete
<b>Me</b>	Metilo
<b>MeOH</b>	Metanol
<b>MHAT</b>	Transferencia múltiple de átomos de hidrógeno
<b>min</b>	Minuto
<b>MS</b>	Tamiz molecular
<b>Ms</b>	Mesilo (metilsulfonilo)
<b>MTBE</b>	Metil <i>tert</i> butiléter
<b>NOESY</b>	Correlación homonuclear bidimensional nOe en sistemas de referencia rotante
<b>Ns</b>	Nosilo ( <i>p</i> -nitrofenilsulfonilo)
<b>p.f.</b>	Punto de fusión
<b>Ph</b>	Fenilo
<b>PG</b>	Procedimiento general
<b>Py</b>	Piridina
<b>q</b>	Cuadruplete
<b>quin</b>	Quintuplete
<b>ref.</b>	Reflujo
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>s</b>	Singulete
<b>sa</b>	Señal ancha
<b>spt</b>	Septuplete

<b>SET</b>	Transferencia de un único electrón ( <i>Single electron transfer</i> )
<b>SHAT</b>	Transferencia simple de átomo de hidrógeno
<b>sxt</b>	Sextuplete
<b>t</b>	Triplete
<b>ta</b>	Temperatura ambiente
<b>TEA</b>	Trietilamina
<b>Tf</b>	Triflato (trifluorometilsulfonato)
<b>TFA</b>	Ácido trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TIH</b>	Transferencia intramolecular de hidrógeno
<b>Ts</b>	Tosilo (toluensulfonilo)
<b>[W]</b>	Irradiación con lámparas de tungsteno
<b>[W+f]</b>	Irradiación con lámparas de tungsteno filtrada ( $\lambda > 445 \text{ nm}$ )

## ÍNDICE

<b>0. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS</b> .....	1
0.1 Funcionalización de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H no activados .....	3
0.2 Formación de enlaces C-N a partir de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H no activados .....	11
0.2.1 Aminación de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H mediada por metales de transición.....	13
0.2.1.1 Activación del enlace C(sp <sup>3</sup> )-H por metales de transición.....	14
0.2.1.2 Otras reacciones de aminación de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H promovidas por metales.....	17
0.2.1.3 Inserción de nitrenos .....	18
0.2.2 Inserción de organonitrenoides .....	21
0.2.3 Radicales centrados en nitrógeno.....	22
0.3 Objetivos.....	29
0.3.1 Capítulo 1: Funcionalización intramolecular quimioselectiva de grupos metilo en moléculas conformacionalmente no restringidas promovida por <i>N</i> -radicales.....	30
0.3.2 Capítulo 2: Sulfamatos cíclicos como precursores de <i>N</i> -radicales. Funcionalización quimioselectiva de grupos metilo no activados y oxidación a iminas cíclicas.....	30
0.3.3 Capítulo 3: Sulfamidas cíclicas como precursores de <i>N</i> -radicales. Funcionalización quimioselectiva de grupos metilo no activados y oxidación a iminas cíclicas.....	31
0.3.4 Capítulo 4: Bromación de grupos metilo no activados promovida por radicales sulfonamidilo .....	32
<b>1. CAPÍTULO 1</b> .....	35
1.1 Introducción.....	37
1.2 Síntesis de 1-tosilpirrolidina y 1-tosilpirrolidin-2-ona .....	42

1.3 Síntesis de pirrolidinas y 2-pirrolidinonas derivadas de $\alpha$ -aminoácidos .....	44
1.4 Estudio del efecto de los grupos activantes sobre el nitrógeno .....	52
1.5 Aminación de grupos metilo en presencia de otros grupos funcionales .....	57
1.6 Competencia entre la aminación de grupos metilo y grupos metileno.....	63
1.7 Consideraciones finales.....	65
1.8 Estudio del mecanismo .....	66
1.8.1 Monitorización por RMN $^1\text{H}$ de las reacciones de funcionalización.....	66
1.8.2 Formación y evolución de las <i>N</i> -yodosulfonamidas.....	71
1.8.3 Estudio de la etapa de ciclación.....	76
1.8.4 Desyodaciones oxidativas.....	79
1.9 Conclusiones .....	89
<b>2. CAPÍTULO 2.....</b>	<b>93</b>
2.1 Introducción .....	95
2.2 Sulfamatos cíclicos como precursores de <i>N</i> -radicales .....	99
2.2.1 Síntesis quimioselectiva de pirrolidinas, $\gamma$ -lactamas e iminas cíclicas ...	99
2.2.2 Aminaciones con sulfamatos cíclicos de seis miembros .....	106
2.2.3 Aminación de grupos metileno no activados.....	109
2.3 Oxidación de sulfamatos cíclicos a sulfoniliminas cíclicas .....	111
2.3.1 Oxidación a aldiminas cíclicas .....	112
2.3.2 Oxidación a cetiminas cíclicas .....	116
2.3.3 Oxidación de sulfamatos cíclicos de seis miembros.....	121
2.4 Otras reacciones de adición a iminas y transferencia intramolecular de hidrógeno en sulfamatos cíclicos .....	124
2.5 Estudio del mecanismo de oxidación .....	140

2.6 Mecanismo de las ciclaciones.....	151
2.7 Conclusiones.....	154
<b>3. CAPÍTULO 3</b> .....	157
3.1 Introducción.....	159
3.2 Sulfamidas cíclicas como precursores de <i>N</i> -radicales. Síntesis quimioselectiva de pirrolidinas, $\gamma$ -lactamas e iminas cíclicas.....	162
3.3 Oxidación de sulfamidas cíclicas a sulfoniliminas cíclicas.....	171
3.3.1 Oxidación a aldiminas cíclicas.....	172
3.3.2 Oxidación de sulfamidas cíclicas completamente desprotegidas.....	176
3.3.3 Oxidación a cetiminas cíclicas.....	178
3.4 Adición de reactivos de Grignard a cetiminas cíclicas.....	180
3.5 Aminación de grupos metileno no activados.....	182
3.6 Aplicaciones de las reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno y de oxidación a iminas en las sulfamidas cíclicas.....	183
3.7 Conclusiones.....	191
<b>4. CAPÍTULO 4</b> .....	193
4.1 Introducción.....	195
4.2 Bromación de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H no activados de grupos metilo.....	197
4.3 Bromación de grupos metileno no activados.....	207
4.4 Dibromación, tribromación y otras reacciones.....	209
4.5 Conclusiones.....	212
<b>TÉCNICAS GENERALES</b> .....	215
<b>PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO 1</b> .....	221
Síntesis de precursores.....	223



Funcionalización de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H .....	238
<b>PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO 2.....</b>	<b>267</b>
Síntesis de sulfamatos cíclicos precursores.....	269
Funcionalización de enlaces C(sp <sup>3</sup> )-H no activados .....	323
Oxidaciones y adiciones a iminas .....	343
<b>PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO 3.....</b>	<b>379</b>
<b>PARTE EXPERIMENTAL CAPÍTULO 4.....</b>	<b>447</b>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>463</b>
<b>ANEXO ESPECTROS CAPÍTULO 1.....</b>	<b>CD</b>
<b>ANEXO ESPECTROS CAPÍTULO 2.....</b>	<b>CD</b>
<b>ANEXO ESPECTROS CAPÍTULO 3.....</b>	<b>CD</b>
<b>ANEXO ESPECTROS CAPÍTULO 4.....</b>	<b>CD</b>
<b>ANEXO RAYOS X .....</b>	<b>CD</b>

## *INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS*



### 0.1 Funcionalización de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H no activados.

La funcionalización de enlaces C-H no activados ha experimentado un gran auge en las últimas décadas. Se entiende como tal toda reacción en la que un enlace C-H, sin requerir la presencia de un grupo funcional geminal o vecinal, se transforma en un enlace C-C ó C-X (X = heteroátomo). Sus aplicaciones se han multiplicado en los últimos años, ya que supone un gran avance en cuanto a la economía de etapas de reacción<sup>1</sup> en síntesis de productos naturales y fármacos, al hacer innecesarias interconversiones de grupos funcionales previas.<sup>2</sup> No obstante, conseguir funcionalizaciones de enlaces C-H de manera regio- y quimioselectiva, continúa siendo un importante desafío para los químicos orgánicos, debido a la abundancia de enlaces C-H en todas las moléculas orgánicas y su similar reactividad.<sup>3</sup>

Dentro de este campo, se pueden distinguir dos grupos bien diferenciados, por un lado la funcionalización de enlaces C(sp<sup>2</sup>)-H, tanto aromáticos como olefínicos, y por otro la de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H. Entre los enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H, se consideran no activados aquellos que no presentan grupos funcionales geminales o vecinales, excluyendo también los alílicos y bencílicos, de manera que no están influidos electrónicamente por efectos inductivos, de conjugación o hiperconjugación que pudieran polarizar el enlace, y consecuentemente, aumentar su reactividad respecto a los alcanos.

La funcionalización de enlaces C-H presentes en alcanos, cicloalcanos o cadenas alifáticas en general, ha motivado desde hace mucho tiempo a los químicos orgánicos sintéticos, dada la gran revolución que supondría conseguir funcionalizar de manera selectiva y en condiciones suaves, compatibles con otros grupos

---

<sup>1</sup> T. Newhouse, P. S. Baran, R. W. Hoffmann, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3010–3021.

<sup>2</sup> a) J. Yamaguchi, A. D. Yamaguchi, K. Itami, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8960–9009. b) W. R. Gutekunst, P. S. Baran, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, 40, 1976–1991.

<sup>3</sup> a) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Classics in Total Synthesis III*, Wiley-VCH: Weinheim 2011, 13–55. b) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 3362–3374. c) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, 446, 391–394. d) A. R. Dick, M. S. Sanford, *Tetrahedron* **2006**, 62, 2439–2463.

funcionales, moléculas consideradas prácticamente inertes.<sup>4</sup> La introducción selectiva de grupos funcionales en moléculas en las que no hay más que enlaces C–C y C–H, que son fácilmente accesibles a un costo muy bajo, conlleva una reducción de numerosas etapas de reacción, y por tanto también de costes y de residuos generados.<sup>5</sup>

Clásicamente, se consideraba que las cadenas alifáticas saturadas sólo reaccionaban en condiciones ácidas o básicas muy drásticas, o con radicales libres altamente reactivos, como por ejemplo la halogenación radicalaria de alcanos.<sup>6</sup> Sin embargo, en las últimas décadas, se han desarrollado numerosas metodologías, basadas principalmente en el empleo de metales de transición, que permiten la oxidación, la activación del enlace C–H para su posterior funcionalización, o la inserción de un carbeno o un nitreno.<sup>7</sup> Como ejemplo, se puede señalar la transformación de metano en derivados de metanol empleando catalizadores de platino (Esquema 0.1, ec. A),<sup>8</sup> o la obtención de enlaces C–B a partir de enlaces C–H no activados utilizando catalizadores de rodio (Esquema 0.1, ec. B).<sup>9</sup>

---

<sup>4</sup> M. M. Díaz-Requejo, P. J. Pérez, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3379–3394.

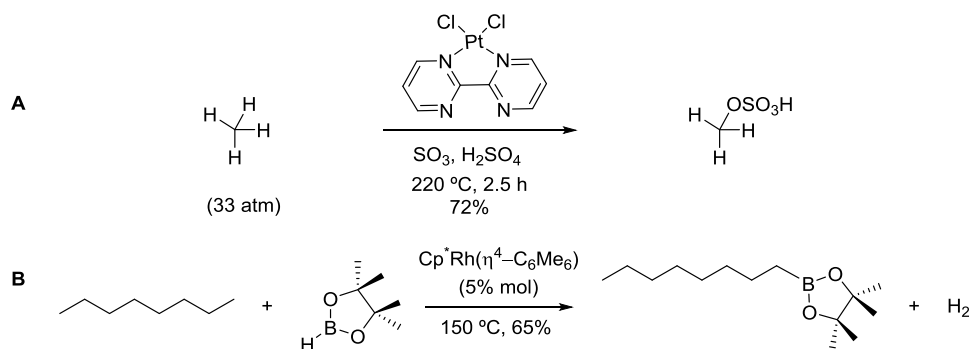
<sup>5</sup> a) K. Godula, D. Sames, *Science* **2006**, *312*, 67–72. b) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514.

<sup>6</sup> Para una revisión sobre funcionalización selectiva de alcanos libre de metales, ver: A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1035–1052.

<sup>7</sup> Para una revisión sobre funcionalización de enlaces C–H, ver: a) K. C. Nicolaou, J. S. Chen, *Classics in Total Synthesis III*, Wiley-VCH: Weinheim 2011, 13–55. b) *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1845–2040 (número completo). c) R. G. Bergman, *Nature* **2007**, *446*, 391–394. d) J. A. Labinger, J. E. Bercaw, *Nature* **2002**, *417*, 507–514.

<sup>8</sup> R. A. Periana, D. J. Taube, S. Gamble, H. Taube, T. Satoh, H. Fujii, *Science* **1998**, *280*, 560–564.

<sup>9</sup> I. A. I. Mkhaldid, J. H. Barnard, T. B. Marder, J. M. Murphy, J. F. Hartwig, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 890–931.



Esquema 0.1

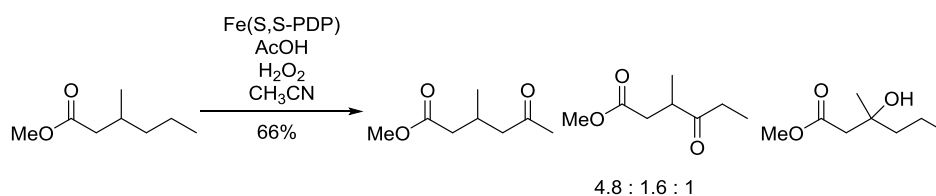
En la síntesis de moléculas complejas, la funcionalización de enlaces C–H no activados requiere una alta selectividad. Esto no es fácil, debido a la gran similitud en reactividad de todos los enlaces C–H presentes en una cadena alifática saturada. Por tanto, es necesario un conocimiento profundo de los factores que afectan a la reactividad de los enlaces C–H presentes en estas moléculas, que se pueden resumir en los siguientes: efecto inductivo, de conjugación, de hiperconjugación, por impedimento estérico y por liberación de tensión.<sup>10</sup>

La presencia de un grupo electrón-atractor y su mayor o menor proximidad, puede modular la selectividad de la oxidación de un enlace C–H específico, por el efecto inductivo que ejerce, frente a agentes activantes no metálicos. Aunque juegan un papel menos determinante que el efecto inductivo, los efectos de conjugación e hiperconjugación pueden determinar la selectividad en la oxidación de ciertos sustratos, en los que se produce un solapamiento de los orbitales  $\sigma$  enlazante del enlace C–C y los orbitales  $\sigma$  antienlazantes de los enlaces C–H vecinos. En algunos casos, el impedimento estérico en torno a un enlace C–H puede jugar un papel importante en la selectividad, puesto que disminuye considerablemente la velocidad de oxidación de esos enlaces C–H, estéricamente menos accesibles. De forma análoga, la liberación de tensión que se produce en el estado de transición en

<sup>10</sup> a) T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362–3374. b) M. S. Chen, M. C. White, *Science* **2010**, *327*, 566–571.

la oxidación de enlaces C–H ecuatoriales en esqueletos de ciclohexano, al eliminarse la interacción 1,3-*sin*-diaxial, hace que ésta sea mucho más rápida que la oxidación de los enlaces C–H en posición axial, lo que constituye un importante factor a tener en cuenta para conseguir una oxidación selectiva.

El conocimiento de todos estos factores que afectan a la reactividad de los enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados frente a la oxidación, ha sido gracias a multitud de trabajos descritos en los últimos años. Entre ellos destacan los de White y Baran, que han permitido predecir la regioselectividad en la funcionalización de estos enlaces, ya sea de manera intra- o intermolecular. Cabe destacar la oxidación selectiva de un grupo metileno en presencia de un grupo metino llevada a cabo por White (Esquema 0.2),<sup>10b</sup> debido a que un grupo electrón-atractor desactiva el enlace C–H del grupo metino frente a la oxidación.



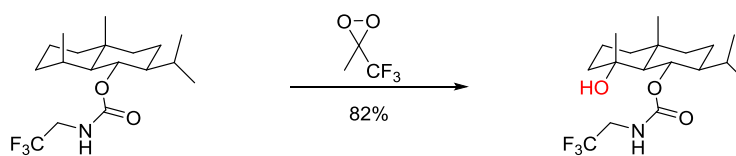
**Esquema 0.2.** Oxidación selectiva de grupo metileno no activado.

Igualmente notable es la oxidación selectiva de grupos metino no activados en presencia de otros de la misma naturaleza, realizada por Baran en el transcurso de la síntesis del terpeno dihidroxieudesmano (Esquema 0.3).<sup>11</sup> Esta selectividad la explica atendiendo al concepto de liberación de tensión, ya comentado anteriormente, según el cual la reactividad de los grupos metino es muy diferente si el hidrógeno se encuentra en posición axial o ecuatorial, en el anillo de seis miembros.<sup>12</sup>

---

<sup>11</sup> K. Chen, P. S. Baran, *Nature* **2009**, 459, 824–828.

<sup>12</sup> a) M. Salamone, V. B. Ortega, M. Bietti, *J. Org. Chem.* **2015**, 80, 4710–4715. b) K. Chen, A. Eschenmoser, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9705–9708.



**Esquema 0.3.** Oxidación selectiva de grupo metino no activado.

La activación de enlaces  $C(sp^3)-H$  con metales de transición, requiere la presencia de un grupo director en la molécula para controlar la regioselectividad, dirigiendo la inserción del metal en un determinado enlace  $C-H$ .<sup>13</sup> Éste es el caso de la oxidación de grupos metilo realizada por Sanford, empleando  $Pd(OAc)_2$  como catalizador para la activación del enlace  $C-H$ , y un éter oxima como grupo director de la paladación (Esquema 0.4, ec. A).<sup>14</sup> Otro ejemplo es la arilación o alquilación de grupos metilo, activados también por  $Pd(II)$ , dirigida por un grupo metoxiamida<sup>15</sup> o carboxilato en el caso de la metodología desarrollada por Yu, ilustrada en el esquema 0.4 (Ec. B).<sup>16</sup> Hasta ahora, han aparecido numerosas metodologías en la bibliografía para la activación de enlaces  $C(sp^3)-H$  no activados, empleando diferentes metales de transición como paladio, rodio o iridio, auxiliada por grupos directores muy variados como quinolinamidas,<sup>17</sup> picolinamidas,<sup>18</sup> oxazolinas,<sup>19</sup> 2-metiltioanilina<sup>20</sup> o alcoholes.<sup>21</sup>

<sup>13</sup> a) S. R. Neufeldt, M. S. Sanford, *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936–946. b) T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169. c) R. Jazzar, J. Hitce, A. Renaudat, J. Sofack-Kreutzer, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 2654–2672.

<sup>14</sup> L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543.

<sup>15</sup> D. H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190–7191.

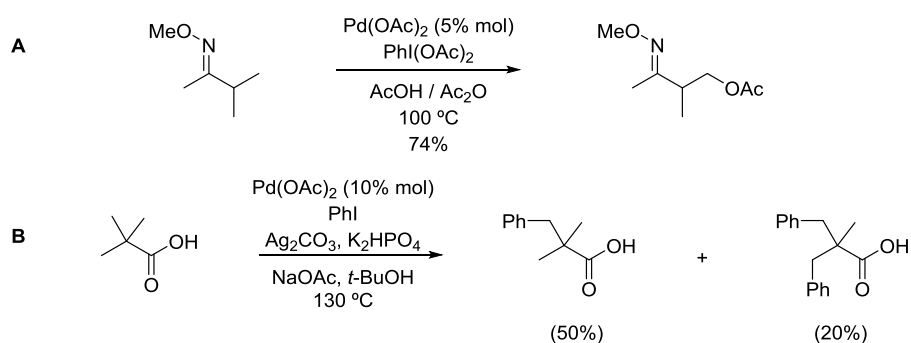
<sup>16</sup> R. Giri, N. Mangel, J. J. Li, D. H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511.

<sup>17</sup> a) X. Wu, Y. Zhao, G. Zhang, H. Ge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3706–3710. b) Y. Zong, Y. Rao, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5278–5281. c) G. Shan, X. Yang, Y. Zong, Y. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 13606–13610. d) G. He, S. Y. Zhang, W. A. Nack, Q. Li, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11124–11128.

<sup>18</sup> a) E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10. b) G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6. c) V. G. Zaitsev, D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13154–13155.

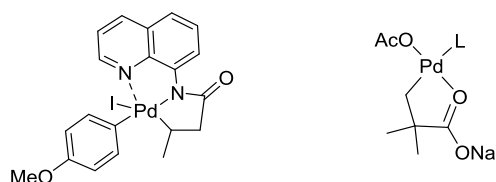
<sup>19</sup> a) R. Giri, X. Chen, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115. b) R. Giri, J. Liang, J. G. Lei, J. J. Li, D. H. Wang, X. Chen, I. C. Nagggar, C. Guo, B. M. Foxman, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420–7424.





**Esquema 0.4**

En las reacciones anteriores, sea cual sea el grupo director de la paladación, se forma un paladacilo intermedio, como los expuestos en la figura 0.1, que por eliminación reductora de Pd(II) dan lugar a la creación del nuevo enlace.



**Figura 0.1**

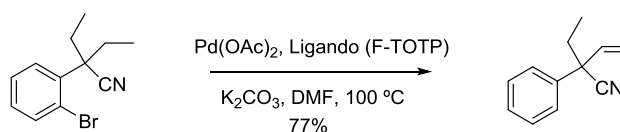
Una de las principales limitaciones de todas las activaciones de enlace C(sp<sup>3</sup>)-H por metales de transición descritas en la bibliografía, con algunas notables excepciones,<sup>22</sup> es la necesidad de que el carbono vecinal al que se pretende funcionalizar sea cuaternario, lo que evita la competencia de la β-eliminación de hidruro con la eliminación reductora en el metalacilo intermedio, y además facilita entrópicamente la activación. En algunos casos, la β-eliminación de hidruro es también sintéticamente útil para obtener una olefina por desaturación de una cadena alifática (Esquema 0.5).<sup>23</sup>

<sup>20</sup> D. Shabashov, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3965–3972.

<sup>21</sup> E. M. Simmons, J. F. Hartwig, *Nature* **2012**, *483*, 70–73.

<sup>22</sup> a) K. S. L. Chan, M. Wasa, L. Chu, B. N. Laforteza, M. Miura, J. Q. Yu, *Nature Chemistry* **2014**, *6*, 146–150. b) T. Watanabe, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1759–1762.

<sup>23</sup> a) J. Hitce, P. Retailleau, O. Baudoin, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 792–799. b) O. Baudoin, A. Herrbach, F. Guéritte, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5736–5740.



Esquema 0.5

Otra de las estrategias empleadas para la funcionalización de enlaces  $C(sp^3)\text{-H}$  no activados es la inserción de carbenos o metalocarbenuros, y de nitrenos o metalonitrenos. Las reacciones con carbenos y nitrenos libres, que son altamente reactivos, son sintéticamente poco útiles porque son poco selectivas. En cambio, el uso de catalizadores de metales de transición, principalmente rodio y cobre, modula su reactividad y ha permitido el desarrollo de numerosas aplicaciones sintéticas.

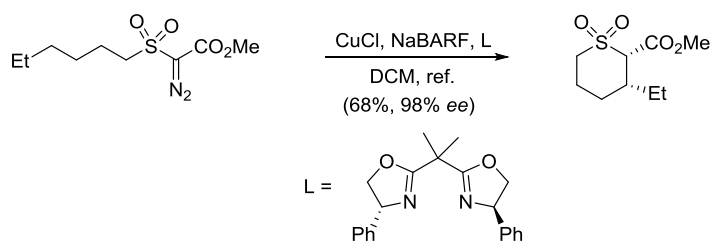
Son muchos los ejemplos que se pueden encontrar en la bibliografía de inserción de metalocarbenuros en enlaces  $C(sp^3)\text{-H}$  de posiciones alílicas, bencílicas o activados por heteroátomos vecinales, pero pocos en los que se inserten en los correspondientes enlaces  $C\text{-H}$  no activados.<sup>24</sup>

En 1983, el grupo de Cook empleó una sal de cobre para catalizar la descomposición de una  $\alpha$ -diazocetona, de tal manera que el carbenuro resultante se insertase en un enlace  $C(sp^3)\text{-H}$  no activado, durante la síntesis de un producto natural.<sup>25</sup> El uso de carbenuros de cobre, formados a partir de diazoderivados con dos grupos electrón-atractivos, ha permitido la inserción en enlaces  $C(sp^3)\text{-H}$  no activados, como el ejemplo de Maguire que se muestra en el esquema 0.6.<sup>26</sup>

<sup>24</sup> Para una revisión de inserción de carbenos y nitrenos en enlaces  $C\text{-H}$  ver: a) X. Zhao, Y. Zhang, J. Wang, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10162–10173. b) M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, *Chem. Rev.* **2010**, 110, 704–724. c) H. M. L. Davies, J. R. Manning, *Nature* **2008**, 451, 417–424. d) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2861–2903. e) P. Müller, C. Fruit, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2905–2919.

<sup>25</sup> J. Wrobel, K. Takahashi, V. Honkan, G. Lannoye, J. M. Cook, S. H. Bertz, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 139–141.

<sup>26</sup> C. J. Flynn, C. J. Elcoate, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 1184–1185.



**Esquema 0.6**

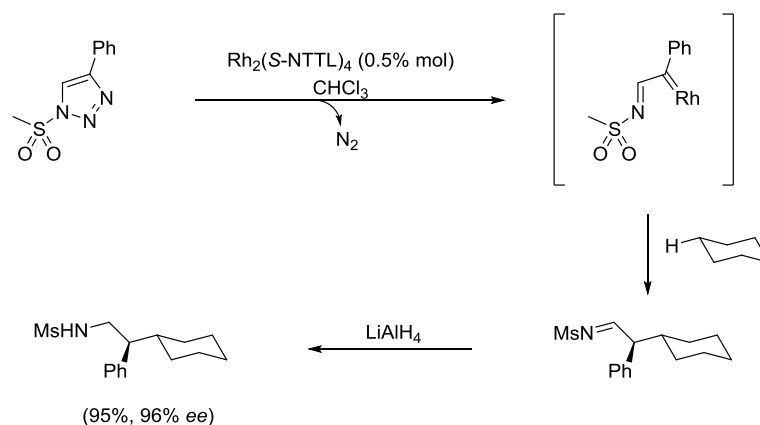
Los grupos electrón-atradores en el diazocompuesto pueden ser de distinta naturaleza, por ejemplo  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetosulfonas y  $\alpha$ -dialzo- $\beta$ -cetoésteres, y los catalizadores pueden ser de Cu(I) o dinucleares de Rh(II).<sup>27</sup>

Otros precursores de carbenoides, como 1-sulfonil-1,2,3-triazoles, también se han empleado con catalizadores de Rh(II) para realizar inserciones en grupos metino y metileno no activados de manera intermolecular. En estas reacciones se forma un azavinilcarbenoide intermedio, como se observa en el esquema 0.7, que se inserta en el enlace C–H.<sup>28</sup>

La inserción de metalonitrenoides y organonitrenos en enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{–H}$  no activados conduce a la formación de nuevos enlaces C–N, pero estas reacciones se discutirán en el apartado siguiente.

<sup>27</sup> a) L. A. Clarke, A. Ring, A. Ford, A. S. Sinha, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7612–7628. b) D. F. Taber, S. C. Malcolm, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 944–953. c) S. Hashimoto, N. Watanabe, T. Sato, M. Shiro, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5109–5112. d) S. Hashimoto, N. Watanabe, S. Ikegami, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5173–5174. e) M. Kennedy, M. A. McKerverey, A. R. Maguire, G. H. P. Roos, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1990**, 361–362.

<sup>28</sup> S. Chuprakov, J. A. Malik, M. Zibinsky, V. V. Fokin, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10352–10355.



Esquema 0.7

## 0.2 Formación de enlaces C–N a partir de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados.

Los compuestos nitrogenados son de una importancia central en la química orgánica, ya que el nitrógeno está presente en la mayor parte de las biomoléculas, tales como péptidos, ácidos nucleicos, o metabolitos secundarios como los alcaloides.<sup>29</sup> Además, los átomos de nitrógeno en los compuestos orgánicos juegan un papel fundamental en las interacciones intermoleculares, por su capacidad como aceptores y donores de enlaces de hidrógeno. Las aminas están presentes ampliamente en moléculas bioactivas,<sup>30</sup> como los ejemplos que se recogen en la figura 0.2.

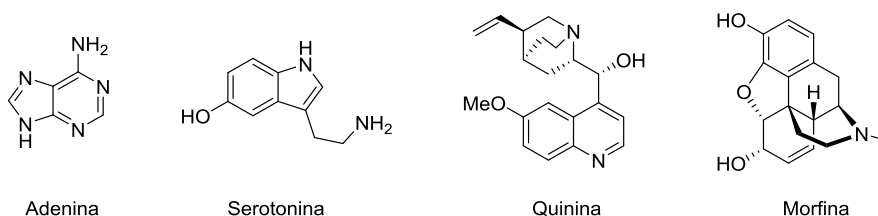
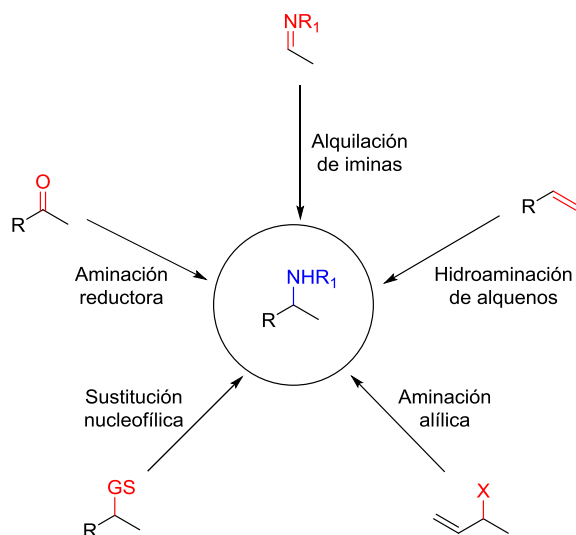


Figura 0.2

<sup>29</sup> D. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446.

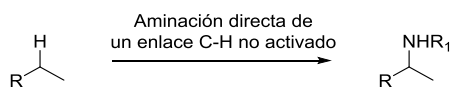
<sup>30</sup> E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

Existen multitud de metodologías para la síntesis de aminas descritas en la bibliografía, siendo la aminación reductora la de mayor aplicación.<sup>31</sup> Algunas de las más importantes y de mayor aplicación se resumen en el esquema 0.8. Sin embargo, en todas ellas se requiere la presencia de un grupo funcional, sobre el carbono en el que se realiza la aminación, o en el carbono vecinal. En el caso de la aminación reductora, es necesario un grupo carbonilo que pueda condensar con la amina, para dar una imina que es reducida *in situ*.



**Esquema 0.8.** Metodologías de síntesis de aminas de mayor aplicación.

Alternativamente, la transformación directa de un enlace C–H no activado concreto en un enlace C–N es mucho más interesante, de cara a su aplicación en síntesis de productos naturales, por el número de etapas que se puede ahorrar; aunque conseguir una alta regioselectividad representa la mayor dificultad que debe abordar esta estrategia sintética (Esquema 0.9).



**Esquema 0.9**

<sup>31</sup> T. C. Nugent, *Chiral Amine Synthesis: Methods, Developments and Applications*, Wiley-VCH: Weinheim 2010.

La transformación directa de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H no activados en enlaces C-N se ha abordado empleando diferentes estrategias,<sup>32</sup> que se describirán detalladamente a continuación, y que son principalmente las siguientes:

- Aminación mediada por metales de transición: activación de enlaces C-H por metales de transición, inserción de nitrenos y otras reacciones promovidas por metales.

- Inserción de organonitrenoides.
- Radicales centrados en nitrógeno.

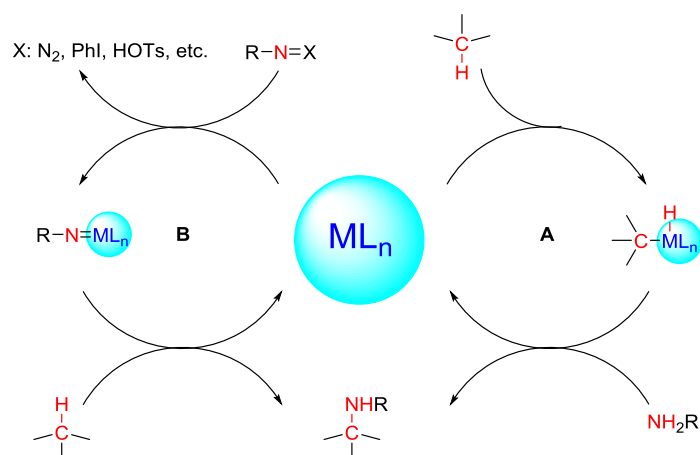
### 0.2.1 Aminación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H mediada por metales de transición.

Dentro de esta estrategia, se pueden distinguir dos variantes dependiendo de las especies intermedias involucradas en el mecanismo catalítico. Ambos métodos están descritos en el esquema 0.10, en el que se puede observar sus principales diferencias. Por un lado, el metal puede activar un enlace C-H (Esquema 0.10, mecanismo A), y luego producirse la coordinación de la amina y una eliminación reductora para formar el nuevo enlace C-N. Por otra parte, el metal de transición puede formar con la amina un metalonitrenoide intermedio, que se insertaría en el enlace C-H (Esquema 0.10, mecanismo B).<sup>33</sup>

---

<sup>32</sup> J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4092–4106.

<sup>33</sup> Para una revisión sobre aminación catalítica de enlaces C-H, ver: a) F. Collet, R. H. Dodd, P. Dauban, *Chem. Commun.* **2009**, 5061–5074. b) A. Ricci, *Amino Group Chemistry, from Synthesis to the Life Sciences*, Wiley-VCH: Weinheim 2008, 55–92. c) H. M. L. Davies, M. S. Long, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3518–3520.



**Esquema 0.10.** A) Activación de enlace C–H por parte del metal, y posterior eliminación reductora. B) Formación de metalonitrenoide e inserción en el enlace C–H.

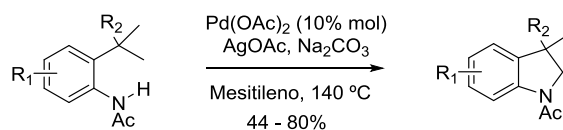
### 0.2.1.1 Activación del enlace C(sp<sup>3</sup>)–H por metales de transición.

A pesar de que la activación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H por metales de transición, para su posterior transformación en enlaces C–C, C–O, C–I o C–B está bastante estudiada en la bibliografía,<sup>34</sup> su extensión a la formación de enlaces C–N está, en comparación, muchísimo menos desarrollada, y sólo pueden encontrarse unos pocos ejemplos en la bibliografía, en los que el enlace C(sp<sup>3</sup>)–H no esté activado.<sup>35</sup>

<sup>34</sup> Algunas publicaciones destacadas seleccionadas: a) M. Chaumontet, R. Piccardi, O. Baudoin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 179–182. b) D. H. Wang, M. Wasa, R. Giri, J. Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7190–7191. c) G. Deng, L. Zhao, C. J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6278–6282. d) J. M. Murphy, J. D. Lawrence, K. Kawamura, C. Incarvito, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13684–13685. e) R. Giri, X. Chen, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2112–2115. f) R. Giri, J. Liang, J. G. Lei, J. J. Li, D. H. Wang, X. Chen, I. C. Nagggar, C. Guo, B. M. Foxman, J. Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7420–7424. g) J. D. Lawrence, M. Takahashi, C. Bae, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15334–15335. h) L. V. Desai, K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9542–9543. i) H. Chen, S. Schlecht, T. C. Semple, J. F. Hartwig, *Science* **2000**, *287*, 1995–1997.

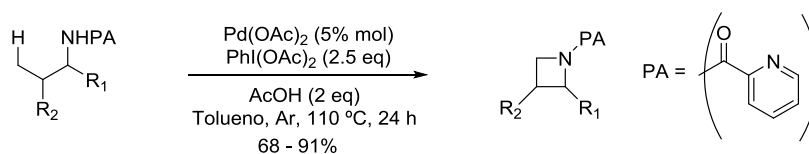
<sup>35</sup> De acuerdo con la definición dada, enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados son aquellos no influidos electrónicamente por grupos funcionales geminales o vecinales, excluyendo también los enlaces C–H de posiciones alílicas y bencílicas.

Entre ellos cabe destacar la aminación de grupos metilo no activados, catalizada por Pd(II), llevada a cabo por Glorius y col (Esquema 0.11).<sup>36</sup>



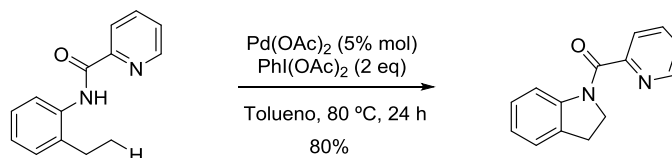
**Esquema 0.11**

La aminación de grupos metilo no activados también ha sido abordada por Chen, que emplea una picolinamida (PA) como grupo director y catálisis con Pd(II) para sintetizar azetidinas (Esquema 0.12),<sup>37</sup> y también pirrolidinas.<sup>38</sup>



**Esquema 0.12**

La misma estrategia, consistente en el uso de picolinamida como grupo director y catálisis con Pd(II), fue desarrollada de manera paralela por Daugulis, aunque en este caso dirigida a la síntesis de heterociclos nitrogenados de cinco miembros, mediante la activación del enlace C–H del grupo metilo (Esquema 0.13).<sup>39</sup>



**Esquema 0.13**

La hipótesis mecanística planteada en los trabajos de Glorius, Chen y Daugulis implica la formación de un paladaciclo intermedio de seis miembros, en el que el

<sup>36</sup> J. J. Neumann, S. Rakshit, T. Dröge, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6892–6895.

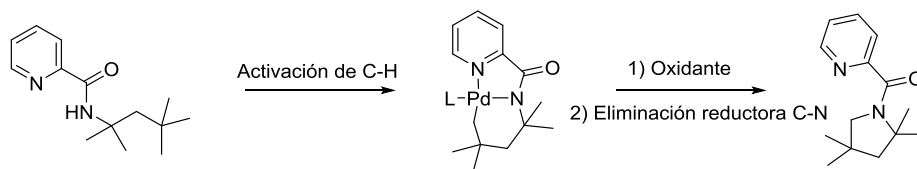
<sup>37</sup> G. He, Y. Zhao, S. Zhang, C. Lu, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 3–6.

<sup>38</sup> G. He, S. Y. Zhang, W. A. Nack, Q. Li, G. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11124–11128.

<sup>39</sup> E. T. Nadres, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7–10.



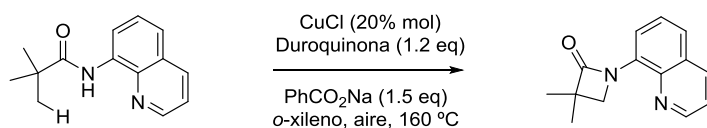
Pd(II) activa el enlace C–H del grupo metilo. En el caso de los trabajos de Chen y Daugulis, la picolinamida es el grupo que dirige la paladación del enlace C–H. Mediante la oxidación del Pd(II) de dicho intermedio, con un oxidante apropiado como  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  o  $\text{AgOAc}$ , seguido de una eliminación reductora, se regenera el catalizador y a su vez se crea el nuevo enlace C–N (Esquema 0.14).



Esquema 0.14

Otros grupos directores que se han desarrollado recientemente para la inserción de paladio son una oxalilamida,<sup>40</sup> que permite la síntesis de pirrolidinas por aminación de distintos enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ , y una 1,2,3-triazol amida, auxiliar descrito por Shi.<sup>41</sup>

La activación del enlace C–H y su posterior aminación también se puede realizar con un catalizador de cobre, como se muestra en el reciente trabajo de Ge, en el que el grupo director para la activación del enlace C–H por parte del Cu(I) es una quinolina (Esquema 0.15).<sup>42</sup>



Esquema 0.15

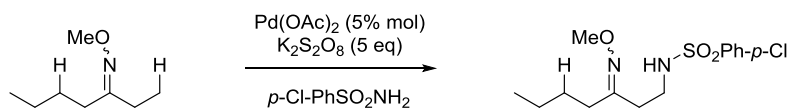
En los ejemplos descritos hasta ahora, a la activación del enlace C–H por parte del metal le sucede una etapa de eliminación reductora en la que se crea el enlace C–N. Sin embargo, Che y col. han descrito una metodología de aminación de grupos metilo no activados, en moléculas conformacionalmente no restringidas, en la que

<sup>40</sup> C. Wang, C. Chen, J. Zhang, J. Han, Q. Wang, K. Guo, P. Liu, M. Guan, Y. Yao, Y. Zhao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9884–9888.

<sup>41</sup> X. Ye, Z. He, T. Ahmed, K. Weise, N. G. Akhmedov, J. L. Petersen, X. Shi, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3712–3716.

<sup>42</sup> X. Wu, Y. Zhao, G. Zhang, H. Ge, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3706–3710.

tras la activación del enlace C–H por Pd(II), el enlace C–N se forma por la inserción de un nitreno (Esquema 0.16).<sup>43</sup>

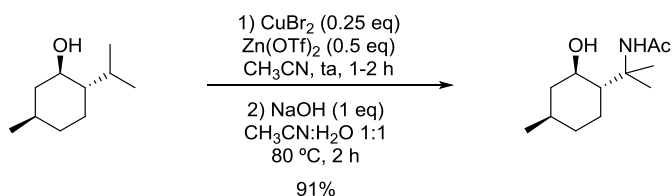


Esquema 0.16

El grupo que dirige la paladación es una *O*-metil oxima, y la reacción es altamente regioselectiva a favor de la aminación del grupo metilo en detrimento del grupo metileno, presumiblemente debido a factores estéricos. Esta reacción también puede ser catalizada por iridio, empleando el mismo auxiliar para dirigir la activación del enlace C–H.<sup>44</sup>

### 0.2.1.2 Otras reacciones de aminación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H promovidas por metales.

En las reacciones anteriores se ha visto que el metal de transición activa el enlace C–H, de manera que en una segunda etapa, se crea el nuevo enlace C–N. Una mención aparte merece la aminación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados desarrollada por Baran, cuya metodología se asienta sobre una reacción de tipo Ritter, empleando acetonitrilo como la fuente de nitrógeno (Esquema 0.17).<sup>45</sup> En este caso, la reacción es promovida por Cu(II), si bien éste juega un papel de oxidante y no como activante del enlace C–H que se funcionaliza.



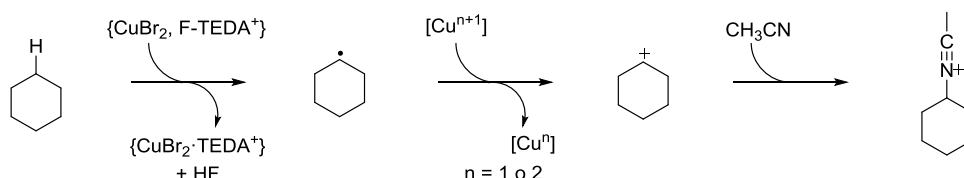
Esquema 0.17

<sup>43</sup> H. Y. Thu, W. Y. Yu, C. M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048–9049.

<sup>44</sup> T. Kang, Y. Kim, D. Lee, Z. Wang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4141–4144.

<sup>45</sup> Q. Michaudel, D. Thevenet, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2547–2550.

El mecanismo propuesto por Baran para esta aminación es radicalario, e implica una primera etapa de oxidación, por transferencia de un solo electrón a una especie inestable de Cu(III), para liberar un C-radical intermedio. Una segunda oxidación, por transferencia de un segundo electrón, generaría un carbocatión, que es atrapado por el acetonitrilo en una reacción tipo Ritter y conduciría, tras la pertinente hidrólisis, a las amidas que se obtienen (Esquema 0.18).



Esquema 0.18

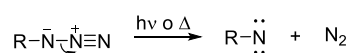
### 0.2.1.3 Inserción de nitrenos.

Los nitrenos son especies nitrogenadas reactivas que presentan dos pares de electrones solitarios sobre el átomo de nitrógeno, siendo su carga formal nula. El nitrógeno de un nitreno presenta un único enlace, y un total de seis electrones, por lo que tiene una naturaleza electrofílica. Uno de sus pares de electrones solitarios puede encontrarse apareado o desapareado, esto es, en estado singulete o triplete.

Los nitrenos se pueden obtener a partir de derivados de azida tales como: sulfonilazidas, cianoazidas, arilazidas, formilazidas y acilazidas, aunque en este último caso compite el reagrupamiento de Curtius. Por descomposición térmica o fotoquímica de estos derivados de azida se generan los nitrenos libres (Esquema 0.19), especies altamente reactivas en estado singulete, que tienden a relajarse rápidamente al estado triplete de menor energía. Los nitrenos libres, en general, dan reacciones poco controlables y poco selectivas, por lo que son de poca utilidad sintética.<sup>46</sup>

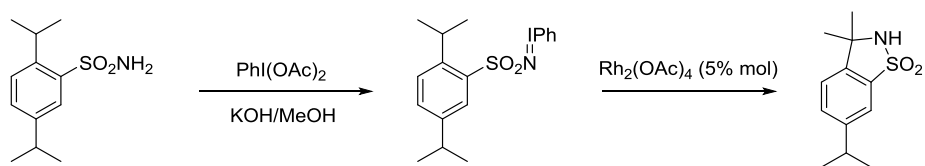
---

<sup>46</sup> a) F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis*, Springer: Berlín 2007, 944–947. b) A. Ricci, *Amino Group Chemistry: from Synthesis to the Life Sciences*, Wiley-VCH: Weinheim 2008, 55–92.

**Esquema 0.19**

El empleo de metales de transición ha permitido controlar la alta reactividad de los nitrenos, de manera que puedan hacerse reacciones con mayor selectividad en condiciones suaves.

La inserción de nitrenos en enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H no activados catalizada por metales de transición es una de las estrategias que ha experimentado mayor auge en el campo de la aminación de enlaces C-H no activados. La mayor revolución en este campo se produjo a partir de los años 80 con la introducción de los iminoiodinanos como precursores de nitrenos, en el trabajo pionero de Breslow y Gellman (Esquema 0.20).<sup>47</sup> Los iminoiodinanos se obtienen por tratamiento de PhI(OAc)<sub>2</sub> con aminas convenientemente activadas, por ejemplo sulfonamidas, carbamatos o guanidinos. Los iminoiodinanos, en presencia de ciertos metales de transición, dan lugar a metalonitrenoides, capaces de insertarse en los enlaces C-H no activados.

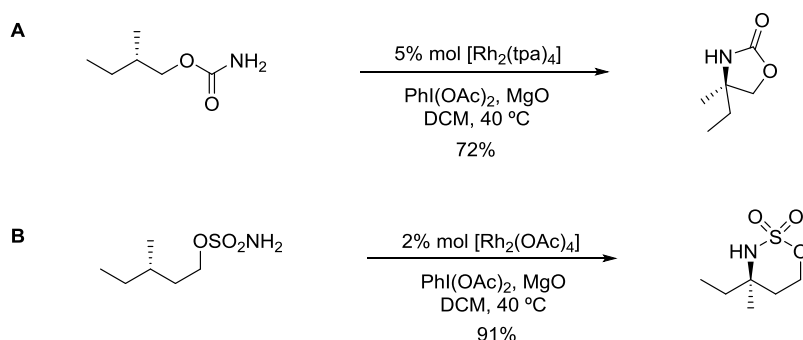
**Esquema 0.20**

Esta química ha sido ampliamente desarrollada por Du Bois, quien contribuyó además a la preparación de los iminoiodinanos *in situ*, a partir de carbamatos y sulfamatos, empleando PhI(OAc)<sub>2</sub> y catalizadores dinucleares de Rh(II). En el esquema 0.21 (Ecuación A) se muestra cómo a partir de carbamatos, realiza aminaciones intramoleculares de grupos metino no activados, obteniendo carbamatos cíclicos de cinco miembros.<sup>48</sup> Por otra parte, partiendo de sulfamatos, lleva a cabo aminaciones que conducen a sulfamatos cíclicos de seis miembros

<sup>47</sup> R. Breslow, S. H. Gellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6728–6729.

<sup>48</sup> C. G. Espino, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 598–600.

(Esquema 0.21, ec. B).<sup>49</sup> En ambos casos observa que la reacción es además estereoespecífica, cursando con retención de la configuración.<sup>50</sup>



### Esquema 0.21

Otros precursores utilizados para la inserción de nitrenos catalizada por rodio han sido las sulfamidas,<sup>51</sup> las ureas y guanidinos,<sup>52</sup> y otros derivados del tipo  $\text{H}_2\text{N}-\text{SO}_2-\text{O}-\text{NR}(\text{Mbs})$ .<sup>53</sup> Además de los de rodio, catalizadores de  $\text{Ag}(\text{I})$ <sup>54</sup> y  $\text{CoPd}(\text{OAc})_4$ <sup>55</sup> también se han revelado efectivos para las inserciones intramoleculares a partir de carbamatos y de sulfamatos.

Como alternativa al uso de reactivos oxidantes de I(III), se han publicado metodologías basadas en el uso de *N*-tosiloxicarbamatos, que generarían el nitreno por tratamiento con una base y un complejo de Rh(II),<sup>56</sup> o el empleo de azidas orgánicas con catalizadores dinucleares de rodio<sup>57</sup> o complejos de Co(II).<sup>58</sup>

Además de los ejemplos señalados de aminación intramolecular de enlaces C–H, también se ha desarrollado de manera paralela la inserción intermolecular de

<sup>49</sup> C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6935–6936.

<sup>50</sup> F. Collet, C. Lescot, P. Dauban, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1926–1936.

<sup>51</sup> T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777–2779.

<sup>52</sup> M. Kim, J. V. Mulcahy, C. G. Espino, J. Du Bois, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1073–1076.

<sup>53</sup> D. E. Olson, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 11248–11249.

<sup>54</sup> Y. Cui, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4210–4212.

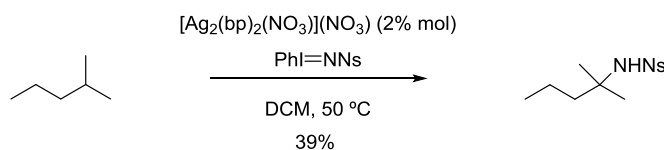
<sup>55</sup> G. H. Huang, J. M. Li, J. J. Huang, J. D. Lin, G. J. Chuang, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5240–5243.

<sup>56</sup> a) K. Huard, H. Lebel, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6222–6230. b) H. Lebel, K. Huard, S. Lectard, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14198–14199.

<sup>57</sup> Q. Nguyen, K. Sun, T. G. Driver, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 7262–7265.

<sup>58</sup> H. Lu, H. Jiang, L. Wojtas, X. P. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10192–10196.

metalnitrenoides,<sup>59</sup> empleando complejos metálicos de rodio,<sup>60</sup> pero también de cobre,<sup>61</sup> de plata (Esquema 0.22),<sup>62</sup> de rutenio y de manganeso.<sup>63</sup>



**Esquema 0.22**

Desde el punto de vista de la inserción de nitrenos catalizada por  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , los enlaces C–H se ordenan según su reactividad siguiendo la siguiente escala: terciario >  $\alpha$ -éter ~ bencílico > secundario >> primario.<sup>64</sup> Los enlaces C–H de grupos metilo son los menos reactivos y se consideran prácticamente inertes frente a la inserción de nitrenos, que rara vez se ha observado en estos grupos.

### 0.2.2 Inserción de organonitrenoides.

Recientemente Nakanishi y col. han desarrollado una metodología que permite realizar aminaciones altamente regioselectivas de enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{--H}$  mediante el uso de organonitrenoides, que no precisan catálisis por metales de transición.<sup>65</sup> La principal novedad de este trabajo es la preparación de un nuevo precursor de nitrenos, los sulfonil- $\lambda^3$ -bromanos, que son más reactivos que los correspondientes iminiodinanos. Con estos nuevos iminobromanos, pueden realizarse aminaciones selectivas de alcanos libres de metales, de manera intermolecular, con buenos rendimientos. Por ejemplo, como se ilustra en el esquema 0.23, puede aminarse selectivamente un grupo metino no activado en presencia de un grupo metileno, que es menos reactivo.

<sup>59</sup> C. Lescot, B. Darses, F. Collet, P. Retailleau, P. Dauban, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7232–7240.

<sup>60</sup> a) C. Liang, F. Collet, F. Robert-Peillard, P. Müller, R. H. Dodd, P. Dauban, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 343–350. b) K. W. Fiori, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 562–568.

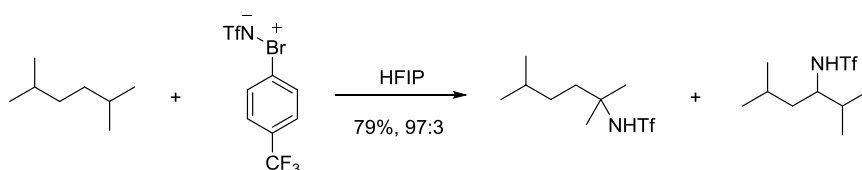
<sup>61</sup> R. T. Gephart, T. H. Warren, *Organometallics* **2012**, *31*, 7728–7752.

<sup>62</sup> Z. Li, D. A. Capretto, R. Rahaman, C. He, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5184–5186.

<sup>63</sup> X. Q. Yu, J. S. Huang, X. G. Zhou, C. M. Che, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2233–2236.

<sup>64</sup> K. W. Fiori, C. G. Espino, B. H. Brodsky, J. Du Bois, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3042–3051.

<sup>65</sup> a) K. Miyamoto, T. Ota, M. M. Hoque, M. Ochiai, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 2129–2133. b) M. Ochiai, K. Miyamoto, T. Kaneaki, S. Hayashi, W. Nakanishi, *Science* **2011**, *332*, 448–451.



**Esquema 0.23**

Otros reactivos descritos para llevar a cabo la aminación selectiva de alcanos libre de metales son los borilnitrenos.<sup>66</sup> Estos nuevos nitrenos presentan una reactividad controlada, de manera que permiten aminaciones selectivas, a diferencia de lo que ocurre con los nitrenos libres, y además superan los inconvenientes medioambientales del uso de metales de transición y de costo de algunos de ellos como el rodio.

### 0.2.3 Radicales centrados en nitrógeno.

Los *N*-radicales son especies nitrogenadas reactivas que presentan un electrón desapareado sobre el átomo de nitrógeno, además de un par de electrones apareado. Debido a la elevada energía de disociación del enlace N–H, éste no puede homolizarse fácilmente, por lo que generar un *N*-radical a partir de un enlace N–H es inviable.<sup>67</sup> Para solventar esto, se transforma en un enlace de otro tipo, como N–S o N–I, cuya energía de disociación es mucho más baja. Pueden obtenerse *N*-radicales principalmente de tres maneras:

- A partir de una tioarilamina, con hidruro de tributilestaño y AIBN como iniciador radicalario. El radical aminilo se forma por la ruptura homolítica del enlace N–S.
- Por reducción de carbamatos de 2-tioxopiridilo o 2-tioxotiazolio.
- Por ruptura homolítica de un enlace N–X, siendo X cloro, bromo o yodo.

Los radicales centrados en nitrógeno experimentan dos tipos de reacciones:

<sup>66</sup> H. F. Bettinger, M. Filthaus, H. Bornemann, I. M. Oppel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4744–4747.

<sup>67</sup> Para una revisión de radicales centrados en nitrógeno, ver: P. Renaud, M. P. Sibi, *Radicals in Organic Synthesis*, Wiley-VCH: Weinheim 2001, 407–426.

- Reacciones de Transferencia Intramolecular de Hidrógeno (TIH), en las que se rompe un enlace C–H homolíticamente, de manera que el átomo de hidrógeno migra hacia el nitrógeno, quedando un C-radical libre, que puede oxidarse a carbocatión, o bien ser atrapado por una reacción de transferencia de un átomo.

- Reacciones de adición a enlaces  $\pi$ . Aquí se incluyen aminaciones de arenos,<sup>68</sup> alquenos<sup>69</sup> y alquinos.<sup>70</sup> En estas reacciones, tras la adición del N-radical, queda un C-radical libre, que suele ser atrapado por transferencia de un átomo o un grupo.

La primera reacción conocida que se basa en el uso de radicales centrado en nitrógeno data de finales del siglo XIX, acuñada como reacción de Hofmann-Löffler-Freytag (HLF),<sup>71</sup> y en ella se obtienen pirrolidinas a partir de alquilaminas, en condiciones fuertemente ácidas, si bien su mecanismo no se elucidó hasta muchos años después por Corey y col.<sup>72</sup>

En esta reacción, se prepara una N-cloroamina a partir de una amina y, según el mecanismo propuesto por Corey, ésta se protona con ácido sulfúrico o ácido trifluoroacético. El ion cloroamonio resultante, bajo irradiación con luz visible o calentamiento, sufre la homólisis del enlace N–Cl, obteniéndose un radical amonio. Este radical amonio inicia una reacción radicalaria en cadena. Primero, el N-radical abstrae un átomo de hidrógeno de la posición  $\delta$ , a través de un estado de transición

<sup>68</sup> Ejemplos recientes seleccionados: a) L. J. Allen, P. J. Cabrera, M. Lee, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5607–5610. b) H. Togo, Y. Harada, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 926–929.

<sup>69</sup> Ejemplos recientes seleccionados: a) H. Zhang, W. Pu, T. Xiong, Y. Li, X. Zhou, K. Sun, Q. Liu, Q. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2529–2533. b) S. Zhuang, K. Liu, C. Li, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8100–8106. c) F. Liu, K. Liu, X. Yuan, C. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10231–10234. d) E. S. Sherman, P. H. Fuller, D. Kasi, S. R. Chemler, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3896–3905. e) T. Hu, M. Shen, Q. Chen, C. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2647–2650. f) Q. Chen, M. Shen, Y. Tan, C. Li, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1625–1627.

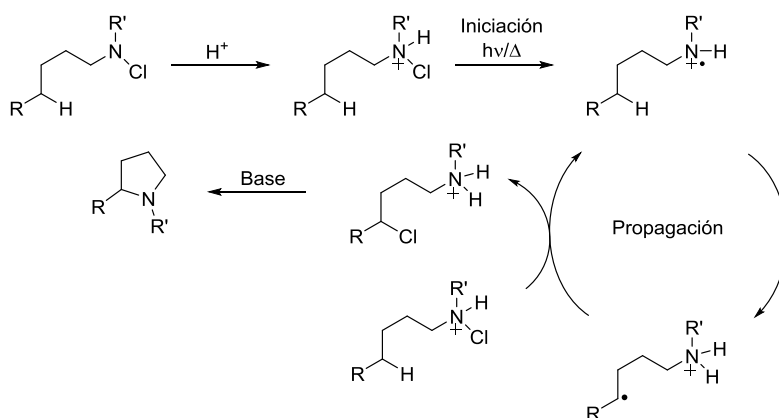
<sup>70</sup> a) G. Zheng, Y. Li, J. Han, T. Xiong, Q. Zhang, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7011. b) U. Wille, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813–853.

<sup>71</sup> a) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 5–23. b) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 109–131. c) A. W. Hofmann, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1883**, *16*, 558–560.

<sup>72</sup> E. J. Corey, W. R. Hertler, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 1657–1668.



cíclico de seis miembros, y luego el C-radical resultante es atrapado por un átomo de cloro, que proviene de la escisión homolítica del enlace N–Cl de otra molécula. Se genera así un nuevo N-radical que continúa la reacción en cadena. Finalmente, por tratamiento básico de la mezcla de reacción, se neutraliza el ion amonio y se produce la sustitución nucleofílica intramolecular que da lugar a la pirrolidina (Esquema 0.24).



**Esquema 0.24.** Mecanismo de la reacción de HLF.

En los años 80, Suárez y col. introdujeron una importante modificación de la reacción de Hofmann-Löffler-Freytag. La modificación de Suárez emplea diversos grupos activantes de la amina, tales como cianamidas,<sup>73</sup> nitroaminas,<sup>74</sup> fosforamidas,<sup>75</sup> carbamatos<sup>76</sup> y amidas;<sup>77</sup> y además recurre a reactivos de I(III) o yodo hipervalente como diacetoxiyodobenceno (DIB) o yodosilbenceno combinados con I<sub>2</sub> (Esquema 0.25). El tetraacetato de plomo (TAP) es un oxidante alternativo a los reactivos de yodo hipervalente, que puede dar mejores resultados en algunos casos, aunque su uso es desaconsejable por su impacto ambiental.

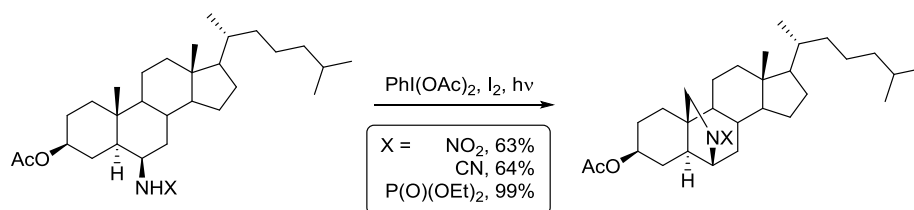
<sup>73</sup> R. Carrau, R. Hernández, E. Suárez, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1987**, 937–943.

<sup>74</sup> R. Hernández, A. Rivera, J. A. Salazar, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 958–959.

<sup>75</sup> C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3879–3882.

<sup>76</sup> C. G. Francisco, A. J. Herrera, E. Suárez, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1012–1017.

<sup>77</sup> a) A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2027–2030. b) R. L. Dorta, C. G. Francisco, E. Suárez, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1168–1169.



**Esquema 0.25.** Modificación de Suárez de la reacción HLF.

La reacción de  $\text{PhI(OAc)}_2$  con  $\text{I}_2$  genera  $\text{AcOI}$ , la especie activa que reacciona con la amida, formando un enlace  $\text{N-I}$ , cuya energía de enlace está en torno a las 38 kcal/mol,<sup>78</sup> mucho menor que la energía de disociación del enlace  $\text{N-H}$  (110 kcal/mol). Dicho enlace  $\text{N-I}$  puede romperse homolíticamente por acción del calor o de la luz visible, y el  $\text{N}$ -radical neutro que resulta puede dar lugar a una reacción de Transferencia Intramolecular de Hidrógeno (TIH).

Con respecto a la reacción de HLF, la modificación de Suárez presenta las siguientes ventajas:

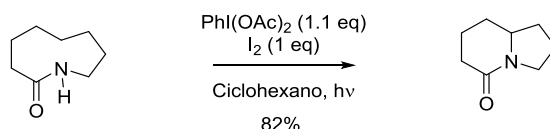
- No es necesaria la formación previa de una haloamina, porque el enlace  $\text{N-I}$  se forma *in situ*.
- El enlace  $\text{N-I}$  se homoliza por termólisis o fotólisis sin que sea necesaria la protonación con ácidos fuertes, como en el caso de la reacción de HLF.
- Se genera un radical amidilo neutro, frente al radical amonio de la HLF.
- No es necesario un posterior tratamiento básico para que ocurra la ciclación. Ésta ocurre en las mismas condiciones de reacción para dar el heterociclo nitrogenado.

Este radical amidilo tiene naturaleza electrofílica, por lo que la abstracción de hidrógeno está favorecida en posiciones activadas por grupos electrón-dadores. Además, la TIH-1-5 es la más favorecida entálpicamente gracias a que transcurre a través de un estado de transición cíclico de seis miembros. No obstante, reacciones de TIH-1-6 e incluso 1-8 han sido descritas en la bibliografía, principalmente en

<sup>78</sup> J. A. Dean, *Lange's Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill: USA 1999, 4.41–4.53.

sustratos cuya conformación restringida permite que haya una gran proximidad entre el *N*-radical y el átomo de hidrógeno a abstraer.<sup>79</sup>

Suárez y col. han realizado numerosas reacciones de TIH desde posiciones activadas a *N*-radicales, sobre todo en sistemas derivados de carbohidratos, pero también desde posiciones no activadas, aunque en este último caso la libertad conformacional está limitada, de manera que el hidrógeno a abstraer está espacialmente próximo al radical amidilo (Esquema 0.26).<sup>77b</sup>



### Esquema 0.26

Una vez producida la reacción de TIH, el C-radical resultante puede evolucionar de distinta manera. Si la posición está activada, el C-radical se oxida a carbocatión, que puede ser atrapado intra- o intermolecularmente por nucleófilos como la propia amida o acetato procedente del reactivo. Si la posición no está activada, el C-radical es atrapado por yodo.

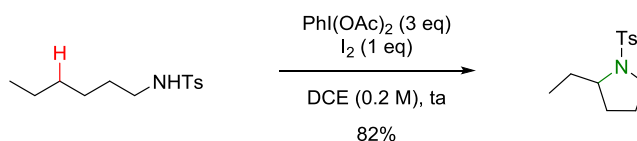
En cuanto a la aminación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H no activados, en moléculas conformacionalmente no restringidas, empleando *N*-radicales, existen pocos precedentes en la bibliografía, más allá de la reacción de Hofmann-Löffler-Freytag, que requiere condiciones muy drásticas.

En 2007, Fan y col. desarrollaron una metodología para funcionalizar enlaces C-H de grupos metileno no activados, en moléculas sin restricciones conformacionales, basándose en la modificación de Suárez para generar el *N*-radical. La clave de la aminación realizada por Fan reside en el empleo de radicales sulfonamidilo, en concreto preparados a partir de tosilamidas, que permite obtener pirrolidinas con

---

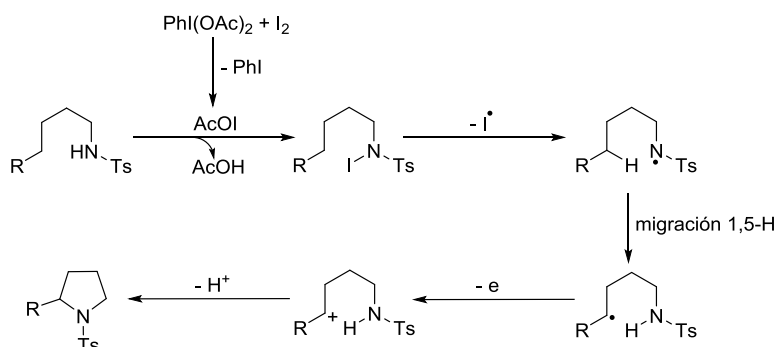
<sup>79</sup> a) E. I. León, A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 7339–7345. b) A. Martín, I. Pérez-Martín, E. Suárez, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6147–6155.

buenos rendimientos en condiciones suaves, aunque sin control de la diastereoselectividad (Esquema 0.27).<sup>80</sup>



**Esquema 0.27.** Aminación intramolecular de grupos metileno no activados.

En el mecanismo propuesto por Fan, la sulfonamida reacciona con hipoyodito de acetilo, que a su vez proviene de la reacción de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  con  $\text{I}_2$ . De esta manera se forma un enlace N–I, que es homolizado por la luz visible. El N-radical abstrae un átomo de hidrógeno del grupo metileno de la posición  $\delta$ , a través de un estado de transición cíclico de seis miembros. El C-radical resultante es oxidado a carbocatión, que a continuación es atrapado intramolecularmente por la sulfonamida (Esquema 0.28).



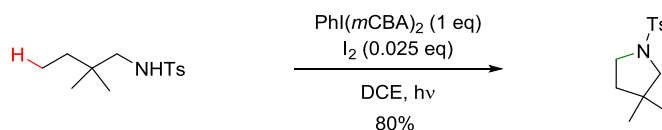
**Esquema 0.28.** Mecanismo propuesto por Fan para la aminación intramolecular de grupos metileno promovida por radicales sulfonamidilo.

Poco después de la publicación de parte de los resultados de esta tesis, el grupo de Muñiz comunicó el hallazgo de una reacción tipo HLF, basada en la modificación

<sup>80</sup> R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8994–8997.

de Suárez, que utiliza  $\text{PhI}(m\text{CBA})_2$  y  $\text{I}_2$  catalítico, para funcionalizar enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  bencílicos y no activados de grupos metileno y metilo.<sup>81</sup>

El éxito de esta metodología catalítica en  $\text{I}_2$  reside en el empleo de un nuevo reactivo de yodo hipervalente, con grupos *m*-clorobenzoato, y toluensulfonamidas como precursores de los *N*-radicales. Las aminaciones descritas en este trabajo tienen lugar con buenos rendimientos y buena regioselectividad, en moléculas con alta libertad conformacional, aunque las ciclaciones en todos los ejemplos mostrados están favorecidas por una doble sustitución geminal (Esquema 0.29).

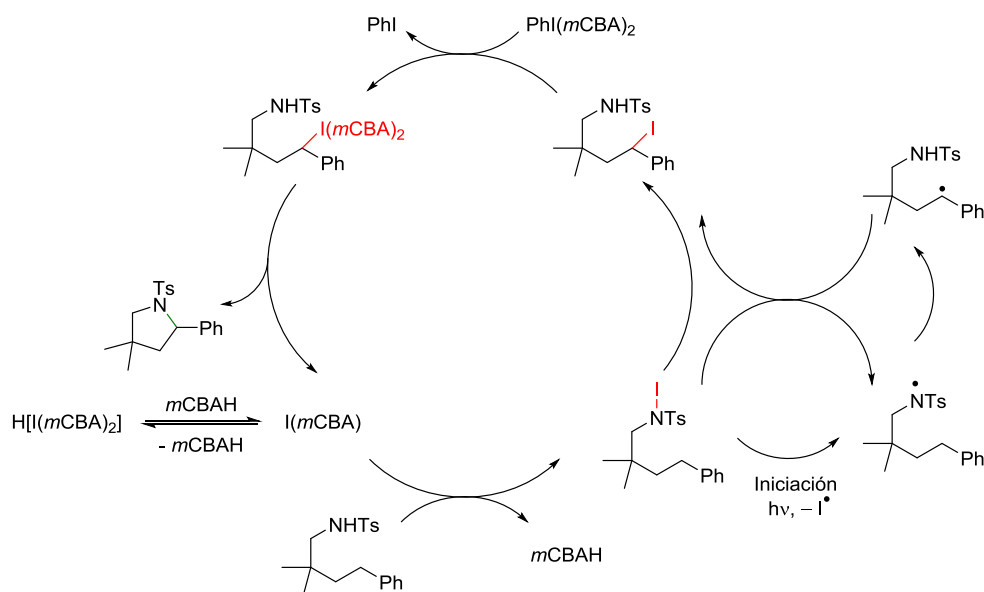


**Esquema 0.29.** Aminación de enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  catalizada por  $\text{I}_2$ .

En el mecanismo planteado por Muñiz, la especie catalítica activa es el  $\text{I}(m\text{CBA})$ , generado por reacción del  $\text{I}_2$  con  $\text{PhI}(m\text{CBA})_2$ , que reacciona con la sulfonamida para formar un enlace  $\text{N-I}$ . La homólisis de este enlace genera el *N*-radical, que abstrae un átomo de hidrógeno de la posición  $\delta$ , y el *C*-radical resultante es atrapado por yodo. El reactivo de yodo hipervalente oxida al yoduro de alquilo intermedio para dar una especie del tipo  $\text{R-I}(m\text{CBA})_2$ , que cicla para dar la pirrolidina y regenerar el catalizador (Esquema 0.30).

---

<sup>81</sup> C. Martínez, K. Muñiz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8287–8291.



**Esquema 0.30.** Mecanismo propuesto por Muñiz para la aminación intramolecular de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H promovida por radicales sulfonamidilo.

El artículo publicado por Fan en 2007, en el que puso de manifiesto la posibilidad de funcionalizar enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H no activados de grupos metileno, en moléculas conformacionalmente no restringidas, empleando *N*-radicales, fue el punto de partida de la investigación que se expone en esta memoria.

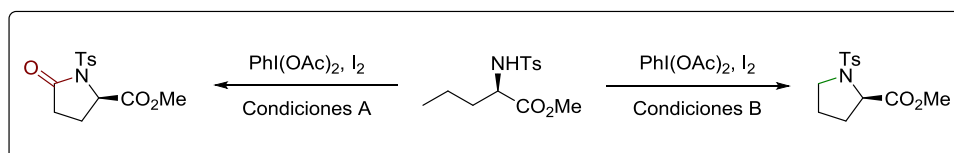
### 0.3 Objetivos.

La investigación que constituye la memoria de esta Tesis Doctoral se fundamenta en el uso de radicales centrados en nitrógeno para funcionalizar enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H no activados de grupos metilo, en moléculas sin restricciones conformacionales, y obtener nuevos enlaces C-N o C-Br. Se planteará la posibilidad de emplear distintos precursores de *N*-radicales y se evaluará la regio-, quimio- y estereoselectividad de las reacciones de aminación en sustratos de diversa naturaleza. Además, se estudiará el mecanismo de las reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno y de las ciclaciones que conducen a los heterociclos obtenidos.

### 0.3.1 Capítulo 1: Funcionalización intramolecular quimioselectiva de grupos metilo en moléculas conformacionalmente no restringidas promovida por *N*-radicales.

Los objetivos sintéticos de este capítulo son diferentes pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas, a través de reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno de grupos metilo no activados a radicales sulfonamidilo. La aminación de grupos metilo se llevará a cabo en moléculas con alta libertad conformacional, donde una transferencia simple (SHAT) o múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT) y posterior ciclación de los yoduros de alquilo dará lugar a los distintos heterociclos quimioselectivamente.

El uso del sistema reactivo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$  y ligeras modificaciones en las condiciones de reacción serán las herramientas para controlar la quimioselectividad de estas funcionalizaciones de grupos metilo (Esquema 0.31).



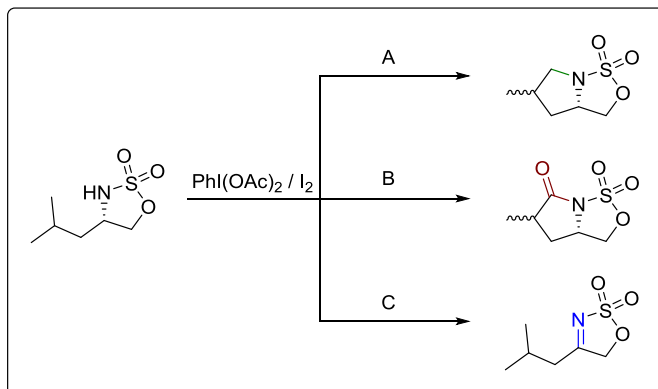
Esquema 0.31

Además, se realizarán distintos experimentos y cálculos teóricos para intentar elucidar el mecanismo de las reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno y de ciclación de los yoduros de alquilo para dar los heterociclos. Se analizará cómo afectan las diferentes condiciones de reacción a estos mecanismos y por consiguiente, cómo influyen éstas en la quimioselectividad de las reacciones.

### 0.3.2 Capítulo 2: Sulfamatos cíclicos como precursores de *N*-radicales. Funcionalización quimioselectiva de grupos metilo no activados y oxidación a iminas cíclicas.

En este capítulo se perseguirá la funcionalización intramolecular, quimio-, regio- y estereoselectiva de enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  alifáticos no activados, especialmente de grupos metilo presentes en cadenas alquílicas no restringidas conformacionalmente, empleando sulfamatos cíclicos como nuevos precursores de

radicales centrados en nitrógeno. Mediante una reacción de transferencia intramolecular de hidrógeno y posterior ciclación, se creará un nuevo enlace C–N, sintetizando así pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas (Esquema 0.32 A y B).



**Esquema 0.32**

Además, se abordará la síntesis quimioselectiva de aldiminas y cetiminas cíclicas alifáticas derivadas de sulfamatos cíclicos, empleando  $\text{PhI(OAc)}_2$  y  $\text{I}_2$  (Esquema 0.32 C). Estas iminas permitirán extender la química de los sulfamatos cíclicos, generalmente empleados como electrófilos por el carbono enlazado al oxígeno, mediante la adición de diferentes nucleófilos al carbono enlazado al nitrógeno.

Con la intención de mejorar el control de la quimioselectividad de estas reacciones de aminación y de oxidación, también se analizará el mecanismo o mecanismos que operan en las oxidaciones de los sulfamatos cíclicos a sulfamidas cíclicas, a través de distintos experimentos y del estudio de la cinética de la reacción.

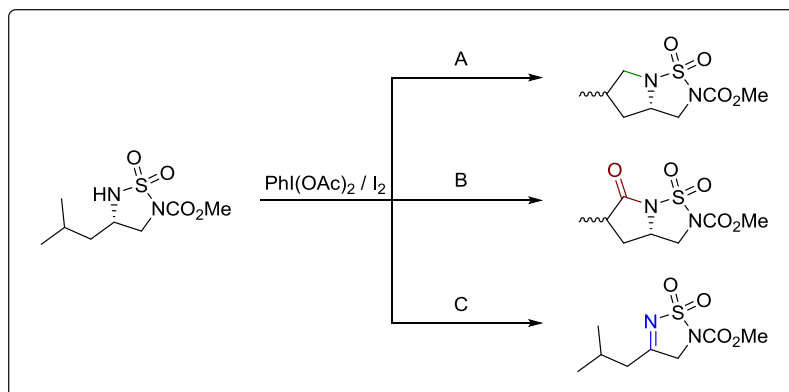
### 0.3.3 Capítulo 3: Sulfamidas cíclicas como precursores de *N*-radicales. Funcionalización quimioselectiva de grupos metilo no activados y oxidación a iminas cíclicas.

Se explorará la posibilidad de emplear las sulfamidas cíclicas, ortogonalmente protegidas, como precursores de *N*-radicales para reacciones de aminación de grupos metilo no activados, que den lugar a pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas (Esquema 0.33 A y B). Se estudiará la quimioselectividad y estereoselectividad de estas



reacciones en diferentes sustratos, así como las oxidaciones a cetimas y aldimas cíclicas (Esquema 0.33 C).

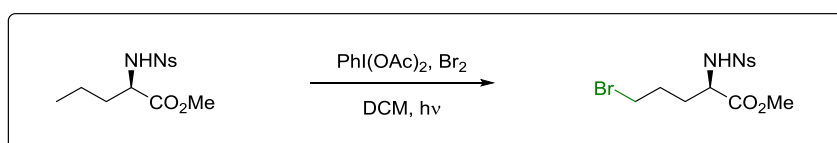
Además, se plantearán posibles aplicaciones de las reacciones de aminación y de oxidación, junto a las reacciones de adición a iminas, para obtener interesantes objetivos sintéticos.



Esquema 0.33

#### 0.3.4 Capítulo 4: Bromación de grupos metilo no activados promovida por radicales sulfonamidilo.

En este capítulo se perseguirá la funcionalización de enlaces  $\text{C(sp}^3\text{)-H}$  no activados, en moléculas conformacionalmente no restringidas, para crear nuevos enlaces  $\text{C-Br}$ . El uso del sistema reactivo  $\text{PhI(OAc)}_2/\text{Br}_2$  y de sulfonamidas como precursores de radicales centrados en nitrógeno será la clave para conseguir la bromación de grupos metilo en una sola etapa, sin necesidad de aislar las *N*-bromoamidas intermedias (Esquema 0.34).



Esquema 0.34

Además, también se evaluará la posibilidad de dihalogenar y trihalogenar grupos metilo no activados, en sucesivas etapas.

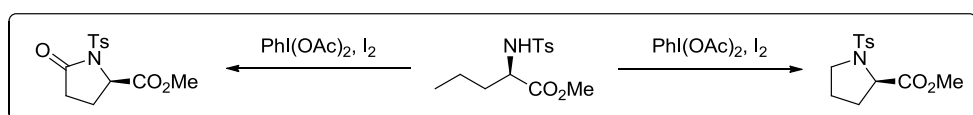
El trabajo expuesto en esta tesis ha dado lugar a las siguientes comunicaciones:

- ❖ *Chemoselective Intramolecular Functionalization of Methyl Groups in Nonconstrained Molecules Promoted by N-Iodosulfonamides. Org. Lett. 2015, 17, 2370–2373.*
- ❖ *Dynamic Iodine Redox System Catalyzes Chemoselective C–H Amination of Unactivated Methyl Groups.* Enviado para su publicación (*Chem. Eur. J.*)
- ❖ *Cyclic Sulfamates as Efficient Nitrogen Centered Radical Precursors Employing Dynamic Iodine Redox System and Visible Light. Applications in Selective C–H Bond Functionalizations and Oxidations.* En preparación.
- ❖ *Chemo- and Regioselective Modifications of Cyclic Sulfamides Promoted by the Dynamic Iodine Redox System: Unactivated C–H Functionalizations and Oxidations.* En preparación.



# *DISCUSIÓN DE RESULTADOS*

## *CAPÍTULO 1*





## 1.1 Introducción

El desarrollo de nuevos métodos que permitan llevar a cabo aminaciones de enlaces  $C(sp^3)-H$  no activados es de gran interés, como se ha visto en la introducción general de esta memoria, ya que representa una de las estrategias más eficientes y atractivas en la síntesis de productos naturales y compuestos con relevancia farmacológica que contienen enlaces  $C(sp^3)-N$ .<sup>82</sup>

Una de las aportaciones destacadas en este campo es el trabajo ya citado de Fan, donde se lleva a cabo la funcionalización de enlaces  $C-H$  no activados de grupos metileno ( $CH_2$ ), en moléculas conformacionalmente no restringidas, empleando como reactivos únicamente  $PhI(OAc)_2$  y  $I_2$ .<sup>83</sup> Sin embargo, las condiciones allí especificadas no pudieron extenderse a grupos metilo no activados. Se sabe que estos grupos son menos reactivos debido a la mayor energía de disociación del enlace  $C-H$  con respecto a los grupos metileno y metino. En general, se asume que para la mayor parte de las especies activantes empleadas para la aminación de enlaces  $C(sp^3)-H$  no activados, se cumple la siguiente escala de reactividad de dichos enlaces:  $CH_3 \ll CH_2 < \alpha\text{-éter} \sim \text{bencílico} < CH$ , aunque ésta ha sido establecida para el caso particular de la inserción de nitrenos.<sup>84</sup>

El objetivo de este capítulo es estudiar la aminación de grupos metilo no activados en moléculas conformacionalmente no restringidas, empleando radicales sulfonamidilo, e intentar superar las dos principales limitaciones que se presentan en este tipo de reacciones: las restricciones conformacionales y la quimioselectividad en la funcionalización. Para ello, se abordará la síntesis de pirrolidinas y 2-pirrolidinonas, siguiendo una estrategia basada en la reacción de Hofmann-Löffler-Freytag, que permitiría crear el nuevo enlace  $C-N$  en varias etapas: transferencia intramolecular de hidrógeno promovida por el  $N$ -radical, yodación del  $C$ -radical resultante y posterior ciclación intramolecular.

<sup>82</sup> A. Ricci *Amino Group Chemistry*, 1 ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; pp 55–88.

<sup>83</sup> R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8994–8997.

<sup>84</sup> K. W. Fiori, C. G. Espino, B. H. Brodsky, J. Du Bois, *Tetrahedron* **2009**, 65, 3042–3051.

En la bibliografía se puede encontrar una extensa cantidad de metodologías para la síntesis de pirrolidinas diferentemente funcionalizadas, algunas de las cuales se han revisado en la introducción general, así como para la síntesis de  $\gamma$ -lactamas ó 2-pirrolidinonas con patrones de sustitución muy variados. A continuación se describen algunas aportaciones relevantes publicadas en los últimos años, para abordar la síntesis de estos compuestos, que no pretende ser una revisión exhaustiva de todas las metodologías existentes.

Los compuestos que contienen anillos de pirrolidina constituyen una importante clase de alcaloides que frecuentemente presentan potentes actividades biológicas.<sup>85</sup> Una gran variedad de fármacos sintéticos y de toxinas naturales contienen este motivo estructural,<sup>86</sup> por ejemplo la higrina<sup>87</sup> y la nicotina<sup>88</sup> son productos naturales que incorporan la subestructura de pirrolidina en sus estructuras moleculares (Figura 1.1).



**Figura 1.1**

Debido al interés que despiertan los heterociclos nitrogenados en general, y las pirrolidinas en particular, no resulta extraño que exista un número considerable de metodologías descritas en la bibliografía para abordar su síntesis, algunas de ellas resumidas en varias revisiones, según los patrones de sustitución.<sup>89</sup> Entre ellas se encuentran la hidroaminación y la carboaminación intramolecular de olefinas, unas de las que han experimentado mayor desarrollo en los últimos años, empleando

---

<sup>85</sup> a) C. Bhat, S. G. Tilve, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 5405–5452. b) D. O’Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435–446.

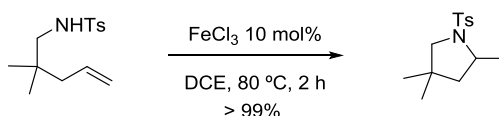
<sup>86</sup> E. Vitaku, D. T. Smith, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 10257–10274.

<sup>87</sup> E. B. Arévalo-García, J. C. Q. Colmenares, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3995–3996.

<sup>88</sup> T. Spangenberg, B. Breit, A. Mann, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 261–264.

<sup>89</sup> a) A. Minatti, K. Muñiz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142–1152. b) M. Pichon, B. Figadère, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 927–964.

catalizadores de paladio,<sup>90</sup> rodio,<sup>91</sup> oro,<sup>92</sup> hierro<sup>93</sup> (Esquema 1.1) o sistemas fotoredox orgánicos.<sup>94</sup>



**Esquema 1.1.** Hidroaminación intramolecular catalizada por Fe(III).

Junto a ellas, las cicloadiciones [3+2] también destacan como un recurso muy importante en la síntesis estereoselectiva de pirrolidinas por la economía de átomos de estas reacciones.<sup>95</sup> Otras aproximaciones ampliamente utilizadas para obtener pirrolidinas son la adición intramolecular de *N*-radicales a olefinas<sup>96</sup> y la sustitución nucleofílica intramolecular.<sup>97</sup> También, procesos secuenciales como los constituidos por reacciones de Mannich y aza-Michael<sup>98</sup> o aza-Cope y reacción de Mannich,<sup>99</sup> se han descrito para obtener pirrolidinas diferentemente sustituidas de manera estereoselectiva.

De igual manera, las  $\gamma$ -lactamas, con diferentes patrones de sustitución, son un motivo estructural presente en numerosos compuestos biológicamente activos y en

<sup>90</sup> a) S. Nicolai, J. Waser, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6324–6327. b) D. N. Mai, J. P. Wolfe, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12157–12159. c) A. Minatti, K. Muñoz, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142–1152.

<sup>91</sup> Z. Liu, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1570–1571.

<sup>92</sup> J. Zhang, C. G. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1798–1799.

<sup>93</sup> K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2938–2941.

<sup>94</sup> T. M. Nguyen, D. A. Nicewicz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9588–9591.

<sup>95</sup> B. M. Trost, T. M. Lam, M. A. Herbage, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2459–2461.

<sup>96</sup> a) F. Liu, K. Liu, X. Yuan, C. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10231–10234. b) H. Lu, Q. Chen, C. Li, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2564–2569. c) A. G. Fallis, I. M. Brinza, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17543–17594.

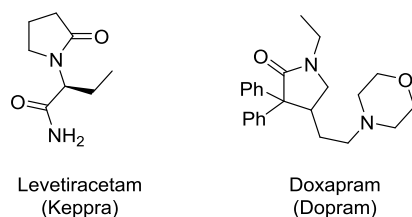
<sup>97</sup> a) P. V. Ramachandran, W. Mitsuhashi, D. R. Nicponski, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 5001–5003. b) L. R. Reddy, S. G. Das, Y. Liu, M. Prashad, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2236–2246. c) L. R. Reddy, M. Prashad, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 222–224. d) M. Medjahdi, J. C. González-Gómez, F. Foubelo, M. Yus, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7859–7865. e) F. Xu, B. Simmons, R. A. Reamer, E. Corley, J. Murry, D. Tschaen, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 312–315.

<sup>98</sup> a) D. Enders, D. P. Göddertz, C. Beceño, G. Raabe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2863–2868. b) C. Enkisch, C. Schneider, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5549–5564.

<sup>99</sup> R. M. Carballo, M. Purino, M. A. Ramírez, V. S. Martín, J. I. Padrón, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5334–5337.



algunas moléculas con actividad farmacológica, como el anticonvulsivo levetiracetam o el estimulante respiratorio doxapram (Figura 1.2).<sup>100</sup>



**Figura 1.2**

Las aproximaciones sintéticas asimétricas más representativas para obtener  $\gamma$ -lactamas incluyen las ciclaciones de radicales centrados en nitrógeno,<sup>101</sup> las reacciones de cicloadición,<sup>102</sup> las inserciones intramoleculares de carbenoides en enlaces C–H catalizadas por metales de transición,<sup>103</sup> las expansiones de anillos de  $\beta$ -lactamas,<sup>104</sup> las adiciones de enales a iminas catalizadas por carbenos *N*-heterocíclicos,<sup>105</sup> y las secuencias tándem de reacciones aza-Michael y sustitución nucleofílica intramolecular.<sup>106</sup>

De todas las mencionadas, las más ampliamente extendidas y utilizadas en la síntesis de  $\gamma$ -lactamas son las basadas en reacciones de cicloadición y en reacciones

---

<sup>100</sup> a) X. Wu, P. Öhrngren, A. A. Joshi, A. Trejos, M. Persson, R. K. Arvela, H. Wallberg, L. Vrang, A. Rosenquist, B. B. Samuelsson, J. Unge, M. Larhed, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 2724–2736. b) A. Albrecht, L. Albrecht, T. Janecki, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2747–2766. c) B. Nay, N. Riache, L. Evanno, *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1044–1062.

<sup>101</sup> a) A. C. Callier-Dublanche, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791–8794. b) P. Mackiewicz, R. Furstoss, B. Waegell, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 3746–3750.

<sup>102</sup> a) N. J. Gesmundo, J. M. M. Grandjean, D. A. Nicewicz, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1316–1319. b) A. Romero, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2127–2130. c) P. Y. Ng, C. E. Masse, J. T. Shaw, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3999–4002. d) P. P. Sun, M. Y. Chang, M. Y. Chiang, N. C. Chang, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1761–1763. e) C. W. Roberson, K. A. Woerpel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1434–1435. f) M. D. Groaning, G. P. Brengel, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 5517–5522.

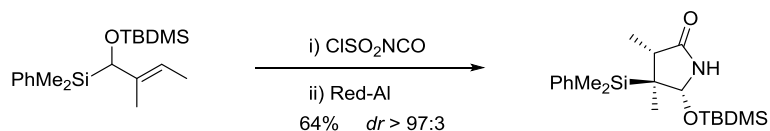
<sup>103</sup> a) C. Y. Zhou, C. M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5828–5829. b) M. K. W. Choi, W. Y. Yu, C. M. Che, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1081–1084. c) H. M. L. Davies, R. E. J. Beckwith, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2861–2903. d) M. P. Doyle, D. C. Forbes, *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 911–936.

<sup>104</sup> a) W. Van Brabant, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3369–3374. b) B. Alcaide, P. Almendros, G. Cabrero, M. P. Ruiz, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3981–3984. c) J. H. Park, J. R. Ha, S. J. Oh, J. A. Kim, D. S. Shin, T. J. Won, Y. F. Lam, C. Ahn, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1755–1757.

<sup>105</sup> M. He, J. W. Bode, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131–3134.

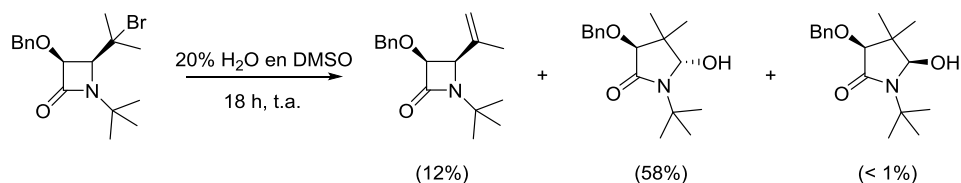
<sup>106</sup> S. Comesse, M. Sanselme, A. Daïch, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5566–5569.

de expansión de anillo de  $\beta$ -lactamas. Por ejemplo, en el esquema 1.2 se muestra la síntesis de 2-pirrolidinonas mediante una cicloadición [3+2] entre isocianato de clorosulfonilo y  $\alpha$ -sililoxi-silanos alílicos, seguida de la eliminación por reducción del grupo clorosulfonilo.<sup>107</sup>



**Esquema 1.2.** Síntesis de  $\gamma$ -lactamas por cicloadición [3+2].

Otra de las metodologías descritas para la síntesis de  $\gamma$ -lactamas, consistente en la expansión diastereoselectiva de  $\beta$ -lactamas, a través de un intermedio *N*-aciliminio, se muestra en el esquema 1.3.<sup>108</sup>



**Esquema 1.3.** Síntesis de  $\gamma$ -lactamas por expansión de anillo de  $\beta$ -lactamas.

En este capítulo se recogen los resultados obtenidos en la síntesis quimioselectiva de pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas con distintos sustituyentes a partir de toluensulfonamidas, haciendo uso de reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno (TIH), principalmente de grupos metilo no activados, a *N*-radicales, en moléculas conformacionalmente no restringidas. La metodología que se presenta en este capítulo tiene una serie de ventajas con respecto a las expuestas anteriormente, como ser libre de metales, no requerir altas temperaturas y ser quimiodivergente mediante la modificación de las condiciones de reacción.

<sup>107</sup> A. Romero, K. A. Woerpel, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2127–2130.

<sup>108</sup> a) W. V. Brabandt, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3369–3374. b) W. V. Brabandt, N. De Kimpe, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8717–8722.

## 1.2 Síntesis de 1-tosilpirrolidina y 1-tosilpirrolidin-2-ona.

Movidos por la curiosidad de comprobar si efectivamente los grupos metilo no activados eran inertes a los procesos de activación-aminación tal como describió Fan, sintetizamos la *N*-butil-tosilamida **2**<sup>109</sup> por reacción de *n*-butilamina con cloruro de tosilo en piridina. Esta toluensulfonamida se sometió en primer lugar a las mismas condiciones de reacción descritas por Fan para la aminación de grupos metileno no activados, esto es, 3 mmol de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 1 mmol de  $\text{I}_2$  por mmol de sustrato en DCE (0.25 M), añadidos de una sola vez, pero a diferencia de lo descrito, la reacción fue irradiada con dos lámparas de tungsteno de 80 W (Esquema 1.4 condiciones a). Lo que se observó fue una mezcla compleja de productos que fue imposible analizar, aunque compuestos mono- y poliyodados fueron detectados por espectrometría de masas. Este resultado puso de manifiesto que el grupo metilo podía funcionalizarse cuando la reacción se hacía bajo irradiación, contrariamente a lo indicado por Fan en ausencia de irradiación. Por lo tanto, era necesario llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción.

En primer lugar se procedió a una adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  en porciones durante 3 horas, en presencia de un exceso de  $\text{I}_2$  y a una concentración 0.1 M en DCE, bajo irradiación con dos lámparas de tungsteno, condiciones que se han denominado procedimiento general 3 (PG3). Sin embargo, estas condiciones también proporcionaron una mezcla compleja de productos (Esquema 1.4 condiciones b).



**Esquema 1.4.** a)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (3 eq<sup>110</sup>),  $\text{I}_2$  (1 eq), DCE (0.25 M),  $h\nu$  [W]. b) PG3:  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (3 eq, 3 h),  $\text{I}_2$  (5 eq), DCE (0.1 M),  $h\nu$  [W], 65-75 °C.

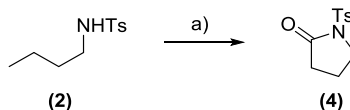
Después de probar numerosas condiciones se encontró que, empleando un gran exceso de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  en DCE (0.03 M), adición lenta de una disolución de  $\text{I}_2$  en DCE e irradiación con dos lámparas de tungsteno, condiciones que se han

---

<sup>109</sup> B. Das, P. R. Reddy, C. Sudhakar, M. Lingaiah, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3521–3522.

<sup>110</sup> La abreviatura eq hará referencia siempre a mmoles de reactivo por mmol de sustrato.

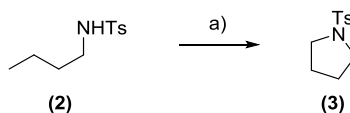
denominado procedimiento general 4 (PG4), se obtuvo la 1-tosilpirrolidin-2-ona **4** como único producto con un 78% de rendimiento (Esquema 1.5). Se había conseguido la aminación del grupo metilo no activado, en una molécula conformacionalmente no restringida, pero se había producido una sobreoxidación de dicho grupo.



**Esquema 1.5.** a) PG4:  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (7 eq),  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w),  $\text{I}_2$  (0.6 eq en DCE 0.15 M, adición lenta durante 4 h), DCE (0.03 M), 78%.

La estructura del compuesto **4** quedó confirmada por la aparición de una señal dd para dos protones a 2.43 ppm en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , correspondiente a los protones en  $\alpha$  al grupo carbonilo. Asimismo, tanto el espectro de RMN  $^1\text{H}$  como el de RMN  $^{13}\text{C}$  coinciden con los descritos en la bibliografía para este producto.<sup>111</sup>

Cuando se añadió  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$  de una sola vez, lo que se ha denominado como procedimiento general 5 (PG5), en presencia de AcOH en DCE (0.05 M), bajo irradiación con dos lámparas de tungsteno y refrigeración con un ventilador para mantener la temperatura alrededor de 25 °C, se obtuvo un producto que fue identificado como la 1-tosilpirrolidina **3** con un rendimiento moderado del 39% (Esquema 1.6).



**Esquema 1.6.** a) PG5:  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (3 eq),  $\text{I}_2$  (1 eq), AcOH (6 eq), DCE (0.05 M), 39%.

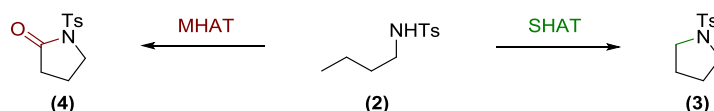
La pirrolidina **3** presentó una señal para cuatro protones a 3.22 – 3.25 ppm en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  que corresponde a las posiciones en  $\alpha$  al nitrógeno. La

<sup>111</sup> T. Morimoto, M. Fujioka, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 625–634.

estructura se confirmó por la coincidencia de los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  con los datos espectroscópicos publicados.<sup>112</sup>

Teniendo en cuenta que este sustrato no presenta ningún sustituyente entre ambos extremos reactivos, la funcionalización del grupo metilo no activado resulta especialmente complicada, por lo que un rendimiento moderado en la síntesis de la pirrolidina puede considerarse un buen resultado. Además, cabe destacar la excelente quimioselectividad que se consigue, a través de la modificación de las condiciones de reacción y la adición de algunos aditivos, obteniéndose la pirrolidina y la 2-pirrolidinona como productos únicos en cada caso.

La pirrolidina podría formarse a través de una única transferencia intramolecular de hidrógeno, que denominaremos SHAT, seguido de la yodación del grupo metilo y posterior ciclación. Por otro lado, la sobreoxidación del grupo metilo que conduce a la  $\gamma$ -lactama podría ocurrir mediante una transferencia múltiple de átomos de hidrógeno, que denominaremos MHAT, y consecuente poliyodación del grupo metilo (Esquema 1.7).



Esquema 1.7

### 1.3 Síntesis de pirrolidinas y 2-pirrolidinonas derivadas de $\alpha$ -aminoácidos.

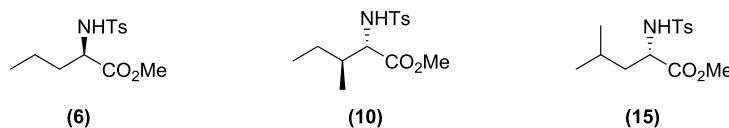
Una vez comprobado que es posible llevar a cabo la aminación de grupos metilo partiendo de *n*-butilamina, y haber conseguido una serie de condiciones que nos permiten obtener una buena quimioselectividad, aunque un rendimiento moderado en la síntesis de la pirrolidina, decidimos continuar con el análisis de la reactividad de otras sulfonamidas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos.

A diferencia de la *n*-butilamina, todos los derivados que se describen a continuación presentan uno o más sustituyentes que pueden favorecer el

---

<sup>112</sup> a) H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876–4878. b) S. Zhu, G. Jin, Y. Xu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4389–4394.

plegamiento conformacional y acercar el *N*-radical al grupo metilo.<sup>113</sup> Estos sustituyentes son el grupo éster en todos los casos, y grupos metilo situados en posición  $\beta$  o  $\gamma$  al grupo éster según el sustrato. Así pues, siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía se sintetizaron los *N*-toluensulfonamida metilésteres **6** (90%),<sup>114</sup> **10** (63%)<sup>115</sup> y **15** (92%)<sup>116</sup> a partir de los  $\alpha$ -aminoácidos *D*-Norvalina, *L*-Isoleucina y *L*-Leucina respectivamente (Figura 1.3).



**Figura 1.3.** Síntesis de precursores derivados de  $\alpha$ -aminoácidos.

El compuesto **6**, derivado de *D*-Norvalina, proporcionó excelentes resultados en la síntesis de la pirrolidina **7** y de la pirrolidinona **8** de manera quimioselectiva. Por un lado, una adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  en porciones (0.25 eq cada 15 min) durante 4.5 h, en presencia de  $\text{I}_2$  (5 eq) en DCE (0.1 M), mientras se irradiaba con dos lámparas de tungsteno, proporcionó la pirrolidina **7** como único producto con muy buen rendimiento (Tabla 1.1, exp. 1). La presencia del carboxilato de metilo geminal a la amina, a diferencia de lo que ocurriría con la *n*-butilamina, favorece la ciclación después de una única transferencia de átomo de hidrógeno. Un experimento bajo las mismas condiciones, pero añadiendo ácido canforsulfónico a la mezcla de reacción, dio lugar al mismo producto pero con un rendimiento menor (Tabla 1.1, exp. 2).

Por otra parte, una transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT) del metilo al *N*-radical condujo, en última instancia, a la pirrolidinona **8** como único producto y con muy buen rendimiento (Tabla 1.1, exp. 4). En este caso, la reacción

<sup>113</sup> a) J. Kaneti, A. J. Kirby, A. H. Koedjikov, I. G. Pojarlieff, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 1098–1103.

b) S. McIntyre, F. H. Sansbury, S. Warren, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5409–5412.

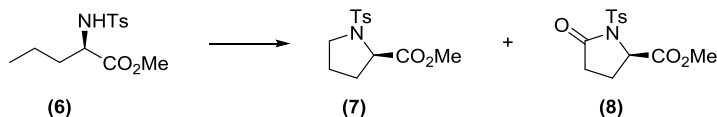
<sup>114</sup> E. Hardegger, F. Szabo, P. Liechti, C. Rostetter, W. Zankowska-Jasinska, *Helv. Chim. Acta* **1968**, 51, 78–85.

<sup>115</sup> F. Yang, Z. Liu, Z. Huang, H. Guo, B. Hong, *Synth. Commun.* **2011**, 41, 3485–3490.

<sup>116</sup> M. Ordóñez, R. Cruz-Cordero, M. Fernández-Zertuche, M. A. Muñoz-Hernández, O. García-Barradas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 3035–3043.

se realizó siguiendo el procedimiento general 5, esto es, añadiendo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{I}_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  de una sola vez, en DCE (0.03 M); ya que una adición lenta de una disolución de  $\text{I}_2$  en DCE (procedimiento general 4) no fue tan selectiva y condujo a la mezcla de ambos compuestos (Tabla 1.1, exp. 3).

**Tabla 1.1.** Reacciones de funcionalización de la sulfonamida **6**.



Exp.	PG <sup>a</sup>	7 : 8 <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	3 <sup>d</sup>	1 : 0	86
2	3 <sup>e</sup>	1 : 0	60
3	4 <sup>f</sup>	1 : 8.1	82
4	5 <sup>g</sup>	0 : 1	83

a) PG3:  $\text{I}_2$  (5 eq),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , adición lenta de  $\text{I}_2$  disuelto, DCE (0.03 M), [W]; PG5: adición simultánea de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{I}_2$  y aditivo, DCE, [W]. b) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. c) Rendimiento total aislado. d) 4.5 h, 70 °C (sin ventilador). e) 3 h, CSA (1 eq), 70 °C (sin ventilador). f)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (7 eq),  $\text{I}_2$  (1.2 eq, 4 h),  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w), DCE (0.03 M), 25 °C (refrigeración con un ventilador). g)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (6 eq),  $\text{I}_2$  (1.4 eq),  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w), DCE (0.03 M), 25 °C (refrigeración con un ventilador).

La pirrolidina **7**<sup>117</sup> se presentó como un sólido cristalino con señales significativas en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 3.30 y 3.49 ppm, ambas como ddd, que corresponden a los protones en  $\alpha$  al nitrógeno para el nuevo enlace C–N formado. Además, también aparece la señal para el protón más desapantallado en  $\alpha$  al éster, a 4.28 ppm como un dd. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observan las señales para los dos átomos de carbono enlazados al nitrógeno, a 48.5 y 60.4 ppm. La estructura se corrobora por la aparición de un pico a  $m/z$  306 en su espectro de masas, que confirma la fórmula molecular  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NSO}_4\text{Na}$ .

<sup>117</sup> Descripción del enantiómero: T. Nishikata, H. Nagashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5363–5366.

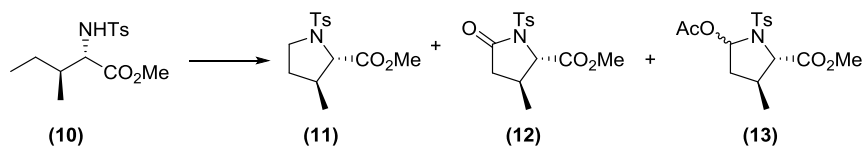
La pirrolidinona **8** sólo presenta una señal dd para un protón en  $\alpha$  al nitrógeno a 4.89 ppm en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Sin embargo, el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  muestra dos señales a 171.3 y 172.7 ppm para dos grupos carbonilo de amida o éster. Por último, la aparición de un pico a  $m/z$  320 en el espectro de masas corrobora la fórmula  $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NSO}_5\text{Na}$ .

La *N*-toluensulfonamida **10**, derivada de *L*-Isoleucina, como diferencia con respecto al derivado de *D*-Norvalina anterior, presenta un grupo metilo en posición  $\beta$  al éster. Cabe esperar pues, que la ciclación después de una transferencia de hidrógeno esté más favorecida. La presencia de un sustituyente en medio de la cadena facilitará la aproximación de los extremos reactivos, es decir, el acercamiento del grupo sulfonamidilo al carbono que va a ser funcionalizado.

Como puede observarse en la tabla 1.2, el procedimiento general 3 permitió sintetizar la pirrolidina **11** como único producto con un rendimiento excelente (Tabla 1.2, exp. 1). Para ello no fue necesaria la adición de ningún aditivo, simplemente se realizó una adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  en porciones durante 3 horas. Sin embargo, y contrariamente a lo esperado, una adición lenta de una disolución de  $\text{I}_2$  en DCE, en presencia de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{NaHCO}_3$  en exceso, tal como se describe en el procedimiento general 4, proporcionó una mezcla de compuestos donde se identificó la pirrolidina **11** como producto mayoritario, aunque en menor rendimiento. En estas condiciones se aisló, además de la pirrolidinona, el compuesto acetilado **13**, que podría proceder de una sustitución sobre el carbono yodado una vez ocurre la ciclación (Tabla 1.2, exp. 2).

El uso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en lugar de  $\text{NaHCO}_3$  nos permitió obtener la 2-pirrolidinona **12** como compuesto mayoritario, aunque con una presencia importante del compuesto **11** (Tabla 1.2, exp. 3). Si se comparan estos resultados con el del derivado de *D*-Norvalina, se aprecia que la quimioselectividad a favor de la  $\gamma$ -lactama en este caso es menor, estando de acuerdo con lo expuesto anteriormente, que la presencia del grupo metilo favorecería la etapa de ciclación frente a posteriores oxidaciones.



**Tabla 1.2.** Reacciones de funcionalización de la sulfonamida **10**.

Exp.	PG <sup>a</sup>	11 : 12 : 13 <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	3 <sup>d</sup>	1 : 0 : 0	97
2	4 <sup>e</sup>	4.8 : 1 : 2.1	77
3	5 <sup>f</sup>	1 : 2.8 : 0	84

a) PG3: I<sub>2</sub> (5 eq), PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]; PG5: adición simultánea de PhI(OAc)<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> y aditivo, DCE, [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Rendimiento total aislado. d) 3 h. e) PhI(OAc)<sub>2</sub> (6 eq), I<sub>2</sub> (0.6 eq, 4 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w). f) PhI(OAc)<sub>2</sub> (6 eq), I<sub>2</sub> (1 eq), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200% w/w), DCE (0.03 M).

El espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto cristalino **11** mostró una señal para dos protones a 3.39 – 3.49 ppm y un doblete a 3.80 ppm para un protón, que confirman la presencia de tres hidrógeno en  $\alpha$  al nitrógeno. De igual manera, los átomos de carbono enlazados al nitrógeno aparecen a 47.4 y 67.3 ppm en el espectro de RMN <sup>13</sup>C. El espectro de masas presentó un pico a  $m/z$  320 que corrobora la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NSO<sub>4</sub>Na.

La pirrolidinona **12**, en cambio, se obtuvo como un aceite incoloro, que mostró una única señal para un protón en  $\alpha$  al nitrógeno a 4.46 ppm como un doblete en su espectro de RMN <sup>1</sup>H. Por otra parte, se observaron dos señales a 170.8 y 172.1 ppm en RMN <sup>13</sup>C que corresponden a grupos carbonilo de éster o amida, que confirman la estructura de la lactama. Además, el espectro de masas mostró un pico a  $m/z$  334, consistente con la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>5</sub>Na.

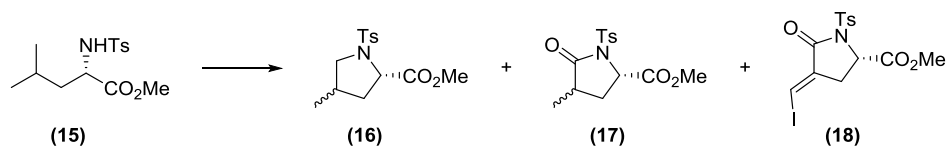
Por último, la mezcla de diastereómeros **13** se intentó separar por HPLC, obteniéndose puro únicamente el isómero **5S-13** como un aceite incoloro, que mostró en RMN <sup>1</sup>H una señal singulete a 1.91 ppm para los tres protones del

acetilo, así como un doblete a 6.41 ppm para un protón, muy desapantallado por estar sobre el carbono enlazado al nitrógeno y al acetato. En el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se observaron los dos grupos carbonilo del acetato y del carboxilato de metilo a 169.9 y 171.6 ppm. El espectro de masas también apoya la estructura propuesta, ya que un pico a  $m/z$  378 coincide con la fórmula molecular  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NSO}_6\text{Na}$ . El experimento NOESY nos permitió establecer la estereoquímica relativa que hemos asignado a este compuesto.

Finalmente, estudiamos el comportamiento del derivado *N*-tosilado de la *L*-Leucina. Éste presenta un sustituyente metilo en la posición  $\gamma$ , lo que puede favorecer la ciclación tras la primera funcionalización del grupo metilo, al igual que en el caso del derivado de *L*-Isoleucina. Además, este caso tiene la particularidad de que podría producirse la funcionalización de ambos grupos metilo, situados a la distancia adecuada para la transferencia intramolecular de hidrógeno. Aunque como puede observarse en la tabla 1.3, sólo se produce la funcionalización de uno de los grupos metilo, si bien, no existe diastereocontrol y se obtienen mezclas prácticamente equimoleculares en todos los casos.

El procedimiento general 3, realizando la adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  durante 3 horas, proporcionó la pirrolidina **16** como producto mayoritario (Tabla 1.3, exp. 1). Sin embargo, cuando se realizó con 0.5-0.6 eq de  $\text{I}_2$  y en presencia de triflato de zinc o ácido canforsulfónico, se obtuvo quimioselectivamente la pirrolidina **16** como único producto con un rendimiento excelente (Tabla 1.3, exp. 2 y 3). Por otro lado, la reacción también es totalmente quimioselectiva a favor de la lactama **17** bajo las condiciones del procedimiento general 4, con un único equivalente de  $\text{I}_2$  añadido lentamente en disolución durante 1 hora (Tabla 1.3, exp. 4).

Cabe destacar que, en las condiciones del procedimiento general 4, cuando se emplean 2 eq de  $\text{I}_2$  añadidos en disolución durante 6 horas, y a una concentración 0.2 M en DCE, se pudo aislar también el producto polifuncionalizado **18** (Tabla 1.3, exp. 5). Éste proviene de la poliyodación de ambos grupos metilo, seguido de la ciclación a la lactama y la  $\beta$ -eliminación de HI que da lugar al yoduro vinílico.

**Tabla 1.3.** Reacciones de funcionalización de la sulfonamida **15**.

Exp.	PG <sup>a</sup>	<b>16</b> : <b>17</b> : <b>18</b> <sup>b</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	3 <sup>e</sup>	8.3 : 1 : 0	<b>16</b> (1.0 : 1.4)	89
2	3 <sup>f</sup>	1 : 0 : 0	<b>16</b> (1.0 : 1.0)	88
3	3 <sup>g</sup>	1 : 0 : 0	<b>16</b> (1.1 : 1.0)	92
4	4 <sup>h</sup>	0 : 1 : 0	<b>17</b> (1.1 : 1.0)	72
5	4 <sup>i</sup>	0 : 2.9 : 1	<b>17</b> (1.5 : 1.0)	74

a) PG3: I<sub>2</sub> (5 eq), PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) 3 h. f) 3 h, I<sub>2</sub> (0.5 eq), Zn(OTf)<sub>2</sub> (0.6 eq). g) 2.5 h, I<sub>2</sub> (0.6 eq), CSA (1 eq). h) PhI(OAc)<sub>2</sub> (7 eq), I<sub>2</sub> (1 eq, 6 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), 25 °C (refrigeración con un ventilador). i) PhI(OAc)<sub>2</sub> (7 eq), I<sub>2</sub> (2 eq, 5 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.2 M), 25 °C (refrigeración con un ventilador).

La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice no permitió la separación total de los diastereómeros **16**, aunque pudo identificarse en el espectro de RMN <sup>1</sup>H de una mezcla enriquecida señales identificativas dd a 2.81 y 3.58 ppm, y otra dd a 4.34 ppm para los protones en α al nitrógeno del isómero **4R-16**; y a 2.97, 3.54 – 3.62 y 4.25 ppm para los protones de las mismas posiciones del isómero **4S-16**. Igualmente, en RMN <sup>13</sup>C aparecieron los átomos de carbono enlazados al nitrógeno a 54.9 y 60.4 ppm para el compuesto **4R-16**, y a 55.6 y 61.4 ppm para el **4S-16**. El espectro de masas de la mezcla proporcionó un pico a *m/z* 320, consistente con la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NSO<sub>4</sub>Na.

La estereoquímica relativa de las pirrolidinas **16** se estableció en base al experimento bidimensional NOESY. Como queda reflejado en la figura 1.4, el

diastereómero **4R-16** presentó correlación entre los protones del metilo en 4 y H-2, que determina la estereoquímica *anti*. Por otra parte, el diastereómero **4S-16** mostró en el espectro NOESY correlación entre el protón H-4 y uno de los protones H-3, que también correlaciona con H-2, indicando una configuración relativa *sin* para esta estructura.

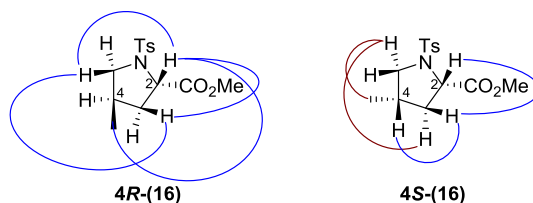


Figura 1.4. Experimento NOESY.

La lactama **4S-17** pudo aislarse pura como un aceite incoloro, cuyo espectro de RMN <sup>1</sup>H se caracteriza por presentar una única señal para un protón en α al nitrógeno, como un dd a 4.75 ppm, y una señal a 2.54 – 2.64 ppm para el protón vecinal al carbonilo de la amida. El espectro de RMN <sup>13</sup>C verificó los dos grupos carbonilo de amida y éster de la molécula con dos señales a 172.0 y 175.7 ppm. El espectro de masas proporcionó un pico para esta molécula a *m/z* 334, consistente con la fórmula molecular C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>5</sub>Na. La estereoquímica relativa *sin* de este compuesto se estableció en base a las correlaciones observadas en el espectro bidimensional NOESY que se muestran en la figura 1.5. El protón H-4 y uno de los protones H-3 presentaron correlación, y este último a su vez con el protón H-2. Por otro lado, el experimento NOESY también mostró una correlación entre los protones del metilo en C-4 y el otro de los protones H-3.

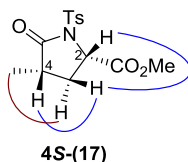


Figura 1.5. Experimento NOESY.

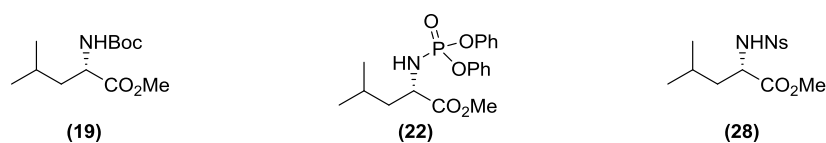
La lactama **4R-17** únicamente pudo caracterizarse a partir de la mezcla de isómeros 4R/4S. Al igual que para las otras lactamas descritas, se observó una señal dd para H-2 en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 4.85 ppm, y dos señales de grupos carbonilo a 171.6 y 175.3 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ .

Bajo determinadas condiciones de reacción ya mencionadas, se aisló en pequeñas cantidades el compuesto **18** como un aceite incoloro. De los espectros de RMN de este producto destaca el protón vinílico a un desplazamiento de 7.71 ppm, acoplado con los protones alílicos H-3 y H-3' y el carbono olefínico enlazado al yodo a 93.6 ppm. También son relevantes las señales que aparecen a 140.3 ppm correspondiente al C-4 y los grupos carbonilo de amida y de éster que salen a 161.1 y 170.7 ppm respectivamente. Además del desplazamiento hacia campo alto del protón olefínico por la presencia de yodo, ésta fue ratificada por el espectro de masas con un pico a  $m/z$  457, que se corresponde con la fórmula molecular  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{NSO}_5\text{INa}$ .

#### 1.4 Estudio del efecto de los grupos activantes sobre el nitrógeno.

En el trabajo ya citado de Fan, en el que se realiza la aminación de grupos metileno no activados empleando *N*-radicales, se resalta la importancia del uso de radicales sulfonamidilo, y en concreto utiliza toluensulfonamidas como precursores de dichos radicales. Inicialmente, para valorar la posible aplicación de los radicales toluensulfonamidilo en la funcionalización de grupos metilo y comparar los resultados obtenidos con los de Fan, se partió de toluensulfonamidas. Pero nos pareció razonable estudiar en qué medida el grupo toluensulfonilo resulta determinante en la activación del nitrógeno, para obtener *N*-radicales capaces de abstraer átomos de hidrógeno de grupos metilo no activados.

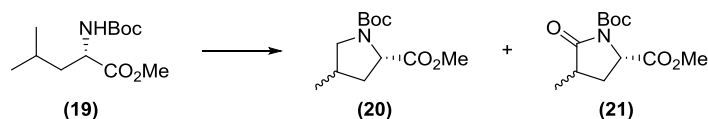
Por este motivo, se sintetizaron los derivados de *L*-Leucina que se muestran en la figura 1.6, siguiendo los procedimientos descritos en la bibliografía. En ellos, el grupo amino se ha activado con diferentes grupos electrón-atradores, como *tert*-butilcarbamato **19** (76%), difenilfosforamida **22** (68%) y nosilamida **28** (75%), para poder comparar así los resultados de la aminación con los descritos de la correspondiente tosilamida.



**Figura 1.6.** Precursores derivados de *L*-Leucina.

Como puede verse en los resultados expuestos en la tabla 1.4, el grupo carbamato es mucho menos eficiente como grupo activante para estas reacciones, y sólo se consigue aislar con muy bajo rendimiento la lactama **21**, tras una transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (Tabla 1.4, exp. 2).

**Tabla 1.4.** Reacciones de funcionalización del carbamato **19**.



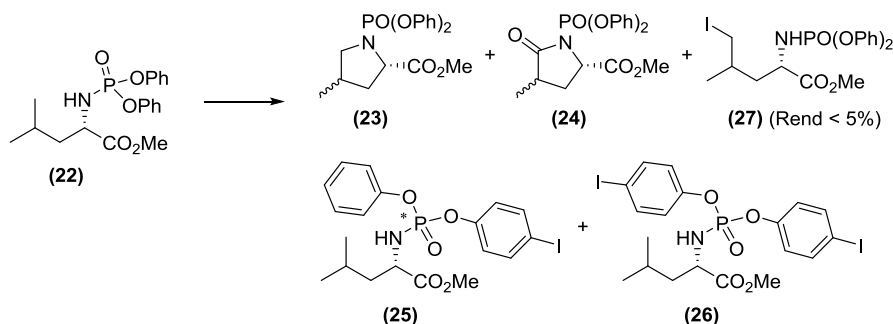
Exp.	PG <sup>a</sup>	20 : 21 <sup>b</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	3 <sup>e</sup>	-	-	-
2	4 <sup>f</sup>	0 : 1	<b>21</b> (1 : 9)	13 <sup>g</sup>

a) PG3: I<sub>2</sub> (5 eq), PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) 3 h. f) PhI(OAc)<sub>2</sub> (7 eq), I<sub>2</sub> (1.2 eq, 6 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w). g) Una gran cantidad de producto sin Boc se observó en RMN <sup>1</sup>H después de la purificación.

Por otra parte, la difenilfosforamida **22** sí mostró una considerable reactividad para la abstracción de átomos de hidrógeno por parte del *N*-radical, y se consiguió aislar tanto la pirrolidina **23** como la pirrolidinona **24**. Sin embargo, como se manifiesta en la tabla 1.5, los rendimientos son bajos porque compiten otras reacciones como la yodación de los anillos aromáticos de la fosforamida y las reacciones de desproporción que hacen que el oxidante [PhI(OAc)<sub>2</sub>] se consuma sin transformar el producto de partida. De hecho, es destacable que cuando el sustrato **22** se sometió a las condiciones generales PG3, sin aditivo alguno, la única reacción

observada fue la de yodación electrofílica de los residuos fenólicos del grupo fosforamida (Tabla 1.5, exp. 1). Sin embargo, pudimos demostrar que las reacciones de abstracción intramolecular de hidrógeno podían ser favorecidas frente a esta yodación electrofílica aromática, bien acidulando el medio con CSA y usando cantidades catalíticas de yodo (exp. 2), o bien neutralizando el medio adicionando  $\text{NaHCO}_3$  (exp. 3).

**Tabla 1.5.** Reacciones de funcionalización de la difenilfosforamida **22**.



Exp.	PG <sup>a</sup>	23 : 24 : 25 : 26 <sup>b</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	3 <sup>e</sup>	0 : 0 : 1.9 : 1	<b>25</b> ( <i>dr</i> = 1 : 1)	62
2	3 <sup>f</sup>	1 : 0 : 0 : 0	<b>23</b> (1.0 : 2.0)	21 <sup>g</sup>
3	4 <sup>h</sup>	1 : 4.9 : 0 : 0	<b>24</b> (1.0 : 1.4)	29 <sup>i</sup>
4	4 <sup>j</sup>	1 : 3.3 : 0 : 0	<b>24</b> (1.0 : 1.3)	47

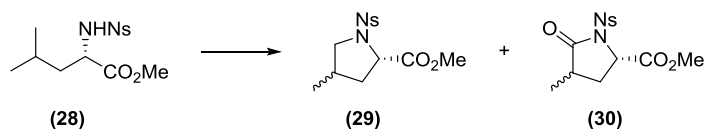
a) PG3:  $\text{I}_2$  (5 eq),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , adición lenta de  $\text{I}_2$  disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) 4 h. f) 4 h.  $\text{I}_2$  (0.6 eq), CSA (1 eq). g) Se recuperó el 45% de producto de partida **22**. h)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (7 eq),  $\text{I}_2$  (1.2 eq, 9 h)  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w). i) Se recuperó el 50% de producto de partida **22**. j)  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w), [ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (7 eq),  $\text{I}_2$  (1.2 eq)]-añadidos igualmente durante 3 días consecutivos para que la conversión de **22** fuera completa. Reacción realizada con 300 mg de **22**.

En general, esta difenilfosforamida requirió mayores tiempos de reacción y mayores cantidades de reactivos para obtener buenas conversiones (exp. 4), y la quimioselectividad observada fue menor que con las toluensulfonamidas. Los

productos aislados mostraron datos espectroscópicos acordes a las estructuras propuestas. Cabe destacar el interés teórico de la formación del compuesto **27** en varios experimentos, propuesto como intermedio común tanto para la síntesis de la pirrolidina **23** como de la 2-pirrolidinona **24**, aunque su rendimiento nunca superó el 5% después de cromatografía.

Por último, la *p*-nitrofenilsulfonamida **28** fue sometida a las condiciones de reacción de los procedimientos generales 3 y 4, y como se refleja en la tabla 1.6, la quimioselectividad fue excelente en ambos casos y los rendimientos de los productos obtenidos fueron de buenos a excelentes, aunque no hubo diastereocontrol. Estos resultados están en concordancia con los obtenidos con el grupo tosilo, y ponen de manifiesto la idoneidad de los derivados sulfonamida para llevar a cabo estas reacciones de aminación de grupos metilo no activados.

**Tabla 1.6.** Reacciones de funcionalización de la sulfonamida **28**.



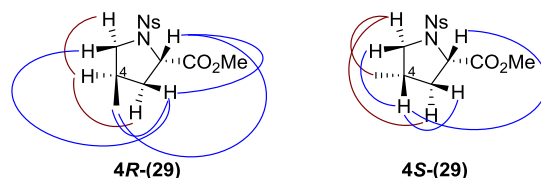
Exp.	PG <sup>a</sup>	29 : 30 <sup>b</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	3 <sup>e</sup>	1 : 0	<b>29</b> (1 : 1.3)	82
2	4 <sup>f</sup>	0 : 1	<b>30</b> (1 : 1.1)	60

a) PG3: I<sub>2</sub> (5 eq), PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) 2.5 h, I<sub>2</sub> (0.6 eq), CSA (1 eq). f) PhI(OAc)<sub>2</sub> (7 eq), I<sub>2</sub> (0.6 eq, 3 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w).

En relación a la determinación estructural, la mezcla de diastereómeros **29** no pudo separarse por métodos cromatográficos, pero pudo identificarse en el espectro de RMN <sup>1</sup>H de la mezcla señales a 2.96, 3.57 y 4.49 ppm, todas como dd, correspondientes a los protones en α al nitrógeno del isómero **4R-29**, y por otra parte un dd a 2.94 ppm, un multiplete a 3.68 – 3.75 y otro dd a 4.43 ppm para los

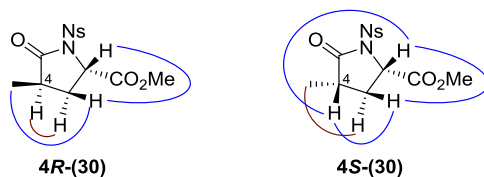


mismos protones del isómero **4S-29**. La estereoquímica relativa de ambos diastereómeros se estableció en base a las correlaciones observadas en el experimento bidimensional NOESY, que se muestran en la figura 1.7. Principalmente, destaca la correlación entre los protones del grupo metilo en 4 y H-2, que define la estereoquímica *4R*, y la correlación de H-4 con H-2 en el caso del diastereómero *4S*.



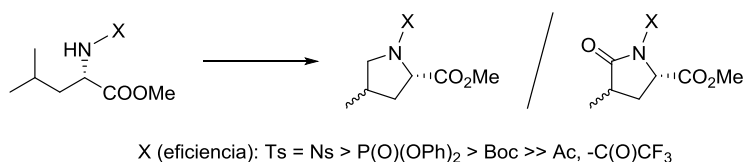
**Figura 1.7.** Experimento NOESY.

A diferencia de las pirrolidinas, las lactamas sí se pudieron separar por métodos cromatográficos y mostraron características diferentes. Así, el diastereómero *anti* de la lactama **30** se presentó como un aceite incoloro, caracterizado por la presencia de una única señal de protón en  $\alpha$  a nitrógeno a 4.91 ppm como un doblete en el espectro de RMN <sup>1</sup>H, y dos señales para carbonilo de éster o amida a 171.3 y 175.3 ppm en el espectro de RMN <sup>13</sup>C. Para el diastereómero cristalino *sin*, las señales equivalentes aparecen a 4.84 ppm como un dd, en el caso del protón, y a 171.9 y 175.8 ppm para los grupos carbonilo de amida y éster. Al igual que para el resto de modelos comentados, la estereoquímica relativa quedó determinada por las correlaciones observadas en el espectro bidimensional NOESY que aparecen en la figura 1.8. En uno de los casos, la correlación de H-2 con H-4 define la estereoquímica del nuevo centro estereogénico como *4S*, mientras que el otro isómero presenta correlación de los protones del metilo en 4 con uno de los protones H-3, que a su vez correlaciona con H-2.



**Figura 1.8.** Experimento NOESY.

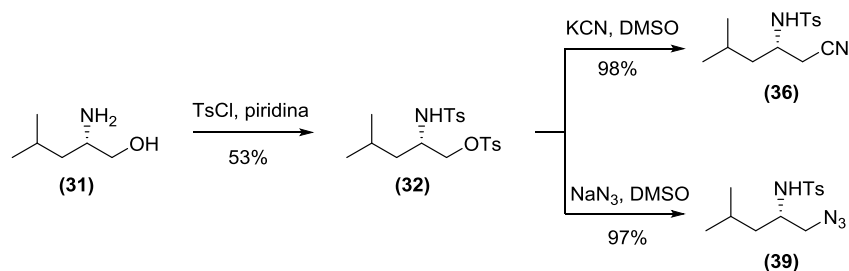
Hay que mencionar que los derivados *N*-acetilo y *N*-trifluoroacetilo de la *L*-Leucina fueron ensayados como posibles grupos activantes que permitieran realizar nuestras reacciones de funcionalización de grupos metilo vía radicalaria.<sup>118</sup> Sin embargo, éstos resultaron ser absolutamente ineficientes. Así, nuestra experiencia nos lleva a proponer la siguiente escala de eficiencia respecto a los distintos grupos activantes (Esquema 1.8).



**Esquema 1.8.** Escala de eficiencia de los distintos grupos activantes.

### 1.5 Aminación de grupos metilo en presencia de otros grupos funcionales.

En los ejemplos mostrados hasta el momento, las reacciones de funcionalización de grupos metilo no activados han tolerado la presencia de distintos grupos activantes sobre el nitrógeno, y de ésteres de metilo. No obstante, se pretende constatar si la presencia de otros grupos funcionales puede alterar el resultado de estas reacciones, y si éstos no se ven modificados por las condiciones de reacción empleadas.



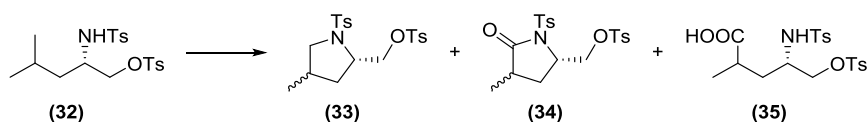
**Esquema 1.9**

<sup>118</sup> Estos ensayos fueron completamente ineficientes y no se han descrito en la parte experimental.

A partir de *L*-Leucinol, se preparó el tosilato **32** por el procedimiento descrito en la bibliografía,<sup>119</sup> y por sustitución nucleofílica de este tosilato se sintetizaron el nitrilo **36** y la azida **39** con buenos rendimientos (Esquema 1.9).

Cuando se sometió el tosilato **32** a las condiciones del procedimiento general 3, proporcionó quimioselectivamente la pirrolidina **33** aunque con baja diastereoselectividad, observándose además una pequeña proporción del producto de múltiple transferencia de átomos de hidrógeno en el crudo de la reacción (Tabla 1.7, exp. 1). Por otro lado, la adición lenta de I<sub>2</sub> en disolución, en presencia de PhI(OAc)<sub>2</sub> y NaHCO<sub>3</sub>, como se indica en el procedimiento general 4, condujo a la mezcla de isómeros de la lactama **34** como únicos productos, con una estereoselectividad moderada (Tabla 1.7, exp. 2). Se comprueba que en este modelo es posible obtener los productos de aminación quimioselectivamente haciendo uso de un procedimiento u otro.

**Tabla 1.7.** Reacciones de funcionalización de la sulfonamida **32**.



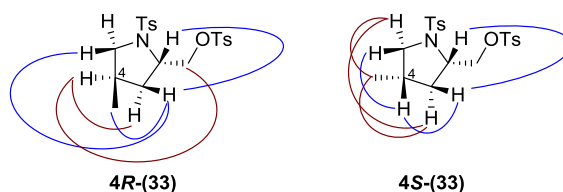
Exp.	PG <sup>a</sup>	33 : 34 : 35 <sup>b</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	3 <sup>e</sup>	15 : 1 : 0	<b>33</b> (1.5 : 1)	77
2	4 <sup>f</sup>	0 : 1 : 0	<b>34</b> (3.7 : 1)	88
3	5 <sup>g</sup>	3.6 : 10.2 : 1	nd	90

a) PG3: I<sub>2</sub> (5 eq), PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]; PG5: adición simultánea de PhI(OAc)<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> y aditivo, DCE, [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) 1.5 h. f) PhI(OAc)<sub>2</sub> (7 eq), I<sub>2</sub> (1.2 eq, 6 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.02 M). g) PhI(OAc)<sub>2</sub> (3.2 eq), I<sub>2</sub> (1.1 eq), DCE (0.02 M).

<sup>119</sup> M. Cernerud, H. Adolfsson, C. Moberg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 2655–2662.

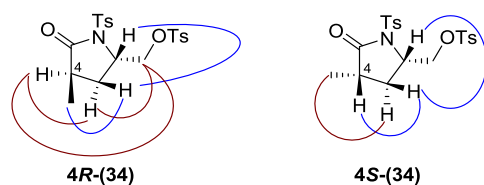
El producto **35**, que proviene de la hidrólisis de un intermedio triyodado previo a la formación de la lactama **34**, se observó testimonialmente en el crudo de la reacción cuando ésta se llevó a cabo añadiendo de una sola vez  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$ , en las condiciones descritas en el exp. 3 de la tabla 1.7. La formación de este ácido carboxílico **35** ayudó a elucidar la ruta mecanística durante la síntesis de la lactama **34**.

Los isómeros *4R* y *4S* del compuesto **33** no pudieron separarse por métodos cromatográficos, pero en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  pudo identificarse las señales características de cada uno. Por un lado, los protones en  $\alpha$  al nitrógeno del diastereómero *anti* aparecen a 2.49 (dd), 3.49 (dd) y 3.75 – 3.78 (m) ppm, mientras que los protones equivalentes del diastereómero *sin* presentan señales a 2.83 (dd), 3.47 – 3.49 (m) y 3.70 – 3.76 (m) ppm. La esteoquímica relativa de ambos isómeros se determinó gracias al experimento bidimensional NOESY. En el caso del compuesto **4R-33**, la correlación del protón H-4 con los protones del  $\text{CH}_2\text{-OTs}$  fue clave para establecer la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico (Figura 1.9).



**Figura 1.9.** Experimento NOESY.

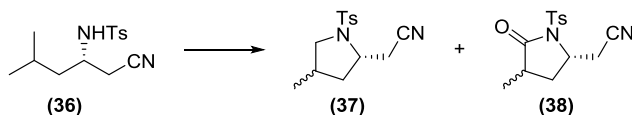
Con relación a los productos obtenidos de la transferencia múltiple de átomos de hidrógeno se observó un ligero exceso diastereomérico a favor de la lactama **4S-34**, cuya esteoquímica se estableció principalmente por la correlación de los protones del metilo en 4 con uno de los protones H-3, concretamente el que no correlaciona con H-2, en su espectro NOESY (Figura 1.10). En este caso, ambas lactamas pudieron separarse por métodos cromatográficos, quedando perfectamente confirmadas sus estructuras por métodos espectroscópicos.



**Figura 1.10.** Experimento NOESY.

Análogamente al grupo tosilato, la presencia de un grupo ciano no afecta a la reactividad. Como puede observarse por los resultados mostrados en la tabla 1.8, una adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , en presencia de 0.6 eq de  $\text{I}_2$  y un eq de ácido canforsulfónico, dio lugar quimioselectivamente a las pirrolidinas **37** con buen rendimiento, aunque sin ningún diastereocontrol (exp. 1). Por otra parte, el procedimiento general 4 condujo a las pirrolidinonas **38**, de igual forma, con total quimioselectividad y una moderada estereoselectividad (exp. 2).

**Tabla 1.8.** Reacciones de funcionalización de la sulfonamida **36**.

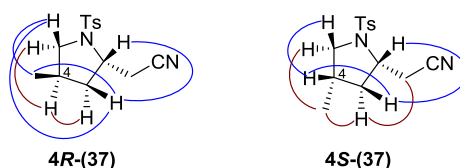


Exp.	PG <sup>a</sup>	37 : 38 <sup>b</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	3 <sup>e</sup>	1 : 0	<b>37</b> (1.3 : 1)	86
2	4 <sup>f</sup>	0 : 1	<b>38</b> (2.5 : 1)	72

a) PG3:  $\text{I}_2$  (5 eq),  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , adición lenta de  $\text{I}_2$  disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) 2.5 h,  $\text{I}_2$  (0.6 eq), CSA (1 eq). f)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (7 eq),  $\text{I}_2$  (0.6 eq, 4 h),  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w).

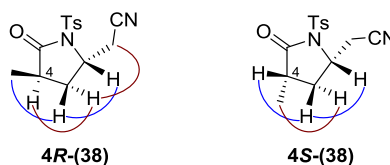
El espectro bidimensional NOESY para uno de los diastereómeros **37** mostró una correlación entre los protones del metilo en 4 y uno de los protones H-3, el que a su vez presentó correlación con H-2 (Figura 1.11). Estas observaciones permitieron determinar la configuración absoluta del nuevo centro estereogénico como 4*R*, en el caso del isómero estudiado. En cambio, el otro diastereómero presentó una

correlación del metilo con el otro protón H-3, el que correlaciona también con los protones en  $\alpha$  al grupo ciano.



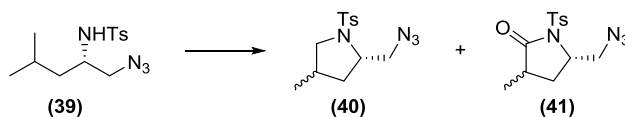
**Figura 1.11.** Experimento NOESY.

En el caso de las lactamas **38**, los experimentos NOESY permitieron, observando las mismas correlaciones que en las pirrolidinas anteriormente, determinar la estereoquímica del nuevo centro estereogénico C-4 para ambos diastereómeros (Figura 1.12).



**Figura 1.12.** Experimento NOESY.

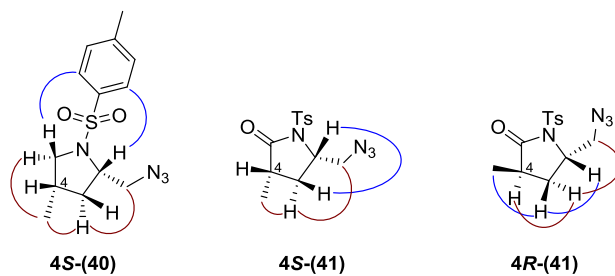
Finalmente la azida **39**, bajo las condiciones de transferencia simple de átomo de hidrógeno, condujo a una mezcla de las pirrolidinas **40** y las pirrolidinonas **41**, con una moderada quimioselectividad (Tabla 1.9, exp. 1). Cuando se sometió a las condiciones del procedimiento general 4, la quimioselectividad fue total para obtener los productos de transferencia múltiple de átomos de hidrógeno, con una proporción algo mayor del diastereómero *sin* y con un buen rendimiento global (Tabla 1.9, exp. 2).

**Tabla 1.9.** Reacciones de funcionalización de la sulfonamida **39**.

Exp.	PG <sup>a</sup>	40 : 41 <sup>b</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>
1	3 <sup>e</sup>	2.4 : 1	<b>40</b> (1.7 : 1)	67
2	4 <sup>f</sup>	0 : 1	<b>41</b> (2.2 : 1)	68

a) PG3: I<sub>2</sub> (5 eq), PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), DCE (0.1 M), [W]; PG4: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) 3 h. f) PhI(OAc)<sub>2</sub> (7 eq), I<sub>2</sub> (1.5 eq, 3 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w).

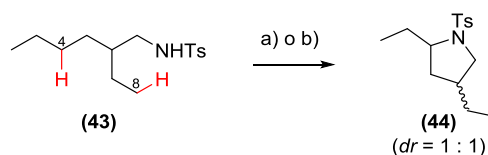
El espectro NOESY de una de las pirrolidinas mostró correlación del grupo metilo con uno de los protones H-3, que a su vez correlaciona con los protones en  $\alpha$  al grupo azido (Figura 1.13), lo que permitió establecer una estereoquímica relativa *sin* para esta molécula. En la figura 1.13 también se muestran las principales correlaciones observadas en el NOESY de las dos lactamas **41**. Por un lado, el isómero *4R* presentó correlación entre el grupo metilo y uno de los protones H-3, el que a su vez presenta un pico de cruce con H-2. Sin embargo, en el espectro del isómero *4S*, el mismo grupo metilo mostró correlación con el otro protón H-2, que en este caso presenta acoplamiento espacial con los protones en  $\alpha$  al grupo azido.

**Figura 1.13.** Experimento NOESY.

Todos los productos obtenidos en esta sección presentaron datos espectroscópicos de acuerdo a las estructuras propuestas.

### 1.6 Competencia entre la aminación de grupos metilo y grupos metileno.

Aunque el objetivo de este capítulo es la funcionalización de grupos metilo no activados, en moléculas conformacionalmente no restringidas, empleando una reacción de transferencia intramolecular de hidrógeno a radicales sulfonamidilo, se preparó también el sustrato **43**, que presenta un grupo metileno no activado a la distancia apropiada para la transferencia de un átomo de hidrógeno al *N*-radical. El propósito de realizar las reacciones ya descritas con este sustrato fue comparar la reactividad de los enlaces C–H no activados de grupos CH<sub>2</sub> y CH<sub>3</sub>, ya que en este caso cabe esperar la competición de ambos, que se encuentran a la distancia apropiada para una TIH-1,5.



**Esquema 1.10.** a) PG3: PhI(OAc)<sub>2</sub> (3 eq en porciones, 3 h), I<sub>2</sub> (5 eq), DCE (0.1 M), 85%. b) PG4: PhI(OAc)<sub>2</sub> (6 eq), I<sub>2</sub> (0.6 eq, 4 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.03 M), 87%.

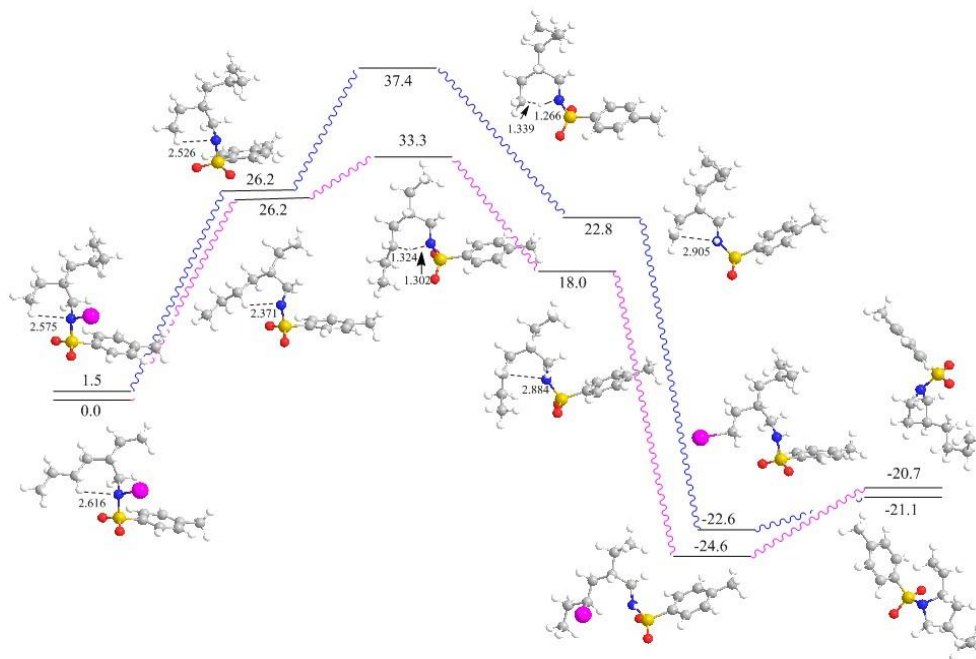
Bajo las condiciones de cualquiera de los dos procedimientos generales descritas en el esquema 1.10, sólo se obtuvo una mezcla equimolecular de las pirrolidinas diastereoméricas **44**, con buenos rendimientos independientemente del procedimiento. La reacción es altamente regioselectiva, en ningún caso se observó ni tan siquiera trazas del producto de aminación del grupo metilo no activado, y tampoco se constató la presencia de productos con un mayor grado de oxidación del grupo metileno.

A la vista de estos resultados, se deriva que la reactividad de los grupos metilo no activados es menor que la de los grupos metileno, lo que puede explicarse en base a la mayor energía de disociación del enlace C–H de los metilo en comparación con



los de metileno ( $\Delta H_{C_4-H} = 93.9$  kcal/mol;  $\Delta H_{C_8-H} = 97.5$  kcal/mol). Además, queda de manifiesto, ante la ausencia de productos de mayor oxidación del  $CH_2$ , que la funcionalización de los grupos  $CH_3$  presenta ciertas particularidades con respecto a otros enlaces  $C(sp^3)-H$  no activados más reactivos.

La regioselectividad de la reacción queda determinada por el paso de abstracción intramolecular de hidrógeno, en función de las energías de disociación del enlace  $C-H$  para los grupos  $CH_2$  y  $CH_3$  obtenidas mediante cálculos DFT (Figura 1.14).



**Figura 1.14.** Representación esquemática de la Superficie de Energía Libre de Gibbs (a 298.15 K; kcal/mol), que muestra las estructuras de los equilibrios implicados en la funcionalización de **43**. Los efectos del disolvente se han tenido en cuenta como se describe en las técnicas generales.

En la figura anterior es notable la mayor estabilidad (4.8 kcal/mol) del radical metileno sobre el radical metilo, lo que concuerda perfectamente con la regioselectividad a favor del grupo metileno observada en esta reacción de funcionalización. La ausencia de productos de sobreoxidación vendría explicada

por la implicación de un proceso muy rápido de ciclación basado en una etapa de desyodación oxidativa, justo después de la formación del intermedio monoyodado del grupo metileno, tal y como se explicará en el apartado 1.8.4 (Esquema 1.22).

### 1.7 Consideraciones finales.

Del estudio que aquí se presenta se puede concluir que, aunque es necesario estudiar cada caso particular y realizar pequeñas modificaciones en las condiciones de reacción para conseguir una buena quimioselectividad, existe una serie de patrones generales para la optimización, que hemos comprobado experimentalmente y que se encuentran recogidos como resumen en la tabla 1.10.

**Tabla 1.10.** Resumen de los efectos de distintos factores sobre la quimioselectividad de las funcionalizaciones.

Factor	pirrolidina [SHAT]	2-pirrolidinona [MHAT]
Conformación	Más restringida: - Más sustituyentes - Esqueletos cíclicos	Menos restringida: - Menos sustituyentes
Sustitución del C	CH <sub>2</sub> >> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> >> CH <sub>2</sub>
Temperatura	> 50 °C (65-70 °C)	< 30 °C (22-28 °C)
pH	Condiciones ácidas: - Disoluciones saturadas de I <sub>2</sub> - Adición de CSA o Zn(OTf) <sub>2</sub>	Condiciones básicas: - Suspensión de NaHCO <sub>3</sub> con agitación vigorosa
PhI(OAc) <sub>2</sub>	Bajas concentraciones: adición en porciones	Altas concentraciones: > 5 eq
I <sub>2</sub>	Altas concentraciones: > 5 eq, disolución saturada	Bajas concentraciones: adición lenta de disoluciones 0.15 M
Concentración	Mayor concentración: > 0.1 M	Menor concentración: < 0.03 M

## 1.8 Estudio del mecanismo.

El estudio del mecanismo de la reacción resulta imprescindible para racionalizar qué factores controlan la quimioselectividad, y poder predecir las mejores condiciones en cada caso para obtener pirrolidinas o 2-pirrolidinonas. Además, también es de interés poder detectar todos los intermedios implicados en la reacción, así como esclarecer cómo se producen las ciclaciones intramoleculares, una vez mono- o poliyodado el grupo metilo.

### 1.8.1 Monitorización por RMN $^1\text{H}$ de las reacciones de funcionalización.

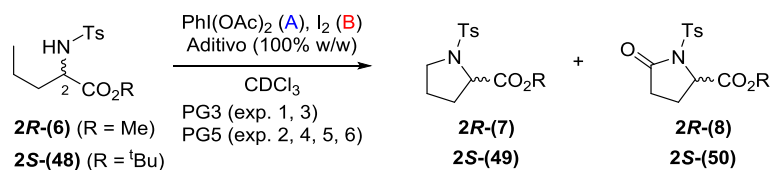
Para analizar la evolución de las reacciones de funcionalización de grupos metilo, bajo condiciones SHAT o MHAT, y detectar posibles intermedios de reacción, se monitorizaron por RMN  $^1\text{H}$  las reacciones con **6** y con el éster de *tert*-butilo análogo **48**. Se decidió utilizar el éster **6**, cuyo comportamiento ya se conocía, y se sintetizó el éster **48** con la idea de ver cuál de ellos permitía un mejor seguimiento por RMN  $^1\text{H}$ . Así pues, los resultados obtenidos con ambos eran comparables, incluso utilizando  $\text{CDCl}_3$  (Tabla 1.11, exp. 1 y 3). En la tabla 1.11 quedan recogidos algunos de los experimentos realizados.<sup>120</sup>

Al monitorizar las reacciones de los compuestos **6** y **48** por RMN  $^1\text{H}$ , bajo las condiciones del procedimiento general 3 (Tabla 1.11, exp. 1 y 3), se observó cómo los productos **7** y **49** aparecían progresivamente mientras desaparecían **6** y **48**, sin que se detectara ningún otro producto ni intermedio de reacción, aparte de  $\text{PhI}$ ,  $\text{AcOH}$  y otras señales singuletes características, que aparecen en todos los experimentos monitorizados realizados en  $\text{CDCl}_3$  bajo irradiación con lámparas de tungsteno.

---

<sup>120</sup> PG3: Adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  en porciones cada 15 minutos, en presencia de  $\text{I}_2$  y en DCE (0.1 M). PG5: Adición simultánea de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$  desde el inicio, y en algunos casos un aditivo.

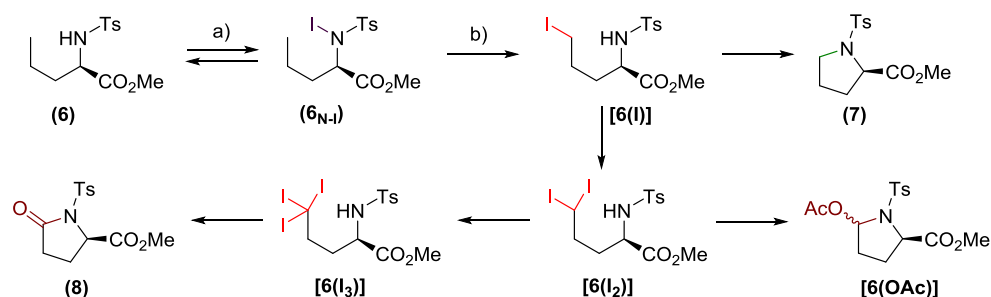
**Tabla 1.11.** Experimentos monitorizados por RMN <sup>1</sup>H con **6** y **48**.



Exp.	Prod.	A, B (eq)	Aditivo	[C] (M)	hν <sup>a</sup>	t (h)	Conv. <sup>b</sup> 7/49	Conv. <sup>b</sup> 8/50
1	<b>6</b>	3.25, 5	-	0.1	[W]	3.5	85	-
2	<b>6</b>	6, 1.4	NaHCO <sub>3</sub>	0.03	[W]	6	28.3	46.5
3	<b>48</b>	4, 5	-	0.1	[W]	4.5	91	-
4	<b>48</b>	6, 1.4	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.03	[W+f]	6	4	88
5	<b>48</b>	2, 2	-	0.03	oscuras	0.33 <sup>c</sup>	-	-
6	<b>48</b>	2, 2	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0.03	oscuras	3.6 <sup>d</sup>	-	-

a) [W]: lámparas de tungsteno (80 W), [W+f]: lámparas de tungsteno con filtro ( $\lambda < 445$  nm). b) Conversiones (%) calculadas por integración en RMN <sup>1</sup>H. c) Se detectó **48**<sub>N-I</sub> por RMN <sup>1</sup>H (**48**/**48**<sub>N-I</sub> 1:1.52) después de 20 min. d) Se detectó **48**<sub>N-I</sub> por RMN <sup>1</sup>H (**48**/**48**<sub>N-I</sub> 1:0.31) después de 3.6 h.

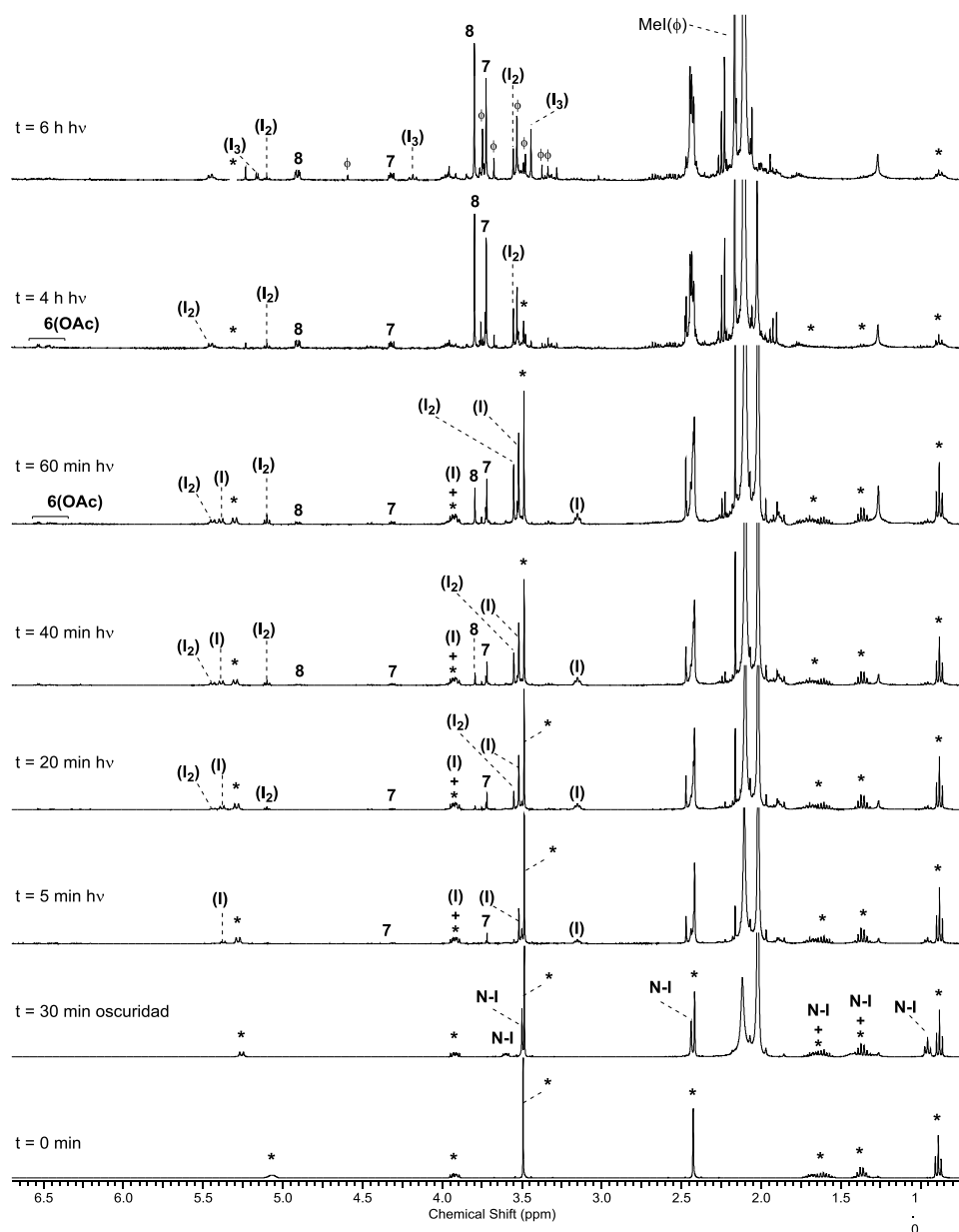
Mucho más esclarecedora fue la reacción del compuesto **6** bajo las condiciones del procedimiento general 5 (exp. 2, figura 1.15), en la que se pudieron distinguir todos los compuestos indicados en el esquema 1.11. Éstos fueron apareciendo con el tiempo, y consecuentemente nos permitieron proponer una probable ruta mecanística que los relaciona.



**Esquema 1.11.** a)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (6 eq),  $\text{I}_2$  (1.4 eq),  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w),  $\text{CDCl}_3$  (0.03 M), 25 °C, 30 min, oscuridad. b)  $h\nu$  (2 lámparas de tungsteno), 27 °C con ventilador.

Como puede observarse en la monitorización realizada por RMN  $^1\text{H}$  de la reacción de **6**, mostrada en la figura 1.15, en tiempos muy cortos de irradiación (5 min) ya se ha consumido completamente el intermedio **6<sub>N-I</sub>** y aparecen la pirrolidina **7** y el intermedio **6(I)**. Cabe destacar que la concentración de la pirrolidina **7** se incrementa a lo largo del tiempo, y que el intermedio **6(I)** permanece sólo mientras hay  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  presente en el medio de reacción (aproximadamente 4 h). A tiempos de reacción más largos comienzan a aparecer el intermedio diyodado **6(I<sub>2</sub>)** (20 min, se reduce en el último período de reacción), los productos **8** (40 min) y **6(OAc)** (60 min), y el intermedio triyodado **6(I<sub>3</sub>)** (> 5 h, observado sólo cuando todo el  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  se había consumido).

En este sentido, las pirrolidinas deben formarse por un proceso de transferencia simple de átomo de hidrógeno (SHAT), promovido por radicales centrados en nitrógeno, y yodación del C-radical resultante, seguido de una etapa de ciclación. Por otra parte, la formación de **6(OAc)** y **8** viene precedida por un proceso de transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT), también promovido por N-radicales, y finaliza con una etapa de ciclación.



**Figura 1.15.** Monitorización por RMN  $^1\text{H}$  de la reacción de **6** bajo las condiciones del procedimiento general 5.  $\phi$ : señales de subproductos derivados de la fotólisis del sistema  $[\text{PhI}(\text{OAc})_2 / \text{I}_2]$  en  $\text{CDCl}_3$ .

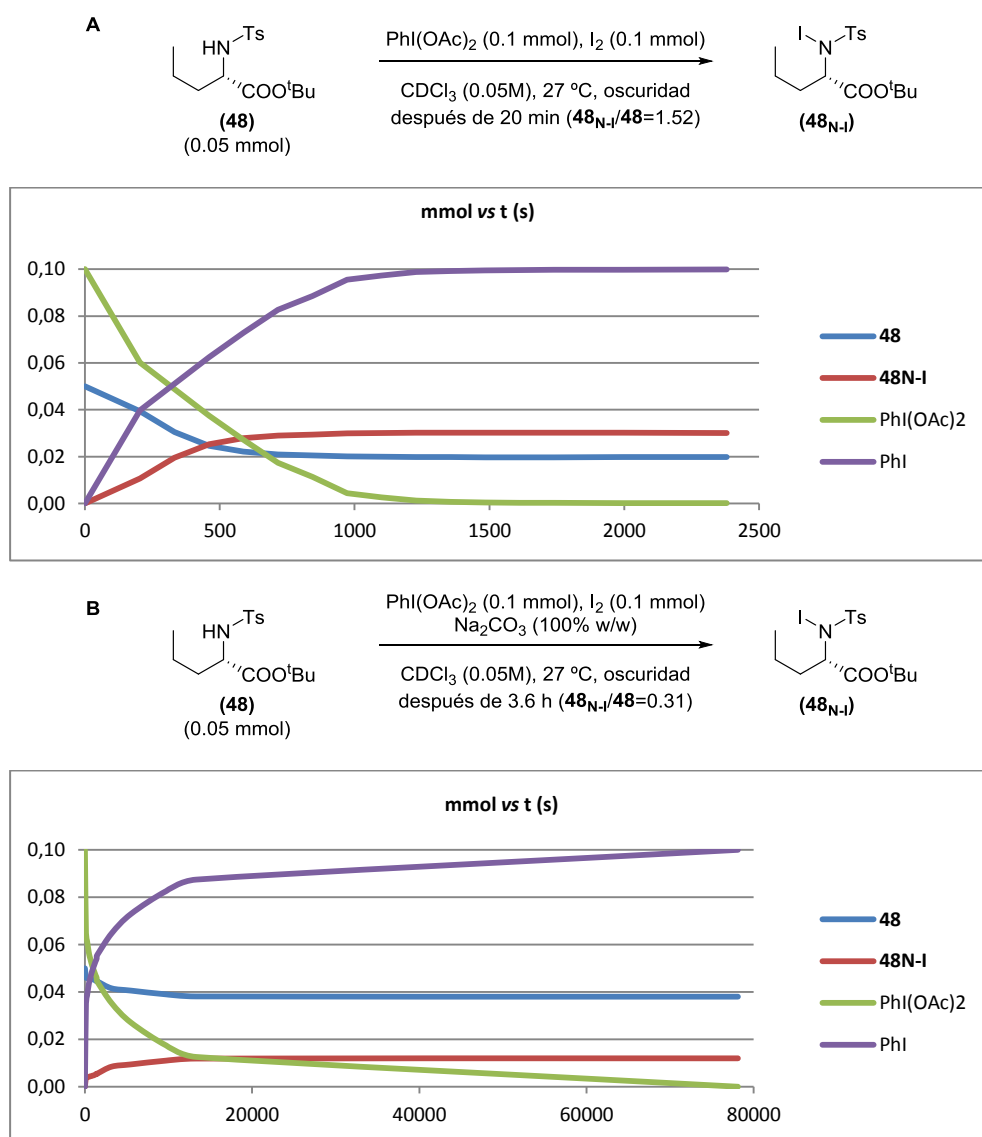
Este último proceso de transferencia múltiple de átomos de hidrógeno ya fue propuesto (pero no demostrado) por Togo,<sup>121</sup> aunque con nuestros experimentos hemos constatado que no es necesaria la adición de agua para la etapa final de ciclación, tal y como él indica. La formación de la pirrolidinona se favoreció de manera notable cuando se cambió la base a Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se añadió un filtro a la irradiación con lámparas de tungsteno (Tabla 1.11, exp. 4).

También fue muy relevante la detección del intermedio **6<sub>N-I</sub>**, estable en la oscuridad y que se encuentra en equilibrio con el sustrato de partida **6**. Otro hecho destacado es que la relación **6<sub>N-I</sub>/6** depende de la concentración de **6**, de la concentración de hipoyodito de acetilo (AcOI), de la adición de bases como NaHCO<sub>3</sub> o Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, y de la voluminosidad de los grupos vecinos al átomo de nitrógeno, comprobado al comparar este equilibrio en diferentes modelos.

Los experimentos realizados con **48** en la oscuridad (Tabla 1.11, exp. 5 y 6) se diseñaron para valorar la influencia del Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en la formación del intermedio **48<sub>N-I</sub>**, observándose que el equilibrio entre ambas especies se alcanza mucho más rápidamente en ausencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (~1000 s frente a ~ 12000 s con Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), con una relación mayor **48<sub>N-I</sub>/48** (1.52 frente a 0.31), y una consumición más rápida de PhI(OAc)<sub>2</sub> (1200 s frente a 75000 s) (Esquema 1.12, comparar A y B).

---

<sup>121</sup> a) M. Katohgi, H. Togo, K. Yamaguchi, M. Yokoyama, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14885–14900. b) Para una versión reciente usando radicales fosfonamidilo, ver: Y. R. Kim, S. Cho, P. H. Lee, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3098–3101.



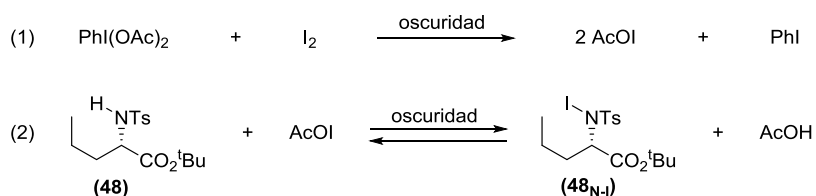
Esquema 1.12

### 1.8.2 Formación y evolución de las N-yodosulfonamidas.

Aparentemente, los datos obtenidos hasta ahora parecen indicar que el reactivo de yodo hipervalente  $\text{PhI(OAc)}_2$  desempeña sólo el papel de generar hipoyodito de



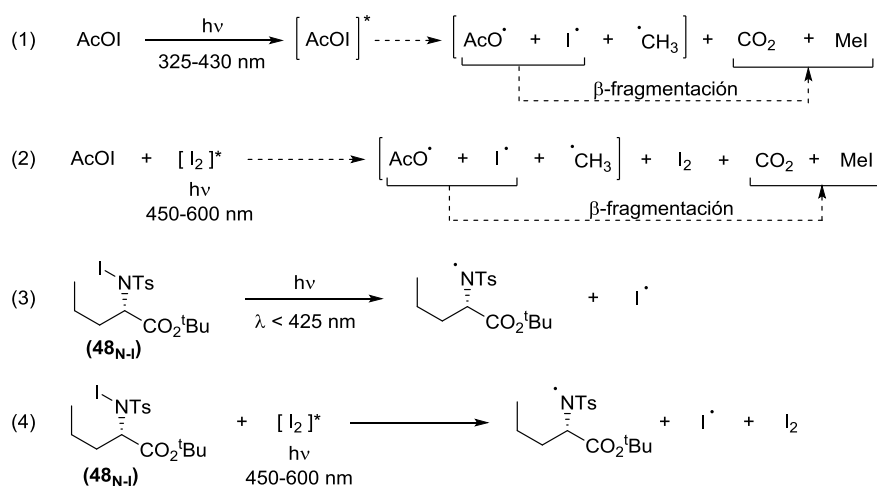
acetilo, como agente oxidante activo, tal y como se indica en el esquema 1.13 (ecuación 1). Esencialmente, esta reacción (1) no es tan simple, y en general, lo que origina es un “sistema dinámico redox de yodo” con pseudoequilibrios entre las especies de yodo [ $I_2 \rightleftharpoons AcOI \rightleftharpoons I(OAc)_3 \rightleftharpoons I_2O \rightleftharpoons$  otras especies yodadas], el cual será más ampliamente discutido en las secciones 2.5 y 2.6. Sin embargo, a efectos de la transformación química que aquí analizamos, el AcOI jugaría el papel fundamental desde el punto de vista mecanístico. Esta generación del AcOI es, en muchos casos, la etapa determinante de la velocidad de la reacción cuando ésta se irradia antes de que se consuma todo el  $PhI(OAc)_2$ .



**Esquema 1.13**

El hipoyodito de acetilo reacciona con la sulfonamida en la oscuridad, para formar un nuevo enlace N–I, y también ácido acético (Esquema 1.13, ecuación 2).

Las *N*-yodosulfonamidas como  $6_{N-I}$  y  $48_{N-I}$  son los precursores de *N*-radicales, que pueden generarse principalmente a través de dos rutas diferentes, según sea el rango de longitudes de onda de la radiación incidente en la reacción (Esquema 1.14). Un análisis cualitativo de la absorbancia de las especies AcOI y  $48_{N-I}$  en el espectro UV-visible, reveló que éstas absorben radiación a una longitud de onda menor de 430 nm para producir la homólisis directa de los enlaces AcO–I y N–I, como se muestra en las ecuaciones 1 y 3. Esto nos llevó a considerar que, cuando empleamos longitudes de onda mayores de 450 nm, sería el  $I_2$  fotoexcitado el que promovería la reacción radicalaria en cadena, implicada en la formación de los radicales centrados en nitrógeno (Esquema 1.14, ecuación 4).



**Esquema 1.14**

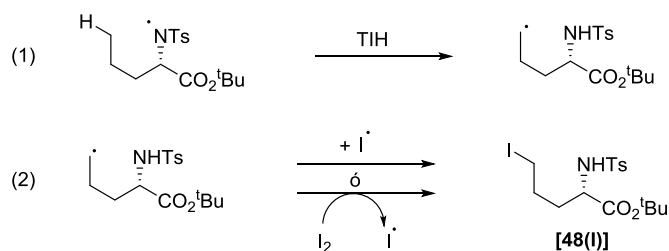
Comparando ambas aproximaciones se observa que la irradiación de las reacciones con longitudes de onda más cortas (< 425 nm) conduce a un proceso más directo y eficiente de homólisis de las *N*-yodosulfonamidas. Sin embargo, también se libera una mayor concentración de especies radicalarias al medio de reacción, que inducen la formación de más productos secundarios, y además, es necesario emplear cantidades mayores de los reactivos, debido principalmente a la descomposición del AcOI de manera radicalaria (Esquema 1.14, ecuaciones 1 y 2), que compite con su papel como fuente de  $[\text{I}^+]$  (Esquema 1.13, ecuación 2).<sup>122</sup>

Un análisis cualitativo de la emisión de las lámparas de tungsteno que se emplean normalmente puso de manifiesto que éstas presentan longitudes de onda superiores a 380 nm, por lo que pueden producirse todos los procesos indicados en el esquema 1.14 (ecuaciones 1, 2, 3 y 4). Cuando se utilizó una disolución acuosa de  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  (0.27 g/L) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 g/L) ( $h\nu$  [W+f]) como filtro, para limitar la emisión de las lámparas de tungsteno a longitudes de onda superiores a 445 nm, generalmente se detectaron menos subproductos en los espectros de RMN  $^1\text{H}$ .

<sup>122</sup> Para un análisis en profundidad de la descomposición radicalaria de carboxilatos de yodo hipervalente fotoexcitados, ver: A. D. Asandei, O. I. Adebolu, C. P. Simpson, J. S. Kim, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10027–10030.

Además de los procesos de homólisis por irradiación descritos, se consideró la posibilidad de inducir la ruptura homolítica del enlace I–I o N–I por calentamiento. No obstante, todos los intentos de obtener la pirrolidina **7** a partir de **6**, calentando la reacción en un baño de aceite en la oscuridad, resultaron ser mucho menos eficientes que aquellos en los que se empleó irradiación. Por último, se constató que la transformación de **48** en el intermedio **48(I)** requiere una irradiación continua, inhibiéndose completamente el proceso cuando se apagan las lámparas, mientras se reestablece el equilibrio entre la sulfonamida y la *N*-yodosulfonamida.

Este equilibrio entre la sulfonamida de partida y la *N*-yodosulfonamida es continuo, y se mantiene ya sea en la oscuridad o bajo irradiación, mientras haya AcOI o el sistema reactivo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$  esté presente en el medio. A diferencia de la bromación intramolecular de grupos metilo descrita por Corey,<sup>123</sup> el proceso de yodación intramolecular en estudio presenta la particularidad de que si la etapa de transferencia intramolecular de hidrógeno (Esquema 1.15, ecuación 1) fracasa en esta funcionalización del grupo metilo, y otros procesos competitivos devuelven el *N*-radical al derivado N–H de partida, este último tiene sucesivas oportunidades de satisfacer la etapa de TIH ininterrumpidamente hasta que se consuma todo el AcOI.



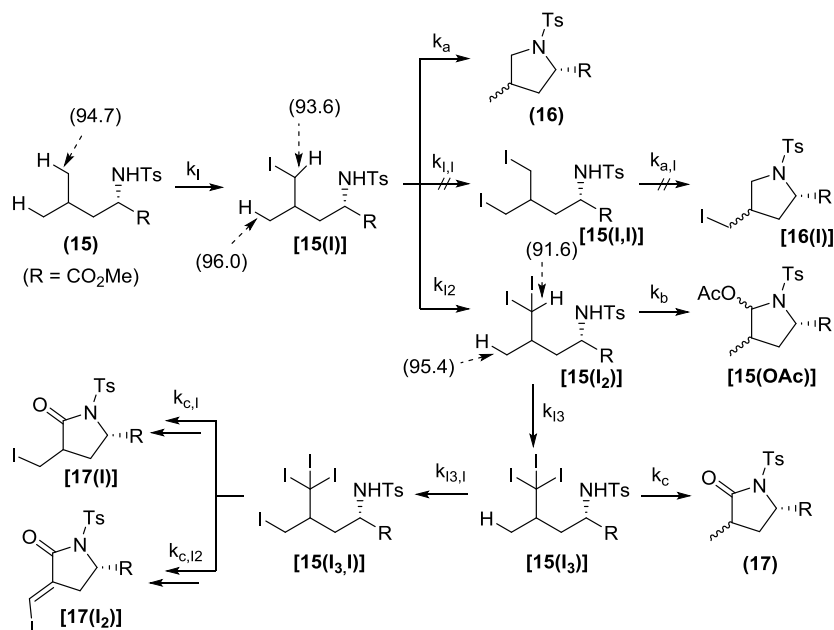
**Esquema 1.15.** (1) Transferencia Intramolecular de Hidrógeno. (2) Atrapado del C-radical por yodo.

En la secuencia mencionada en el esquema 1.11, todos los intermedios y productos finales aparecieron antes de que se consumiera el material de partida (Figura 1.15), haciendo imposible el diseño de unas condiciones de reacción óptimas con el objetivo de obtener el producto monoyodado **48(I)** de una manera eficiente. Este

<sup>123</sup> L. R. Reddy, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, 8, 2819–2821.

derivado **48(I)** se formaría como se indica en el esquema 1.15, a través de una TIH seguido de una yodación del C-radical resultante.

Un estudio computacional de las diferentes energías de disociación del enlace C–H reveló que éstas se pueden ordenar de mayor a menor de la siguiente manera: **48(I<sub>2</sub>)** < **48(I)** < **48** (valores calculados para los derivados de **15**, mostrados en el esquema 1.16). Esto implicaría que sucesivas etapas de TIH conducirían a la yodación múltiple del carbono terminal, dando lugar a los diferentes intermedios y productos finales obtenidos. También es relevante el hecho de que  $k_{I_3} > k_{I_2} > k_I$ , por lo que se explica que, en sustratos con más de un grupo metilo a la misma distancia del N-radical, como el derivado de *L*-Leucina **15**, se produzca solamente la funcionalización múltiple de un único carbono.



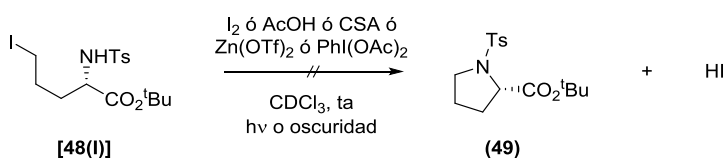
**Esquema 1.16.** Claves para la quimio-, regio- y estereoselectividad. Los valores entre paréntesis indican las energías de disociación de enlace C–H (kcal/mol) calculadas por métodos *ab initio* para los derivados de **15** al nivel M06-2X/cc-pVTZ.

Aparte de estos datos teóricos, las evidencias experimentales para precursores de ese tipo, bajo las condiciones optimizadas del procedimiento general 4, sugieren que  $k_c$  es mayor que  $k_{13,I}$ , previniendo la formación de compuestos más funcionalizados derivados de **15(I<sub>3,I</sub>)**, aislados en algunas ocasiones bajo condiciones no optimizadas (Esquema 1.16). De igual manera, no se han detectado compuestos como **15(I,I)** o pirrolidinas con funcionalización en el segundo grupo metilo como **16(I)**.

Observando detenidamente el esquema 1.16, podemos intuir que la quimioselectividad que se obtiene entre pirrolidinas y 2-pirrolidinonas se debe principalmente a las diferencias entre  $k_a$  y  $k_{12}$ , así como entre  $k_{13}$  y  $k_b$ . Por lo que, a partir de esta consideración, con el fin de estudiar el mecanismo de la etapa de ciclación y comprender el papel de todos los factores implicados en ella, se sintetizaron los intermedios **48(I)** y **48(I<sub>2</sub>)**. Dicho estudio permitiría disponer de recursos útiles razonados para favorecer o inhibir la etapa de ciclación frente a los procesos de TIH, de manera fiable y para cualquier modelo.

### 1.8.3 Estudio de la etapa de ciclación.

En una primera aproximación, se consideró que los procesos de ciclación se producían a través de una sustitución nucleofílica intramolecular catalizada por ácidos, donde el grupo sulfonamidilo actuase como nucleófilo y el yoduro fuera el grupo saliente. Sin embargo, la monitorización por RMN <sup>1</sup>H de la evolución de **48(I)** en ausencia de reactivos o en presencia, de manera aislada, de I<sub>2</sub>, AcOH, CSA, Zn(OTf)<sub>2</sub> ó PhI(OAc)<sub>2</sub>, ya fuera en oscuridad o bajo irradiación, no mostró una transformación apreciable en el compuesto cíclico **49** (Esquema 1.17).



**Esquema 1.17.** Sustitución nucleofílica intramolecular.

En cambio, cuando el compuesto **48(I)** se añadió a una disolución de PhI(OAc)<sub>2</sub> y I<sub>2</sub> en CDCl<sub>3</sub>, que había sido previamente agitada durante 30 – 45 min a temperatura

ambiente en la oscuridad, se produjo su conversión total en el compuesto cíclico **49** en menos de 3 min (tiempo mínimo necesario para realizar un espectro de RMN <sup>1</sup>H) (Tabla 1.12, condiciones A).

**Tabla 1.12.** Monitorización por RMN <sup>1</sup>H del proceso de ciclación de **48(I)**.

Condiciones	Aditivo	Temperatura	Tiempo	Conversión a <b>49</b>
A	-	27 °C	< 3 min	100%
B	-	5 °C	1.5 h	100%
C	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> <sup>a</sup>	27 °C	87.5 h	50%

a) 200% w/w.

Afortunadamente, cuando se realizó la reacción a 5 °C (Tabla 1.12, condiciones B), ésta fue más lenta, pudiéndose monitorizar por RMN <sup>1</sup>H. La representación de las concentraciones frente al tiempo de las especies **48(I)**, **49** y **48(I)<sub>N-I</sub>**, obtenidas en las condiciones B, proporcionó una gráfica consistente con un preequilibrio de segundo orden y una reacción de primer orden, tal como se representa en el esquema 1.18 (Figura 1.16).

Sin embargo, la ciclación de **48(I)** en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (Tabla 1.12, condiciones C) fue muchísimo más lenta, y sólo se alcanzó un 50% de conversión en el compuesto ciclado después de 87.5 horas. En estas condiciones, se detectó también el intermedio **48(I)<sub>N-I</sub>** durante todo el proceso, pero en concentraciones muy bajas (< 0.002 mmol/mL), por lo que resultó imposible una apropiada integración de las señales en el espectro de RMN <sup>1</sup>H para su representación en la gráfica.

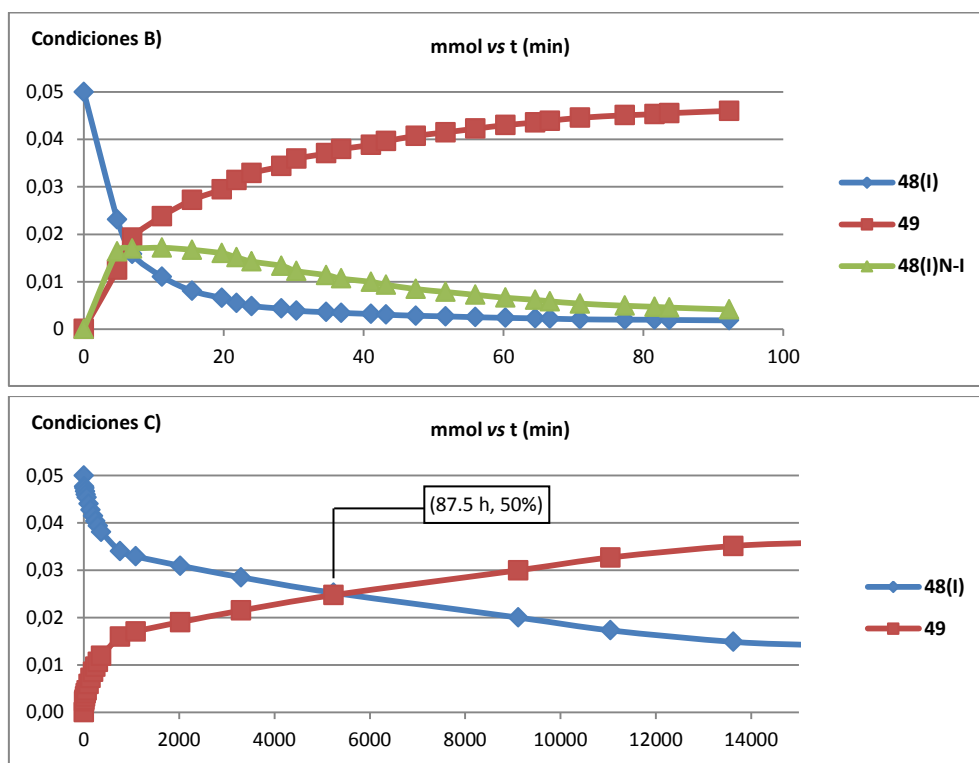
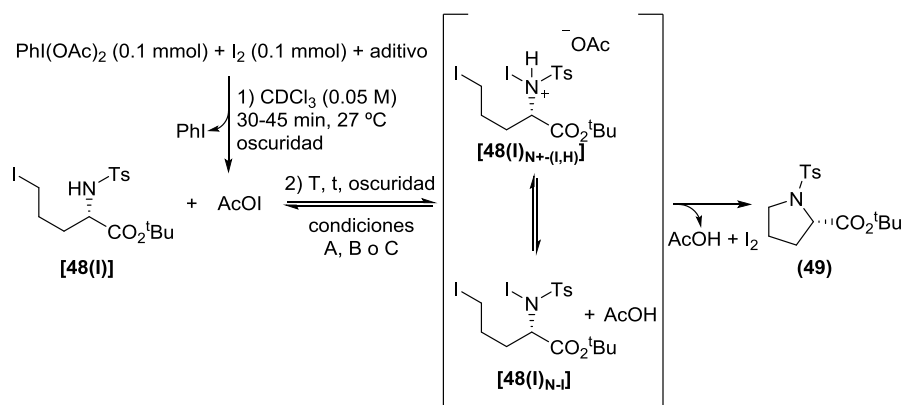


Figura 1.16

Por tanto, la ruta mecanística sugerida que explicaría la formación de las pirrolidinas es la que se muestra en el esquema 1.18, donde se propone la formación del intermedio **48(I)<sub>N-I</sub>** como paso previo a la ciclación. Debe considerarse que en todos estos experimentos se agitó previamente una disolución de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$  hasta que se consumió completamente el  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ , para simplificar el sistema de reacción.



**Esquema 1.18.** Intermedios y procesos implicados en la ciclación de **48(I)**.

Así pues, la principal diferencia destacable entre las condiciones A y C, es que el equilibrio entre **48(I)** y **48(I)<sub>N-I</sub>** está mucho más desplazado hacia la primera especie en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. No obstante, éste no es el único factor implicado en la disminución de la velocidad de ciclación, y la conversión del intermedio **48(I)<sub>N-I</sub>** en el compuesto ciclado **49** debe ser el paso determinante, por lo que se necesita explicar adecuadamente el mecanismo de este proceso.

#### 1.8.4 Desyodaciones oxidativas.

A la vista de las condiciones que favorecen la formación de pirrolidinas, se puede vislumbrar un paralelismo entre éstas y las condiciones generalmente empleadas para llevar a cabo desyodaciones oxidativas de yoduros de alquilo, que conducen a sustituciones nucleofílicas del yoduro. En la bibliografía se encuentran muchas estrategias sintéticas para abordar la desyodación oxidativa, dependiendo del agente empleado para oxidar la posición yodada. Todas ellas proponen un intermedio oxidado que incrementa la capacidad como grupo saliente (la nucleofugacidad) del yoduro, tal como se muestra en el esquema 1.19.<sup>124</sup> Entre los

<sup>124</sup> Para una revisión de desyodación oxidativa, ver los siguientes artículos seleccionados: a) N. S. Zefirov, V. V. Zhdankin, G. V. Makhon'kova, Y. V. Dan'kov, A. S. Koz'min, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1872–1876. b) N. S. Zefirov, V. V. Zhdankin, A. S. Koz'min, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1845–1846.



agentes oxidantes efectivos descritos se incluyen ( $\text{HNO}_3$ ,<sup>125</sup>  $\text{N}_2\text{O}_5$ ,<sup>126</sup>  $\text{AcONO}_2$ ,<sup>127</sup>  $\text{NOBF}_4$ <sup>128</sup>) [f], ( $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ,<sup>129</sup>  $\text{KMnO}_4$ ,<sup>130</sup>  $\text{Cl}_2\text{O}_7$ ,<sup>131</sup>  $\text{ClOClO}_3$ ,<sup>132</sup>  $\text{Cl}_2\text{O}$ ,<sup>133</sup> *m*- $\text{CIC}_6\text{H}_4\text{COOH}$ ,<sup>134</sup>  $\text{O}_3$ ,<sup>135</sup>) [c] etc., pero para nuestro propósito nos incumbe especialmente el uso de halógenos como ( $\text{Cl}_2$ ,  $\text{Br}_2$  y  $\text{BrI}$ ,<sup>136</sup>) [d] y de derivados arilyodados ( $\text{ArIX}_2$ ,  $\text{X} = \text{OAc}$ ,  $\text{F}$ ,  $\text{OTFA}$ ,  $\text{Cl}$ ,  $\text{Br}$ ,  $\text{OTs}$ , etc.) [e],<sup>137</sup> así como de electrooxidaciones directas [a]<sup>138</sup> o indirectas [b]<sup>139</sup> que proceden a través de especies radicalarias.

---

<sup>125</sup> N. V. Svetlakov, I. E. Moissak, A. A. Varfolomeev, V. V. Mikheev, *Zh. Org. Khim.* **1969**, *5*, 2103–2105.

<sup>126</sup> N. V. Svetlakov, I. E. Moissak, N. K. Shafigullin, *Zh. Org. Khim.* **1971**, *7*, 1097–1101.

<sup>127</sup> R. D. Bach, T. H. Taaffee, J. W. Holubka, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3439–3442.

<sup>128</sup> R. D. Bach, T. H. Taaffee, S. J. Rajan, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 165–167.

<sup>129</sup> N. V. Svetlakov, I. E. Moissak, A. A. Varfolomeev, V. V. Mikheev, *Zh. Org. Khim.* **1969**, *5*, 2103–2105.

<sup>130</sup> N. V. Svetlakov, I. E. Moissak, A. A. Varfolomeev, V. V. Mikheev, *Zh. Org. Khim.* **1969**, *5*, 2103–2105.

<sup>131</sup> K. Baum, C. D. Beard, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2536–2537.

<sup>132</sup> C. J. Schack, D. Pilipovich, K. O. Christe, *Inorg. Chem.* **1975**, *14*, 145–151.

<sup>133</sup> F. D. Marsh, W. B. Farnham, D. J. Sam, B. E. Smart, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4680–4682.

<sup>134</sup> a) R. I. Davidson, P. J. Kropp, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 1904–1909. b) T. L. Macdonald, N. Narasimhan, L. T. Burka, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7760–7765.

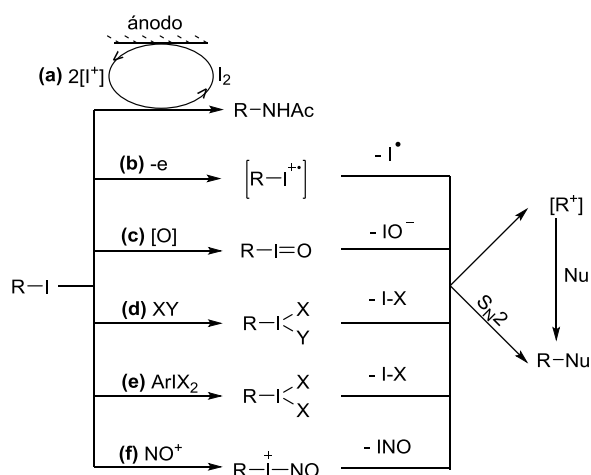
<sup>135</sup> R. J. H. Clark, J. R. Dann, *J. Phys. Chem.* **1996**, *100*, 532–538.

<sup>136</sup> a) E. J. Corey, W. J. Wechter, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 6040–6042. b) F. M. Beringer, H. S. Schultz, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 5533–5537. c) J. E. Bujake, R. M. Noyes, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1555–1559. d) K. B. Wiberg, W. E. Pratt, M. G. Matturro, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2720–2722.

<sup>137</sup> a) T. L. Macdonalds, N. Narasimhan, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5000–5001. b) J. Gallos, A. Varvoglis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1983**, 1999–2002. c) R. M. Moriarty, J. S. Khosrowshahi, *Synthesis* **1989**, 855–856. d) P. E. Eaton, G. T. Cunkle, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6055–6058.

<sup>138</sup> a) A. Laurent, E. Laurent, R. Tardivel, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4861–4864. b) A. Laurent, E. Laurent, R. Tardivel, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 3423–3429. c) E. Laurent, R. Tardivel, *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 2779–2782.

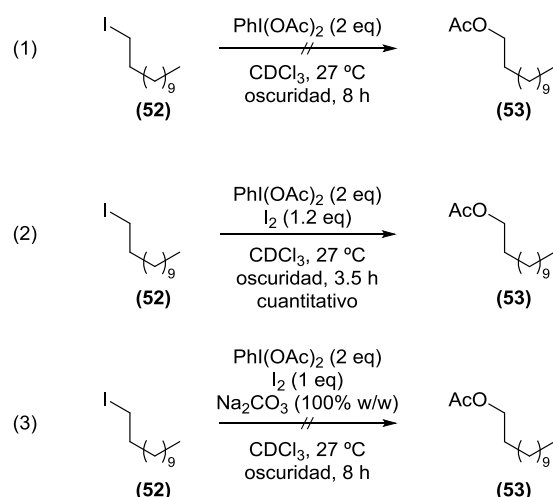
<sup>139</sup> L. L. Miller, B. F. Watkins, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 4495–4498.



**Esquema 1.19.** Diferentes estrategias sintéticas para la desyodación oxidativa.

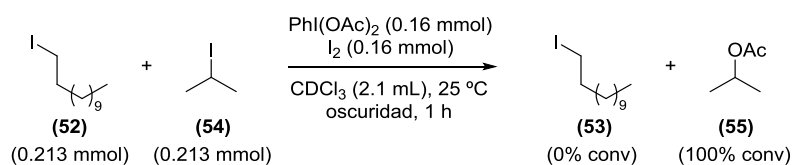
Hay que señalar que existe una controversia con respecto a la utilización de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  para realizar desyodaciones oxidativas. Por un lado, según Varvoglis, el  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  sólo es efectivo con yoduros terciarios, mientras que Macdonald reportó la acetoxilación oxidativa de yoduros de alquilo primarios y secundarios con este mismo reactivo de yodo hipervalente. Como ya se indicó en el esquema 1.17, el  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  por sí solo no fue capaz de promover la ciclación del intermedio **48(I)**. De cualquier manera, para comprobar si este comportamiento era general o dependía del sustrato, tratamos 1-yodododecano con 2 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  en la oscuridad y bajo irradiación, y se monitorizaron las reacciones por RMN  $^1\text{H}$ , no observándose conversión alguna (Esquema 1.20, ecuación 1), lo que concordaría con las observaciones de Varvoglis.

Sin embargo, el empleo de AcOI resultó muy efectivo para la desyodación oxidativa de 1-yodododecano **52** (Esquema 1.20, ecuación 2), proporcionando el acetato **53** con buena conversión y rendimiento. Curiosamente, la adición de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  además de AcOI al medio de reacción, inhibió completamente esta transformación, recuperándose completamente el producto de partida (Esquema 1.20, ecuación 3).



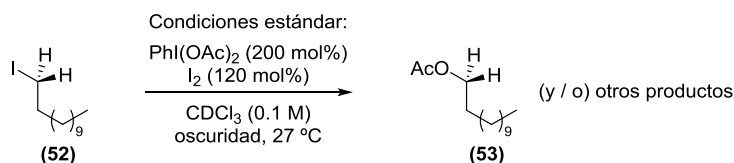
**Esquema 1.20.** Desyodación oxidativa de 1-yodododecano. Entre paréntesis se indican los mmoles de reactivo por mmol de sustrato empleado. En (1) se observa el mismo resultado cuando se irradia con lámparas LED blancas. En (2) la conversión es del 100%, calculada por integración en RMN  $^1\text{H}$ .

En todos los ejemplos de la bibliografía citados anteriormente, la desyodación oxidativa de yoduros de alquilo secundarios fue más efectiva que la de yoduros primarios, las conversiones mejoraban a mayor temperatura y mayor concentración, y fue posible el uso de nucleófilos débiles como percloratos, sulfonatos o acetonitrilo para realizar sustituciones nucleofílicas intermoleculares. Por lo que, se llevó a cabo otro experimento, en el que se hizo competir por la desyodación oxidativa a dos yoduros de alquilo, uno primario y otro secundario, en presencia de AcOI. El resultado obtenido fue exclusivamente el producto acetoxilado **55**, correspondiente al yodoalcano secundario, mientras que se recuperó el yodoalcano primario cuantitativamente (Esquema 1.21). Esta evidencia pone de manifiesto la mayor tendencia a obtener pirrolidinas cuando se funcionalizan grupos metileno no activados, y explicaría la ausencia de productos de sobreoxidación cuando se sometió el producto **43** tanto a las condiciones típicas de SHAT como de MHAT (Esquema 1.10).



**Esquema 1.21.** Competición por desyodación oxidativa entre yoduros de alquilo primario y secundario.

Para completar el estudio de la desyodación oxidativa, nos planteamos evaluar la influencia de los diferentes factores que están implicados en los procesos de funcionalización SHAT y MHAT de grupos metilo. Para ello, lo primero que hicimos fue establecer las condiciones estándar para la desyodación oxidativa del compuesto **52** con AcOI (Esquema 1.22), y representamos el porcentaje de concentración frente al tiempo, observándose que son necesarios unos 100 minutos para alcanzar el 50% de conversión (línea negra discontinua de la figura 1.17). Luego realizamos la misma reacción cambiando, en cada caso, un único factor con respecto a las condiciones estándar, obteniendo la gráfica que se muestra en la figura 1.17.



**Esquema 1.22.** Condiciones estándar para la desyodación oxidativa.

Del análisis de los datos obtenidos podemos establecer una comparación de los tiempos de vida media ( $t_{1/2}$ ) de la especie de partida **52**, para cada una de las condiciones analizadas, comprobando que existe un claro paralelismo entre los factores que favorecen los procesos MHAT (concentración  $0.05 \text{ M} < \text{PhI(OAc)}_2$  ( $700 \text{ mol}\%$ )  $< \text{LED verde} < \text{Na}_2\text{CO}_3$  con agitación  $< \text{LED blanca}$ ) y el incremento de los tiempos de vida media. Del mismo modo, se observa que aquellos factores que reducen  $t_{1/2}$  ( $\text{Zn(OTf)}_2 < 0.2 \text{ M} < \text{I}_2$  ( $500 \text{ mol}\%$ )  $< 60 \text{ }^\circ\text{C} < \text{CSA}$ ) son los que favorecen los procesos SHAT.

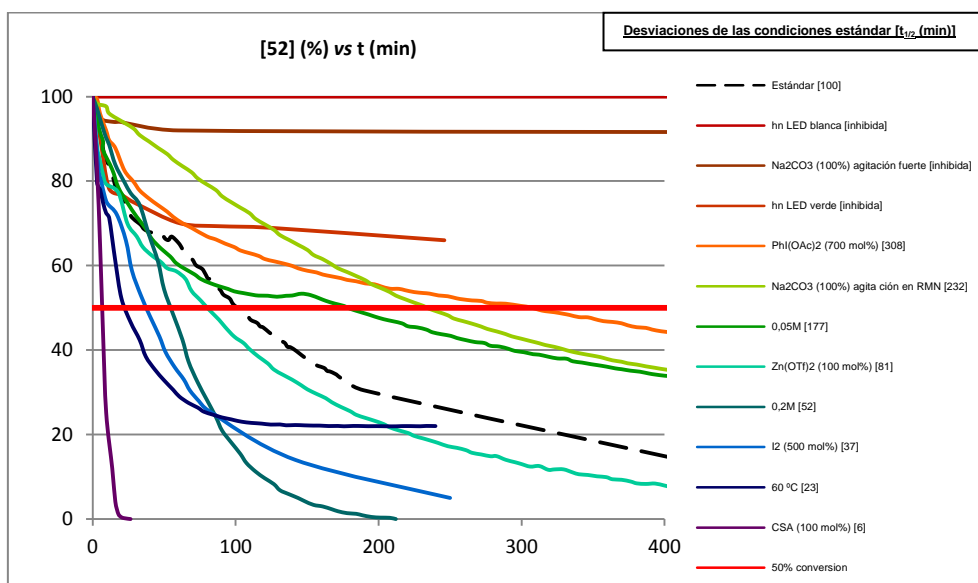
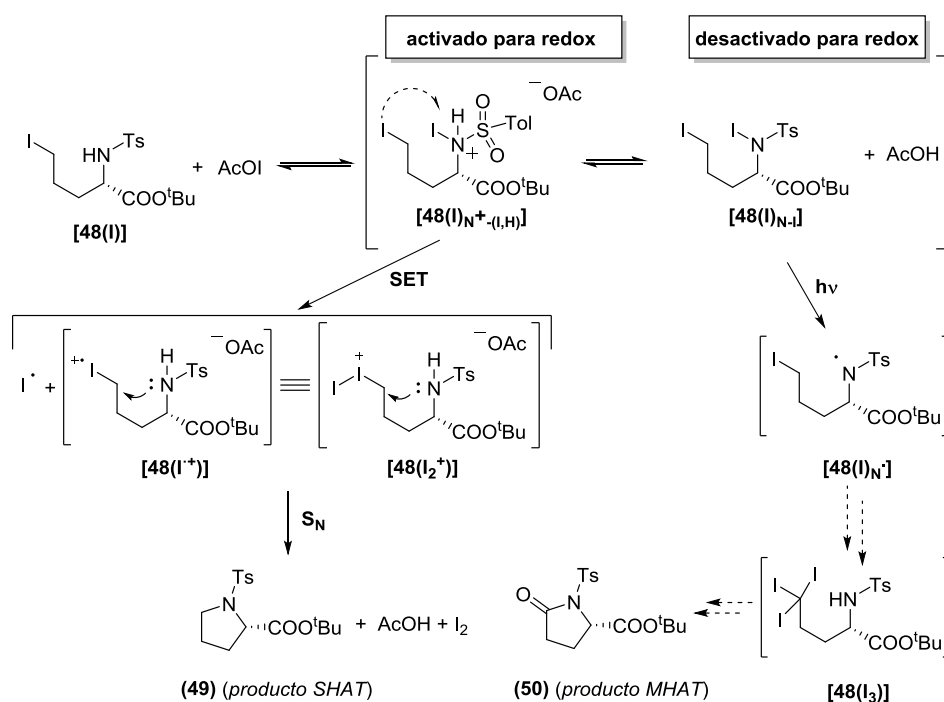


Figura 1.17

Hay que tener en cuenta que la reacción de **52** para dar el acetato **53**, vía oxidación intermolecular, es aproximadamente dos órdenes de magnitud más lenta que la reacción de ciclación de **48(I)** para proporcionar la pirrolidina **49**, vía oxidación intramolecular, en las condiciones estándar que se describen. Así pues, cabe esperar que el efecto global de los factores analizados sea más moderado en el segundo caso.

Con todos los resultados comentados, consideramos que el paso clave del proceso de ciclación debería implicar una oxidación intramolecular del yoduro, donde el grupo *N*-yodosulfonamida protonado del intermedio **48(I)<sub>N+(I,H)</sub>** actuaría como oxidante, y cuya eficiencia va a depender de su proximidad al yodo (Esquema 1.23). En caso de que ambos grupos no se encuentren a la distancia adecuada, se establecería un equilibrio rápido que podría impedir la oxidación, convirtiéndose el intermedio activado **48(I)<sub>N+(I,H)</sub>** en el intermedio desactivado **48(I)<sub>N-I</sub>**. La adición de ácidos fuertes de Bronsted o de Lewis podría reactivar esta última especie e incrementar la velocidad de la ciclación.

A continuación, se produciría la transferencia de un único electrón (SET, “single electron transfer”) desde el yoduro al grupo *N*-yodosulfonamida protonado, que desempeña el papel de aceptor de electrones (especie de  $[I^+]$ ). Como consecuencia, se generaría el catión radical  $48(I^+)$ , que podría experimentar una sustitución nucleofílica intramolecular para dar el producto ciclado, junto a ácido acético y regenerando el  $I_2$  de partida.



**Esquema 1.23.** Mecanismo propuesto para la etapa de ciclación (clave de la quimioselectividad).

Por otra parte, en presencia de  $Na_2CO_3$ , no se produciría la protonación del grupo *N*-yodosulfonamida, por lo que se estaría inhibiendo la ciclación, dado que el equilibrio está desplazado hacia la especie **48(I)<sub>N-I</sub>**, que se encuentra desactivada para el proceso redox. Al irradiar dicho intermedio se generaría el *N*-radical **48(I)<sub>N</sub>•**, que desencadena una segunda transferencia de átomo de hidrógeno, y la reacción

continúa hasta producir una triple yodación del grupo metilo, que después de la ciclación conduce a la 2-pirrolidinona **50** (Esquema 1.23).

Con la idea de comprobar que, para obtener pirrolidinona se pasa por intermedios poliyodados, decidimos sintetizar **48(I<sub>2</sub>)** y monitorizar su reacción para ver si era posible detectar algunos de los intermedios propuestos en el esquema 1.23. Éste se preparó a partir del alcohol **51** en varios pasos, una oxidación con Dess-Martin y tratamiento con hidracina, seguido de Et<sub>3</sub>N y I<sub>2</sub> (Esquema 1.24).

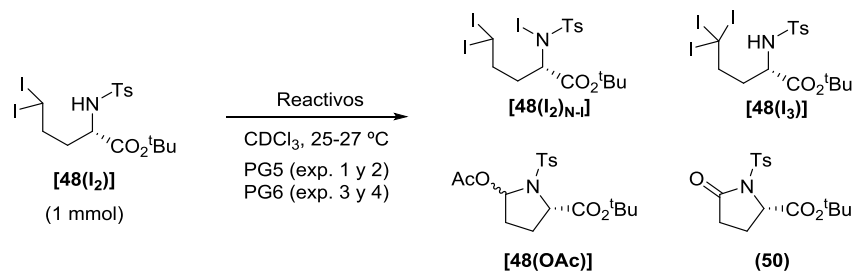


Esquema 1.24

Cuando se sometió el compuesto **48(I<sub>2</sub>)** a las condiciones del procedimiento general 5, en presencia de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, se obtuvo la 2-pirrolidinona **50** (Tabla 1.13, exp. 1) a través del intermedio pseudo-estable **48(I<sub>3</sub>)**, que pudo detectarse como producto mayoritario cuando la reacción se monitorizó por RMN <sup>1</sup>H a tiempos cortos (Tabla 1.13, exp. 2). Este intermedio fue estable en períodos superiores a 24 horas si se mantenía en la oscuridad y a -10 °C, pero todos los intentos llevados a cabo para aislarlo fueron infructuosos.

El compuesto diyodado **48(I<sub>2</sub>)** pudo ciclarse cuantitativamente para proporcionar el acetato **48(OAc)** (Tabla 1.13, exp. 3), siguiendo el mecanismo de desyodación oxidativa en la oscuridad. Esta ciclación es mucho más lenta que la del compuesto **48(I)** a la pirrolidina **49** que ya ha sido mencionada, y además no competiría con la tercera yodación del grupo metilo para dar **48(I<sub>3</sub>)**, empleando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> e irradiación (Tabla 1.13, comparar exp. 2 y 4).

**Tabla 1.13.** Experimentos con **48(I<sub>2</sub>)** monitorizados por RMN <sup>1</sup>H.

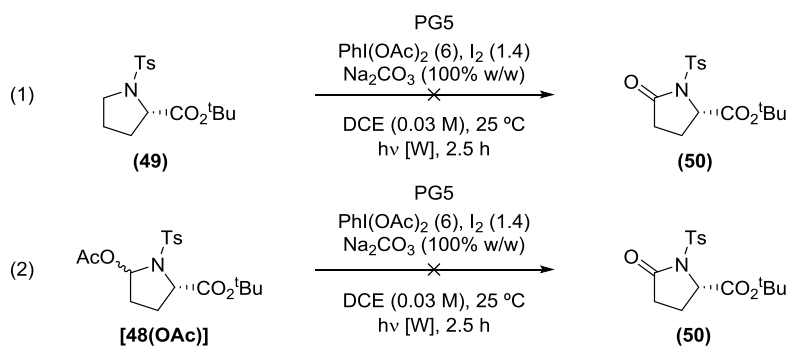


Exp.	Reactivos (mmol)	hν <sup>b</sup>	t (h)	Conv. <sup>c</sup>	Prod. mayoritario (Conv.) <sup>c</sup>
1	PhI(OAc) <sub>2</sub> (3.5), I <sub>2</sub> (1), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100% w/w)	[W]	2	87	<b>50</b> (78.3)
2	PhI(OAc) <sub>2</sub> (10), I <sub>2</sub> (2), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100% w/w)	[W+f]	0.25	95.3	<b>48(I<sub>3</sub>)</b> (87.2) <sup>d</sup>
3 <sup>a</sup>	PhI(OAc) <sub>2</sub> (4), I <sub>2</sub> (1)	oscuras	3	100	<b>48(OAc)</b> (>95)
4 <sup>a</sup>	PhI(OAc) <sub>2</sub> (4), I <sub>2</sub> (1), Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (200% w/w)	oscuras	3	12	<b>48(OAc)</b> (7) <sup>e</sup>

a) PG6: los reactivos se agitan en CDCl<sub>3</sub> durante 24 h en oscuridad antes de la adición de **48(I<sub>2</sub>)**. b) [W]: lámparas de tungsteno (80 W), [W+f]: lámparas de tungsteno con filtro ( $\lambda < 445$  nm). c) Conversiones (%) calculadas por integración en RMN <sup>1</sup>H. d) También se detectó **50** (8.1%). e) También se detectó **48(I<sub>2</sub>)<sub>N-I</sub>** (22%).

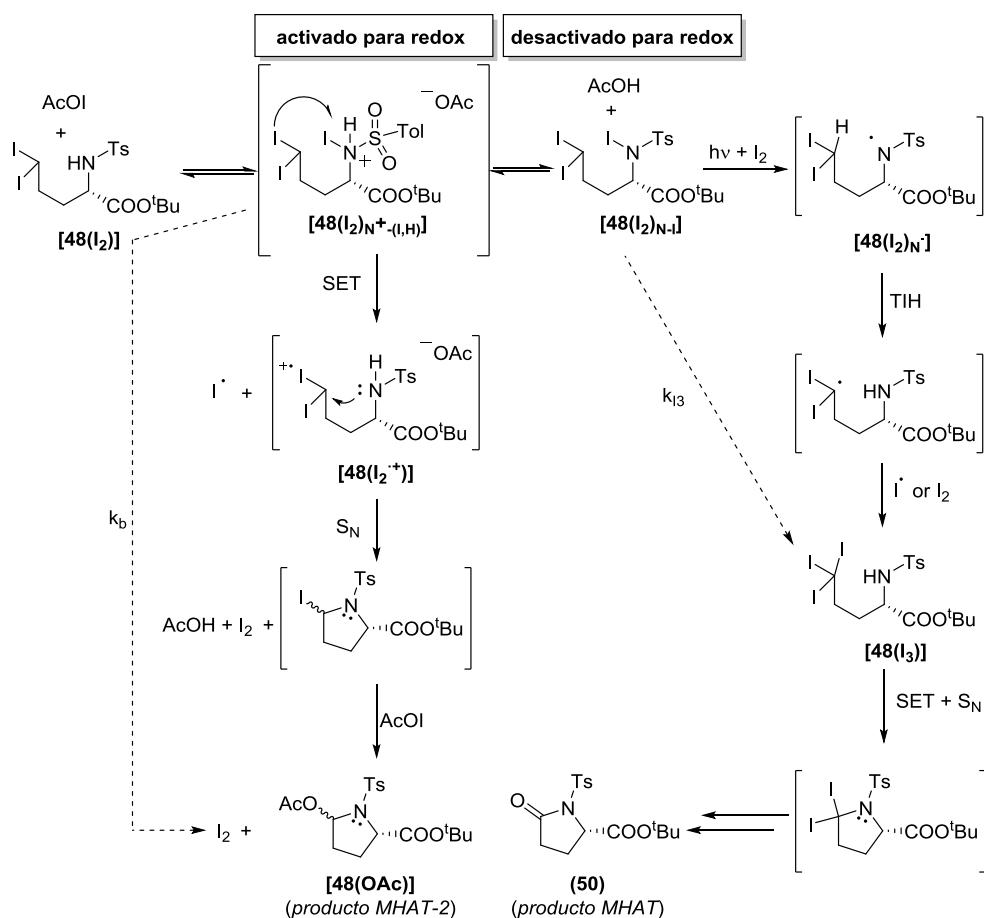
Por último, se realizaron los experimentos reflejados en las ecuaciones 1 y 2 del esquema 1.25 para comprobar si la pirrolidina **49** y el acetilhemiaminal **48(OAc)** eran intermedios previos a la pirrolidinona. Para ambos casos, bajo diferentes condiciones de transferencia múltiple de átomos de hidrógeno, no se aisló la pirrolidinona, lo que indica que tanto el acetato como la pirrolidina son productos de la reacción.





**Esquema 1.25.** Determinación de si **49** y **48(OAc)** son intermedios para la obtención de **50**. Entre paréntesis se muestran los mmoles de reactivo por mmol de sustrato de partida. [W]: lámparas de tungsteno (80 W).

Con todas las evidencias acumuladas, se propuso el mecanismo indicado en el esquema 1.26, que explicaría la formación de la lactama **50** y el acetilhemiaminal **48(OAc)** a partir del intermedio diyodado **48(I<sub>2</sub>)**.



**Esquema 1.26.** Mecanismo propuesto para la evolución del intermedio **48(I<sub>2</sub>)** hacia los productos **50** y **48(OAc)**.

### 1.9 Conclusiones.

En este capítulo se ha llevado a cabo la funcionalización de enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H no activados, principalmente de grupos metilo, en distintos sustratos con gran libertad conformacional. Ésta se realizó mediante reacciones de tipo Hofmann-Löffler-Freytag, por transferencia intramolecular de hidrógeno a un *N*-radical, que se generó empleando el sistema reactivo PhI(OAc)<sub>2</sub>/I<sub>2</sub>. Destacan algunas diferencias

muy significativas respecto a las reacciones tipo HLF: 1) Estas funcionalizaciones se hacen en un solo paso de reacción, mientras que las HLF se realizan en tres diferentes etapas de reacción (primero se forma el precursor radicalario *N*-cloro o *N*-bromo amina, segundo se realiza la halogenación del carbono a funcionalizar en un medio ácido, y en un tercer paso, se requiere la adición de base para obtener el producto de ciclación a través de una S<sub>N</sub>2 intramolecular); 2) No se necesitan condiciones ácidas para que la etapa de TIH sea eficiente; 3) Se pueden llevar a cabo irradiando con luz visible activando al yodo como iniciador de radicales; 4) Nos permite realizar la funcionalización de forma quimioselectiva.

Las aminaciones descritas permitieron sintetizar pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas diferentemente sustituidas con una alta regio- y quimioselectividad, aunque con un pobre diastereocontrol. El control de la quimioselectividad se consiguió a través de una cuidadosa elección de las condiciones de reacción, ya que ésta dependía altamente del sustrato, pero también de varios factores como la concentración, la fuente de irradiación, la temperatura y el empleo de aditivos ácidos o básicos.

Se ha determinado que las sulfonamidas son los precursores idóneos de *N*-radicales para realizar estas reacciones de funcionalización, y además que éstas toleran la presencia de distintos grupos funcionales como tosilato, ciano o azida.

El estudio del mecanismo de la reacción, combinando la monitorización de la misma por RMN <sup>1</sup>H con las herramientas de cálculo, permitió plantear una propuesta en base a los intermedios detectados y caracterizados. Una transferencia simple de átomo de hidrógeno (SHAT) al *N*-radical, yodación del *C*-radical y ciclación del yoduro de alquilo, fueron las principales etapas que conducían a la pirrolidina. Por otra parte, una transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT) al *N*-radical, sucesivas yodaciones del grupo metilo y finalmente ciclación darían lugar a la  $\gamma$ -lactama.

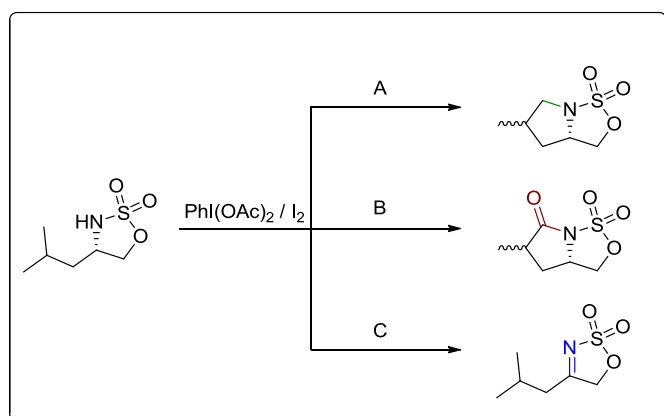
Las ciclaciones de los compuestos yodados para proporcionar las pirrolidinas a través de una sustitución nucleofílica intramolecular fueron descartadas. En cambio, se ha propuesto que éstas transcurrirían mediante una desyodación oxidativa intramolecular, vía oxidación del yoduro por transferencia de un electrón

a la *N*-yodosulfonamida protonada, que incrementaría la nucleofugacidad del yoduro y facilitaría la sustitución intramolecular.



# *DISCUSIÓN DE RESULTADOS*

## *CAPÍTULO 2*

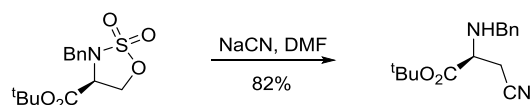






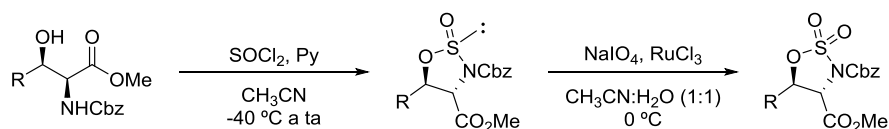


sulfamato cíclico de cinco miembros, en el que el nitrógeno está protegido con un grupo bencilo, puede realizarse con cianuro sódico para obtener 1,2-cianoaminas.



**Esquema 2.2.** Apertura de sulfamato cíclico con cianuro como nucleófilo.

La síntesis de sulfamatos cíclicos de cinco y de seis miembros se ha abordado a través de diferentes estrategias que se enumeran a continuación. En primer lugar, pueden obtenerse a partir de 1,2-aminoalcoholes o 1,3-aminoalcoholes por reacción con cloruro de tionilo y posterior oxidación del sulfamidito intermedio, que no se suele purificar, a sulfamidato (Esquema 2.3).<sup>141</sup> Ésta es la estrategia que se empleó mayoritariamente para la síntesis de los sulfamatos cíclicos precursores descritos en esta memoria. En algunos casos se pueden sintetizar directamente por tratamiento de los aminoalcoholes con  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$ , cuando éstos son rígidos conformacionalmente, pero la síntesis en dos pasos es mucho más general.

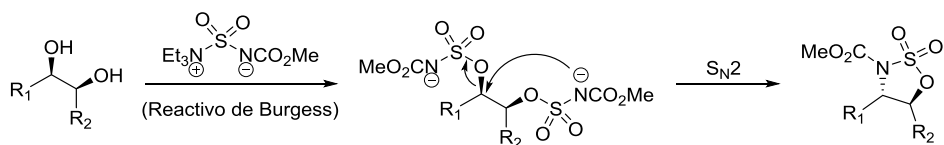


**Esquema 2.3.** Síntesis de sulfamatos cíclicos por oxidación de sulfamiditos.

Una segunda metodología para la síntesis de sulfamatos cíclicos a partir de 1,2-dioles o 1,3-dioles fue descrita recientemente por Nicolaou, y consiste en el empleo del reactivo de Burgess. Es también un proceso en dos etapas que transcurre mediante la activación de los alcoholes, seguida de una ciclación intramolecular para dar los sulfamatos cíclicos de cinco o seis miembros (Esquema 2.4).<sup>142</sup>

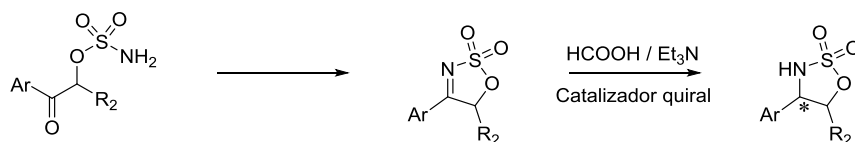
<sup>141</sup> a) M. Mansueto, W. Frey, S. Laschat, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16058–16065. b) R. B. N. Baig, R. S. Varma, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5853–5855.

<sup>142</sup> a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, D. A. Longbottom, A. Z. Nalbandian, X. Huang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581–5606. b) K. C. Nicolaou, X. Huang, S. A. Snyder, P. B. Rao, M. Bella, M. V. Reddy, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 834–838.



**Esquema 2.4.** Síntesis de sulfamatos cíclicos a partir de dioles.

Otras alternativas para la preparación de sulfamatos cíclicos son la hidrogenación estereoselectiva de iminas cíclicas, que se obtienen por condensación intramolecular entre una cetona o aldehído y el grupo sulfamato abierto (Esquema 2.5);<sup>143</sup> la aminación estereoselectiva por inserción de nitrenoides en enlaces C–H, como la descrita por Du Bois (Esquema 2.6),<sup>144</sup> y la hidroaminación o haloaminación intramolecular de olefinas.<sup>145</sup>



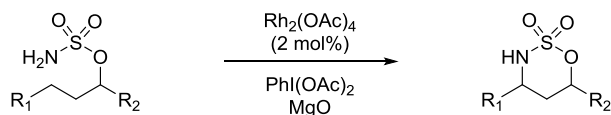
**Esquema 2.5.** Hidrogenación estereoselectiva de iminas cíclicas.

Hasta la fecha, el uso de sulfamatos cíclicos, de cualquier tamaño, como precursores de *N*-radicales, no se encuentra descrito en la bibliografía. Prácticamente todas las reacciones descritas en la literatura que impliquen el uso de sulfamatos cíclicos se reducen a las sustituciones nucleofílicas referenciadas anteriormente.

<sup>143</sup> S. A. Lee, S. H. Kwak, K. I. Lee, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2372–2374.

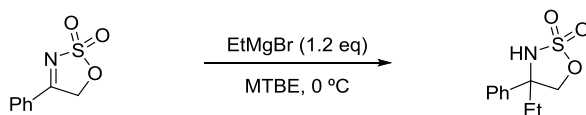
<sup>144</sup> a) D. N. Zalatan, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9220–9221. b) E. Milczek, N. Boudet, S. Blakey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6825–6828. c) C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 15378–15379. d) J. L. Liang, S. X. Yuan, J. S. Huang, W. Y. Yu, C. M. Che, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3465–3468. e) C. G. Espino, P. M. Wehn, J. Chow, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 6935–6936.

<sup>145</sup> a) Y. Cai, P. Zhou, X. Liu, J. Zhao, L. Lin, X. Feng, *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 6386–6389. b) M. C. M. Higginbotham, M. W. P. Bebbington, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 7565–7567.



**Esquema 2.6.** Síntesis de sulfamatos cíclicos por inserción de nitrenoides.

Por otra parte, las iminas cíclicas derivadas de estos sulfamatos que pueden encontrarse descritas en la bibliografía, se han preparado por reacciones de condensación con cetonas o aldehídos. El uso de estas iminas en síntesis orgánica es muy escaso, pues corresponden a reacciones descritas muy recientemente: adición de reactivos de Grignard (Esquema 2.7) (2010),<sup>146</sup> hidrogenaciones (2010, 2011),<sup>147</sup> reacciones de Mannich asimétricas (2014),<sup>148</sup> algunas cicloadiciones (2013),<sup>149</sup> la arilación enantioselectiva catalizada por rodio (2013, 2014),<sup>150</sup> y la aziridinación con iluros de azufre (2010).<sup>151</sup>



**Esquema 2.7.** Primera adición de reactivos de Grignard sobre *N*-sulfiminas cíclicas (2010).

En este capítulo se describe el primer uso de sulfamatos cíclicos como precursores de *N*-radicales, y a su vez, promover la aminación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados, principalmente de grupos metilo, en moléculas conformacionalmente no restringidas. A través de reacciones radicalarias de transferencia intramolecular de hidrógeno (SHAT y MHAT), y reacciones redox, se persigue la síntesis

<sup>146</sup> S. Chang, E. E. Lee, *Synthesis* **2010**, 2361–2366.

<sup>147</sup> a) J. Han, S. Kang, H. K. Lee, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4004–4006. b) S. A. Lee, S. H. Kwak, K. I. Lee, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2372–2374. c) S. Kang, J. Han, E. S. Lee, E. B. Choi, H. K. Lee, *Org. Lett.* **2010**, 12, 4184–4187. d) Y. Q. Wang, C. B. Yu, D. W. Wang, X. B. Wang, Y. G. Zhou, *Org. Lett.* **2008**, 10, 2071–2074.

<sup>148</sup> H. X. Zhang, J. Nie, H. Cai, J. A. Ma, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2542–2545.

<sup>149</sup> H. Yu, L. Zhang, Z. Yang, Z. Li, Y. Zhao, Y. Xiao, H. Guo, *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 8427–8436.

<sup>150</sup> a) Y. J. Chen, Y. H. Chen, C. G. Feng, G. Q. Lin, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3400–3403. b) H. Wang, T. Jiang, M. H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 971–974.

<sup>151</sup> B. H. Zhu, J. C. Zheng, C. B. Yu, X. L. Sun, Y. G. Zhou, Q. Shen, Y. Tang, *Org. Lett.* **2010**, 12, 504–507.

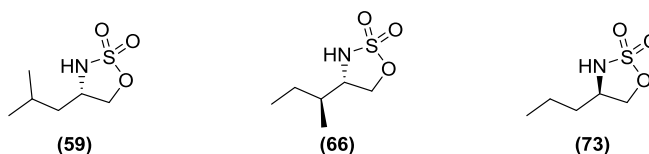
quimioselectiva de pirrolidinas, 2-pirrolidinonas e iminas cíclicas derivadas de sulfamatos cíclicos. El mismo sistema reactivo basado en  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$ , junto a otros aditivos, y estos nuevos precursores de *N*-radicales, son los protagonistas de la metodología desarrollada a lo largo de este capítulo.

## 2.2 Sulfamatos cíclicos como precursores de *N*-radicales.

### 2.2.1 Síntesis quimioselectiva de pirrolidinas, $\gamma$ -lactamas e iminas cíclicas.

En el capítulo 1 se abordó la aminación de enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  no activados de grupos metilo, en moléculas conformacionalmente no restringidas, empleando *N*-toluensulfonamidas como precursores de *N*-radicales. Dicha aminación pudo realizarse con un alto grado de quimioselectividad y regioselectividad, pero sin control de la diastereoselectividad. Esos resultados plantearon un nuevo reto sin antecedentes: conseguir que esta funcionalización, empleando *N*-radicales, sea estereoselectiva en sustancias sin restricciones conformacionales.

Con este objetivo se sintetizó el sulfamato cíclico **59** a partir de *L*-Leucinol por los procedimientos descritos en la bibliografía,<sup>152</sup> ya que presenta dos grupos metilo diastereotópicos que pueden ser funcionalizados por el *N*-radical generado a partir del sulfamato. De igual manera, también se prepararon los sulfamatos cíclicos **66** y **73**, derivados de *L*-Isoleucina y *D*-Norvalina respectivamente (Figura 2.1), para estudiar el efecto que los sustituyentes metilo, en mitad de la cadena, pueden tener sobre la aminación y la quimioselectividad.



**Figura 2.1.** Sulfamatos cíclicos precursores de *N*-radicales.

En primer lugar, para comprobar la viabilidad del uso de los sulfamatos cíclicos como precursores de *N*-radicales, y realizar una reacción de transferencia

<sup>152</sup> a) N. B. R. Baig, R. N. Chandrakala, V. S. Sudhir, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2910–2921. b) J. J. Posakony, J. R. Grierson, T. J. Tewson, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5164–5169.

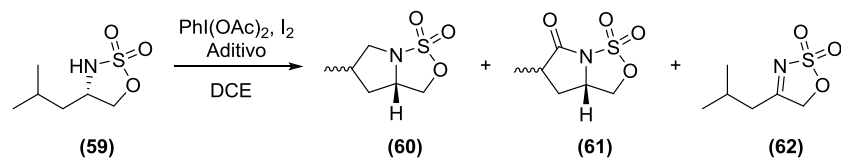
intramolecular de hidrógeno simple (SHAT), se partió del sulfamato **59** y se sometió a las condiciones del procedimiento general 4 (Tabla 2.1, exp. 1). Esto consiste en la adición lenta en porciones de  $\text{PhI(OAc)}_2$  (0.25 eq<sup>153</sup> cada 15 minutos) a una disolución del sulfamato en DCE (0.1 M), que contiene exceso de  $\text{I}_2$  (5 eq), y que se irradia con dos lámparas de tungsteno (65-75 °C). Bajo estas condiciones, no se obtuvo el resultado esperado ya que se aisló, con un rendimiento moderado, una mezcla de cinco compuestos: los dos diastereómeros de la pirrolidina **60**, los dos diastereómeros de la  $\gamma$ -lactama **61**, y la imina cíclica **62** (Tabla 2.1, exp. 1).

Con idea de mejorar la quimioselectividad, se llevó a cabo otro experimento, en el que se redujo la cantidad de  $\text{I}_2$  a 0.6 eq, se añadió ácido canforsulfónico (1 eq) y se mantuvo la temperatura a 25 °C refrigerando la reacción con un ventilador, consideradas también condiciones SHAT. En estas condiciones se obtuvo una mejora muy notable de la quimioselectividad a favor de las pirrolidinas (Tabla 2.1, exp. 2), y además, los productos se aislaron con buen rendimiento y buena diastereoselectividad. En vista de que la utilización de un ácido de Bronsted produjo una notable mejoría, se realizaron experimentos similares con otros ácidos próticos y de Lewis, como ácido trifluoroacético (exp. 3),  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  (exp. 4) y  $\text{Zn(OTf)}_2$  (exp. 5), pero en ningún caso la quimioselectividad superó a la obtenida al usar ácido canforsulfónico. Cabe destacar que con TFA y con  $\text{Zn(OTf)}_2$  la conversión del producto de partida fue total, mientras que ésta sólo fue del 30% para el caso del  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ .

También se estudió el efecto del disolvente sobre la reacción en condiciones SHAT, sustituyendo el 1,2-dicloroetano por nitrometano (exp. 6) o por acetonitrilo (exp. 7). La reacción en nitrometano proporcionó una quimio- y estereoselectividad similar al DCE aunque con un rendimiento ligeramente superior, mientras que en acetonitrilo fue más moderado.

---

<sup>153</sup> La abreviatura eq se referirá aquí siempre a mmoles de reactivo por mmol de sustrato.

**Tabla 2.1.** Reacciones de funcionalización y oxidación del sulfamato **59**.


Exp.	PG <sup>a</sup>	$\text{PhI(OAc)}_2$ (eq, t)	$\text{I}_2$ (eq, t)	Aditivo (eq)	$\mathbf{60:61:62}^b$ x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>b,c</sup>	Rend. (%) <sup>d</sup>	
1 <sup>e</sup>	4	3, 6 h	5.4	-	1.8:1.5:1	nd	56
2	4	2, 4 h	0.6	CSA (1)	14.4:1:3.4	<b>60</b> (8.6:1)	60
3	4	2, 4 h	0.6	TFA (1)	3.4:1:1	nd	nd
4	4	3, 6 h	0.6	$\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (1)	1:0:2.3	nd	nd
5	4	2, 4 h	0.6	$\text{Zn(OTf)}_2$ (1)	1.4:2.5:1	nd	nd
6 <sup>f</sup>	4	2, 4 h	0.6	CSA (1)	3.3:0:1	<b>60</b> (7.3:1)	68
7 <sup>g</sup>	4	2, 4 h	0.6	CSA (1)	1.7:0:1	<b>60</b> (1.0:0)	57
8	5	5	0.6, 3 h	$\text{NaHCO}_3$ (100% w/w)	0:1.1:1	<b>61</b> (4.8:1)	63
9	6	4	1.2	-	0:1.6:1	<b>61</b> (5.6:1)	65
10 <sup>h</sup>	-	4	1	-	0:0:1	-	100

a) PG4:  $\text{PhI(OAc)}_2$  (0.25 eq cada 15 min), exceso de  $\text{I}_2$ , DCE (0.1 M), [W]; PG5: exceso de  $\text{PhI(OAc)}_2$ , adición lenta de  $\text{I}_2$  disuelto, DCE (0.03 M), [W]; PG6: adición simultánea de  $\text{PhI(OAc)}_2$ ,  $\text{I}_2$  y aditivo, DCE, [W]. b) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. c) Relación diastereomérica para el producto mayoritario. d) Rendimiento total aislado. e) Temperatura de 65-75 °C al irradiar con dos lámparas de tungsteno. En el resto de experimentos se refrigera con un ventilador (25 °C). f) Reacción en  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ . g) Reacción en  $\text{CH}_3\text{CN}$ . h) Reacción en oscuridad, en DCE (0.1 M).

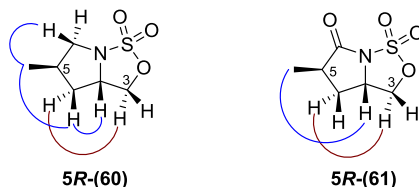
Por otra parte, se intentó obtener quimioselectivamente las 2-pirrolidinonas, favoreciendo el proceso MHAT. Para ello se sometió el sustrato **59** a las condiciones descritas como procedimiento general 5, esto es, realizar una adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto en DCE, y emplear una concentración menor en DCE (0.03 M), en presencia de NaHCO<sub>3</sub>. Este experimento condujo a una mezcla prácticamente equimolecular de las  $\gamma$ -lactamas **61** y la imina **62** (exp. 8), aunque es destacable la total ausencia de pirrolidinas. Alternativamente, cuando se añadió PhI(OAc)<sub>2</sub> y I<sub>2</sub> de una sola vez, sin aditivos (denominado PG6), se obtuvo una quimioselectividad moderada a favor de las 2-pirrolidinonas, con buen rendimiento y buena diastereoselectividad (exp. 9).

Por último, si se añaden 4 equivalentes de PhI(OAc)<sub>2</sub> y 1 equivalente de I<sub>2</sub> de una sola vez, a una disolución del sulfamato **59** en DCE (0.1 M), y se agita la mezcla de reacción en oscuridad durante 48 horas, se obtiene la imina **62** cuantitativamente como único producto (exp. 10).

Los productos obtenidos en estas reacciones quedaron determinados en base a sus datos espectroscópicos. Así, la imina **62** mostró en su espectro de RMN <sup>1</sup>H la desaparición del protón en  $\alpha$  al nitrógeno en comparación con el espectro del sulfamato de partida, y se observa un desplazamiento hacia campo bajo de los dos protones en  $\alpha$  al oxígeno, que ahora aparecen como un singulete a 5.04 ppm, debido a que se pierde el centro estereogénico previamente presente en el precursor. Además, en su espectro de RMN <sup>13</sup>C está presente el carbono cuaternario de la imina a 183.8 ppm, y su espectro de masas presenta un pico para un ion molecular que ratifica la fórmula C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>3</sub>Na.

En cuanto a las pirrolidinas que se obtuvieron en estas reacciones, el diastereómero **5R-60** pudo aislarse puro, mientras que el compuesto **5S-60** se caracterizó a partir de una mezcla *5R/5S* 7.4:1. Para ambos isómeros, la espectrometría de masas proporcionó evidencias que confirmaron la fórmula molecular C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>3</sub>Na. Además, en el espectro de RMN <sup>1</sup>H del compuesto **5R-60** aparecen señales dd para los tres protones en  $\alpha$  al nitrógeno a 2.84, 3.84 y 4.00 ppm, así como las señales de carbono correspondientes a 57.5 (CH<sub>2</sub>) y 62.3 (CH) ppm en el espectro de RMN <sup>13</sup>C. La estereoquímica relativa *sin* del compuesto **5R-60** se estableció según las

principales correlaciones observadas en el espectro bidimensional NOESY (Figura 2.2). En éste existe correlación espacial entre el grupo metilo en posición 5 y uno de los protones H-4, el que no correlaciona con el protón H-3 en disposición  $\alpha$ .



**Figura 2.2.** Experimento NOESY.

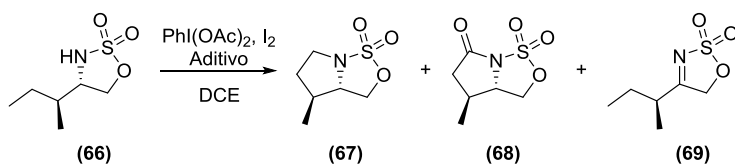
Por otro lado, la  $\gamma$ -lactama **5R-61** se presentó como un sólido cristalino cuya estructura se elucidó en base a la aparición de una señal a 175.1 ppm en su espectro de RMN <sup>13</sup>C, correspondiente a un grupo carbonilo de amida, y por la aparición de un pico en su espectro de masas a  $m/z$  214, que indicó la fórmula molecular C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NSO<sub>4</sub>Na. La esteoquímica relativa *sin* para este compuesto se determinó gracias al experimento bidimensional NOESY (Figura 2.2), en el que se observó correlación entre el grupo metilo en posición 5 y el protón H-3a. A la vista de que los isómeros *sin* son mayoritarios tanto en la formación de pirrolidinas como de 2-pirrolidinonas, podemos indicar que éstos son los favorecidos tanto cinética como termodinámicamente.

El sulfamato cíclico derivado de *L*-Isoleucina, también permitió la funcionalización del enlace C–H y la síntesis quimioselectiva de las correspondientes pirrolidina,  $\gamma$ -lactama e imina cíclica. En un primer intento de obtener la pirrolidina, se sometió el sulfamato **66** al procedimiento general 6 con 0.1 equivalentes de CSA, pero se aisló una mezcla en la que la imina **69** era mayoritaria (Tabla 2.2, exp. 1). Bajo diferentes condiciones SHAT, se observó que, al igual que en el ejemplo anterior, empleando un equivalente de CSA a concentración 0.1 M en DCE, es posible obtener la pirrolidina **67** con muy buen rendimiento, junto a una pequeña cantidad del producto de oxidación (exp. 2). Por otra parte, siguiendo el procedimiento general 6, esto es, añadir PhI(OAc)<sub>2</sub> y I<sub>2</sub> de una sola vez, y reduciendo la concentración en DCE a 0.03 M, se formó mayoritariamente la 2-pirrolidinona **68**,



con un rendimiento moderado pero con una buena quimioselectividad respecto a la relación  $\gamma$ -lactama/pirrolidina (exp. 3). En este último experimento se pone de manifiesto el papel catalítico del  $I_2$  añadido, teniendo en cuenta que, según el mecanismo propuesto en el capítulo anterior, la formación de la lactama viene precedida por la formación de un intermedio triyodometilo y sólo se requieren 0.6 equivalentes de  $I_2$ .

**Tabla 2.2.** Reacciones de funcionalización y oxidación del sulfamato **66**.



Exp.	PG <sup>a</sup>	$PhI(OAc)_2$ (eq, t)	$I_2$ (eq, t)	Aditivo (eq)	<b>67:68:69</b> <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	6	3	0.4	CSA (0.1)	1:0:5	82
2	4	2, 2 h	0.6	CSA (1)	3.4:0:1	89
3 <sup>d</sup>	6	2.5	0.6	-	1:11.5:4.5	55
4 <sup>e</sup>	-	4	1	-	0:0:1	100

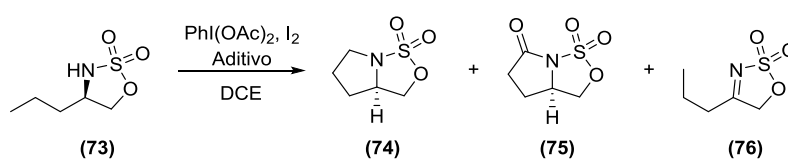
a) PG4:  $PhI(OAc)_2$  (0.25 eq cada 15 min), exceso de  $I_2$ , DCE (0.1 M), [W]; PG6: adición simultánea de  $PhI(OAc)_2$ ,  $I_2$  y aditivo, DCE, [W]. b) Calculado por integración en RMN  $^1H$  del crudo. c) Rendimiento total aislado. d) Reacción en DCE (0.03 M), refrigerada con un ventilador (25 °C). e) Reacción en oscuridad.

Por último, la oxidación del sulfamato cíclico a la imina **69** pudo llevarse a cabo con rendimiento cuantitativo y total selectividad cuando éste se sometió a las condiciones descritas en el exp. 4 de la tabla 2.2, en completa oscuridad durante 48 horas.

El sulfamato cíclico derivado de la *D*-Norvalina, a diferencia de los anteriores, no presenta ningún sustituyente en la cadena que pueda favorecer una conformación en la que el metilo terminal se aproxime al *N*-radical, y por tanto facilite la

ciclación. Por esta razón, no sorprendió que la quimioselectividad a favor de los productos de ciclación, ya sea la pirrolidina o la 2-pirrolidinona, haya sido menor en este sustrato, aislándose siempre una considerable proporción de imina. Cuando se empleó el procedimiento general 6 con CSA (Tabla 2.3, exp. 2), que había dado buenos resultados en los modelos anteriores, se obtuvo una mezcla equimolecular de la pirrolidina **74** y la imina **76**. En condiciones MHAT (exp. 3), se inhibió completamente la ciclación después de la primera abstracción de hidrógeno, pero la  $\gamma$ -lactama **75** se tuvo que separar de una mezcla con la imina **76** por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Tabla 2.3.** Reacciones de funcionalización y oxidación del sulfamato **73**.



Exp.	PG <sup>a</sup>	$\text{PhI(OAc)}_2$ (eq, t)	$\text{I}_2$ (eq, t)	Aditivo (eq)	<b>74:75:76</b> <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1 <sup>d</sup>	4	2, 2 h	0.6	CSA (1)	1:0:2	63
2 <sup>d</sup>	6	1.75	0.6	CSA (1)	1:0:1	52
3	5	6	0.5, 4 h	-	0:1.3:1	56
4	5	7	1, 10 h	$\text{NaHCO}_3$ (100% w/w)	0:1.3:1	38
5 <sup>e</sup>	-	4	1	-	0:0:1	100

a) PG4:  $\text{PhI(OAc)}_2$  (0.25 eq cada 15 min), exceso de  $\text{I}_2$ , DCE (0.1 M), [W]; PG5: exceso de  $\text{PhI(OAc)}_2$ , adición lenta de  $\text{I}_2$  disuelto, DCE (0.03 M), [W]; PG6: adición simultánea de  $\text{PhI(OAc)}_2$ ,  $\text{I}_2$  y aditivo, DCE, [W]. b) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. c) Rendimiento total aislado. d) Reacción en DCE (0.05 M). e) Reacción en oscuridad.

Curiosamente, en esta ocasión, la formación de la 2-pirrolidinona no se vio favorecida por la adición de  $\text{NaHCO}_3$ , manteniéndose la misma quimioselectividad, pero con una reducción considerable del rendimiento (exp. 3 y 4). Al igual que en los casos anteriores, la agitación de la reacción con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (4 eq) y  $\text{I}_2$  (1 eq) en oscuridad durante 48 horas, condujo al producto de oxidación **76**, cuantitativamente y con total control de la quimioselectividad.

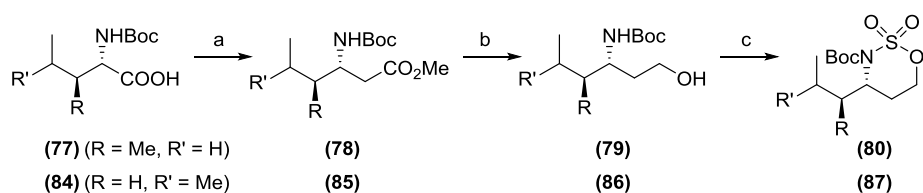
La pirrolidina **74** presentó dos señales nuevas en su espectro de RMN  $^1\text{H}$ , con respecto al material de partida, para dos protones en  $\alpha$  al nitrógeno, a 3.28 y 3.70 ppm ambas como ddd.

La identificación de la  $\gamma$ -lactama **75** se realizó principalmente por la aparición de un grupo carbonilo de amida a 171.7 ppm en su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , y por un pico a  $m/z$  200 en su espectro de masas, coincidente con la fórmula  $\text{C}_5\text{H}_7\text{NSO}_4\text{Na}$ .

Finalmente, la imina **76** se caracteriza por la señal de su carbono cuaternario a 184.8 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ , y la pérdida de dos unidades de masa con respecto al sulfamato de partida.

### 2.2.2 Aminaciones con sulfamatos cíclicos de seis miembros.

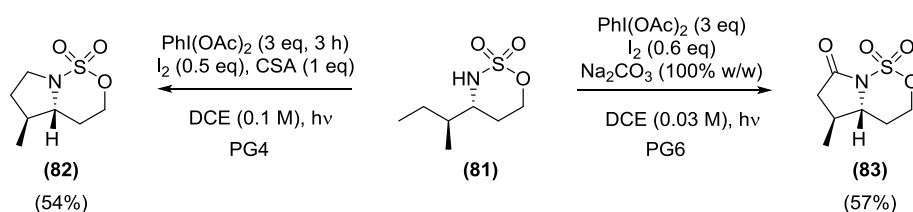
Motivados por los buenos resultados conseguidos empleando los sulfamatos cíclicos de cinco miembros como precursores de *N*-radicales, también preparamos en varios pasos los sulfamatos cíclicos de seis miembros **81** y **88** siguiendo la secuencia sintética que se muestra en el esquema 2.8, con el fin de estudiar si éstos serían precursores de *N*-radicales igual de efectivos que los de cinco miembros.



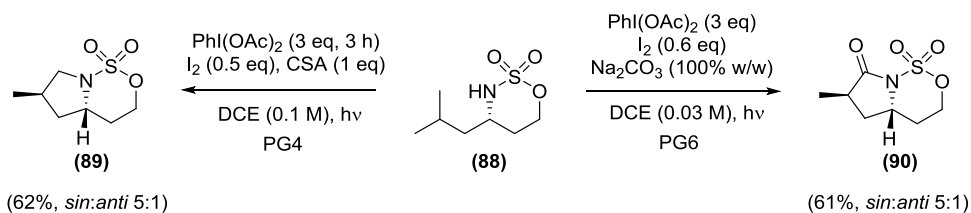
**Esquema 2.8.** a: i)  $\text{ClCO}_2^i\text{Bu}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{CH}_2\text{N}_2$ , THF. ii)  $\text{AgOBz}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , MeOH. b:  $\text{LiAlH}_4$ , THF. c: i)  $\text{SOCl}_2$ , Py,  $\text{CH}_3\text{CN}$ . ii)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{RuO}_2$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ .

Ambos sulfamatos se sintetizaron a través de una homologación de los  $\alpha$ -aminoácidos a  $\beta$ -aminoésteres, seguida de la reducción de los ésteres y la ciclación de los 1,3-aminoalcoholes (Esquema 2.8).

Una vez desprotegidos, estos sulfamatos de seis miembros se sometieron a las mismas condiciones que aplicamos a los de cinco miembros, y como se ilustra en los esquemas 2.9 y 2.10, se funcionalizaron los grupos metilo no activados con excelente quimioselectividad en cada caso, aunque con rendimiento menor que los conseguidos con los sulfamatos de menor tamaño. Sorprendentemente, en ninguno de los casos se detectó la formación de la imina cíclica, ni en oscuridad ni bajo irradiación.



**Esquema 2.9.** Funcionalización del sulfamato **81**, derivado de *L*-Isoleucina.



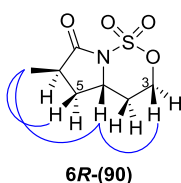
**Esquema 2.10.** Funcionalización del sulfamato **88**, derivado de *L*-Leucina.

Además, es destacable que en el caso de la C–H aminación del sustrato **88**, que presenta dos grupos metilo diastereotópicos, ésta ocurrió con un buen control de la estereoselectividad, aislándose mayoritariamente los diastereómeros **6R-89** y **6R-90** (Esquema 2.10), dejando el grupo metilo dirigido hacia la parte *exo* del biciclo. Este resultado indica que la funcionalización preferente por el grupo metilo *pro-R* está favorecida tanto entálpica como cinéticamente. Hay que indicar que en algunos ejemplos se han observado epimerizaciones en el carbono en  $\alpha$  al grupo

carbonilo de la lactama, de forma que el producto MHAT observado al final de la reacción suele estar enriquecido en el estereoisómero termodinámicamente más favorecido.

En todas estas reacciones de funcionalización de grupos metilo no activados, se constató la desaparición de las señales de los protones de dichos grupos metilo en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  de los productos. En el caso de las pirrolidinas, aparecieron nuevas señales para protones en  $\alpha$  al nitrógeno, mientras que las  $\gamma$ -lactamas se caracterizaron por presentar una señal para carbonilo de amida en sus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  a 170.6 y 173.2 ppm para **83** y **90** respectivamente. La espectrometría de masas para ambas pirrolidinonas proporcionó un pico a  $m/z$  228, correspondiente a la fórmula  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NO}_4\text{SNa}$ , que presenta un oxígeno más con respecto al compuesto de partida.

La estereoquímica relativa de estos compuestos se determinó en base a las principales correlaciones observadas en el espectro bidimensional NOESY de la  $\gamma$ -lactama **6R-90**, señaladas en la figura 2.3. Los protones del metilo en posición 6 mostraron correlación espacial con el protón H-4a y con uno de los protones H-5, lo que permitió establecer la configuración del nuevo centro estereogénico como **6R**.

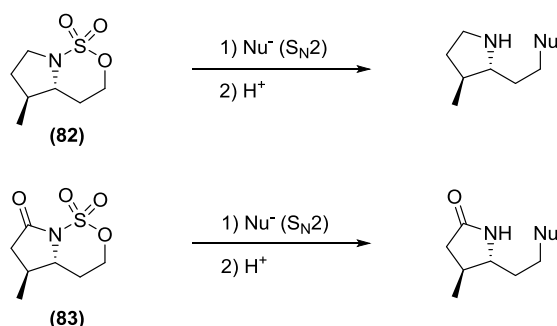


**Figura 2.3.** Experimento NOESY.

Con los dos ejemplos anteriores hemos puesto de manifiesto que los sulfamatos cíclicos de seis miembros también son idóneos para realizar reacciones de C–H aminación quimioselectiva de grupos metilo no activados, de manera diastereoselectiva y con buenos rendimientos. El hecho de que las oxidaciones a imina no compitan con la transferencia intramolecular de hidrógeno, partiendo de estos sustratos, es una ventaja considerable sobre los sulfamatos cíclicos de cinco

miembros a la hora de utilizar esta metodología en la síntesis de pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas.

Los nuevos sulfamatos que se obtienen después de estas reacciones de aminación, tanto los de cinco como los de seis miembros, podrían someterse a reacciones de sustitución nucleofílica como se comentó en la introducción de este capítulo. Así pues, los sulfamatos cíclicos de seis miembros **82** y **83** podrían emplearse para sintetizar compuestos con diferentes grupos funcionales en posición relativa 3 con respecto a una amina o a una amida secundaria cíclicas (Esquema 2.11), a diferencia de las sustituciones en los sulfamatos de cinco miembros, que conducirían a compuestos 1,2-difuncionalizados.



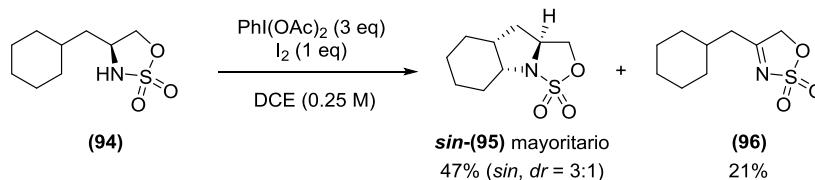
**Esquema 2.11.** Sustitución nucleofílica en sulfamatos cíclicos de seis miembros.

### 2.2.3 Aminación de grupos metileno no activados.

Con la intención de comprobar si los *N*-radicales de sulfamatos cíclicos también son efectivos para la funcionalización de grupos metileno ( $\text{CH}_2$ ) no activados, se preparó el sulfamato cíclico de cinco miembros **94**, que presenta un grupo ciclohexilo sobre el que podría producirse la aminación.

Cuando este sulfamato se trató con 3 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 1 eq de  $\text{I}_2$  en DCE (0.25 M), expuesto a la luz natural, se obtuvo mayoritariamente el producto de aminación del grupo metileno **95** (47%), junto a un 21% de la imina **96** (Esquema 2.12). En este ejemplo tampoco se detectaron productos de sobreoxidación, resultado acorde con los obtenidos en el capítulo 1, para la aminación de grupos metileno. De igual

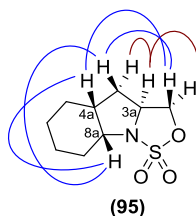
manera que con las sulfonamidas, los *N*-radicales derivados de sulfamatos cíclicos abstraen un único átomo de hidrógeno del grupo CH<sub>2</sub> no activado, y tras esta etapa se produce una rápida ciclación.



**Esquema 2.12**

La buena diastereoselectividad observada en esta funcionalización, en la que se crean dos nuevos centros estereogénicos, es un hecho muy notable teniendo en cuenta que en la aminación radicalaria de grupos metileno, como la descrita en el capítulo 1 o las realizadas por Fan,<sup>154</sup> generalmente no hay control de la estereoselectividad.

El producto tricíclico **95** presentó, con respecto al sulfamato de partida, una nueva señal para un protón en  $\alpha$  a nitrógeno en su espectro de RMN <sup>1</sup>H, como un ddd a 3.85 ppm. La estereoquímica relativa de este compuesto se esclareció en función de las principales correlaciones observadas en su espectro NOESY, que se muestran en la figura 2.4.



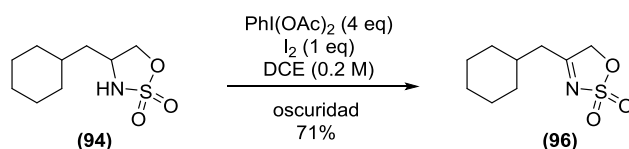
**Figura 2.4.** Experimento NOESY.

La correlación espacial entre los protones H-4a y H-3 en disposición  $\beta$ , permitió definir la estereoquímica del centro estereogénico 4a. Por otro lado, también fue determinante la correlación entre el protón H-8a y el protón H-4 en disposición  $\beta$ ,

<sup>154</sup> R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8994–8997.

que a su vez presentó correlación con el protón H-3 que se encuentra por la misma cara diastereotópica.

Como en todos los sulfamatos cíclicos de cinco miembros, la oxidación a imina compitió con la transferencia intramolecular de hidrógeno en presencia de luz. Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en completa oscuridad, se aisló la imina **96** como único producto (Esquema 2.13).



**Esquema 2.13**

Esta imina se caracterizó por ser un sólido cristalino, que mostró una señal para el carbono cuaternario a 183.6 ppm en su espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , y un pico a  $m/z$  216 en su espectro de masas, acorde con la fórmula molecular  $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NSO}_3$ .

### 2.3 Oxidación de sulfamatos cíclicos a sulfoniliminas cíclicas.

El empleo de sulfamatos cíclicos como precursores de *N*-radicales para realizar la aminación de enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  no activados, en moléculas no restringidas conformacionalmente, como se ha expuesto hasta ahora, permite la formación de pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas quimioselectivamente. No obstante, todas las reacciones de funcionalización con sulfamatos cíclicos de cinco miembros competían con la oxidación a iminas cíclicas, y estas últimas, podían sintetizarse selectivamente cuando las reacciones se mantenían en completa oscuridad.

Tras una revisión bibliográfica, nos encontramos que las reacciones de oxidación a sulfoniliminas, en las condiciones para la formación de *N*-radicales con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$ , habían sido descritas previamente,<sup>155</sup> pero limitadas a la formación de aldiminas aromáticas. Sin embargo, hasta la fecha no se habían definido estas oxidaciones en sulfamatos cíclicos para acceder a sulfoniliminas cíclicas ni

<sup>155</sup> R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8994–8997.



alifáticas. Igualmente, hasta donde podemos saber, no existe una metodología para la oxidación de sulfonamidas a cetiminas que no estén en posición bencílica.<sup>156</sup>

Fan y colaboradores propusieron que la oxidación de sulfonamidas a sulfoniliminas ocurría, una vez formado el *N*-radical, a través de una migración 1,2 de un átomo de hidrógeno, seguido de la rápida oxidación del *C*-radical en  $\alpha$  al nitrógeno. Ese mecanismo es plausible en presencia de irradiación, pero como hemos constatado en las oxidaciones de sulfamatos, éstas también se producen en la oscuridad, aunque los tiempos de reacción son más largos. Estas evidencias nos condujeron a estudiar en mayor profundidad las oxidaciones a iminas de los sulfamatos cíclicos, tanto su mecanismo como su aplicación a diferentes sustratos.

### 2.3.1 Oxidación a aldiminas cíclicas.

Todas las oxidaciones de sulfamatos cíclicos señaladas anteriormente daban lugar a cetiminas cíclicas, y se realizaron en la oscuridad para evitar la competición con la transferencia intramolecular de hidrógeno, aunque también ocurrían bajo irradiación.

Con el fin de estudiar la versatilidad y el ámbito de aplicación de estas oxidaciones, se sintetizaron los sulfamatos cíclicos mostrados en la figura 2.5, cuya oxidación proporcionaría aldiminas cíclicas, ya sea en la oscuridad o bajo irradiación, ya que en este caso no competiría la abstracción de hidrógeno.

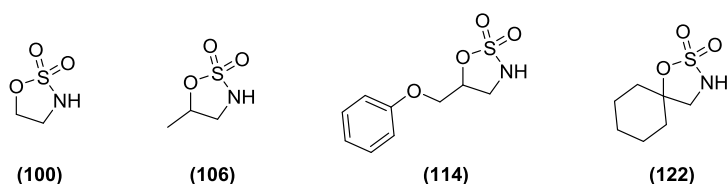


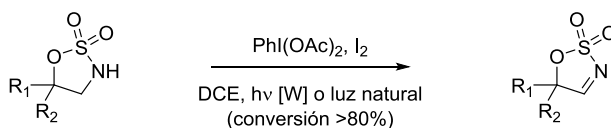
Figura 2.5

La oxidación de los sulfamatos **100** y **106** se realizó con 4 equivalentes de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 2 equivalentes de  $\text{I}_2$ , bajo irradiación con dos lámparas de tungsteno.

<sup>156</sup> Algunos ejemplos de otras metodologías para la síntesis de sulfoniliminas: a) J. P. Wolfe, J. E. Ney, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4607–4610. b) K. Y. Lee, C. G. Lee, J. N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231–1234. c) G. I. Georg, G. C. Harriman, S. A. Peterson, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7366–7368. d) B. M. Trost, C. Marrs, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6468–6470.

Alternativamente, para la oxidación del sulfamato **114** las mejores condiciones implicaron la adición de sólo 1.2 equivalentes de I<sub>2</sub>, además de NaHCO<sub>3</sub>, y en el caso del sustrato **122**, un equivalente de I<sub>2</sub> fue suficiente. En estos dos últimos casos, no fue necesaria la irradiación adicional con lámparas, aunque las reacciones quedaron expuestas a la luz natural.

**Tabla 2.4.** Oxidación a aldiminas cíclicas.



Exp.	PhI(OAc) <sub>2</sub> (eq)	I <sub>2</sub> (eq)	hv	Aldimina
1	4	2	[W]	 (101)
2	4	2	[W]	 (107)
3 <sup>a</sup>	4	1.2	luz natural	 (115)
4	4	1	luz natural	 (123)

a) NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w).

Ninguna de las aldiminas mostradas en la tabla 2.4 se pudo aislar de la mezcla de reacción, así que se caracterizaron en el crudo, debido a que todos los intentos de purificarlas por cromatografía conllevaron la descomposición parcial o total y consecuente pérdida de las mismas. No obstante, el análisis del RMN  $^1\text{H}$  del crudo nos permite pensar que todas las conversiones con los sustratos mostrados en la tabla 2.4 en sus respectivas iminas, superaban el 80%.

El análisis de los crudos de reacción por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , una vez que había finalizado la conversión del material de partida reveló, en todos estos modelos, la aparición de una nueva señal de protón a campo bajo correspondiente a la aldimina y al CH de la misma. Concretamente y como ejemplo, dichas señales se observan a 8.37 ppm y 172.5 ppm en el caso de la imina **107**. Las estructuras quedaron confirmadas de esta manera, y por la pérdida de dos unidades de masa con respecto a los compuestos de partida en sus espectros de masas.

En el caso particular de la aldimina **115**, se detectó la yodación en posición *para* del anillo aromático. Esta yodación se determinó debido a la presencia de dos señales en la región de aromáticos del espectro de RMN  $^1\text{H}$ , que integraron para sólo cuatro protones, así como por el inusual desplazamiento a campo alto del carbono cuaternario enlazado al yodo, que aparece a 85.1 ppm en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . El grupo feniléter, un residuo aromático rico en electrones, es susceptible de experimentar reacciones de sustitución electrofílica aromática donde el AcOI sería la fuente de I(+1) que actuaría como electrófilo. Normalmente, el sistema reactivo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$  no es capaz de yodar grupos fenilo en ausencia de grupos donantes de electrones y de algún ácido fuerte como  $\text{CF}_3\text{COOH}$  o  $\text{H}_2\text{SO}_4$ .

Dada la inestabilidad de estas aldiminas, no podían purificarse ni almacenarse, por lo que se decidió hacerlas reaccionar con reactivos de Grignard, empleando el crudo de la reacción de oxidación, para obtener productos más estables. Las reacciones de cetiminas derivadas de sulfamatos cíclicos con reactivos de Grignard ya habían sido descritas en la bibliografía con buenos rendimientos,<sup>157</sup> por lo que estimamos que ésta sería una buena manera de atrapar las aldiminas obtenidas, que *a priori* serían más reactivas aunque las adiciones podrían no ser tan eficientes. Es

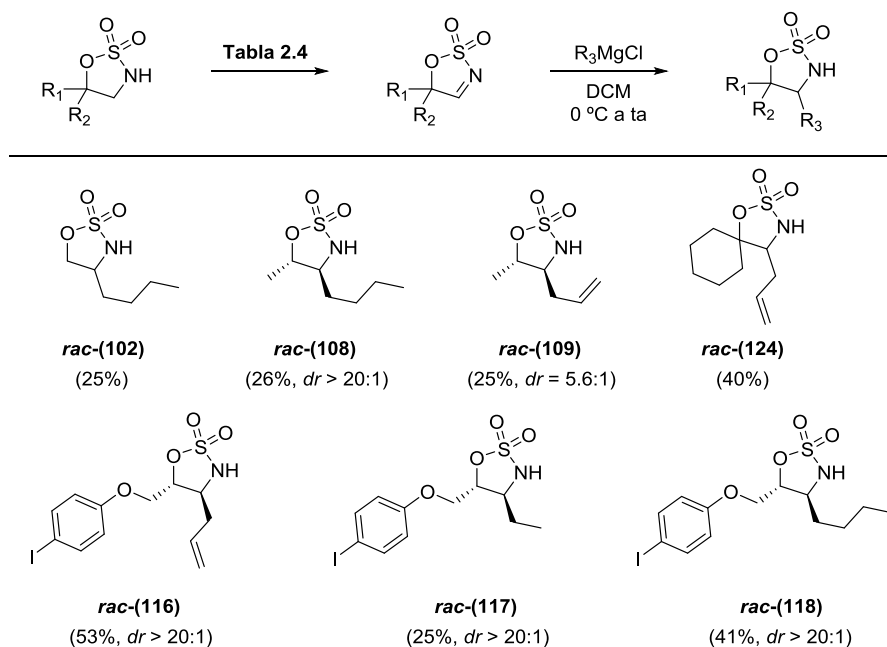
---

<sup>157</sup> S. Chang, E. E. Lee, *Synthesis* **2010**, 2361–2366.

bien conocido que la adición de reactivos de Grignard a aldehídos presenta mayores complicaciones que a cetonas.<sup>158</sup> No obstante, existen precedentes de estas adiciones a aldiminas alifáticas.<sup>159</sup>

La adición de diferentes cloruros de alquil magnesio a las aldiminas preparadas previamente, utilizando directamente los crudos de las reacciones de oxidación, nos permitieron sintetizar todos los nuevos sulfamatos cíclicos expuestos en la tabla 2.5. Los rendimientos mostrados entre paréntesis corresponden a las dos etapas de oxidación y adición, que como puede comprobarse son moderados en todos los casos, aunque notablemente más bajos para los sulfamatos de pequeño tamaño *rac*-102, *rac*-108 y *rac*-109.

**Tabla 2.5.** Adición de reactivos de Grignard a aldiminas cíclicas.



<sup>158</sup> A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 497–500.

<sup>159</sup> J. Sisko, S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 393–395.

Resulta destacable la buena estereoselectividad conseguida en las adiciones, siempre favorable a los diastereómeros *anti*, incluso en las reacciones de la aldimina **107**, donde un pequeño grupo metilo vecinal es el que permite la diferenciación de las dos caras diastereotópicas. No obstante, la diastereoselectividad también depende de la voluminosidad del grupo alquilo que se adiciona, siendo mayor cuando este grupo es *n*-butilo que cuando es un grupo alilo (*rac*-**108** y *rac*-**109** en tabla 2.5). Estas diferencias no se detectaron en las adiciones a la aldimina **115**, puesto que el grupo vecinal que controla la diastereoselectividad de la reacción es mucho más voluminoso, así que las adiciones de alilo (*rac*-**116**), etilo (*rac*-**117**) y *n*-butilo (*rac*-**118**) transcurrieron todas con una excelente estereoselectividad.

La estereoquímica relativa *anti* de los compuestos anteriores se estableció en base a las correlaciones observadas en sus espectros NOESY, siendo las más importantes las observadas entre el protón H-5 y los protones del grupo alquilo que se adiciona, y la correlación del protón H-4 con los protones del sustituyente en posición 5, como se señalan en la figura 2.6.

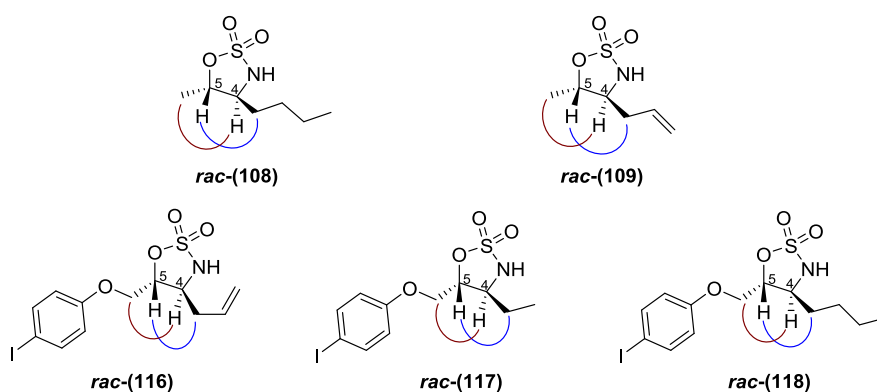


Figura 2.6. Experimento NOESY.

### 2.3.2 Oxidación a cetiminas cíclicas.

Al comienzo de este capítulo se puso de manifiesto que la oxidación a cetiminas cíclicas en sulfamatos era un proceso competitivo con las reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno. Se observó posteriormente que las

iminas podían sintetizarse quimiosselectivamente cuando las reacciones se llevaban a cabo en la oscuridad, por lo que siguiendo este procedimiento se prepararon, con muy buenos rendimientos, todos los productos indicados en la tabla 2.6.

**Tabla 2.6.** Oxidación a cetiminas cíclicas.



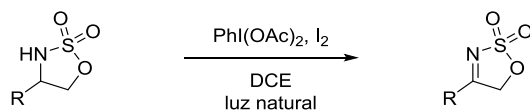
Exp.	Sustrato	Producto	Rend. (%)
1	 (59)	 (62)	100
2	 (66)	 (69)	100
3	 (73)	 (76)	100
4	 (94)	 (96)	71

Debido al interés que tienen esta reacción de oxidación selectiva y las resultantes iminas cíclicas en la síntesis orgánica, se decidió extender el estudio de las oxidaciones a otros sustratos que presentasen diferentes características estructurales, en los que no fuese posible la competición con las reacciones de TIH.

Con este fin, se prepararon los sulfamatos cíclicos de cinco miembros mostrados en la tabla 2.7, que presentan un grupo metilo o un éster metílico sobre el carbono enlazado al nitrógeno.

Todas las reacciones de oxidación de estos sulfamatos cíclicos se llevaron a cabo por exposición a la luz natural, aunque también podían realizarse en la oscuridad con tiempos de reacción más largos. La oxidación del sulfamato **126** requirió la adición de 4 equivalentes de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y uno de  $\text{I}_2$ , y un tiempo de reacción de 3 horas. Sin embargo, las oxidaciones de los sulfamatos **131** y **136** necesitaron la mitad de tiempo y sólo 2 equivalentes de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 0.5 equivalentes de  $\text{I}_2$ , puesto que éstas están favorecidas por la presencia de un grupo electrón-atractor.

**Tabla 2.7.** Oxidación a cetiminas cíclicas.

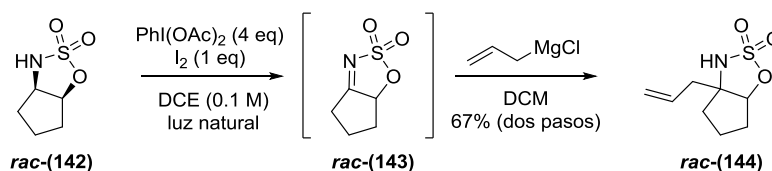


Exp.	Sustrato	Producto	Rend. (%)
1	 <i>rac</i> -( <b>126</b> )	 ( <b>127</b> )	100
2	 ( <b>131</b> )	 ( <b>132</b> )	96
3	 ( <b>136</b> )	 ( <b>137</b> )	91

La imina **127** se obtuvo cuantitativamente tras su purificación por cromatografía en columna de gel de sílice, mientras que las iminas **132** y **137** se sintetizaron con muy buenos rendimientos sin necesidad de purificación, por lo que se emplearon generalmente los crudos de las reacciones de oxidación. Hay que señalar que la purificación de estas últimas por cromatografía en gel de sílice no es recomendable, ya que se perdían cantidades considerables de producto.

Todas estas oxidaciones fueron corroboradas por sus datos espectroscópicos, así en los espectros de RMN  $^1\text{H}$  se observa la desaparición de las señales en  $\alpha$  al nitrógeno y el desplazamiento hacia campo bajo de las señales correspondientes a los protones adyacentes. Además, se detectaron señales asignables como el carbono cuaternario de la imina en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Por ejemplo, para la imina **137** se registró una señal ddd a 5.64 ppm para el protón en  $\alpha$  a la imina, y el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostró una señal a 171.4 ppm correspondiente al nuevo carbono tetrasustituido. Además, el espectro de masas proporcionó un pico para este compuesto a  $m/z$  192, que corroboró la fórmula  $\text{C}_5\text{H}_6\text{NSO}_5$ .

Otros sulfamatos cíclicos de cinco miembros que se prepararon para estudiar el alcance sintético de la oxidación a iminas son los que se muestran en la tabla 2.8. Se trata de sustratos bicíclicos que permitieron valorar la influencia de la tensión de anillo en las oxidaciones. Todas las oxidaciones a cetiminas de estos sulfamatos se realizaron con 4 equivalentes de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y un equivalente de  $\text{I}_2$  en DCE (0.1 M).



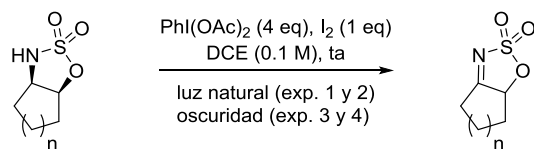
Esquema 2.14

Las reacciones de los sustratos con anillos de cinco y seis miembros *rac*-**142** y *rac*-**149** transcurrieron en sólo tres horas expuestas a la luz natural con muy buen rendimiento. No obstante, la imina *rac*-**143** era inestable y no pudo almacenarse ni purificarse por cromatografía en gel de sílice, por lo que se trató el crudo de



reacción directamente con cloruro de alilmagnesio, para luego aislar el producto de adición con un 67% de rendimiento en dos pasos (Esquema 2.14).

**Tabla 2.8.** Oxidación a iminas de sulfamatos bicíclicos.



Exp.	Sustrato	Producto	Rend. (%)
1	 <i>rac</i> -(142)	 <i>rac</i> -(143)	nd
2	 <i>rac</i> -(149)	 <i>rac</i> -(150)	95
3	 <i>rac</i> -(155)	 <i>rac</i> -(156)	63
4	 <i>rac</i> -(161)	 <i>rac</i> -(162)	57

Las reacciones de los sulfamatos cíclicos fusionados con anillos de siete y de ocho miembros, *rac-155* y *rac-161*, en las mismas condiciones que los anteriores bajo la luz natural, proporcionaron otros productos resultantes de la transferencia intramolecular de hidrógeno, sobre los que se discutirá más adelante en este capítulo. En estos dos casos, para minimizar la competición de la TIH, las reacciones se mantuvieron en la oscuridad durante 48 horas, obteniéndose las iminas cíclicas como productos mayoritarios, aunque con rendimientos notablemente inferiores que los correspondientes a ciclos de menor tamaño. En estas condiciones, los productos de TIH se redujeron hasta obtener sólo un 15% y un 2% para los sulfamatos *rac-155* y *rac-161* respectivamente.

Todas las iminas anteriores se caracterizaron por presentar un desplazamiento hacia campo bajo de los protones en  $\alpha$  al grupo imino, con respecto a los sulfamatos de partida, en sus espectros de RMN  $^1\text{H}$ , y un nuevo carbono cuaternario en sus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Además, la espectrometría de masas proporcionó picos para cada uno de ellos que indicaban una pérdida de dos unidades de masa en relación a los compuestos de partida.

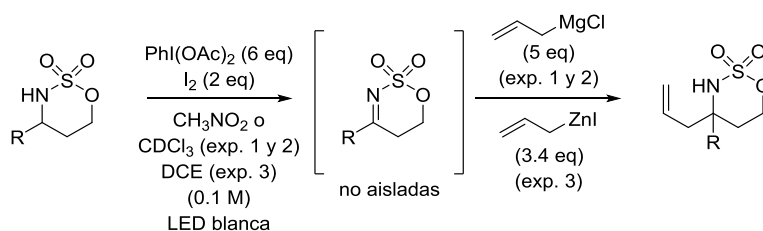
Estos resultados indican que cuanto mayor es la libertad conformacional del ciclo fusionado con el sulfamato, la eficiencia de la oxidación disminuye y los rendimientos son menores. De todas formas, hay que tener en cuenta que las oxidaciones con menor rendimiento se realizaron en la oscuridad, en tiempos de reacción más largos, lo que también puede haber contribuido a la pérdida de parte del producto por descomposición o por reacciones indeseadas.



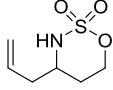


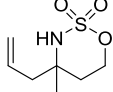
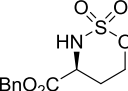
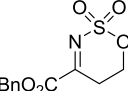
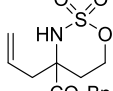
### **2.3.3 Oxidación de sulfamatos cíclicos de seis miembros.**

El empleo de sulfamatos cíclicos de seis miembros como precursores de *N*-radicales ya se ha discutido previamente. Los *N*-radicales generados bajo irradiación desencadenaban procesos SHAT y MHAT según las condiciones empleadas, pero en ningún caso se detectaron oxidaciones a iminas, ni cuando éstas fueron llevadas a cabo en oscuridad.

Con el fin de verificar la viabilidad de las oxidaciones de sulfamatos cíclicos de seis miembros, se sintetizaron los modelos recogidos en la tabla 2.9, en los que no pueden competir otras reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno. Estos tres sustratos difieren en la sustitución del carbono enlazado al nitrógeno, que sólo tiene hidrógenos en el caso de **166**, un grupo metilo en *rac*-**172**, o un grupo electrón-atractor como el carboxilato de bencilo en **178**, y fueron seleccionados para comprobar si la oxidación podía realizarse, independientemente de lo favorecida que estuviera, según esta sustitución.

**Tabla 2.9.** Oxidación a iminas y adición de reactivos de Grignard.

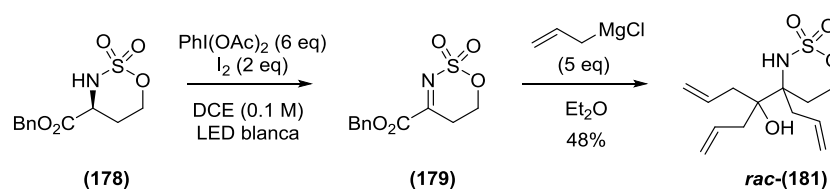


Exp.	Sustrato	Imina	Producto	Rend. (%)
1	 <b>(166)</b>	 <b>(167)</b>	 <i>rac</i> - <b>(168)</b>	44
2	 <i>rac</i> - <b>(172)</b>	 <b>(173)</b>	 <i>rac</i> - <b>(174)</b>	52
3	 <b>(178)</b>	 <b>(179)</b>	 <i>rac</i> - <b>(180)</b>	52

Tras comprobar que el tratamiento de estos sulfamatos en las condiciones habituales con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$  en la oscuridad no daba reacción alguna, encontramos que las mejores condiciones para oxidarlos consistían en el uso de 6 equivalentes de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 2 equivalentes de  $\text{I}_2$ , en  $\text{CH}_3\text{NO}_2$ ,  $\text{CDCl}_3$  o DCE (0.1 M) y bajo irradiación con seis lámparas LED blancas. Los sulfamatos **166** y *rac*-**172** requirieron 3 horas bajo irradiación para completar la oxidación, mientras que el compuesto **178** se oxidó en la mitad de tiempo, debido a la presencia del grupo electrón-atractor en  $\alpha$  (efecto captodativo discutido en sección 2.5). Además, la oxidación de los compuestos **166** y *rac*-**172** tuvo que llevarse a cabo en  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  o  $\text{CDCl}_3$ , ya que en DCE o DCM era mucho más rápida la abstracción intermolecular de hidrógeno del disolvente.

Todas estas iminas eran inestables y no se pudieron almacenar ni purificar, por lo que los crudos de reacción se utilizaron directamente para realizar adiciones a las iminas obtenidas. Para la aldimina **167** y la cetimina **173** se empleó cloruro de alilmagnesio, mientras que la imina **179** se hizo reaccionar con cloruro de alilzinc, de tal manera que la adición se produjo sólo sobre el grupo imino, sin alterar el éster.

Como se muestra en la tabla 2.9, las secuencias de oxidación y adición proporcionaron nuevos sulfamatos cíclicos de seis miembros con buenos rendimientos en dos pasos. La adición de yoduro de alilzinc a la imina **179** permitió mantener el éster intacto, pero con cloruro de alilmagnesio también se produjo la adición al éster, como refleja el esquema 2.15, obteniéndose el sulfamato *rac*-**181** con un 48% de rendimiento en dos pasos.



Esquema 2.15

Las iminas inestables anteriores no fueron caracterizadas, pero sí los productos finales después de la adición a las mismas. Dichos productos mostraron nuevas señales de protones olefínicos y de grupos NH en sus espectros de RMN  $^1\text{H}$ , así como señales para carbonos olefínicos en sus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , en los que desaparecían las señales correspondientes al carbono de la imina.

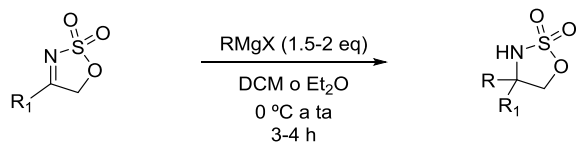
Hay que destacar que todos estos nuevos sulfamatos cíclicos de seis miembros podrían ser sometidos a muchas otras reacciones que aumentasen su complejidad estructural, o bien ser abiertos por distintos nucleófilos como se comentaba en la introducción de este capítulo. Especialmente relevante es la buena quimioselectividad conseguida en la adición de yoduro de alilzinc a la imina **179**, en presencia de un grupo éster, obteniéndose un derivado de  $\alpha$ -aminoácido  $\alpha,\alpha$ -disustituido, aunque se trate de una mezcla racémica.

#### **2.4 Otras reacciones de adición a iminas y transferencia intramolecular de hidrógeno en sulfamatos cíclicos.**

Las oxidaciones de sulfamatos cíclicos que daban lugar a iminas inestables, que no podían almacenarse ni purificarse, se sometieron a reacciones de adición empleando los crudos de reacción, como se ha comentado anteriormente. Pero además, todas aquellas cetiminas que se obtuvieron con muy buenos rendimientos y que sí eran estables, también se hicieron reaccionar con reactivos de Grignard. En general, las iminas se trataron con 1.5-2 equivalentes del reactivo de Grignard en DCM o  $\text{Et}_2\text{O}$  seco bajo atmósfera inerte, realizando la adición a 0 °C, y luego agitando las reacciones a temperatura ambiente durante 3-4 horas, obteniéndose los nuevos sulfamatos cíclicos que se muestran en la tabla 2.10 con rendimientos de moderados a buenos, y que se caracterizan por presentar un nuevo carbono cuaternario.

Tras la adición de cloruro de propilmagnesio y cloruro de butilmagnesio a la imina **127**, los nuevos sulfamatos cíclicos *rac*-**184** y *rac*-**185** obtenidos presentaban enlaces C–H no activados a una distancia apropiada para ser funcionalizados por transferencia intramolecular de hidrógeno a un *N*-radical.

Tabla 2.10. Alquilación de cetiminas.



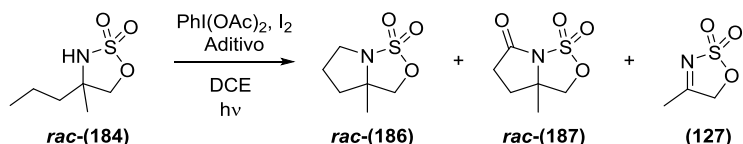
Exp.	Imina	Producto	Rend. (%)
1	 (76)	 <i>rac</i> -(182)	54
2	 (69)	 (183)	87 ( <i>dr</i> = 1:1)
3	 (127)	 <i>rac</i> -(184)	58
4	 (127)	 <i>rac</i> -(185)	62

El sulfamato *rac*-184 se sometió a las reacciones de aminación del grupo metilo, por procesos SHAT y MHAT, para sintetizar la pirrolidina *rac*-186 y la 2-pirrolidinona *rac*-187. El procedimiento general 4, empleando CSA, condujo a la pirrolidina *rac*-186 mayoritariamente, con una buena quimioselectividad, aunque también se detectó el producto derivado de la múltiple transferencia de átomo de

hidrógeno y la imina **127**, que podría provenir de una  $\beta$ -fragmentación del *N*-radical en un intermedio insaturado (Tabla 2.11, exp. 1).

Por otro lado, la aplicación del procedimiento general 5, ligeramente modificado por la adición de cantidades catalíticas de CSA, proporcionó la  $\gamma$ -lactama **rac-187** con muy buen rendimiento y una excelente quimioselectividad (Tabla 2.11, exp. 2).

**Tabla 2.11.** Funcionalización del sulfamato **rac-184**.



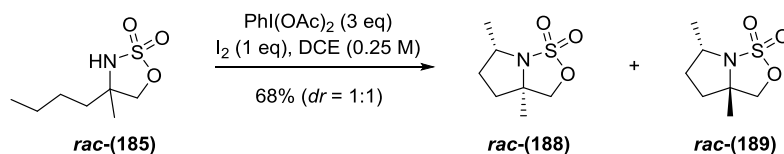
Exp.	PG <sup>a</sup>	186 : 187 : 127 <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	4 <sup>d</sup>	8.2 : 2.4 : 1	78
2	5 <sup>e</sup>	0 : 1 : 0	93

a) PG4: PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), exceso de I<sub>2</sub>, DCE (0.1 M), [W]; PG5: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Rendimiento total aislado. d) 1.5 h, I<sub>2</sub> (0.6 eq), CSA (1 eq). e) PhI(OAc)<sub>2</sub> (3 eq), I<sub>2</sub> (0.4 eq, 1 h), CSA (10% w/w).

En las reacciones de aminación anteriores, tanto por procesos SHAT o MHAT, se observó en el espectro de RMN <sup>1</sup>H de los productos la desaparición de la señal triplete del metilo terminal del sustrato de partida. A su vez, se detectaron dos nuevas señales para dos protones en  $\alpha$  a nitrógeno para la pirrolidina **rac-186**, ambas como ddd a 3.32 y 3.70 ppm, y en el espectro de RMN <sup>13</sup>C de la  $\gamma$ -lactama **rac-187** una nueva señal para el carbono de la amida a 171.0 ppm.

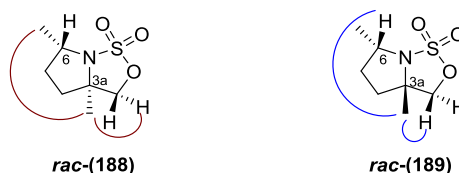
El sulfamato **rac-185**, que presenta un sustituyente *n*-butilo, también se utilizó para generar un *N*-radical que abstrayese un átomo de hidrógeno del grupo CH<sub>2</sub> no activado. Como en todos los casos descritos hasta ahora, la ciclación se produjo siempre después de una única transferencia de átomo de hidrógeno, y en ningún caso se observaron productos de sobreoxidación del grupo metileno. La reacción de aminación de CH<sub>2</sub>, expuesta a la luz natural, condujo con buen rendimiento a una

mezcla equimolecular de las pirrolidinas diastereoméricas *rac*-188 y *rac*-189, que se separaron por cromatografía en columna de gel de sílice (Esquema 2.16).



**Esquema 2.16**

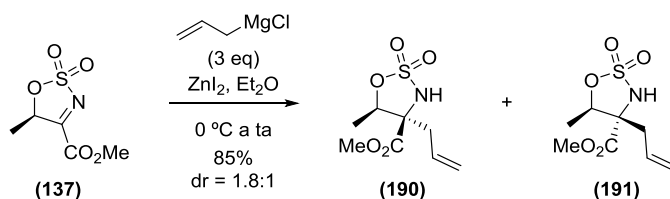
La estereoquímica relativa de ambos compuestos se determinó en base a las principales correlaciones observadas en el espectro bidimensional NOESY, que se señalan en la figura 2.7. Para el compuesto *rac*-188, fue determinante la correlación entre los protones de los dos grupos metilo, en posiciones 3a y 6; mientras que la estereoquímica del compuesto *rac*-189 quedó esclarecida por la correlación entre el protón H-6 y el grupo metilo en posición 3a.



**Figura 2.7.** Experimento NOESY.

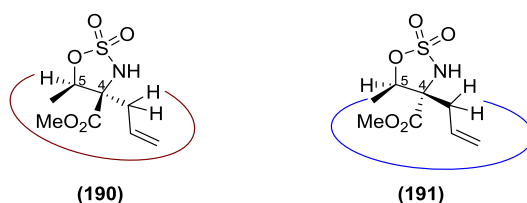
Debido a la presencia del grupo éster, la imina **137** no se sometió a una reacción de adición de reactivos de Grignard, que también se adicionarían al éster. Alternativamente, se empleó un organozinc recién preparado para realizar la adición a la imina quimioselectivamente, sin alterar el éster (Esquema 2.17). De esta manera, se pudieron sintetizar los sulfamatos **190** y **191** con buen rendimiento, y con una moderada diastereoselectividad.





**Esquema 2.17**

La estructura de estos nuevos sulfamatos cíclicos se confirmó en base a sus datos espectroscópicos, entre los que cabe destacar la desaparición del carbono de la imina de partida en sus respectivos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ , y la aparición de dos señales para carbonos olefínicos. En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  destacó la aparición de los protones olefínicos y de los protones del grupo NH. Estos dos diastereómeros pudieron separarse por HPLC, y la estereoquímica relativa de cada uno de ellos se estableció gracias a las principales correlaciones detectadas en sus espectros NOESY (Figura 2.8).



**Figura 2.8.** Experimento NOESY.

La estereoquímica relativa *sin* del compuesto **190** se determinó en base a la correlación espacial entre el protón H-5 y los protones alílicos. En cambio, en el espectro NOESY del compuesto **191**, los protones alílicos mostraron correlación con los protones del grupo metilo en posición 5, definiendo así su estereoquímica relativa *anti*.

El procedimiento anterior resulta de gran interés debido a que se obtienen nuevos sulfamatos con un gran valor sintético, ya que pueden considerarse derivados de  $\alpha$ -aminoácidos  $\alpha,\alpha$ -disustituidos, que juegan un importante papel en el diseño de nuevos péptidos por las restricciones conformacionales que supone la incorporación de estos residuos, que contribuyen a estabilizar la estructura

secundaria de las proteínas.<sup>160</sup> Este tipo de aminoácidos son además un motivo estructural presente en numerosos productos naturales con interesantes propiedades biológicas.<sup>161</sup>

Las alquilaciones en  $\alpha$  de  $\alpha$ -aminoácidos se realizan generalmente empleando otras metodologías como aquellas en las que el carbono  $\alpha$  del aminoácido actúa como nucleófilo.<sup>162</sup> Nuestra metodología constituye una alternativa para la alquilación estereoselectiva de  $\alpha$ -aminoácidos, de manera que el nuevo centro estereogénico  $\alpha$  sea cuaternario, siguiendo una estrategia que cuenta con pocos ejemplos en la bibliografía,<sup>163</sup> en la que la alquilación se produce por adición nucleofílica a una cetimina.

Con el objetivo de desarrollar posibles aplicaciones sintéticas de la imina **137**, se probaron distintas reacciones de adición, aunque no todas ellas fueron fructíferas. Entre ellas, se obtuvieron resultados satisfactorios con la reacción de Mannich organocatalítica, empleando *L*-Prolina como organocatalizador, que realizamos con distintos aldehídos. Nuestra motivación fue una reacción similar que había sido publicada por Maruoka, en la que empleaba una cetimina activada por dos grupos éster (Esquema 2.18).<sup>164</sup> Además de este ejemplo, existen muy pocas reacciones de

<sup>160</sup> a) A. Grauer, B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 30, 5099–5111. b) M. Tanaka, *Chem. Pharm. Bull.* **2007**, 55, 349–358. c) J. Venkatraman, S. C. Shankaramma, P. Balaram, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 3131–3152.

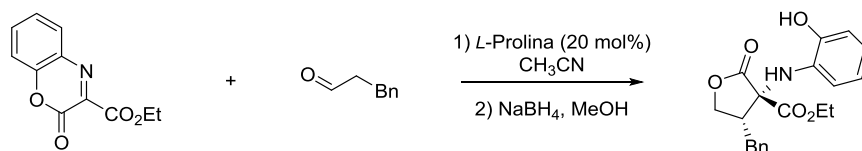
<sup>161</sup> a) D. Ma, H. Tian, G. Zou, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 120–125. b) H. U. Stilz, B. Jablonka, M. Just, J. Knolle, E. F. Paulus, G. Zoller, *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 2118–2122. c) G. Fenteany, R. F. Standaert, W. S. Lane, E. J. Corey, S. L. Schreiber, *Science* **1995**, 268, 726–731.

<sup>162</sup> Para una revisión de síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos cuaternarios, ver: a) J. M. Curto, J. S. Dickstein, S. Berritt, M. C. Kozlowski, *Org. Lett.* **2014**, 16, 1948–1951. b) V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky, *Synthesis* **2010**, 2319–2344. c) R. A. Mosey, J. S. Fisk, T. L. Friebe, J. J. Tepe, *Org. Lett.* **2008**, 10, 825–828. d) M. Di Giacomo, V. Vinci, M. Serra, L. Colombo, *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 247–257. e) K. Maruoka, T. Ooi, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3013–3028. f) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3517–3599.

<sup>163</sup> a) P. Wipf, C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.* **2003**, 5, 2449–2452. b) R. Portolés, J. Murga, E. Falomir, M. Carda, S. Uriel, J. A. Marco, *Synlett* **2002**, 711–714. c) J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, F. González, E. Falomir, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1841–1844. d) M. Aidene, F. Barbot, L. Miginiac, *J. Organomet. Chem.* **1997**, 534, 117–127. e) L. M. Harwood, K. J. Vines, M. G. B. Drew, *Synlett* **1996**, 1051–1053. f) D. H. Hua, N. Lagneau, H. Wang, J. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, 6, 349–352.

<sup>164</sup> T. Kano, S. Song, Y. Kubota, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 1191–1194.

Mannich organocatalíticas sobre  $\alpha$ -iminoésteres, en las que se obtengan carbonos quirales tetrasustituidos, y en estos pocos casos estas iminas suelen ser aromáticas.<sup>165</sup>



**Esquema 2.18**

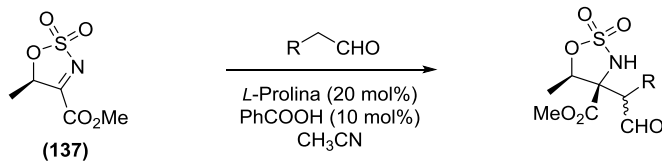
Como principal diferencia, la imina **137** presenta un único grupo activante éster, y a pesar de ello, proporcionó resultados prometedores para la reacción de Mannich con distintos aldehídos, bajo las mismas condiciones descritas por Maruoka, como puede observarse en la tabla 2.12. En general, las reacciones de Mannich con hidrocinaldehído, isovaleraldehído y heptanal, transcurrieron con rendimientos moderados y una diastereoselectividad moderada, que podría deberse a la epimerización del centro estereogénico en  $\alpha$  al aldehído. No obstante, estos resultados fueron alentadores para un futuro desarrollo de las reacciones de Mannich organocatalíticas basadas en este sustrato.

En todas estas reacciones, se observó la desaparición del carbono de la imina en los espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  de los productos, y la aparición del carbonilo del aldehído. En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  aparecieron señales anchas correspondientes a los grupos NH, y señales características de protones en  $\alpha$  a grupos carbonilo, entre 2.89 y 3.06 ppm.

---

<sup>165</sup> a) W. Zhuang, S. Saaby, K. A. Jorgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4476–4478. b) S. Saaby, K. Nakama, M. A. Lie, R. G. Hazell, K. A. Jorgensen, *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 6145–6154.

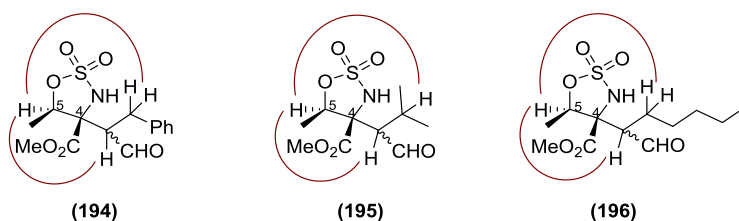
Tabla 2.12. Reacciones de Mannich organocatalíticas.



Exp.	Aldehído	Productos	Rend. (%)	d.r.
1	<chem>c1ccc(cc1)CC=O</chem>	<p style="text-align: center;">(194)</p>	40	4 : 1
2	<chem>CC(C)CC=O</chem>	<p style="text-align: center;">(195)</p>	41	3.3 : 1
3	<chem>CCCCC=O</chem>	<p style="text-align: center;">(196)</p>	62	2.6 : 1

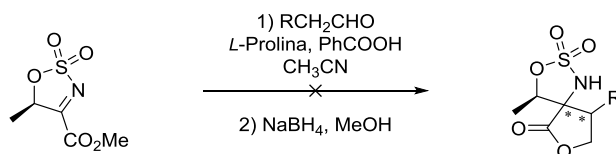
Los dos diastereómeros obtenidos en cada caso pudieron separarse por cromatografía en columna de gel de sílice o cromatografía circular en cromatotrón. Pudo comprobarse cuál era la configuración absoluta de los nuevos centros estereogénicos en  $\alpha$  al nitrógeno, empleando los experimentos bidimensionales NOESY, y se determinó que el control de la estereoquímica de este centro era total en todas las reacciones. En la figura 2.9 se muestran las principales correlaciones espaciales que se utilizaron para definir la estereoquímica del C-4 en todos estos

productos, que son aquellas entre el protón H-5 y los protones en  $\alpha$  y en  $\beta$  al aldehído.



**Figura 2.9.** Experimento NOESY.

Sin embargo, las mezclas de diastereómeros se debían a las distintas configuraciones absolutas de los nuevos estereocentros en  $\alpha$  al aldehído. Lamentablemente, los espectros NOESY no fueron concluyentes para determinar la estereoquímica de estos últimos estereocentros, debido a la elevada libertad conformacional de la cadena en la que se encuentran. Para intentar establecer la estereoquímica de estos centros se recurrió a un método indirecto, consistente en la reducción del aldehído y posterior lactonización del alcohol resultante con el grupo éster de estas moléculas (Esquema 2.19).



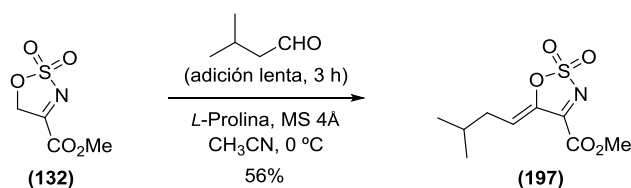
**Esquema 2.19**

Una vez sintetizados estos compuestos bíclicos, habríamos podido realizar espectros NOESY para intentar esclarecer la estereoquímica de esos centros. No obstante, todos los intentos de llevar a cabo esta secuencia de reacciones no tuvieron el éxito que esperábamos, por lo que sería necesario realizar otra serie de reacciones para poder asignar la configuración absoluta de los centros estereogénicos en  $\alpha$  al aldehído.

En las reacciones de Mannich organocatalíticas con la imina **137** descritas hasta ahora, el grupo metilo del sustrato podría ejercer cierto control en la diastereoselectividad por impedimento estérico, de manera que podría potenciar la

estereodiferenciación debida al organocatalizador. Con el objetivo de valorar este posible efecto estérico del grupo metilo sobre la diastereoselectividad de la reacción, sintetizamos la imina **132**, para someterla a las mismas condiciones de la reacción de Mannich con *L*-Prolina. Sin embargo, dichas condiciones resultaron ineficaces, dando mezclas complejas de productos.

Cuando se añadieron 2.5 equivalentes de isovaleraldehído lentamente, durante tres horas, a una disolución de la imina **132** en acetonitrilo a 0 °C, en presencia de *L*-Prolina y tamiz molecular, se detectó la formación de un nuevo producto que mostraba aún la señal para el carbono de la imina a 158.6 ppm en su espectro de RMN <sup>13</sup>C, y dos señales nuevas para carbonos olefínicos a 126.9 y 144.5 ppm. En comparación con la imina de partida, este compuesto no presentaba protones en α a heteroátomos aparte del metilo del éster, pero en su espectro de RMN <sup>1</sup>H sí que aparecía una señal para dos protones alílicos a 2.34 ppm, y una señal doblete a 1.00 ppm que integró para seis protones, correspondientes a dos grupos metilo. El espectro HMBC de esta molécula puso de manifiesto un acoplamiento a tres enlaces entre el carbono de la imina a 158.6 ppm y el único protón olefínico a 6.71 ppm. Además, el espectro de masas proporcionó un pico a *m/z* 246, que se corresponde con la fórmula molecular de la estructura propuesta.

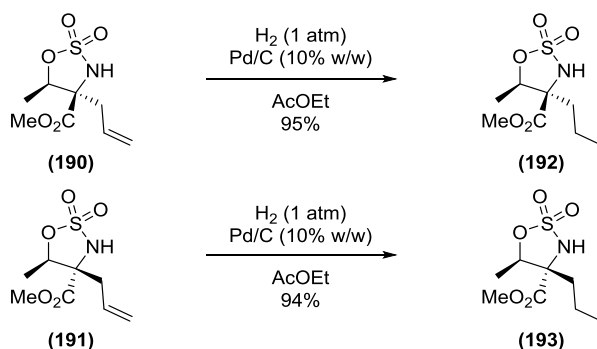


**Esquema 2.20**

Aparentemente, este compuesto podría provenir de una reacción aldólica entre la enamina del sulfamato y el aldehído. La enamina se adicionaría al aldehído, y el alcohol resultante sufriría una eliminación para proporcionar la imina α,β-insaturada **197** (Esquema 2.20).

Por otro lado, una vez estudiadas las adiciones a las iminas cíclicas anteriores, especialmente activadas por la presencia de un grupo éster, decidimos emplear los

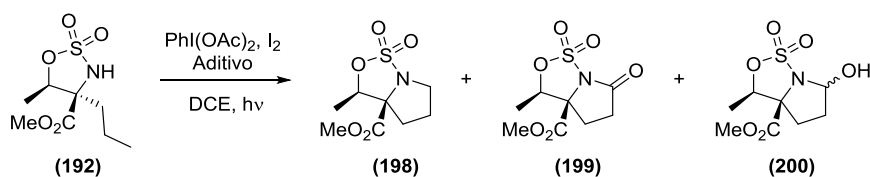
nuevos sulfamatos obtenidos, que podríamos considerar derivados de  $\alpha$ -aminoácidos en los que el carbono  $\alpha$  es un centro estereogénico tetrasustituido, para llevar a cabo otras reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno. Con este objetivo se hidrogenaron los alquenos **190** y **191** (Esquema 2.21).



Esquema 2.21

Estos dos nuevos sulfamatos cíclicos cumplirían los requisitos para someterse a los procesos de transferencia simple y múltiple de átomos de hidrógeno, y de esta forma, sintetizar nuevas pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas derivadas de  $\alpha$ -aminoácidos.

Tabla 2.13. Funcionalización del sulfamato **192**.



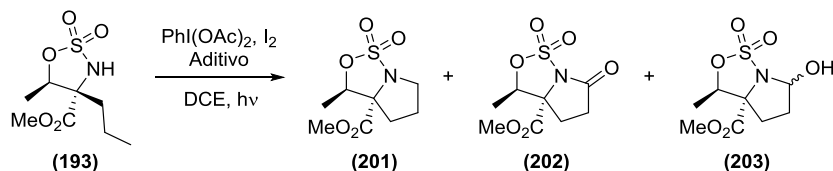
Exp.	PG <sup>a</sup>	198 : 199 : 200 <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	4 <sup>d</sup>	1 : 0 : 0	91
2	6 <sup>e</sup>	0 : 2.3 : 1	87

a) PG4: PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), exceso de I<sub>2</sub>, DCE (0.1 M), [W]; PG6: adición simultánea de PhI(OAc)<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> y aditivo, DCE, [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Rendimiento total aislado. d) 2 h, I<sub>2</sub> (0.6 eq), CSA (1 eq). e) PhI(OAc)<sub>2</sub> (5 eq), I<sub>2</sub> (0.6 eq), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.03 M).

Como puede comprobarse en la tabla 2.13, el sulfamato **192**, bajo las condiciones del procedimiento general 4 y en presencia de CSA, permitió sintetizar con total quimioselectividad y con un 91% de rendimiento la pirrolidina **198**; mientras que el procedimiento general 6 en presencia de NaHCO<sub>3</sub> condujo a una mezcla de la 2-pirrolidinona **199** y el hemiaminal **200**, como producto derivado de una doble funcionalización del grupo metilo.

De igual manera, a partir del sulfamato **193** se procedió a la aminación del grupo metilo no activado, bajo condiciones SHAT y MHAT (Tabla 2.14). El procedimiento general 4 también dio muy buenos resultados en cuanto a quimioselectividad y rendimiento para la síntesis de la pirrolidina **201**, y en este caso el procedimiento general 5 condujo a una mezcla prácticamente equimolecular de  $\gamma$ -lactama **202** y hemiaminal **203**.

**Tabla 2.14.** Funcionalización del sulfamato **193**.



Exp.	PG <sup>a</sup>	201 : 202 : 203 <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	4 <sup>d</sup>	1 : 0 : 0	89
2	5 <sup>e</sup>	0 : 1 : 1.2	80

a) PG4: PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), exceso de I<sub>2</sub>, DCE (0.1 M), [W]; PG5: exceso de PhI(OAc)<sub>2</sub>, adición lenta de I<sub>2</sub> disuelto, DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Rendimiento total aislado. d) 2 h, I<sub>2</sub> (0.6 eq), CSA (1 eq). e) PhI(OAc)<sub>2</sub> (7 eq), I<sub>2</sub> (0.8 eq, 2 h), 48 h.

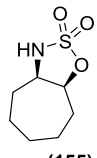
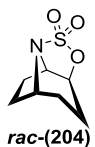
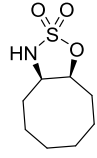
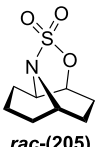
En todas las reacciones anteriores detectamos la desaparición de la señal triplete para el grupo metilo de la cadena lateral en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de todos los productos. Las pirrolidinas mostraron dos nuevas señales para dos protones en  $\alpha$  a nitrógeno, y las 2-pirrolidinonas presentaron una señal adicional de carbonilo de



amida en sus espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ . Las  $\gamma$ -lactamas pudieron separarse por cromatografía en columna de gel de sílice de los hemiaminales, si bien las mezclas de diastereómeros de estos últimos no lograron separarse por métodos cromatográficos.

Durante el estudio de las oxidaciones a iminas discutido anteriormente (apartado 2.3.2, tabla 2.8), en el que se incluyeron sulfamatos cíclicos fusionados con anillos de distinto tamaño, se observó que aquellos fusionados con ciclos de siete y ocho miembros, debían oxidarse en la oscuridad, para minimizar la competencia de las reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno. Cuando los sulfamatos *rac-155* y *rac-161* se trataron con 3 equivalentes de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y un equivalente de  $\text{I}_2$  en DCE (0.25 M), en presencia de luz natural, se produjo en ambos casos la funcionalización de un grupo metileno no activado del ciclo, obteniéndose los productos *rac-204* y *rac-205* selectivamente con rendimientos moderados (Tabla 2.15).

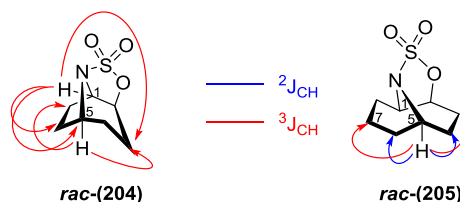
**Tabla 2.15.** Funcionalización de sulfamatos bicíclicos.

Exp.	Sustratos	Productos	Rend. (%)
1	 <i>rac-(155)</i>	 <i>rac-(204)</i>	53
2	 <i>rac-(161)</i>	 <i>rac-(205)</i>	67

Las reacciones anteriores transcurrieron con total quimioselectividad, ya que las correspondientes iminas no fueron detectadas en ningún caso. Esto podría deberse

a la rápida funcionalización y ciclación que se produce una vez yodado el grupo metileno no activado, como se ha visto hasta ahora en todas las funcionalizaciones de estos grupos, en las que tampoco se observaron productos de múltiple oxidación.

La estructura del producto **rac-204** se elucidó por la aparición de una nueva señal dddd a 4.39 ppm en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , y una señal de carbono a 64.4 ppm en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . No obstante, una TIH-1,5 podía producirse sobre dos posiciones diferentes del sustrato, por lo que fue necesario un análisis exhaustivo del espectro HMBC de este producto. Para determinar la posición funcionalizada, nos basamos en los acoplamientos a tres enlaces observados entre H-5 y los carbonos C-3 y C-7, y entre H-1 y los carbonos C-3, C-5 y C-6 (Figura 2.10).



**Figura 2.10.** HMBC de los compuestos **rac-204** y **rac-205**.

La estructura del compuesto **rac-205** se caracterizó por las mismas nuevas señales en  $\alpha$  a nitrógeno, en los espectros de protón y de carbono, y por los acoplamientos observados en el espectro HMBC. Principalmente, el acoplamiento del protón H-5 con C-4 y C-6 a dos enlaces, y con C-3 y C-7 a tres enlaces, permitió determinar sin lugar a dudas la posición que se había funcionalizado (Figura 2.10).

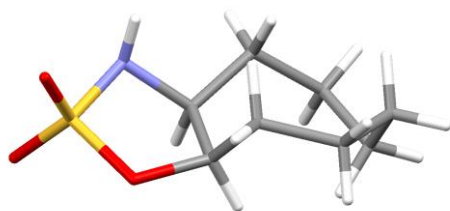
Estos modelos responderían al perfil de reactividad esperado para sustratos con restricción conformacional, en los cuales, una vez formado el radical transitorio amidilo, dicho *N*-radical encuentra un átomo de hidrógeno susceptible de ser transferido a una distancia óptima para la TIH, es decir, entre 1.7 y 2.3 Å. Este resultado pone en evidencia que la competitividad entre las reacciones de TIH y oxidación depende principalmente de las propiedades estructurales del sustrato. Hay que tener en cuenta que éstas son unas propiedades intrínsecas a cada sustrato

y de ahí que no se deban buscar condiciones generales, sino patrones de reactividad.

Un hecho destacable es la total regioselectividad de la funcionalización en el sulfamato **rac-161**, donde *a priori* podría competir la TIH-1,5 con la 1,6. Es conocido que la TIH-1,5 está generalmente más favorecida que la 1,6 ya que transcurre a través de un estado de transición cíclico de seis miembros, más estable que el de siete miembros implicado en la TIH-1,6. Así que esta aminación es un resultado inesperado desde el punto de vista termodinámico, por lo que hemos intentado ver si la conformación más estable del *N*-yodosulfamato **rac-161<sub>N-I</sub>** dispone próximos espacialmente el átomo de hidrógeno que se abstrae y el nitrógeno.

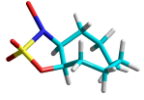
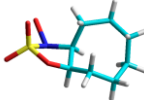
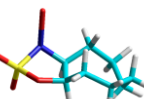
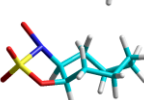
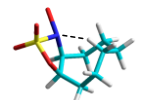
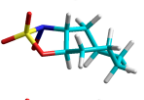
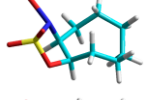
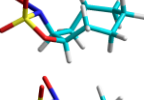
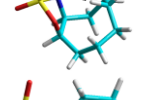
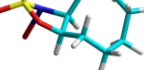
Los cálculos DFT proporcionaron las conformaciones mostradas en la tabla 2.16, donde se aprecia que aquellas conformaciones prerreactivas que darían lugar a una TIH-1,6 o 1,5 (entradas 5 y 9 respectivamente), no son las más estables y se encontrarían con una población muy baja. No obstante, la diferencia en la energía de activación necesaria entre la TIH-1,6 y la 1,5 es muy significativa, lo que conlleva que la constante de velocidad relativa entre los procesos 1,6 y 1,5 sea de 99:1. Esta gran diferencia en la cinética de ambos procesos explicaría que sólo se observase el producto de funcionalización 1,6 **rac-205**.

También es relevante que la conformación con mayor población (Tabla 2.16, entrada 1) y la conformación de la entrada 3, que sólo se diferencian en la orientación del enlace N-I, coincidan con la estructura del sulfamato **rac-161** determinada por difracción de rayos X (Figura 2.11), lo que respalda la fiabilidad de estos cálculos.



**Figura 2.11.** Estructura de rayos X del sulfamato **rac-161**.

Tabla 2.16. Conformaciones de *rac-161*<sub>N-I</sub>.

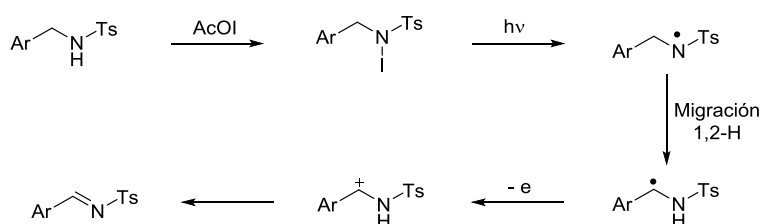
Entrada	Conformación	Población	¿TIH?	Barrera (kcal/mol)	Constantes de velocidad relativas
1		54-72%	No <sup>a</sup>		
2		12-19%	No		
3		2-8%	No <sup>a</sup>		
4		3-4%	No		
5		1-3%	1,6	8.3	99
6		1-2%	No		
7		1-2%	No		
8		1-2%	No		
9		<1%	1,5	11.0	1
10		<1%	No		

a) Las conformaciones de las entradas 1 y 3 coinciden con la estructura de rayos X del sulfamato de partida *rac-161*.

## 2.5 Estudio del mecanismo de oxidación.

El estudio del mecanismo que presentamos en el capítulo anterior de la transferencia simple de átomo de hidrógeno (SHAT), de la transferencia múltiple de átomo de hidrógeno (MHAT), y de las ciclaciones, nos permitió conocer los factores que podían servir para optimizar la quimioselectividad de los procesos de funcionalización, cuando empleamos tosilamidas como precursores de *N*-radicales. En este caso, al utilizar los sulfamatos cíclicos como precursores de radicales centrados en nitrógeno, se debe añadir además la oxidación a iminas como un tercer proceso cuyo mecanismo resulta imprescindible comprender para controlar la quimioselectividad.

Una oxidación similar de toluensulfonamidas a iminas ya fue observada por Fan, aunque sólo la describió para aldiminas aromáticas.<sup>166</sup> Su propuesta mecanística se basó en una migración 1,2 de hidrógeno al *N*-radical, seguida de una rápida oxidación del *C*-radical resultante, como se ilustra en el esquema 2.22.

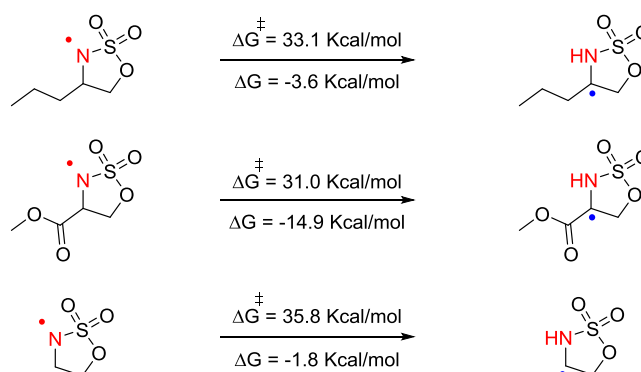


**Esquema 2.22.** Mecanismo de oxidación propuesto por Fan.

De los resultados experimentales expuestos hasta ahora, resulta relevante que las oxidaciones a iminas en sulfamatos cíclicos fueron rápidas cuando se realizaron bajo irradiación. De hecho, cuando existía la posibilidad de que ocurriera una transferencia intramolecular de hidrógeno 1,5, bajo irradiación, siempre competía la reacción de oxidación a imina. Para comprobar si el mecanismo de migración 1,2 de hidrógeno propuesto por Fan, para estas oxidaciones, era favorable desde el punto de vista termodinámico y cinético en el caso de las oxidaciones en los sulfamatos cíclicos, llevamos a cabo cálculos mediante DFT de la energía libre de

<sup>166</sup> R. Fan, D. Pu, F. Wen, J. Wu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 8994–8997.

Gibbs y de la energía de activación de estos procesos, que mostraron los resultados expuestos en el esquema 2.23.

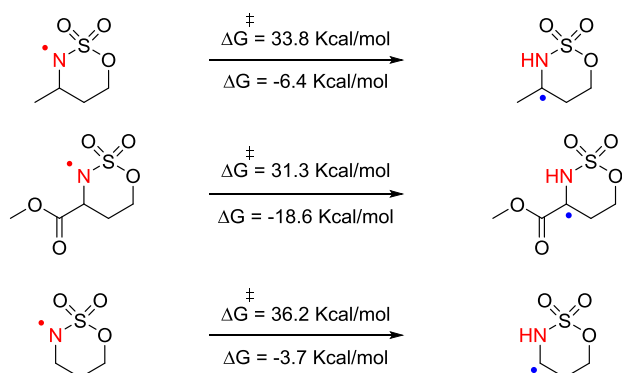


**Esquema 2.23.** Campo de fuerzas M06-2X/maug-cc-pVDZ.

La migración 1,2 de hidrógeno al *N*-radical es un proceso favorable en todos los casos desde el punto de vista termodinámico en sulfamatos cíclicos de cinco miembros. Esta migración estaría mucho más favorecida para el sulfamato que presenta un grupo éster, ya que el *C*-radical resultante estaría estabilizado por efecto captodativo.<sup>167</sup> En los otros dos casos, la migración 1,2 que conduce a la cetimina sería 1.8 kcal/mol más favorable que las que dan lugar a la aldimina. En estos cálculos también se puso de manifiesto que la energía de activación de estos procesos es menor cuanto más favorecidos sean éstos termodinámicamente. Estos resultados teóricos corroborarían el mecanismo propuesto por Fan para las oxidaciones en presencia de irradiación.

Análogamente, se realizaron cálculos DFT para los sulfamatos de seis miembros, mostrados en el esquema 2.24. Éstos indicaron que la migración 1,2 de hidrógeno en estos modelos es un proceso favorable termodinámicamente. La energía de activación requerida es ligeramente superior que para los sulfamatos de cinco miembros. La energía libre de Gibbs que se libera en la migración 1,2 de hidrógeno es mucho mayor si el *C*-radical resultante está estabilizado por efecto captodativo, como es el caso del sulfamato con un grupo éster.

<sup>167</sup> H. G. Viehe, Z. Janousek, R. Merenyi, L. Stella, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 148–154.



**Esquema 2.24.** Campo de fuerzas M06-2X/maug-cc-pVDZ.

A pesar de que los cálculos indicados mostraban una reactividad similar de los sulfamatos de cinco y de seis miembros, curiosamente, estos últimos no se oxidaban bajo las mismas condiciones empleadas para los de cinco, principalmente cuando se usa DCE como disolvente.

En cambio, encontramos que estas oxidaciones sí pudieron realizarse en  $\text{CH}_3\text{NO}_2$  y  $\text{CDCl}_3$  con rendimientos de moderados a buenos. El cambio de disolvente fue crucial ya que, en los compuestos mencionados, competía la abstracción intermolecular de hidrógeno del DCE o DCM con la migración 1,2 de hidrógeno, recuperándose el producto de partida. Es destacable que, debido al efecto isotópico cinético, el  $\text{CDCl}_3$  proporcionó mucho mejores resultados en la oxidación en comparación con el  $\text{CHCl}_3$ . No obstante, tal como indicaban los cálculos, la migración 1,2 de hidrógeno está mucho más favorecida y es mucho más rápida cuando un grupo éster estabiliza por efecto captodativo el C-radical resultante y explicaría por qué el sulfamato **178**, excepcionalmente, sí se oxidase en DCE.

Los cálculos realizados no fueron concluyentes para explicar por qué los sulfamatos cíclicos de seis miembros no se oxidan en DCE y sí los de cinco. Sin embargo, existen otros factores estereoelectrónicos como el efecto  $\beta$ -CO y la liberación de tensión que podrían favorecer la oxidación en los de cinco, y que no pueden producirse en los de seis, de ahí que los procesos SHAT y MHAT ocurriesen con total quimioselectividad en estos sustratos.

Hasta ahora hemos discutido el mecanismo de la oxidación a iminas, en sulfamatos de cinco y seis miembros, en presencia de irradiación. Este tipo de reacciones también se llevaron a cabo en la oscuridad con resultados muy diferentes ya que a pesar de los ensayos realizados, no se detectaron productos de oxidación en los sulfamatos de seis miembros.

Por otra parte, los sulfamatos cíclicos de cinco miembros se oxidaban a iminas en oscuridad, aunque se necesitaban tiempos de reacción más largos para que se completasen las reacciones. Realizar las oxidaciones en la oscuridad fue el procedimiento más adecuado para conseguir sintetizar las iminas quimioselectivamente, ya que bajo irradiación competían las reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno 1,5 si el sustrato permitía esa posibilidad. El hecho de que las oxidaciones de estos compuestos se produjesen también en la oscuridad nos llevó a intentar elucidar el mecanismo en estas condiciones, en las que se descartaría la formación de *N*-radicales.

Para ello, se procedió a seguir la evolución de la reacción de oxidación en la oscuridad mediante la monitorización de la misma por RMN <sup>1</sup>H. La idea era averiguar si un estudio cinético de la oxidación en la oscuridad aportaría más datos sobre el mecanismo de la reacción. Con el fin de determinar el efecto isotópico cinético (KIE), se sintetizó también el sulfamato deuterado mostrado en la figura 2.12. El valor del efecto isotópico cinético podría ayudarnos a establecer si la ruptura de ese enlace C–H estaría implicada en el paso determinante de la velocidad de la reacción.

Decidimos estudiar la cinética de esta reacción en diferentes condiciones. En los experimentos monitorizados que se muestran en la gráfica de la figura 2.12, se agitaron 2 eq de PhI(OAc)<sub>2</sub> y 2 eq de I<sub>2</sub> durante media hora a temperatura ambiente en la oscuridad hasta completa desaparición de PhI(OAc)<sub>2</sub>, para formar *a priori* AcOI, y luego se añadieron los sustratos. En la representación de los datos obtenidos, observamos que, antes de la primera medida, ya se había formado un 35% de las iminas, y los sulfamatos de partida se habían consumido totalmente, apareciendo los intermedios N–I.



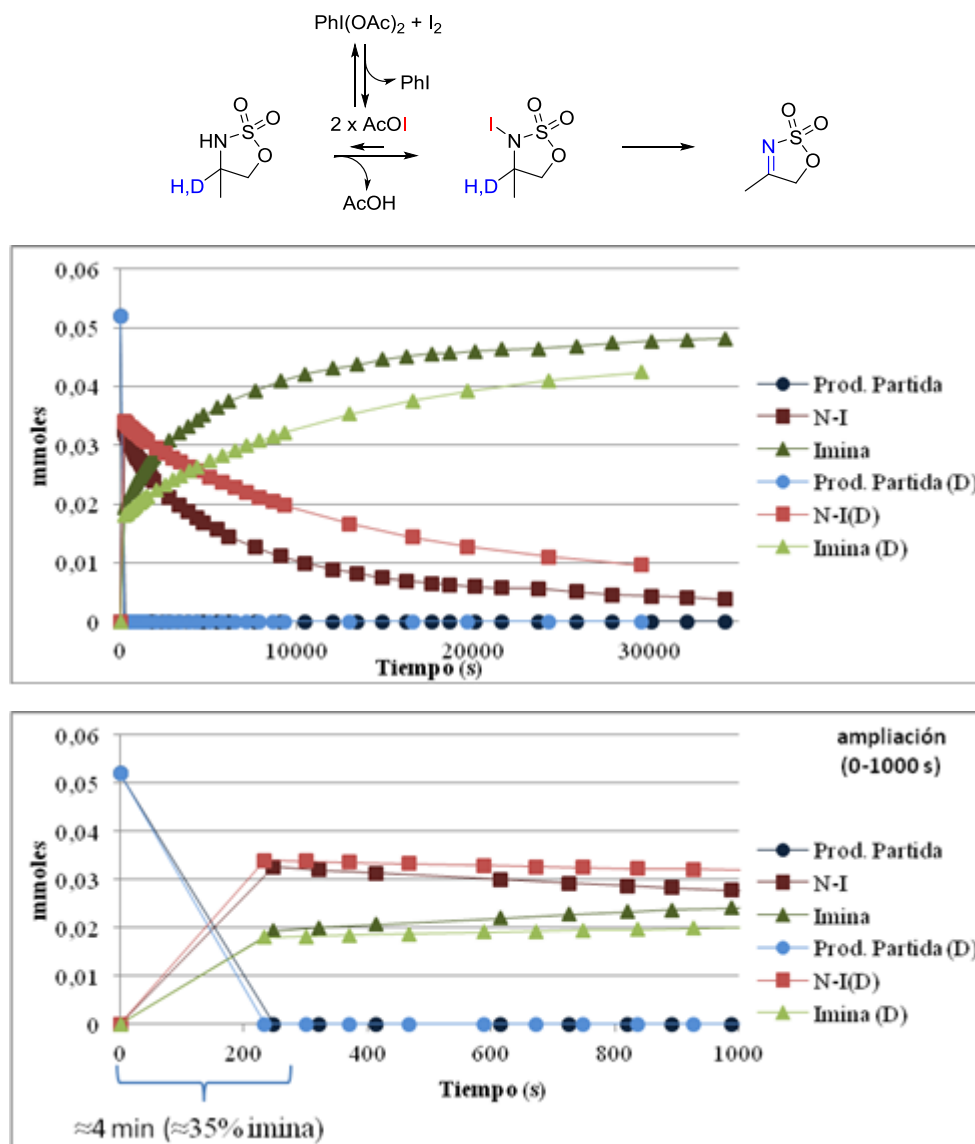
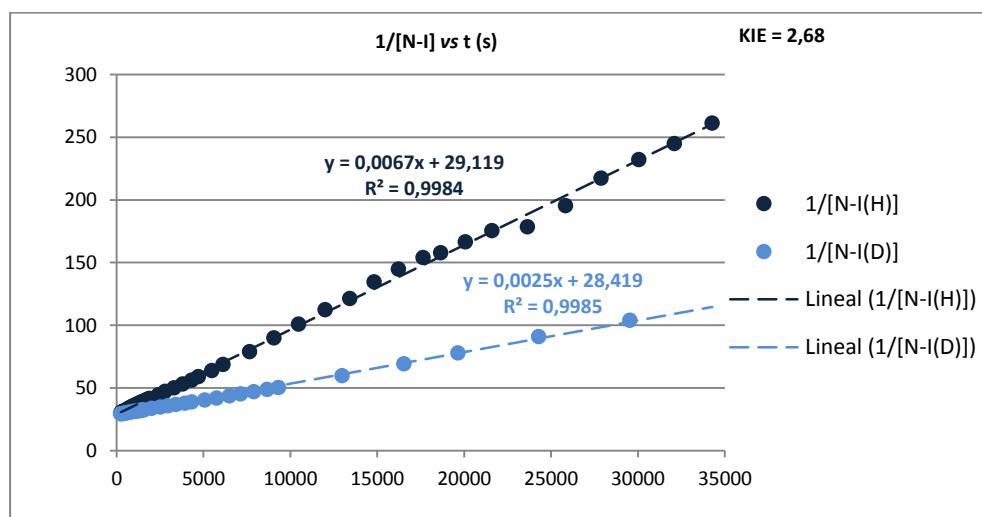


Figura 2.12

Uno de los datos más relevantes registrados es que el equilibrio entre el sulfamato y la especie N-I está desplazado totalmente hacia este intermedio. Esto no lo observábamos nunca con las toluensulfonamidas, lo que podría deberse a una mayor nucleofilia y/o menor impedimento estérico de los sulfamatos.

Luego la reacción continuó más lentamente, transformándose los intermedios N-I en las correspondientes iminas. El hecho de que hubiera dos partes bien diferenciadas en la cinética de la reacción nos llevó a pensar que podrían operar dos mecanismos diferentes, que decidimos estudiar separadamente.

En la segunda parte de la gráfica, la evolución de la concentración de las especies N-I se corresponde con una ecuación de velocidad de segundo orden, como la que se ilustra en la figura 2.13, en la que la velocidad de la reacción depende únicamente del cuadrado de la concentración de estos intermedios. Esto se determinó mediante la representación de la inversa de la concentración de las especies N-I ( $1/[N-I]$ ) frente al tiempo, que proporcionó una recta cuya pendiente es igual a la constante de velocidad. Además, determinamos que el efecto isotópico cinético era de 2.68.



$$\frac{-d[N-I]}{dt} = k[N-I]^2 \quad KIE = 2.68$$

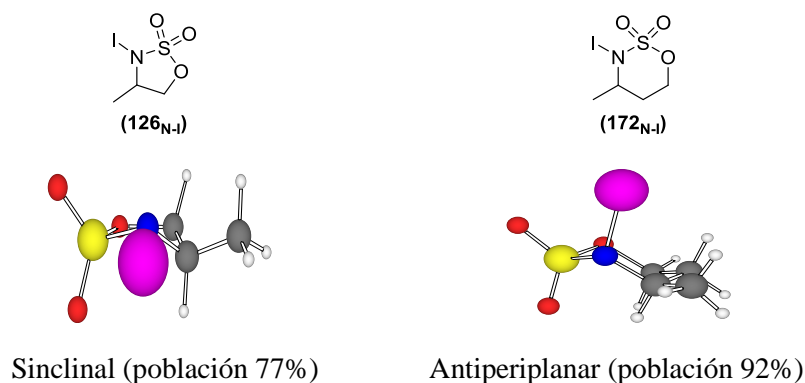
**Figura 2.13.** Determinación del orden de reacción, constante de velocidad y KIE.

En base a estas evidencias, propusimos un mecanismo bimolecular, en el que intervendrían dos moléculas de la yodoamida intermedia, para explicar la velocidad de desaparición de estas especies en la segunda parte de la gráfica representada. La

observación de un efecto isotópico primario señaló que la ruptura del enlace C–H o C–D estaría implicada en la etapa limitante de la velocidad de la reacción. El valor del KIE fue también consistente con un estado de transición bimolecular, en el que sólo se rompería un enlace C–H o C–D de las dos moléculas implicadas.<sup>168</sup>

Junto a todo lo anterior, el hecho de que los sulfamatos cíclicos de seis miembros no se oxidasen en la oscuridad, nos llevó a pensar que la clave de esta diferencia de reactividad podría estar en ciertos requerimientos conformacionales, ya que en ambos casos se trata del mismo grupo funcional.

Para estudiar esta hipótesis realizamos cálculos DFT con ambos intermedios  $x_{N-I}$  y  $x_{N-I}$ , con el objetivo de detectar cuáles eran las conformaciones más estables en cada caso, del sulfamato de cinco y del de seis miembros. Estos cálculos pusieron de manifiesto que la yodoamida de cinco miembros, en su conformación más estable (población del 77%), presentaba el enlace N–I en disposición sinclinal con respecto al enlace C–H contiguo. Sin embargo, con una población del 92%, la conformación más estable de la yodoamida del sulfamato de seis miembros disponía el enlace N–I antiperiplanar al enlace C–H (Figura 2.14).

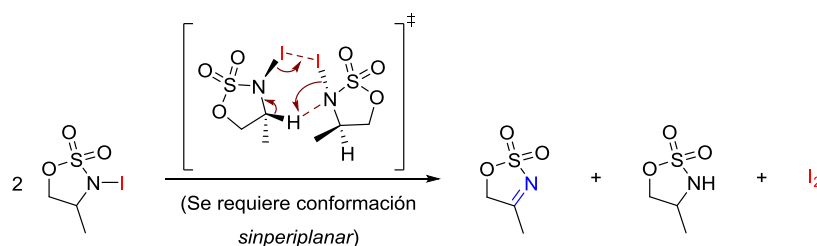


**Figura 2.14.** Conformaciones más estables de las *N*-yodosulfonamidas de los sulfamatos cíclicos de seis y de cinco miembros. Campo de fuerzas M062X/cc-pVTZ//M062X/m-aug-cc-pVDZ.

<sup>168</sup> Para una comparación de los valores del KIE con los de las reacciones E2, ver: S. M. Villano, S. Kato, V. M. Bierbaum, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 736–737.

Estas diferencias en las conformaciones más estables de las yodoamidas, según el sulfamato cíclico sea de cinco o de seis miembros, avaló nuestra hipótesis de que las oxidaciones en la oscuridad precisaban ciertos requerimientos conformacionales, esto es, que el enlace N–I se encuentre en disposición *sin* con el enlace C–H contiguo.

La ecuación de velocidad, que sugirió la implicación de dos moléculas de la yodoamida intermedia en el estado de transición de las oxidaciones en la oscuridad, al menos en la segunda parte de la cinética, junto a los requerimientos conformacionales, nos llevaron a proponer el estado de transición del esquema 2.25 para explicar el mecanismo lento de las oxidaciones en la oscuridad. Según nuestra propuesta, cuando la reacción de oxidación se ralentiza, después de los primeros minutos, ésta se produciría en una sola etapa a través de un estado de transición pericíclico en el que participarían dos moléculas de yodoamida, de manera que se liberaría una molécula de I<sub>2</sub>, junto a la imina y el sulfamato de partida (Esquema 2.25).

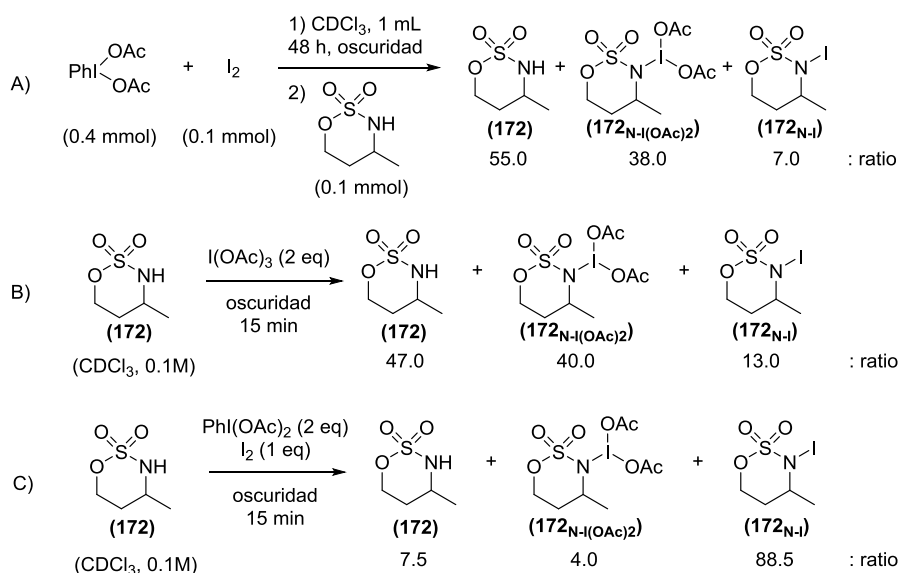


**Esquema 2.25**

Una vez teníamos una propuesta mecanística que explicase la evolución de la reacción de oxidación en la segunda parte de la representación gráfica de la figura 2.12, centramos nuestra atención en averiguar qué mecanismo podía operar en la primera parte de la reacción, en la que se formó un 35% de imina en menos de cuatro minutos (Figura 2.12). No pudimos representar la evolución de las distintas especies antes de este tiempo, ya que fue el mínimo requerido para registrar el primer espectro de RMN <sup>1</sup>H.

El cambio drástico que se produjo en la evolución de la reacción a partir de estos primeros minutos, nos condujo a pensar que en los primeros instantes, en los que ésta es tan rápida, podría operar un mecanismo diferente en el que estuviera implicado otro intermedio distinto de la yodoamida propuesta anteriormente.

Para intentar detectar este otro intermedio realizamos un experimento en la oscuridad con el sulfamato cíclico de seis miembros **172**. Este compuesto nos ofrecía la posibilidad de detectar todos los intermedios, ya que los sulfamatos cíclicos de seis miembros no se oxidan en la oscuridad. Cuando tratamos el sulfamato **172** en la oscuridad con una mezcla de 4 equivalentes de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y un equivalente de  $\text{I}_2$ , previamente agitada durante 48 horas, y registramos un espectro de RMN  $^1\text{H}$ , detectamos la presencia de dos intermedios diferentes, además del compuesto de partida (Esquema 2.26 A y figura 2.15 A).



Esquema 2.26

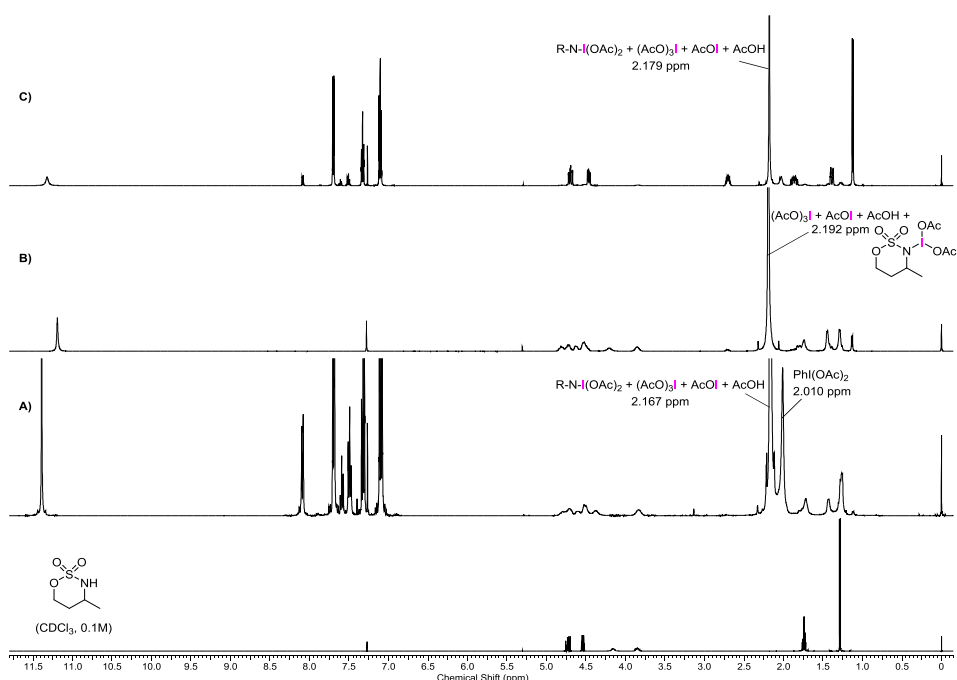
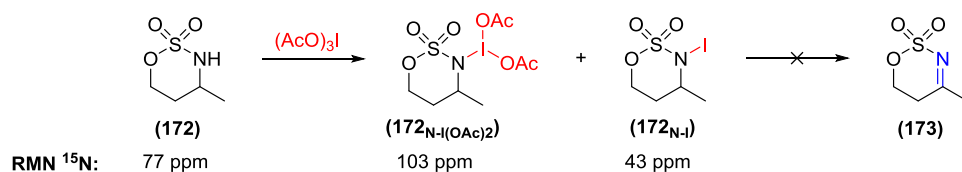


Figura 2.15

Uno de los intermedios detectados se trataría de la yodoamida  $\mathbf{172}_{\text{N-I}}$ , e inicialmente postulamos que la otra especie podría ser la diacetoxiyodoamida  $\mathbf{172}_{\text{N-I(OAc)}_2}$ . Con el fin de confirmar si dicha especie era la propuesta, preparamos  $(\text{AcO})_3\text{I}$  y tratamos el sulfamato  $\mathbf{172}$  con este reactivo en la oscuridad (Esquema 2.26 B). Al registrar un espectro de RMN  $^1\text{H}$  encontramos que se formaban las mismas especies intermedias que con la mezcla de  $\text{PhI(OAc)}_2$  y  $\text{I}_2$ , obteniéndose aproximadamente  $\mathbf{172}_{\text{N-I(OAc)}_2}$  y  $\mathbf{172}_{\text{N-I}}$  en la misma relación (Figura 2.15 B). Sin embargo, cuando se realizó el experimento con dos equivalentes de  $\text{PhI(OAc)}_2$  y un equivalente de  $\text{I}_2$ , se obtuvo mayoritariamente el intermedio  $\mathbf{172}_{\text{N-I}}$ , mientras que la especie  $\mathbf{172}_{\text{N-I(OAc)}_2}$  se encontró en una proporción muy pequeña (Esquema 2.26 C y figura 2.15 C).

Estas dos especies intermedias podrían distinguirse fácilmente por el desplazamiento de las señales de nitrógeno en sus espectros de RMN  $^{15}\text{N}$ . Debido a

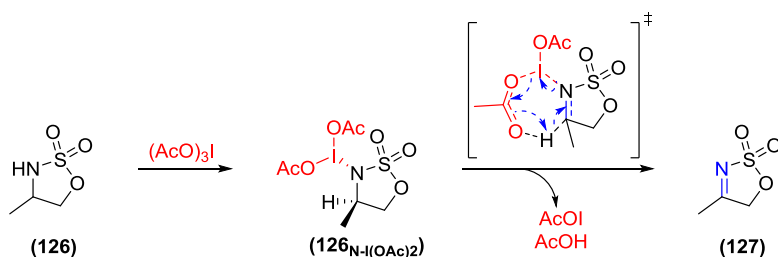
la baja abundancia de este isótopo, detectamos los desplazamientos de  $^{15}\text{N}$  en estas especies gracias a un experimento HMBC, reflejados en el esquema 2.27.



**Esquema 2.27.** Desplazamiento químico de  $^{15}\text{N}$  determinado por HMBC.

En base a lo anterior, estimamos que la mezcla de 4 equivalentes de  $\text{PhI(OAc)}_2$  y un equivalente de  $\text{I}_2$  proporcionaría una mezcla de  $\text{AcOI}$  y  $(\text{AcO})_3\text{I}$  (Esquema 2.26 A), que reaccionarían con el sulfamato para formar dos especies intermedias, un 30-40% de diacetoxiyodoamida y un 50-60% de yodoamida.

Al trasladar estos resultados a los sulfamatos cíclicos de cinco miembros, en los que los intermedios diacetoxiyodoamida sí cumplirían con los requisitos conformacionales para la oxidación, pudimos realizar la propuesta mecanística mostrada en el esquema 2.28. Según ésta, el intermedio  $\mathbf{126}_{\text{N-I(OAc)}_2}$  se oxidaría en una única etapa en la que se produciría una transferencia de protón a uno de los grupos acetato, a través de un estado de transición pericíclico similar al de las oxidaciones con el reactivo de Dess-Martin, y se liberaría  $\text{AcOI}$  y  $\text{AcOH}$ . Esta oxidación es muy rápida y por esta razón, cuando estudiamos la cinética de la oxidación en la oscuridad, al registrar el primer espectro de protón ya se había formado un 35% de la imina.

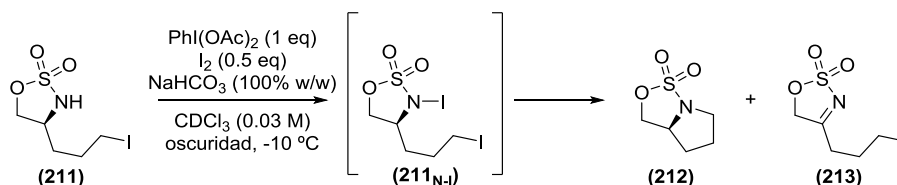


**Esquema 2.28**

Este mecanismo concertado requeriría una conformación en la que el enlace N–I y el enlace C–H estuviesen en disposición *sin*, al igual que en **126**<sub>N-I</sub> (Figura 2.14). Según cálculos preliminares, la conformación más estable de **126**<sub>N-I(OAc)2</sub> no cumpliría dicho requisito, aunque el cálculo de las conformaciones de este intermedio no es fidedigno debido a que el yodo hipervalente no está parametrizado.

## 2.6 Mecanismo de las ciclaciones.

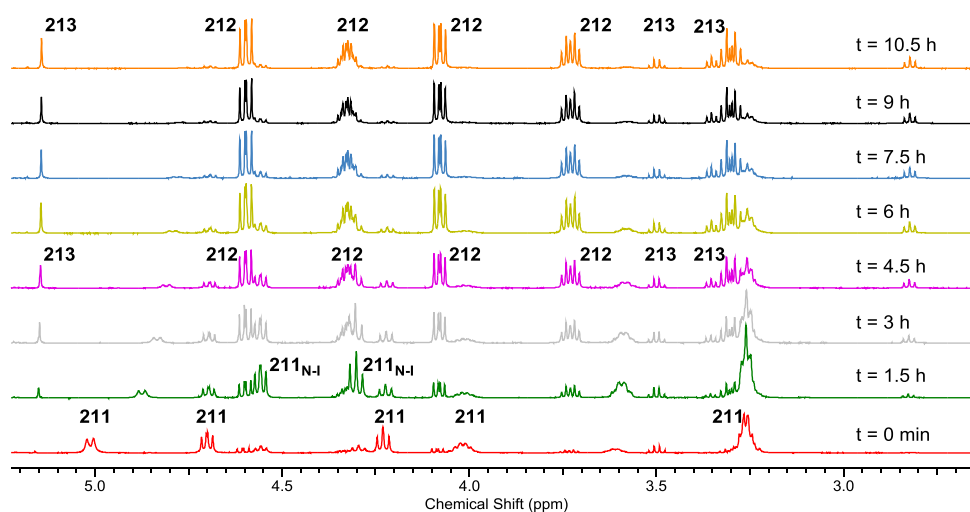
Con la idea de constatar si la ciclación para obtener pirrolidinas, partiendo de los sulfamatos cíclicos, se producía a través de una desyodación oxidativa, de igual manera que se propuso en el capítulo uno para las tosilamidas, sintetizamos el derivado monoyodado **211**. Nuestra intención era tratar este compuesto con  $\text{PhI(OAc)}_2$  y  $\text{I}_2$ , y monitorizar por RMN  $^1\text{H}$  la reacción de ciclación y de oxidación en la oscuridad a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ , para dar los compuestos **212** y **213** (Esquema 2.29). Desde el primer espectro de protón registrado, observamos la aparición de señales correspondientes a la pirrolidina **212** y a la imina **213**, así como otras señales adicionales que pertenecerían al intermedio **211**<sub>N-I</sub>.



Esquema 2.29

La evolución de la reacción puede observarse en la figura 2.16, donde se aprecia la desaparición del sulfamato de partida **211**, la aparición del intermedio **211**<sub>N-I</sub>, y cómo éste se va transformando progresivamente en la imina **213** y en la pirrolidina **212**.

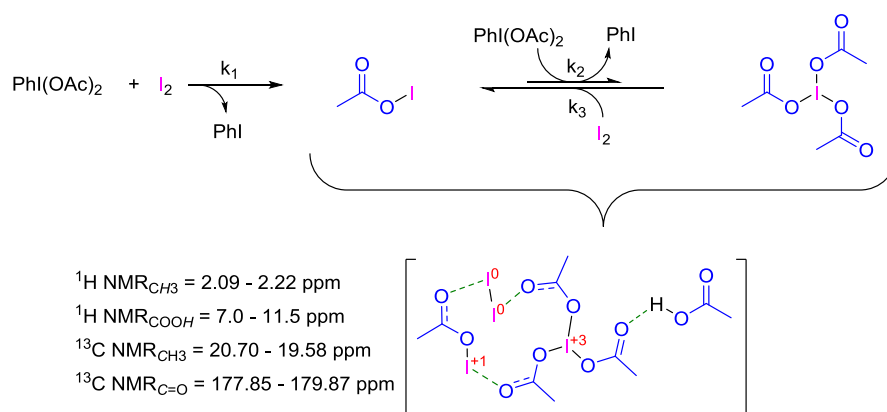




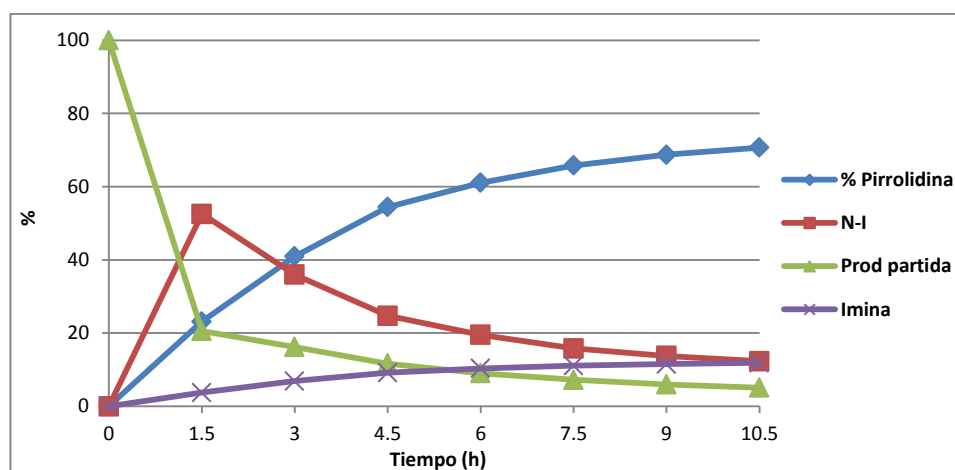
**Figura 2.16.** Monitorización por RMN  $^1\text{H}$  de la reacción de **211** con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (1 eq),  $\text{I}_2$  (0.5 eq) y  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w) en  $\text{CDCl}_3$  (0.03 M), en oscuridad a  $-10\text{ }^\circ\text{C}$ .

La representación del porcentaje de cada uno de los compuestos monitorizados frente al tiempo, nos permitió obtener la gráfica de la figura 2.17. En ella pudimos observar cómo la imina **213** se formaba lentamente, ya que con sólo un equivalente de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 0.5 equivalentes de  $\text{I}_2$  apenas habría  $(\text{AcO})_3\text{I}$  y la oxidación se produciría exclusivamente a través del mecanismo bimolecular anteriormente indicado. Según nuestras investigaciones, proponemos que cuando se hace reaccionar  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$  se formaría una mezcla de  $\text{AcOI}/(\text{AcO})_3\text{I}$ , cuyas proporciones relativas dependerían principalmente de la relación  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{I}_2$  inicial (Esquema 2.30). Un estudio más profundo sobre esta reacción se está desarrollando actualmente en nuestros laboratorios.

Además, se aprecia cómo el intermedio  $211_{\text{N-I}}$  alcanza un máximo y luego su concentración va decreciendo al mismo ritmo al que aumenta la de la pirrolidina **212**. La resolución cinética haría favorecer la ciclación frente a la oxidación.



**Esquema 2.30.** Sistema dinámico redox de yodo originado por  $\text{PhI(OAc)}_2/\text{I}_2$ .



**Figura 2.17**

Estos datos nos confirmaron que el proceso de ciclación para obtener pirrolidinas es análogo al descrito en el capítulo 1 para las tosilamidas. Por otra parte, constatamos que bajo estas condiciones, la ciclación fue mucho más rápida que la oxidación, lo que justifica que en ningún caso detectáramos iminas con el grupo metilo funcionalizado en las reacciones con los sulfamatos cíclicos expuestas en este capítulo.

## 2.7 Conclusiones.

En este capítulo se ha descrito el empleo de los sulfamatos cíclicos como precursores de *N*-radicales para funcionalizar enlaces C(sp<sup>3</sup>)-H, principalmente de grupos metilo en moléculas sin restricciones conformacionales. Estos precursores permitieron sintetizar quimioselectivamente y con buena diastereoselectividad pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas, pero también iminas cíclicas que pudieron someterse a reacciones de adición con reactivos de Grignard y a reacciones de Mannich organocatalíticas.

Una adición lenta de PhI(OAc)<sub>2</sub>, en presencia de I<sub>2</sub> y CSA a altas concentraciones y bajo irradiación dio lugar a las pirrolidinas con buenos rendimientos. En ausencia de ácidos y a menor concentración las  $\gamma$ -lactamas eran mayoritarias, mientras que las iminas se obtenían con altos rendimientos por tratamiento con PhI(OAc)<sub>2</sub> y I<sub>2</sub> en la oscuridad.

Las oxidaciones a iminas pudieron aplicarse a una gran variedad de sustratos, incluidos sulfamatos cíclicos de cinco y de seis miembros, con menor o mayor rigidez conformacional. Las cetiminas se obtuvieron con altos rendimientos independientemente de la sustitución, mientras que las aldiminas eran inestables y como no podían aislarse se hicieron reaccionar con reactivos de Grignard.

El estudio del mecanismo de la oxidación nos condujo a proponer una transferencia 1,2 de hidrógeno al *N*-radical seguida de la oxidación del *C*-radical resultante, cuando ésta se realiza bajo irradiación. Por otra parte, la cinética y los cálculos conformacionales apuntaron a dos posibles mecanismos en la oscuridad. Al comienzo de la reacción podría generarse (AcO)<sub>3</sub>I que daría lugar a intermedios del tipo (AcO)<sub>2</sub>I-NRSO<sub>2</sub>R', que se oxidarían rápidamente a las iminas a través de un estado transición pericíclico. Un segundo proceso más lento tendría lugar por interacción de dos moléculas de *N*-yodosulfonamida, que liberaría la imina y el producto de partida en un solo paso.

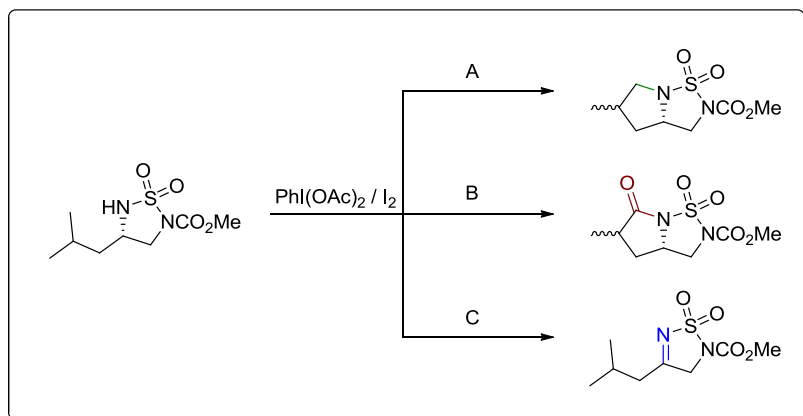
La marcada quimioselectividad observada durante la funcionalización de sulfamatos bicíclicos *rac*-155 y *rac*-161 respecto a realizar la reacción en completa oscuridad o bien en presencia de la radiación de la luz de día, pone de manifiesto la

gran influencia que tiene la luz visible en los procesos radicalarios. Es importante destacar que, usando nuestro sistema reactivo de  $[\text{PhI}(\text{OAc})_2 / \text{I}_2]$ , la luz ambiental debe considerarse un factor relevante para el control de la reactividad y la quimioselectividad.



# DISCUSIÓN DE RESULTADOS

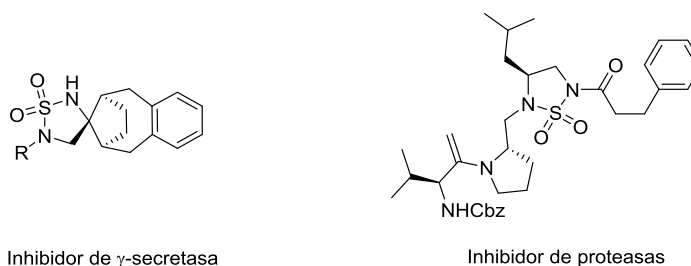
## CAPÍTULO 3





### 3.1 Introducción.

Las sulfamidas cíclicas son heterociclos que despiertan un gran interés debido a sus potenciales actividades biológicas, constatadas por las aplicaciones de algunos de estos compuestos descritas en la bibliografía.<sup>169</sup> Como ejemplo, algunas sulfamidas cíclicas son potentes inhibidores de  $\gamma$ -secretasas<sup>170</sup> y de glicosidasas,<sup>171</sup> forman parte de peptidomiméticos diseñados como inhibidores de proteasas (Figura 3.1),<sup>172</sup> o de compuestos con actividad antibacteriana.<sup>173</sup>



**Figura 3.1.** Aplicaciones de sulfamidas cíclicas.

Además, las sulfamidas cíclicas se han empleado con considerable éxito como ligandos y auxiliares quirales en reacciones de Diels-Alder y reacciones aldólicas,<sup>174</sup> por su semejanza estructural con las sultamas quirales de Oppolzer (Esquema 3.1).

<sup>169</sup> J. Y. Winum, A. Scozzafava, J. L. Montero, C. T. Supuran, *Med. Res. Rev.* **2006**, *26*, 767–792.

<sup>170</sup> T. Sparey, D. Beher, J. Best, M. Biba, J. L. Castro, E. Clarke, J. Hannam, T. Harrison, H. Lewis, A. Madin, M. Shearman, B. Sohal, N. Tsou, C. Welch, J. Wrigley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 4212–4216.

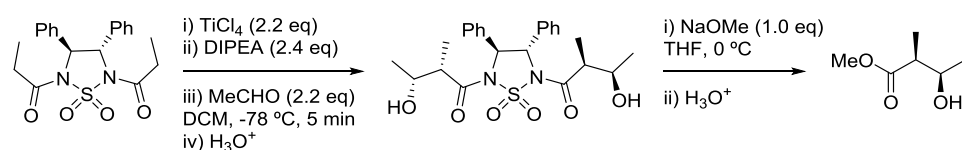
<sup>171</sup> M. Bentifa, M. I. G. Moreno, C. O. Mellet, J. M. G. Fernández, A. Wadouachi, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 2805–2808.

<sup>172</sup> a) W. Schaal, A. Karlsson, G. Ahlsén, J. Lindberg, H. O. Andersson, U. H. Danielson, B. Classon, T. Unge, B. Samuelsson, J. Hultén, A. Hallberg, A. Karlén, *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 155–169. b) W. C. Groutas, S. He, R. Kuang, S. Ruan, J. Tu, H. K. Chan, *Bioorg. Med. Chem.* **2001**, *9*, 1543–148. c) L. Ducry, S. Reinelt, P. Seiler, F. Diederich, *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 2432–2447.

<sup>173</sup> T. Abbaz, A. Bendjeddou, A. Gouasmia, D. Bouchouk, C. Boualleg, N. Kaouachi, N. Inguibert, D. Villemin, *Lett. Org. Chem.* **2014**, *11*, 59–63.

<sup>174</sup> a) F. Fécourt, G. Lopez, A. Van der Lee, J. Martinez, G. Dewynter, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 2361–2366. b) S. V. Pansare, A. N. Rai, S. N. Kate, *Synlett* **1998**, 623–624. c) K. H. Ahn,





**Esquema 3.1.** Sulfamidas cíclicas como auxiliares quirales.

Por todo lo anterior, las sulfamidas cíclicas son un objetivo sintético ampliamente perseguido por los químicos orgánicos, a la vista de las numerosas metodologías descritas en la bibliografía para obtenerlas. Gran parte del interés por su síntesis radica en que este tipo de heterociclos de cinco miembros son precursores ideales de 1,2-diaminas quirales, un motivo estructural presente en un gran número de compuestos biológicamente activos, así como en auxiliares quirales y ligandos para catálisis metálica.<sup>175</sup>

La síntesis más tradicional de sulfamidas cíclicas implica la reacción de una diamina con SO<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o H<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> a temperaturas elevadas.<sup>176</sup> Estas reacciones suelen conducir a rendimientos bajos de la sulfamida debido a la formación de productos de policondensación, y además están limitadas por la preparación de las diaminas, que son sustratos escasos comercialmente. También se han publicado algunas reacciones de dibromoalcanos o bromoalcoholes con sulfamidas abiertas para obtener las ciclosulfamidas.<sup>177</sup> Alternativamente, otra estrategia en varias etapas permite sintetizar las sulfamidas a partir de α-aminoésteres empleando

D. J. Yoo, J. S. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6661–6664. d) D. Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C. J. Richards, H. Lambert, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 639–642.

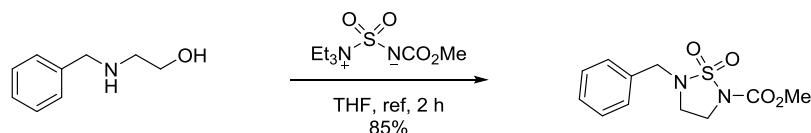
<sup>175</sup> Para una revisión de la química de 1,2-diaminas y su importancia en compuestos biológicamente activos, ver: a) S. R. S. S. Kotti, C. Timmons, G. Li, *Chem. Biol. Drug Des.* **2006**, 67, 101–114. b) D. Lucet, T. Le Gall, C. Mioskowski, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2580–2627.

<sup>176</sup> a) T. Sparey, D. Beher, J. Best, M. Biba, J. L. Castro, E. Clarke, J. Hannam, T. Harrison, H. Lewis, A. Madin, M. Shearman, B. Sohal, N. Tsou, C. Welch, J. Wrigley, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 4212–4216. b) N. Aouf, G. Dewynter, J. L. Montero, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6545–6546. c) S. H. Rosenberg, J. F. Dellaria, D. J. Kempf, C. W. Hutchins, K. W. Woods, R. G. Maki, E. de Lara, K. P. Spina, H. H. Stein, J. Cohen, W. R. Baker, J. J. Plattner, H. D. Kleinert, T. J. Perun, *J. Med. Chem.* **1990**, 33, 1582–1590.

<sup>177</sup> a) A. Bendjeddou, H. Djebbar, M. Berredjem, Z. Hattab, Z. Regainia, N. E. Aouf, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2006**, 181, 1351–1362. b) Z. Régainia, J. Y. Winum, F. Z. Smaine, L. Toupet, N. E. Aouf, J. L. Montero, *Tetrahedron* **2003**, 59, 6051–6056.

clorosulfonilisocianato, en la que el último paso consiste en la ciclación de una clorosulfamida.<sup>178</sup>

La preparación de sulfamidas cíclicas puede abordarse en un único paso según la metodología descrita por Nicolaou, a partir de 1,2 y 1,3-aminoalcoholes, basada en el empleo del reactivo de Burgess,<sup>179</sup> con rendimientos elevados y una mayor diversidad estructural (Esquema 3.2).



**Esquema 3.2.** Síntesis de sulfamidas cíclicas a partir de aminoalcoholes.

Otras aproximaciones recientes también proporcionan excelentes resultados en la síntesis de sulfamidas, aunque más limitadas en cuanto a su aplicación. Entre ellas destacan la diaminación inter- e intramolecular de alquenos,<sup>180</sup> la ciclación oxidativa de aminas alílicas,<sup>181</sup> la carboaminación intramolecular de alquenos<sup>182</sup> y la inserción intramolecular en enlaces C–H no activados de nitrenos derivados de sulfamidas (Esquema 3.3).<sup>183</sup>

<sup>178</sup> Z. Regañina, M. Abdaoui, N. E. Aouf, G. Dewynter, J. L. Montero, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 381–387.

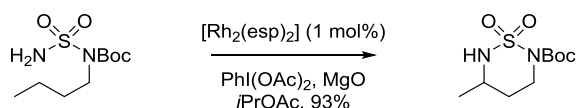
<sup>179</sup> a) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, D. A. Longbottom, A. Z. Nalbandian, X. Huang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581–5606. b) K. C. Nicolaou, D. A. Longbottom, S. A. Snyder, A. Z. Nalbandian, X. Huang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3866–3870.

<sup>180</sup> a) D. E. Olson, J. Y. Su, D. A. Roberts, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13506–13509. b) Y. Zhu, R. G. Cornwall, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3665–3678. c) R. G. Cornwall, B. Zhao, Y. Shi, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 796–799. d) K. Muñoz, J. Streuff, C. H. Hövelmann, A. Núñez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7125–7127. e) T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11250–11251. f) H. Hamaguchi, S. Kosaka, H. Ohno, T. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1513–1517.

<sup>181</sup> R. I. McDonald, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5529–5532.

<sup>182</sup> R. M. Fornwald, J. A. Fritz, J. P. Wolfe, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 8782–8790.

<sup>183</sup> a) T. Kurokawa, M. Kim, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2777–2779. b) C. G. Espino, K. W. Fiori, M. Kim, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15378–15379.



**Esquema 3.3.** Síntesis de sulfamidas cíclicas por inserción de nitrenoides.

Además de todas las metodologías reseñadas, existe un grupo de publicaciones que abordan la síntesis de sulfamidas cíclicas a partir de sustratos también cíclicos, como iminas o diiminas derivadas de sulfamidas. Estas iminas se preparan por condensación de  $\text{H}_2\text{NSO}_2\text{NH}_2$  con dicetonas o cetoalcoholes, y las sulfamidas se obtienen por arilación de las iminas<sup>184</sup> o por hidrogenación enantioselectiva de las mismas.<sup>185</sup>

Hasta la fecha no se ha descrito en la bibliografía el uso de sulfamidas cíclicas como precursores de radicales centrados en nitrógeno, ni la oxidación de estos compuestos a las correspondientes iminas cíclicas, aunque sí algunas aplicaciones de estas últimas. En este capítulo se abordará la funcionalización de enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  no activados, principalmente de grupos metilo, empleando *N*-radicales derivados de sulfamidas cíclicas. Además, se desarrollarán algunas aplicaciones de la oxidación de las sulfamidas cíclicas a cetiminas y aldiminas, aprovechando la protección ortogonal de ambos átomos de nitrógeno de las sulfamidas preparadas, que se obtuvieron mayoritariamente mediante la metodología de Nicolaou, a partir de 1,2-aminoalcoholes y haciendo uso del reactivo de Burgess.

### 3.2 Sulfamidas cíclicas como precursores de *N*-radicales. Síntesis quimioselectiva de pirrolidinas, $\gamma$ -lactamas e iminas cíclicas.

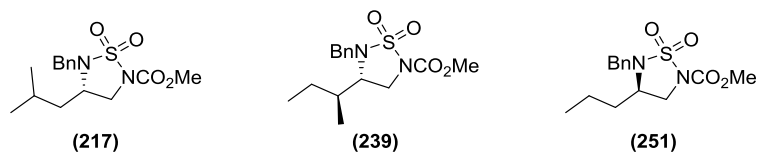
Alentados por los buenos resultados conseguidos con los sulfamatos cíclicos, como precursores de *N*-radicales para la aminación de enlaces  $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$  no activados, y en la oxidación de éstos a iminas cíclicas, expuestos en el capítulo 2, decidimos extender nuestra metodología a las sulfamidas cíclicas. Éstas presentan dos átomos de nitrógeno que pueden estar ortogonalmente protegidos, lo que nos ofreció la posibilidad de disponer de dos centros reactivos, ya que ambos pueden

<sup>184</sup> T. Nishimura, Y. Ebe, H. Fujimoto, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5504–5506.

<sup>185</sup> a) C. Schüttler, Z. Li-Böhmer, K. Harms, P. von Zezschwitz, *Org. Lett.* **2013**, 15, 800–803. b) S. A. Lee, S. H. Kwak, K. I. Lee, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2372–2374.

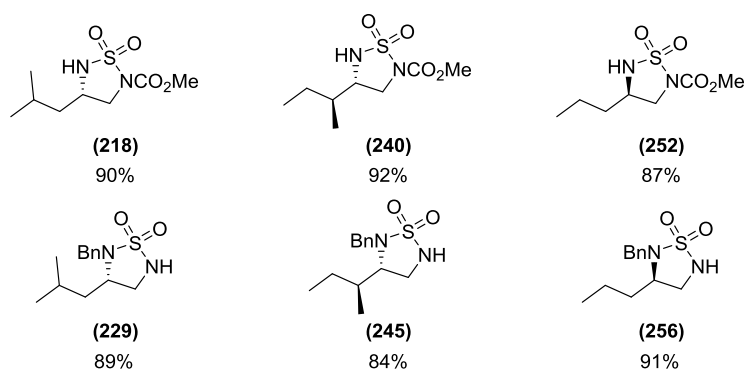
desprotegerse y generar un *N*-radical por tratamiento con el sistema reactivo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$ . Esta mayor versatilidad de las sulfamidas cíclicas, y la facilidad con que podían prepararse, nos impulsaron a investigar sus aplicaciones como precursores de radicales centrados en nitrógeno, para funcionalizar enlaces C–H no activados en moléculas conformacionalmente no restringidas, así como las posibles aplicaciones de las oxidaciones a iminas cíclicas en este tipo de compuestos.

Con estos objetivos sintetizamos las sulfamidas cíclicas que se presentan en la figura 3.2, partiendo de aminoalcoholes derivados de los aminoácidos *L*-Leucina, *L*-Isoleucina y *D*-Norvalina, y tratándolos con el reactivo de Burgess durante 8 horas a reflujo en THF. De esta manera, obtuvimos las tres sulfamidas cíclicas **217** (69%), **239** (45%) y **251** (65%), y estábamos en disposición de desproteger el grupo bencilo o el carbamato de metilo, para generar *N*-radicales empleando el sistema reactivo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$ .



**Figura 3.2.** Sulfamidas cíclicas ortogonalmente protegidas.

La desprotección del grupo bencilo se llevó a cabo por hidrogenación, con muy buenos rendimientos en todos los sustratos, mientras que el metilcarbamato se eliminó satisfactoriamente con  $\text{NaOH}$  (10% acuosa) en metanol y agua. Las sulfamidas obtenidas se muestran en la figura 3.3, junto al rendimiento de las correspondientes desprotecciones.



**Figura 3.3.** Sulfamidas cíclicas monoprotegidas.

Inicialmente, con la intención de comprobar la viabilidad del uso de las sulfamidas cíclicas como precursores de *N*-radicales, que permitiesen funcionalizar grupos metilo no activados en moléculas conformacionalmente no restringidas, sometimos la sulfamida **218**, derivada de leucinol, a las condiciones que generalmente conducían a la obtención quimioselectiva de  $\gamma$ -lactamas. Éstas consistieron en el uso de 2 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y una adición lenta de 0.6 eq de  $\text{I}_2$  disuelto en DCE a una disolución de la sulfamida en DCE (0.03 M), bajo irradiación con lámparas de tungsteno (Tabla 3.1, exp. 1). Esta reacción dio lugar a tres productos identificados como la imina **219** y la mezcla de pirrolidinonas diastereoméricas **221**, con una quimioselectividad moderada a favor de estas últimas. Estos buenos resultados nos animaron a intentar optimizar la quimioselectividad de esta reacción, y con este fin realizamos otros experimentos similares, en los que la adición de  $\text{I}_2$  fue más lenta, y a distinta concentración en DCE (Tabla 3.1, exp. 2 y 3). En ambos casos no se consiguió mejorar la quimioselectividad a favor de las  $\gamma$ -lactamas, y siempre hubo una presencia importante de la imina **219**.

Alternativamente, una adición lenta de 2 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  en porciones, a una disolución que contiene 0.6 eq de  $\text{I}_2$  y la sulfamida en DCE, condiciones que hemos denominado procedimiento general 8, proporcionó una quimioselectividad mucho mayor, favoreciendo la transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT) que conduce a las pirrolidinonas **221** (Tabla 3.1, exp. 4, 5, 6 y 7). En estos experimentos detectamos que la concentración (0.1, 0.2, 0.03 M) no influye

significativamente sobre la quimioselectividad, y tampoco parece hacerlo el hecho de añadir el  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  disuelto en DCE (exp. 7). No obstante, la mejor quimioselectividad a favor de las  $\gamma$ -lactamas se consiguió cuando la reacción se realizó en DCE (0.03 M), irradiándola con dos lámparas de tungsteno y refrigerándola con un ventilador para mantener la temperatura en torno a los 25 °C (exp. 6). En estas últimas condiciones, el rendimiento global de la reacción fue del 82%, y es destacable también la buena diastereoselectividad obtenida ( $dr = 8:1$ ), siendo mayoritario el diastereómero *sin*.

En ninguno de los siete primeros experimentos comentados hasta ahora se detectó la formación de las pirrolidinas **220**. Sin embargo, cuando además de adicionar el  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  lentamente, la reacción se hizo en presencia de un equivalente de ácido canforsulfónico, sí se detectó una presencia considerable de estas pirrolidinas en el RMN  $^1\text{H}$  del crudo (exp. 8), aunque predominó la transferencia múltiple de átomos de hidrógeno. Si se comparan los experimentos 8, 9 y 10, se puede percibir que la concentración de la reacción en este caso sí fue esencial para el control de la quimioselectividad.

A una concentración 0.1 M en DCE (exp. 10), se obtuvieron las pirrolidinas **220** como productos mayoritarios, con muy buen rendimiento global, aunque con una quimioselectividad moderada. Destaca que la oxidación a la imina se inhibió notablemente y que la relación entre pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas fue bastante elevada (5.7:1). También se observa que el diastereómero *sin* de las pirrolidinas es mayoritario, siguiendo el mismo patrón que el observado en las pirrolidinonas y que en la funcionalización de los sulfamatos análogos. Por último, el empleo de  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  como aditivo en lugar de CSA condujo a una menor quimioselectividad (exp. 11) a favor de las pirrolidinas. Esto indicaría que con  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$  el proceso de ciclación, una vez producida la yodación del grupo metilo, debería ser significativamente más lento, lo que permitiría que la transferencia múltiple de átomos de hidrógeno se produjera en mayor medida.



Para sintetizar quimioselectivamente la imina cíclica **219**, recurrimos al procedimiento descrito en el capítulo 2 para la oxidación de los sulfamatos cíclicos. El tratamiento de la sulfamida **218** con 4 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 1 eq de  $\text{I}_2$  en la oscuridad durante 48 horas, proporcionó la imina **219** con muy buen rendimiento (Tabla 3.1, exp. 12). En estas condiciones también se detectó la formación de las pirrolidinas **220** aunque en una pequeña proporción, una observación similar a la descrita en el capítulo 2, durante la oxidación de sulfamatos bicíclicos de siete y ocho miembros.

La imina cíclica **219** se identificó gracias a la aparición en RMN  $^1\text{H}$  de una señal singulete a 4.58 ppm para dos protones, y otra doblete a 2.50 para otros dos protones, que corresponden a los cuatro átomos de hidrógeno en  $\alpha$  al grupo imino. Además, el carbono de la imina apareció a 180.8 ppm en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , y el espectro de masas confirmó la pérdida de dos unidades de masa con respecto a la sulfamida de partida.

De las pirrolidinas diastereoméricas sintetizadas, pudo separarse el compuesto mayoritario **5R-220** por cromatografía circular en cromatotrón. Este producto presentó un espectro de RMN  $^1\text{H}$  en el que sólo hay una señal doblete para un grupo metilo a 1.11 ppm, lo que puso de manifiesto la funcionalización de uno de los grupos metilo diastereotópicos de la sulfamida. Además, el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  mostró tres señales para átomos de carbono en  $\alpha$  a nitrógeno, a 50.7, 54.2 y 57.0 ppm; y la espectrometría de masas proporcionó un pico a  $m/z$  257, que ratificó la fórmula molecular  $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ . La esteoquímica relativa de este compuesto se estableció en base a las correlaciones observadas en su espectro NOESY (Figura 3.4).

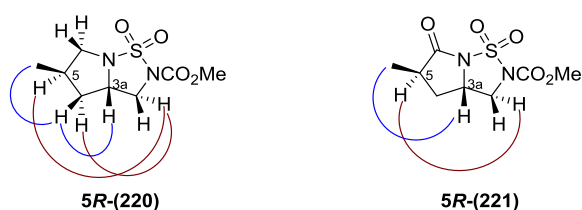


Figura 3.4. Experimento NOESY.



Por otra parte, las  $\gamma$ -lactamas **221** no pudieron separarse por métodos cromatográficos, y la pirrolidinona **5R-221** se caracterizó a partir de una mezcla 5R/5S 8.5:1. Ésta se identificó principalmente por la presencia de una única señal doblete a 1.34 ppm para grupos metilo en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , y por una señal a 173.8 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ , correspondiente al carbono de una amida. Además, la fórmula molecular de este compuesto presentó un átomo de oxígeno más que la sulfamida de partida, según su espectro de masas de alta resolución. La estereoquímica del nuevo centro estereogénico de este producto se determinó por la correlación observada entre el grupo metilo y H-3a en su espectro NOESY, mostrada en la figura 3.4.

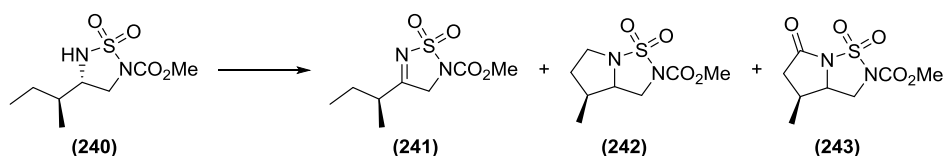
Al igual que en los capítulos anteriores, estudiamos cómo puede afectar la posición de un grupo metilo en mitad de la cadena, o su ausencia, a la funcionalización de enlaces C–H de las sulfamidas cíclicas, así como a la quimioselectividad. Con esta intención, además de las reacciones de la sulfamida cíclica **218** ya comentadas, se abordó la síntesis de pirrolidinas,  $\gamma$ -lactamas e iminas cíclicas a partir de las sulfamidas cíclicas derivadas de *L*-Isoleucina y de *D*-Norvalina.

Cuando la sulfamida **240** se sometió al procedimiento general 6, en la oscuridad, se obtuvo la imina **241** como único producto con muy buen rendimiento (Tabla 3.2, exp. 1). El procedimiento general 7, en el que se añade  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  lentamente en porciones y ácido canforsulfónico, proporcionó una buena quimioselectividad a favor de la pirrolidina **242**, con un buen rendimiento global (exp. 2). Sin embargo, el procedimiento general 8, consistente en una adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  sin ningún aditivo, dio lugar a una mezcla de los tres compuestos en la que la pirrolidinona **243** fue mayoritaria, con un buen rendimiento (exp. 3). Esta moderada quimioselectividad a favor de la  $\gamma$ -lactama, en contraposición a los resultados obtenidos con la sulfamida derivada de *L*-Leucina, indicaría que la ciclación del intermedio monoyodado es más rápida en este caso, incluso en ausencia de ácido.

Ensayos con otras condiciones de reacción para mejorar la quimioselectividad en favor de la 2-pirrolidinona **243**, por ejemplo, aumentando las cantidades de

PhI(OAc)<sub>2</sub>, o adicionando NaHCO<sub>3</sub> para neutralizar el medio, no resultaron ser más eficientes (experimentos no mostrados en la tabla 3.2).

**Tabla 3.2.** Reacciones de funcionalización y oxidación de la sulfamida **240**.



Exp.	PG <sup>a</sup>	241 : 242 : 243 <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	6	1 : 0 : 0	91
2	7	5 : 19.5 : 1	78
3	8	1.2 : 1 : 2.6	71

a) PG6: PhI(OAc)<sub>2</sub> (4 eq), I<sub>2</sub> (1 eq), DCE (0.1 M), oscuridad; PG7: PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), I<sub>2</sub> (0.6 eq), CSA (1 eq), DCE (0.1 M), [W]; PG8: PhI(OAc)<sub>2</sub> (0.25 eq cada 15 min), I<sub>2</sub> (0.6 eq), DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. c) Rendimiento total aislado.

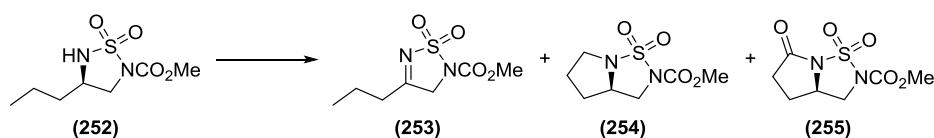
La imina **241** se aisló como un sólido cristalino que mostró una señal singulete a 4.63 ppm para dos protones, y un sxt a 2.67 ppm para un protón, en el espectro de RMN <sup>1</sup>H. Por otro lado, el carbono de la imina quedó registrado en el espectro de RMN <sup>13</sup>C a 185.0 ppm. Estos datos espectroscópicos, junto a la aparición de un pico a 1625 cm<sup>-1</sup> en el espectro IR, nos confirmaron la oxidación de la sulfamida cíclica.

La funcionalización del grupo metilo de la sulfamida cíclica, en la pirrolidina y en la pirrolidinona, quedó de manifiesto por la desaparición del espectro de RMN <sup>1</sup>H de estos productos de la señal dd a 0.91 ppm de la sulfamida de partida. Además, la pirrolidina **242** mostró en su espectro de RMN <sup>1</sup>H dos señales más para protones en α a nitrógeno, y la γ-lactama **243** una señal de amida a 169.7 ppm en su espectro de RMN <sup>13</sup>C. Estos datos, junto a las fórmulas moleculares proporcionadas por

EMAR, nos permitieron confirmar las estructuras propuestas para estos compuestos.

La oxidación de la sulfamida cíclica **252**, derivada de la *D*-Norvalina, también pudo llevarse a cabo con total quimioselectividad en la oscuridad, para aislar la imina **253** con muy buen rendimiento (Tabla 3.3, exp. 1). Al igual que ocurriera con el sustrato **240** tampoco se detectó la formación de pirrolidinas o productos provenientes de posibles funcionalizaciones intramoleculares de C–H. Los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , así como la aparición de un pico a  $1628\text{ cm}^{-1}$  en el espectro IR y el análisis elemental, condujeron inequívocamente a la estructura propuesta.

**Tabla 3.3.** Reacciones de funcionalización y oxidación de la sulfamida **252**.



Exp.	PG <sup>a</sup>	253 : 254 : 255 <sup>b</sup>	Rend. (%) <sup>c</sup>
1	6	1 : 0 : 0	96
2	7	14 : 10 : 1	84
3	8	1 : 1 : 2	79
4 <sup>d</sup>	8	6.3 : 0 : 1	nd
5 <sup>e</sup>	8	14 : 0 : 1	nd

a) PG6:  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (4 eq),  $\text{I}_2$  (1 eq), DCE (0.1 M), oscuridad; PG7:  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (0.25 eq cada 15 min),  $\text{I}_2$  (0.6 eq), CSA (1 eq), DCE (0.1 M), [W]; PG8:  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (0.25 eq cada 15 min),  $\text{I}_2$  (0.6 eq), DCE (0.03 M), [W]. b) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. c) Rendimiento total aislado. d)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100% w/w), irradiación con LED blanca. e)  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (100% w/w),  $0\text{ }^\circ\text{C}$ , irradiación con LED verde.

El procedimiento general 7, en el que la reacción se realiza en presencia de ácido canforsulfónico, proporcionó una mezcla de los tres compuestos esperados, siendo

la imina **253** el producto mayoritario (Tabla 3.3, exp. 2). A pesar de que cabía esperar que, bajo estas condiciones, la pirrolidina **254** hubiese sido el compuesto mayoritario, llama la atención que la relación entre ésta y la  $\gamma$ -lactama **255** sea de 10:1, lo que indica que la ciclación tras una única TIH sería predominante frente a la transferencia múltiple de átomos de hidrógeno. La ausencia de grupos metilo en la cadena, que son los que favorecen la aproximación entre el *N*-radical y el hidrógeno que se abstrae, explicaría que en este caso, la oxidación sea más rápida que la TIH, y consecuentemente la imina **253** sea el producto mayoritario.

Una adición lenta de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  durante cuatro horas sin aditivos (PG8), permitió sintetizar la pirrolidinona **255** con un buen rendimiento global, aunque hubo que separarla por cromatografía circular en cromatotrón de una mezcla con los compuestos **253** y **254** (exp. 3). Esta baja quimioselectividad a favor de la  $\gamma$ -lactama nos impulsó a intentar mejorar este resultado (exp. 4 y 5). Con la intención de inhibir la ciclación una vez monoyodado el grupo metilo, añadimos  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  en ambos experimentos, e irradiamos con lámparas LED blancas y verdes. El uso de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  fue muy efectivo, y en ninguno de los dos casos detectamos la formación de la pirrolidina **254** (exp. 4 y 5). Sin embargo, la adición de la base favoreció mucho más la oxidación a la imina **253**, que en ambas reacciones fue el producto mayoritario, por lo que estas variaciones en las condiciones de reacción no resultaron adecuadas para una síntesis quimioselectiva de la pirrolidinona **255**.

Todos los datos espectroscópicos y el análisis elemental de la pirrolidina **254** y de la pirrolidinona **255** fueron acordes a las estructuras propuestas.

### **3.3 Oxidación de sulfamidas cíclicas a sulfoniliminas cíclicas.**

Las iminas derivadas de sulfamidas cíclicas, que como se ha comentado en la introducción de este capítulo, se han empleado como precursores para la síntesis de sulfamidas cíclicas quirales por hidrogenación o arilación enantioselectivas, pueden obtenerse a partir de un cetoalcohol o de una dicetona. Sin embargo, no se ha descrito la oxidación de las sulfamidas para obtener iminas cíclicas en un solo paso. En base a los experimentos realizados con los sulfamatos cíclicos, sabíamos

que la oxidación de las sulfamidas también debería ser posible, y así se ha constatado hasta ahora en las reacciones de las sulfamidas descritas anteriormente.

Además de las oxidaciones expuestas hasta ahora, en sustratos en los que éstas podían competir con la transferencia intramolecular de hidrógeno en presencia de luz, decidimos extender la metodología a otras sulfamidas en las que no fuera posible la TIH 1,5. En los casos anteriores, para sintetizar las iminas quimioselectivamente fue necesario llevar a cabo las reacciones en oscuridad. A continuación detallaremos los resultados experimentales de la extensión de la oxidación de sulfamidas a cetiminas y aldiminas cíclicas en varios sustratos con diferentes características estructurales. La principal ventaja de las sulfamidas cíclicas es que poseen dos átomos de nitrógeno, que pueden desprotegerse selectivamente, para oxidar la posición de la sulfamida que más convenga, o para hacer reaccionar ambas posiciones secuencialmente.

### **3.3.1 Oxidación a aldiminas cíclicas.**

En todas las sulfamidas cuyas reacciones se han discutido hasta ahora, se desprotegía el grupo bencilo por hidrogenación, y se oxidaban a cetiminas selectivamente en la oscuridad. Pero también fue posible desproteger el carbamato de metilo, para obtener sulfamidas cuya oxidación condujera a aldiminas cíclicas. Estas desprotecciones se realizaron con buenos rendimientos empleando una disolución acuosa de NaOH al 10%, lo que permitió acceder a las sulfamidas **229**, **245** y **256** mostradas en la columna de los sustratos de la tabla 3.4. De igual manera, la pirrolidina **220**, previamente sintetizada por aminación del grupo metilo, también pudo desprotegerse para obtener la sulfamida cíclica **226**.

Las mejores condiciones para la oxidación de todos estos sustratos consistieron en el uso de 6 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 2 eq de  $\text{I}_2$  en DCE (0.1 M), y agitación durante un período de 8 horas expuesta a la luz. Las reacciones que se realizaron en la oscuridad requirieron tiempos de reacción más largos, aproximadamente de 24 horas, y condujeron siempre a rendimientos más bajos de los productos finales. El empleo de otras cantidades de los reactivos, por ejemplo 4 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 1 eq de  $\text{I}_2$ , también alargaba los tiempos de reacción y disminuía el rendimiento. Muy probablemente, la necesidad de tiempos más largos para tener buenas conversiones,

permitía que otros procesos químicos compitieran, modificando las sulfonilimas deseadas en otros subproductos, con la consecuente disminución en el rendimiento de la reacción.

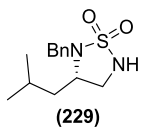
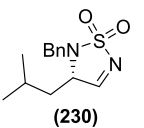
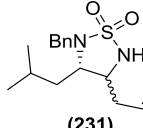
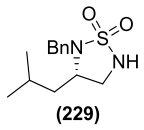
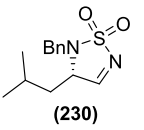
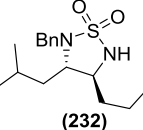
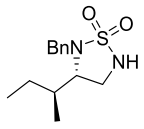
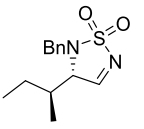
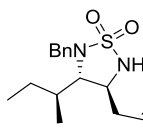
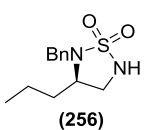
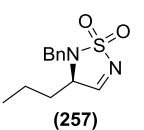
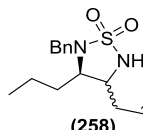
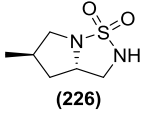
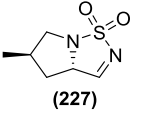
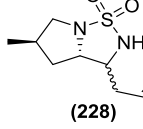
Todas las aldiminas mostradas en la tabla 3.4 pudieron aislarse de la mezcla de reacción y se caracterizaron en el crudo, pero todos los intentos de purificarlas por cromatografía en columna de gel de sílice conllevaron la descomposición y consecuente pérdida de las mismas.

El análisis de los crudos de reacción por RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ , una vez habían finalizado, reveló en todos estos casos la aparición de una señal de protón y carbono (CH) de aldimina, por ejemplo a 8.31 ppm y 172.7 ppm, respectivamente, en el caso de la imina **230**. Las estructuras quedaron confirmadas de esta manera, y por la pérdida de dos unidades de masa con respecto a los compuestos de partida en sus espectros de masas.

Dada la inestabilidad de todas estas aldiminas y la imposibilidad de purificarlas por métodos cromatográficos, se decidió atraparlas con reactivos de Grignard. Para ello, se trataron los crudos de reacción con 1.5-2 eq de cloruro de alilmagnesio, o cloruro de *n*-butilmagnesio, obteniéndose las nuevas sulfamidas cíclicas alquiladas mostradas en la columna de productos de la tabla 3.4.

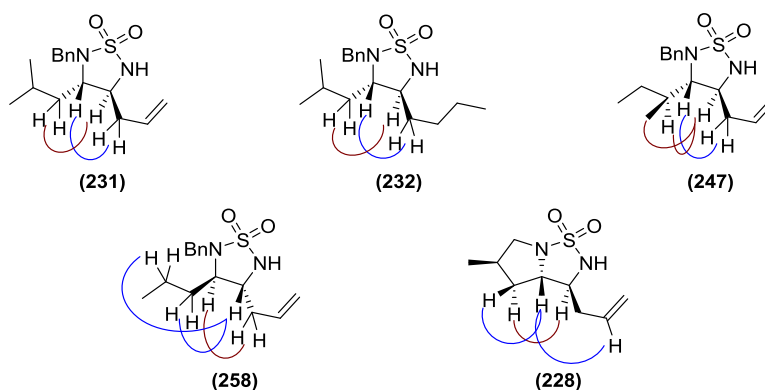
Los rendimientos de la oxidación y la adición a las iminas fueron buenos en general, teniendo en cuenta que los mostrados en la tabla se refieren al obtenido después de estas dos etapas. En todas las adiciones predominaron los diastereómeros *anti*, y se observó que la diastereoselectividad debida a la introducción de un grupo butilo fue mucho mayor que con un grupo alilo (comparar exp. 1 y 2). Además, la adición de cloruro de alilmagnesio a la aldimina **246**, que presenta dos centros estereogénicos definidos de partida, proporcionó un único diastereómero (exp. 3). Cabe destacar que la adición nucleofílica a la aldimina **227** dio lugar a sólo dos productos diastereómeros, permitiéndonos concluir que el centro estereogénico en posición  $\alpha$  con respecto al grupo imino no sufría una epimerización en este proceso.

**Tabla 3.4.** Oxidación a aldiminas cíclicas y adición de reactivos de Grignard.

Exp.	Sustrato	Imina	Producto	<i>sin:anti</i>	Rend. (%)
1	 (229)	 (230)	 (231)	1:5	50
2	 (229)	 (230)	 (232)	0:1	40
3	 (245)	 (246)	 (247)	0:1	60
4	 (256)	 (257)	 (258)	1:3	52
5	 (226)	 (227)	 (228)	1:4.6	61

Las mezclas de diastereómeros mostradas en la tabla 3.4 no pudieron separarse por cromatografía circular en cromatotrón, y se caracterizaron las mezclas donde el isómero *anti* era mayoritario en todos los casos. En los espectros de RMN  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  se identificaron nuevas señales correspondientes al doble enlace del grupo alilo, y otras señales para protones de la cadena alifática en el caso de la sulfamida **232**. Además, la presencia de un pico entre  $3300$  y  $3400\text{ cm}^{-1}$  en el espectro infrarrojo de

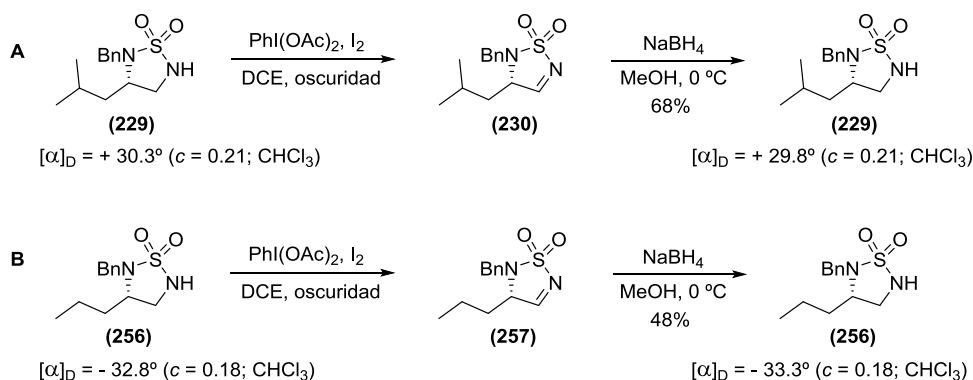
algunos de ellos, característico del enlace N–H, junto a sus espectros de masas, permitieron confirmar sus estructuras. Para la determinación de la estereoquímica relativa de los diastereómeros mayoritarios se registraron los espectros NOESY de cada uno de ellos. Las correlaciones que nos condujeron a la asignación de la configuración absoluta de los nuevos centros estereogénicos de manera inequívoca son las que se muestran en la figura 3.5.



**Figura 3.5.** Experimento NOESY.

La epimerización del centro estereogénico en  $\alpha$  de las aldiminas **227** y **246** quedó descartada tras el análisis de los productos obtenidos en la adición, gracias a que éstas presentaban un centro estereogénico adicional. No obstante, para comprobar que dicha epimerización tampoco se producía en las otras dos aldiminas sintetizadas, decidimos reducirlas con  $\text{NaBH}_4$  y comparar la actividad óptica del producto después de la reducción y antes de su oxidación. Estas medidas de actividad óptica se realizaron en  $\text{CHCl}_3$ , a la misma temperatura y concentración.



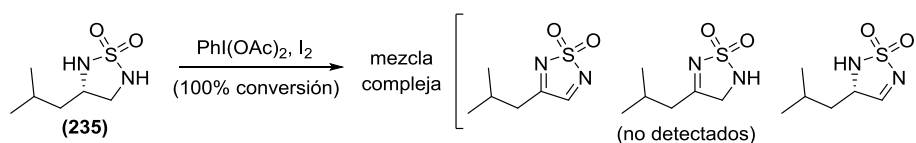


**Esquema 3.4.** Comparación de actividades ópticas.

La reducción de las aldiminas **230** y **257** condujo a las sulfamidas cíclicas de partida con rendimientos moderados, y como puede observarse en el esquema 3.4, la actividad óptica de éstas fue prácticamente idéntica antes de la oxidación y después de la reducción. Con estos datos pudimos concluir que no se producía la racemización del centro estereogénico en  $\alpha$  en ninguna de estas aldiminas. Esta observación resulta de gran valor sintético, pues indica la suavidad de las condiciones de reacción empleadas durante la oxidación, dado que las sulfoniliminas generadas podrían ser propensas a epimerizar su estereocentro en  $\alpha$  vía enolización y esto supondría una devaluación en el interés del método desarrollado.

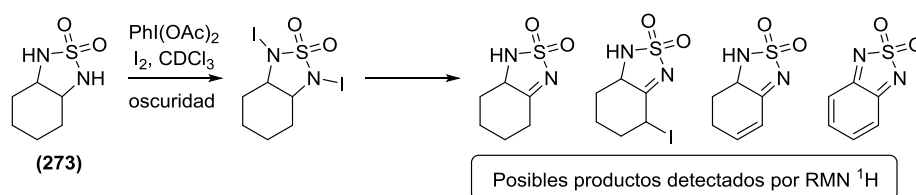
### 3.3.2 Oxidación de sulfamidas cíclicas completamente desprotegidas.

Para tantear la posibilidad de llevar a cabo oxidaciones a cetiminas o aldiminas selectivamente en sulfamidas cíclicas completamente desprotegidas, preparamos el compuesto **235**. En este sustrato, sometido a las condiciones ya descritas con  $\text{PhI(OAc)}_2$  y  $\text{I}_2$ , podría producirse una doble oxidación para dar una diimina, o bien sólo una oxidación a cetimina o aldimina, según cuál de ellas fuera más rápida. Sin embargo, a pesar de todos los intentos de llevar a cabo esta reacción, y de que se consumía completamente el compuesto de partida, no se consiguió aislar ninguno de estos posibles productos (Esquema 3.5). En todos los casos se obtuvo una mezcla muy compleja en la que no se pudo identificar ninguna de las iminas, lo que podría deberse a una posible descomposición de las mismas.



**Esquema 3.5.** Oxidación de sulfamida completamente desprotegida.

Dado que sabíamos que las aldiminas eran por lo general inestables, y que éste podía ser el motivo del fracaso de la oxidación del sustrato anterior, preparamos también la sulfamida desprotegida **273**, cuya oxidación podría conducir a la diimina o a una única cetimina. La monitorización de las reacciones de oxidación por RMN  $^1\text{H}$ , realizadas en la oscuridad en  $\text{CDCl}_3$ , puso en evidencia que podían formarse una amplia gama de productos. Al comienzo de la reacción se consumió completamente el compuesto de partida, e identificamos la formación de los enlaces N-I (Esquema 3.6), por la desaparición de la señal de ambos NH en el espectro de protón, y por el ligero desplazamiento de la señal de los protones en  $\alpha$  a ambos átomos de nitrógeno.

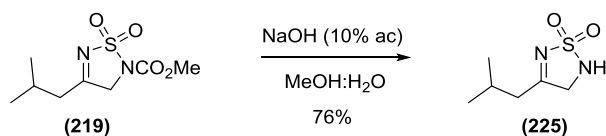


**Esquema 3.6.** Oxidación de sulfamida completamente desprotegida.

Sin embargo, a partir de esta yodamida, comenzaron a aparecer un gran número de otras señales en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , correspondientes a varios productos distintos, que podrían tratarse de una imina, una imina yodada en posición  $\alpha$ , una imina  $\alpha,\beta$ -insaturada, una diimina  $\alpha,\beta$ -diinsaturada, entre otros (Esquema 3.6). La extensa cantidad de productos que aparecieron nos impidió aislar alguno de ellos para poder caracterizarlo, y finalmente consideramos que la oxidación de estas sulfamidas completamente desprotegidas era sintéticamente poco útil.

A pesar de lo anterior, si se pretendiera sintetizar la cetimina desprotegida **225**, puede llevarse a cabo la oxidación y a continuación la desprotección del otro

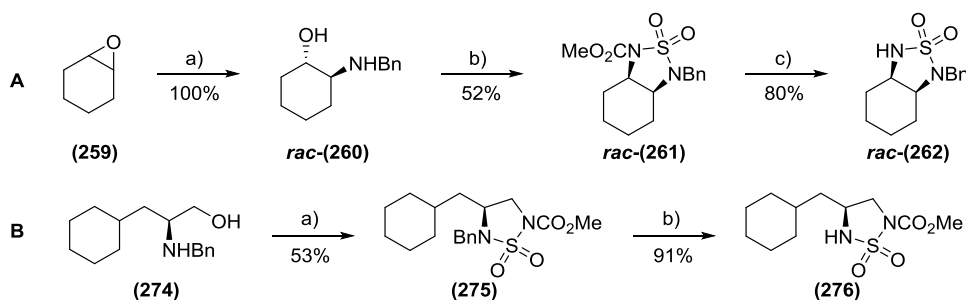
nitrógeno, con buen rendimiento y sin que el grupo imino se vea afectado (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Obtención de imina cíclica desprotegida.

### 3.3.3 Oxidación a cetiminas cíclicas.

Además de las oxidaciones a cetiminas de sulfamidas cíclicas derivadas de *L*-Leucina, *L*-Isoleucina y *D*-Norvalina, descritas al comienzo de la discusión de este capítulo, y de las oxidaciones a aldiminas, extendimos esta metodología a otras sulfamidas con diferentes características estructurales. Entre ellas, sintetizamos las sulfamidas *rac*-**262** y **276**, siguiendo las secuencias sintéticas indicadas en el esquema 3.8. En ambos casos, el paso clave para obtener las sulfamidas cíclicas fue la reacción de los aminoalcoholes con el reactivo de Burgess, que tuvo lugar con rendimientos moderados.

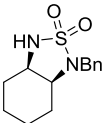
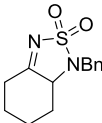
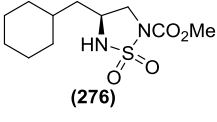
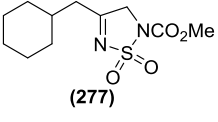
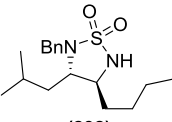
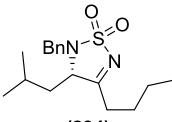


Esquema 3.8. A: a) BnNH<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>O, ref., 3 h. b) Reactivo de Burgess, THF, ref., 8 h. c) NaOH (10% ac.), MeOH:H<sub>2</sub>O. B: a) Reactivo de Burgess, THF, ref., 8 h. b) H<sub>2</sub> (1 atm), Pd/C (20% w/w), AcOEt:EtOH, 24 h.

La oxidación de los sustratos preparados *rac*-**262** y **276**, así como la sulfamida **232**, que habíamos obtenido por adición de cloruro de *n*-butilmagnesio a una aldimina, se llevó a cabo en la oscuridad, siguiendo el procedimiento general 6 (Tabla 3.5). En el caso de las sulfamidas cíclicas **276** y **232**, fue imprescindible oxidarlas en la oscuridad para evitar la competición de la transferencia intramolecular de

hidrógeno y consecuente C–H aminación de los correspondientes grupos metileno (más reactivos que los metilos), mientras que la sulfamida **rac-262** no tenía ese inconveniente, aunque se oxidó igualmente en la oscuridad.

**Tabla 3.5.** Oxidación a cetiminas cíclicas.

Exp. <sup>a</sup>	Sustrato	Producto	Rend. (%)
1	 <b>rac-(262)</b>	 <b>rac-(263)</b>	86
2	 <b>(276)</b>	 <b>(277)</b>	64
3	 <b>(232)</b>	 <b>(234)</b>	85

a) PG6:  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (4 eq),  $\text{I}_2$  (1 eq), DCE (0.1 M), oscuridad, 24 h.

Estos tres sustratos se oxidaron con buenos rendimientos al tratarlos con 4 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 1 eq de  $\text{I}_2$  en la oscuridad durante 24 horas (Tabla 3.5). Las estructuras de las iminas **rac-263**, **277** y **234** quedaron confirmadas por métodos espectroscópicos, principalmente por la aparición de las señales del carbono de la imina en RMN  $^{13}\text{C}$  (184.8, 180.7 y 187.3 ppm respectivamente), la variación que sufren los protones en  $\alpha$  al grupo imino en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , y la pérdida de dos unidades de masa con respecto a los compuestos de partida señalada por los espectros de masas.

Todas estas iminas son productos estables que podrían emplearse en otro tipo de reacciones, como por ejemplo adición de nucleófilos, que permitirían acceder a nuevas sulfamidas cíclicas con una mayor complejidad estructural.

### 3.4 Adición de reactivos de Grignard a cetiminas cíclicas.

En el capítulo 2 de esta memoria habíamos discutido cómo las iminas cíclicas derivadas de sulfamatos cíclicos podían hacerse reaccionar con reactivos de Grignard, y las aldiminas derivadas de sulfamidas cíclicas descritas en este capítulo se atraparon con estos reactivos para obtener sulfamidas estables que pudieran purificarse.

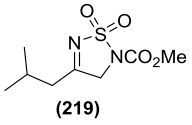
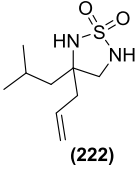
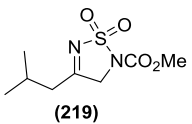
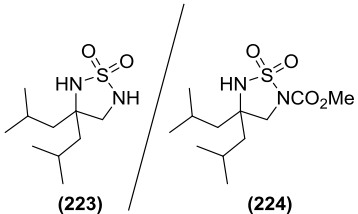
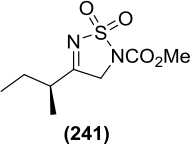
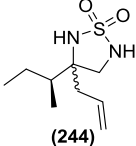
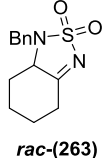
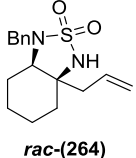
Teniendo en cuenta estos precedentes, queríamos saber si las cetiminas de sulfamidas cíclicas también podían reaccionar con estos nucleófilos con buenos rendimientos, lo que permitiría acceder a nuevas sulfamidas cíclicas con átomos de carbono tetrasustituídos.

Para ello utilizamos las cetiminas cíclicas **219**, **241** y *rac*-**263**, que se trataron con 1.5-5 eq de cloruro de alilmagnesio en DCM seco a temperatura ambiente (Tabla 3.6, exp. 1, 3 y 4). En estas condiciones observamos que se producía la adición de los grupos alilo a estas tres iminas. No obstante, en los espectros de RMN <sup>1</sup>H de las sulfamidas **222** y **244** no se detectaron las señales del grupo metilo del carbamato, y tampoco las señales del carbonilo de este grupo protector en el espectro de RMN <sup>13</sup>C. Estas evidencias nos llevaron a concluir que en ambos sustratos se había eliminado el grupo protector en la reacción con el reactivo de Grignard. A pesar de este hecho, las sulfamidas cíclicas aliladas y completamente desprotegidas **222** y **244** se aislaron con buenos rendimientos, y con una buena diastereoselectividad en el caso de la adición a la imina **241**, controlada por el centro estereogénico en α al grupo imino (exp. 3). Esta diastereoselectividad contrasta significativamente con la ausencia de estereocontrol durante la alilación de la sulfonilimina **69** (Tabla 2.10, exp. 2).

Por otro lado, la alilación de la imina *rac*-**263** tuvo lugar con buen rendimiento, sin alterar el grupo bencilo, proporcionando una nueva sulfamida cíclica con un carbono tetrasustituído. La estructura de esta sulfamida se confirmó gracias a la

aparición de tres señales dddd identificados como los protones olefínicos en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  a 5.17, 5.22 y 5.79 ppm.

**Tabla 3.6.** Adición de reactivos de Grignard a cetiminas cíclicas.

Exp.	Sustrato	Producto	Rend. (%)
1	 (219)	 (222)	55
2	 (219)	 (223) / (224)	31 / 9
3	 (241)	 (244)	58 ( <i>dr</i> = 4.8:1)
4	 <i>rac</i> -(263)	 <i>rac</i> -(264)	73

Además de las adiciones de cloruro de alilmagnesio, también se empleó cloruro de isobutilmagnesio para hacerlo reaccionar con la imina **219**. Sin embargo, proporcionó una mezcla de los productos **223** y **224**, aunque el compuesto protegido con el grupo carbamato fue minoritario (exp. 2).

Estos resultados pusieron de manifiesto la necesidad de buscar condiciones menos drásticas (temperaturas más bajas, disolventes, etc.) o utilizar otros grupos protectores, diferentes del carbamato de metilo, si se quiere emplear estas cetiminas cíclicas en reacciones con reactivos de Grignard y mantener intacta la protección del otro átomo de nitrógeno de la sulfamida.

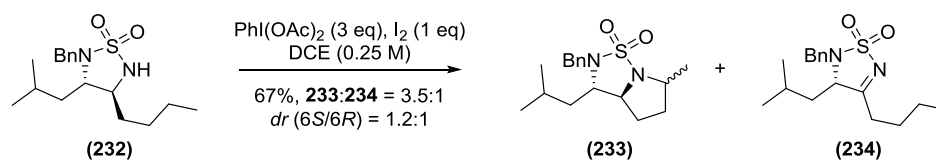
### 3.5 Aminación de grupos metileno no activados.

Los objetivos principales de este capítulo eran la funcionalización quimioselectiva de grupos metilo no activados, en moléculas conformacionalmente no restringidas, a partir de sulfamidas cíclicas como precursores de *N*-radicales, y la oxidación de las sulfamidas a iminas cíclicas. No obstante, parecía también interesante estudiar la funcionalización de grupos metileno no activados, tal y como se hizo con los sulfamatos cíclicos y con las toluensulfonamidas. En el capítulo 2, un sulfamato cíclico similar a la sulfamida **276**, permitió la aminación de un grupo metileno no activado del sustituyente ciclohexilo con buen rendimiento y buena diastereoselectividad. Sin embargo, cuando se emplearon las mismas condiciones de reacción con la sulfamida cíclica **276** nos encontramos con una mezcla de numerosos compuestos que fue imposible analizar (Esquema 3.9). Todos los intentos de optimizar esta funcionalización no consiguieron mejorar este resultado.



**Esquema 3.9.** Funcionalización de grupo metileno no activado.

Ante la imposibilidad de conseguir una aminación efectiva del grupo metileno no activado en el sustrato anterior, decidimos intentarla con la sulfamida cíclica **232**, que habíamos sintetizado previamente a partir de la aldimina por adición de cloruro de *n*-butilmagnesio. Cuando se trató la sulfamida **232** con 3 eq de PhI(OAc)<sub>2</sub> y 1 eq de I<sub>2</sub> en DCE (0.25 M), en presencia de luz natural durante dos horas, se obtuvo una mezcla de la imina **234** y las dos pirrolidinas diastereómeras **233**, siendo estas últimas los productos mayoritarios (Esquema 3.10).



**Esquema 3.10.** Funcionalización de grupo metileno no activado.

El rendimiento global de esta reacción fue bueno, pero la funcionalización no fue diastereoselectiva. No obstante, la imina **234** pudo separarse de las pirrolidinas por cromatografía circular en cromatotrón, y también pudo obtenerse una muestra pura del diastereómero **6R-233** por el mismo procedimiento, que resultó ser sólido cristalino. Por otro lado, la pirrolidina **6S-233** no se pudo aislar de su diastereómero y se determinó a partir de una mezcla 6*S*/6*R* 1:1. Ambos productos presentaron una señal doblete para tres protones en su espectro de RMN  $^1\text{H}$ , correspondientes al grupo metilo que en la sulfamida de partida aparecía como un triplete. Además, ambos poseían una nueva señal para un protón en  $\alpha$  a nitrógeno en RMN  $^1\text{H}$ , y el espectro de masas de **6R-233** proporcionó un pico a  $m/z$  345, consistente con la fórmula molecular  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ .

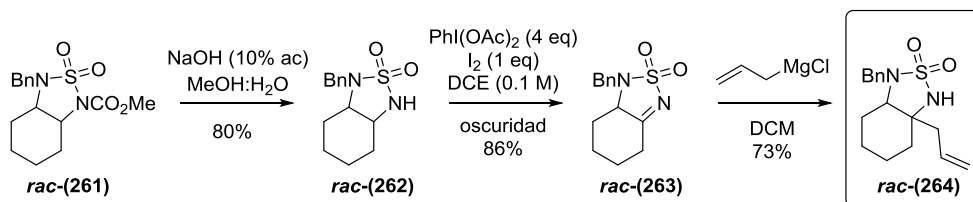
### 3.6 Aplicaciones de las reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno y de oxidación a iminas en las sulfamidas cíclicas.

Con el fin de explorar el potencial sintético de las reacciones discutidas hasta ahora con las sulfamidas cíclicas, decidimos buscar posibles aplicaciones de éstas para realizar transformaciones con cierto interés desde el punto de vista de la síntesis orgánica.

Como ya se ha dicho, la gran ventaja que presentan las sulfamidas cíclicas es su versatilidad, con respecto a otros precursores de *N*-radicales, ya que presentan dos átomos de nitrógeno que podrían hacerse reaccionar. Además, como estas sulfamidas se han preparado con una protección ortogonal, podrían realizarse transformaciones en un extremo de las mismas, sin alterar el otro nitrógeno, y luego desproteger y llevar a cabo reacciones con este otro.

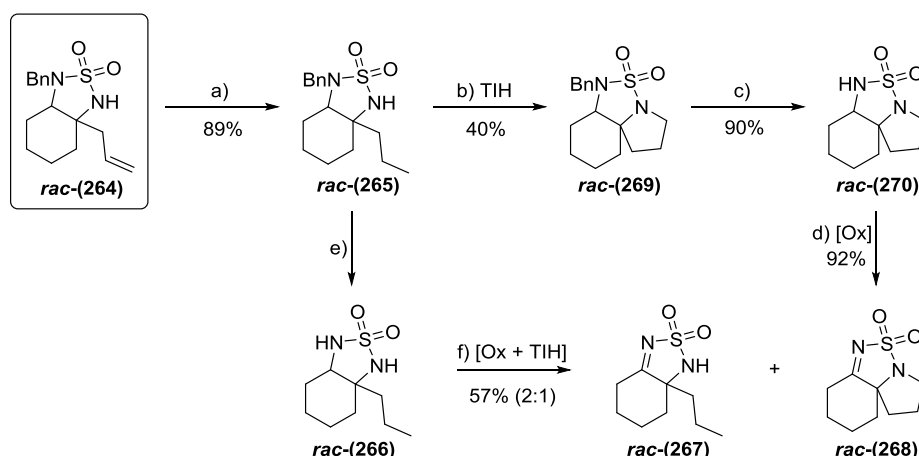


Para comprobar que efectivamente las sulfamidas cíclicas podían usarse para efectuar secuencias de reacciones de transferencia intramolecular de hidrógeno, oxidaciones a iminas y adiciones nucleofílicas, que implicasen a ambos átomos de nitrógeno, sintetizamos la sulfamida cíclica **rac-261**. La desprotección del carbamato de metilo, la oxidación a imina y la adición de cloruro de alilmagnesio, para obtener el compuesto **rac-264**, son reacciones que ya se han discutido y que transcurrieron con muy buenos rendimientos (Esquema 3.11).



**Esquema 3.11.** Secuencia de reacciones de desprotección, oxidación y alquilación.

La sulfamida cíclica **rac-264** nos planteó la posibilidad de continuar realizando reacciones con el mismo nitrógeno, hidrogenando la olefina y funcionalizando el grupo metilo no activado por transferencia intramolecular de hidrógeno, o bien hidrogenar también el grupo bencilo y llevar a cabo transformaciones con el otro nitrógeno. Así pues, llevamos a cabo en primer lugar una hidrogenación selectiva del grupo alilo de la sulfamida **rac-264**, con Pd(OH)<sub>2</sub> a una atmósfera de presión, que permitió acceder al compuesto **rac-265** con muy buen rendimiento, sin desproteger el otro nitrógeno. Posteriormente, una hidrogenación a cinco atmósferas de presión y en presencia de un equivalente de ácido trifluoroacético dio la sulfamida desprotegida **rac-266** con un 85% de rendimiento (Esquema 3.12).



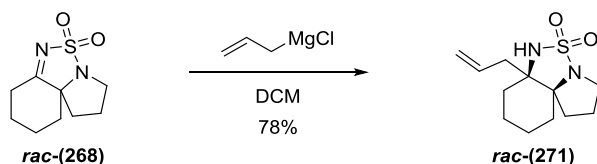
**Esquema 3.12.** a)  $\text{H}_2$  (1 atm),  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (10% w/w),  $\text{AcOEt}:\text{EtOH}$ , 4 h, 89%. b)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (0.24 eq cada 15 min),  $\text{I}_2$  (1.2 eq),  $\text{CSA}$  (1 eq),  $\text{DCE}$  (0.1 M), LED verde, 4.5 h, 40%. c)  $\text{H}_2$  (5 atm),  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  (20% w/w),  $\text{TFA}$  (1 eq),  $\text{AcOEt}$ , 24 h, 90%. d)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (4 eq),  $\text{I}_2$  (1 eq),  $\text{DCE}$  (0.1 M), oscuridad, 24 h, 92%. e)  $\text{H}_2$  (5 atm),  $\text{Pd}/\text{C}$  (20% w/w),  $\text{TFA}$  (1 eq),  $\text{AcOEt}$ , 24 h, 85%. f)  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (5 eq),  $\text{I}_2$  (1 eq),  $\text{DCE}$  (0.1 M), oscuridad, 48 h, 38% de **rac-267** y 19% de **rac-268**.

La funcionalización del grupo metilo no activado de la sulfamida **rac-265** resultó ser más complicada que en los sustratos mostrados hasta ahora. Las condiciones generales empleadas con las demás sulfamidas proporcionaron rendimientos muy bajos del producto ciclado **rac-269**, y tras intentar optimizar esta funcionalización sólo se consiguió un moderado rendimiento del 40% bajo irradiación con LED verde, añadiendo  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  lentamente y en presencia de  $\text{I}_2$  y  $\text{CSA}$ . Muy probablemente, la elevada tensión angular requerida para la formación del triciclo correspondiente **rac-269** sea la razón por la cual esta transformación química sea menos favorable termodinámicamente, haciendo el proceso menos eficiente. El otro nitrógeno de este compuesto tricíclico pudo desprotegerse usando las condiciones anteriores, es decir, por hidrogenación a 5 atmósferas en presencia de  $\text{TFA}$ , y la sulfamida **rac-270** resultante se oxidó en la oscuridad, en las condiciones generales descritas, para proporcionar la imina **rac-268** con muy buen rendimiento (Esquema 3.12). Este resultado es destacable porque se forma un compuesto con elevada tensión angular, ya que se trata de un triciclo que incorpora un doble

enlace en una posición de cabeza de puente. Posiblemente la fuerza impulsora sea una liberación de tensión debida a eclipsamientos gauche, que desaparecen con la oxidación.<sup>186</sup>

Por otro lado, sometimos la sulfamida cíclica **rac-266**, completamente desprotegida, a las condiciones generales de oxidación a iminas en la oscuridad, con la intención de sintetizar quimioselectivamente la imina cíclica **rac-267** y evitar que compitiese la transferencia intramolecular de hidrógeno. Sin embargo, se aisló una mezcla de compuestos, que pudieron ser separados por cromatografía circular en cromatotrón, aislándose un 38% de la imina esperada y un 19% de la pirrolidina obtenida por el otro procedimiento. Esta funcionalización en la oscuridad ya la habíamos observado en los sulfamatos bicíclicos de siete y ocho miembros en el capítulo dos. Podría deberse a la formación de *N*-radicales de corta vida media durante los procesos redox inducidos en la oscuridad, capaces de realizar TIH si las posiciones implicadas están lo suficientemente próximas, característica que suele darse en estructuras conformacionalmente restringidas.

Uno de los productos finales de las dos secuencias de reacciones expuestas en el esquema 3.12 es la imina tricíclica **rac-268**, con la que se llevó a cabo una reacción de adición de cloruro de alilmagnesio, para sintetizar la sulfamida cíclica alilada **rac-271** como único diastereómero con buen rendimiento (Esquema 3.13).



**Esquema 3.13.** Adición de reactivo de Grignard a la cetimina cíclica **268**.

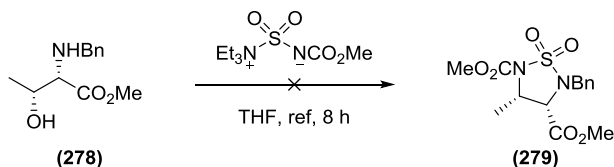
Esta nueva sulfamida **rac-271** destaca por poseer dos átomos de carbono tetrasustituídos y por su sistema tricíclico. Además, constituye un buen ejemplo de la posibilidad de emplear las sulfamidas cíclicas para construir, en varios pasos de reacción que impliquen oxidaciones a iminas, adición de reactivos de Grignard y

---

<sup>186</sup> a) K. Chen, A. Eschenmoser, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9705–9708. b) K. B. Wiberg, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1986**, *25*, 312–322.

funcionalizaciones de enlaces C–H no activados, moléculas con una mayor complejidad estructural siguiendo los protocolos descritos en esta memoria.

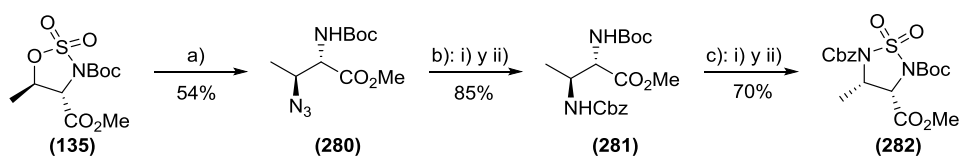
Otra de las aplicaciones de la oxidación a iminas de las sulfamidas cíclicas podría ser la modificación de  $\alpha,\beta$ -diaminoácidos, introduciendo selectivamente grupos alquilo en posición  $\alpha$  o  $\beta$ , de manera diastereoselectiva, que permitiría crear centros estereogénicos tetrasustituidos en ambas posiciones. La síntesis de  $\alpha,\beta$ -diaminoácidos tiene un gran interés puesto que son fragmentos estructurales clave de numerosos compuestos con actividad biológica.<sup>187</sup> Con este fin intentamos sintetizar la sulfamida cíclica **279** empleando el reactivo de Burgess. A partir de la *L*-Treonina, se formó el éster de metilo y se protegió la amina con un grupo bencilo. Sin embargo, al tratar el aminoalcohol **278** con el reactivo de Burgess, se obtuvieron los ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados procedentes de la eliminación del alcohol, y no se detectó la sulfamida **279** (Esquema 3.14).



**Esquema 3.14.** Síntesis de sulfamida cíclica con el reactivo de Burgess.

Parar preparar una sulfamida similar a **279**, con diferentes grupos protectores, planteamos una ruta alternativa que se muestra en el esquema 3.15. Ésta consistió en utilizar el sulfamato cíclico **135** como precursor de una diamina en tres pasos: apertura nucleofílica del sulfamato con azida sódica, hidrogenación de la azida y protección de la amina resultante como carbamato de bencilo. A continuación, la diamina **281** se transformó en dos etapas en la sulfamida cíclica **282**, mediante ciclación con  $\text{SOCl}_2$  y posterior oxidación.

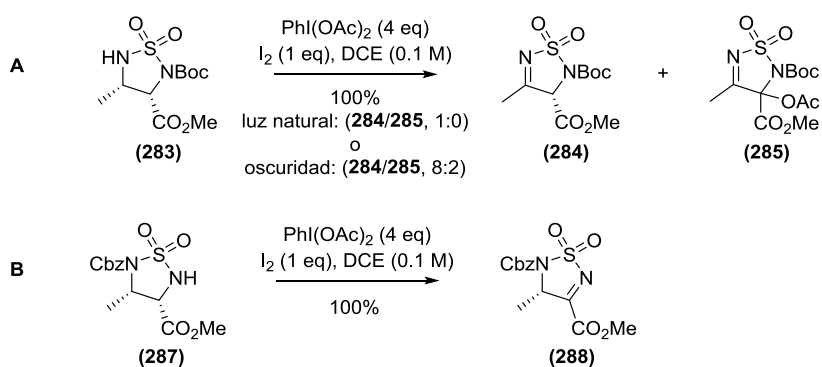
<sup>187</sup> Para una revisión de la importancia biológica de los  $\alpha,\beta$ -diaminoácidos y las principales metodologías para sintetizarlos, ver: a) A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, M. Tortosa, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR1–PR42. b) A. Viso, R. Fernández de la Pradilla, A. García, A. Flores, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167–3196.



**Esquema 3.15.** a)  $\text{NaN}_3$ , DMF, 80 °C, 4.5 h, 54%. b): i)  $\text{H}_2$  (1 atm), Pd/C (10% w/w), AcOEt, 2 h. ii) CbzCl,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , THF:H $_2\text{O}$  (1:1), 1 h, 85% (en dos etapas). c): i)  $\text{SOCl}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ , DMAP, DCM, 0 °C a t.a., 15 h. ii)  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$  (3:2), 0 °C a t.a., 24 h, 70% (en dos etapas).

Los grupos protectores del compuesto **282** pudieron eliminarse selectivamente. Por un lado, una hidrogenación catalítica permitió desproteger el carbamato de bencilo, mientras que una hidrólisis ácida con TFA fue el procedimiento utilizado para eliminar el carbamato de *tert*-butilo.

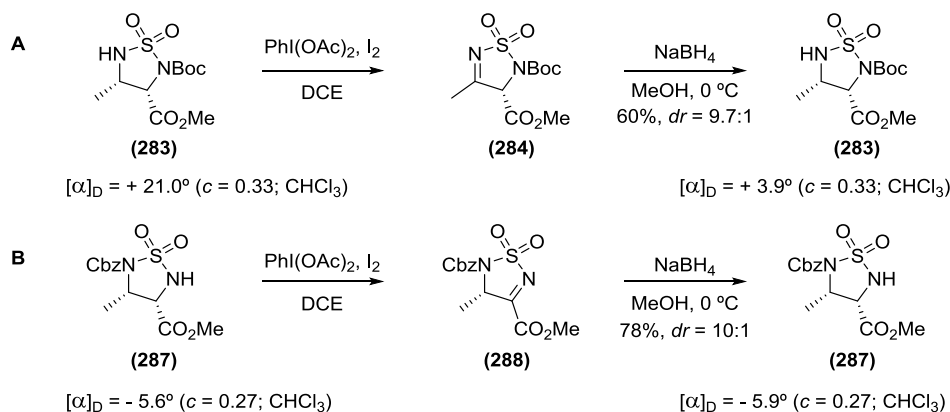
Cuando la sulfamida **283** se sometió a las condiciones de oxidación descritas en el esquema 3.16 (ecuación A), en presencia de luz natural durante dos horas, se obtuvo la imina **284** cuantitativamente. Sin embargo, cuando esta oxidación se hizo en la oscuridad durante 24 horas, también se aisló un 20% de la imina **285**, que podría provenir de la adición de acetato a la enamina tautómera. Por otra parte, la sulfamida cíclica **287** se oxidó también en presencia de luz natural, para dar el compuesto **288** cuantitativamente, que no fue necesario purificar (Esquema 3.16, ec. B). De hecho, es aconsejable evitar la cromatografía de este producto porque se produce una pérdida considerable de rendimiento.



**Esquema 3.16.** Oxidación a cetiminas cíclicas.

En la oxidación del compuesto **283** a las iminas **284** y **285**, resultó significativo el desapantallamiento de los protones del metilo en  $\alpha$  al grupo imino en sus espectros de RMN  $^1\text{H}$ , que pasaron de aparecer como un doblete a 1.32 ppm, a singuletes a 2.43 y 2.28 ppm, respectivamente. La observación de una señal adicional para un grupo carbonilo de éster en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ , y de una señal para un carbono tetrasustituido a 100.0 ppm, que es un desplazamiento químico típico del carbono de un amina o un acetal, nos llevaron a proponer la estructura del compuesto **285**.

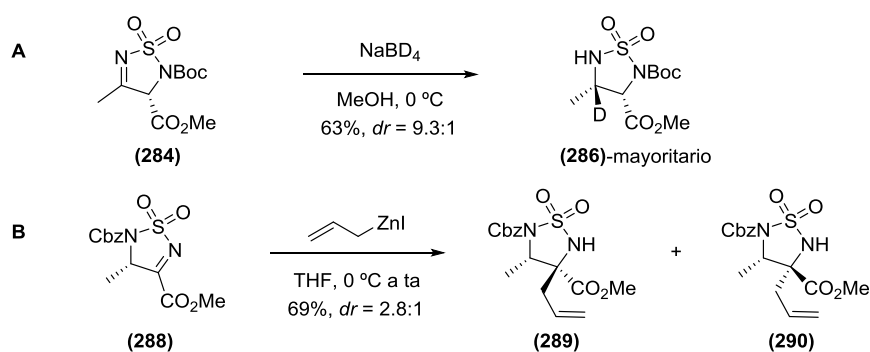
Aunque en la oxidación de sulfamidas cíclicas a distintas aldiminas habíamos descartado la epimerización de los centros estereogénicos en  $\alpha$ , la formación del compuesto **285**, probablemente vía enamina, nos planteó la necesidad de comprobar si el centro estereogénico de la imina **284** podría haberse racemizado. Para ello, se redujeron las iminas **284** y **288** con  $\text{NaBH}_4$ , y una vez separados los diastereómeros, se comparó la actividad óptica de las sulfamidas **283** y **287** después de la reducción con la que poseían antes de la oxidación, en las mismas condiciones de temperatura y concentración en  $\text{CHCl}_3$ . De esta manera, detectamos que el centro estereogénico de la imina **284** se racemizaba, posiblemente vía equilibrio con su enamina (Esquema 3.17, ec. A), lo que ya se sospechaba por la formación del producto secundario acetilado en la oxidación.



**Esquema 3.17.** Comparación de actividades ópticas.

Por otro lado, la reducción de la imina **288** procedió con buen rendimiento y buena diastereoselectividad, y se constató que la sulfamida **287** no había sufrido una pérdida de actividad óptica en la secuencia de oxidación-reducción, es decir, que el centro estereogénico de la imina **288** no se había racemizado.

A pesar de que este procedimiento, si se aplicase para conseguir la modificación en  $\beta$  de un  $\alpha,\beta$ -diaminoácido, supondría una pérdida de la pureza óptica del centro estereogénico en  $\alpha$ , hemos visto que la adición de hidruro a la imina **284** transcurrió con una buena diastereoselectividad. Con el fin de obtener una sulfamida distinta e introducir un deuterio en la posición  $\beta$ , llevamos a cabo una reducción de la imina **284** con  $\text{NaBD}_4$ . Ésta proporcionó la sulfamida deuterada **286** como diastereómero mayoritario con buen rendimiento, como se muestra en el esquema 3.18 (ecuación A). La estructura de este compuesto quedó confirmada por métodos espectroscópicos, y su estereoquímica relativa se asignó por comparación con la obtenida en la reducción con  $\text{NaBH}_4$ .



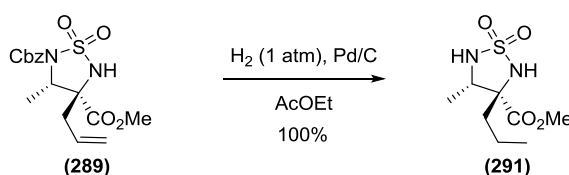
**Esquema 3.18.** Adición de nucleófilos a cetiminas cíclicas.

La adición de yoduro de alilzinc a la imina **288** también se realizó con buen rendimiento, pero con una diastereoselectividad menor (Esquema 3.18, ec. B). Este protocolo sí permitiría la modificación selectiva de un  $\alpha,\beta$ -diaminoácido en posición  $\alpha$ , manteniendo la integridad del centro estereogénico  $\beta$ . La estereoquímica relativa del compuesto **289** y del diastereómero minoritario **290** se determinó en base a las principales correlaciones observadas en sus espectros NOESY, mostradas en la figura 3.6.



**Figura 3.6.** Experimento NOESY.

Una vez realizada la adición a la imina, existen varios protocolos descritos en la bibliografía que permitirían reducir las sulfamidas para obtener los  $\alpha,\beta$ -diaminoácidos,<sup>188</sup> o bien podrían eliminarse los grupos protectores si lo que interesa es la nueva sulfamida, como se ilustra en el esquema 3.19.



**Esquema 3.19.** Hidrogenación de olefina y carbamato de bencilo.

Una hidrogenación de la olefina y del carbamato de bencilo dio lugar a la sulfamida **291** cuantitativamente. Esta nueva sulfamida, que posee un carbono tetrasustituido, podría volver a oxidarse y obtener una imina en la cual ahora no sería posible la racemización del centro estereogénico tetrasustituido.

### 3.7 Conclusiones.

En este capítulo se han empleado las sulfamidas cíclicas como precursores de *N*-radicales para funcionalizar enlaces C–H no activados de grupos metilo y metileno, en moléculas conformacionalmente no restringidas. Como resultado, se sintetizaron pirrolidinas y  $\gamma$ -lactamas derivadas de estas sulfamidas, con una quimioselectividad que depende altamente del sustrato y de las condiciones utilizadas. Una transferencia simple de átomo de hidrógeno (SHAT), seguida de una ciclación del

<sup>188</sup> a) Por calentamiento con piridina y agua: D. E. Olson, J. Y. Su, D. A. Roberts, J. Du Bois, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13506–13509. b) Por reducción con  $\text{LiAlH}_4$ : T. P. Zabawa, D. Kasi, S. R. Chemler, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11250–11251.



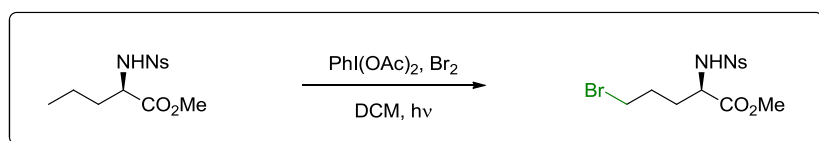
compuesto yodado, dio lugar a las pirrolidinas, mientras que una transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT), seguida de la ciclación del compuesto triyodado, condujo a las 2-pirrolidinonas.

A su vez, las sulfamidas cíclicas han podido oxidarse selectivamente para obtener cetiminas y aldiminas cíclicas, que se sometieron a reacciones de adición nucleofílica con reactivos de Grignard. Estas secuencias de oxidación y adición nucleofílica, y las reacciones transferencia intramolecular de hidrógeno simple y múltiple, permitieron sintetizar numerosas sulfamidas cíclicas que no se encontraban descritas en la bibliografía.

Gracias a la protección ortogonal de las sulfamidas cíclicas sintetizadas, éstas pudieron someterse a secuencias de reacciones de oxidación, adición y funcionalización, que permitieron aumentar la complejidad estructural de las sulfamidas cíclicas en pocas etapas. Otra de las aplicaciones desarrolladas para estas reacciones en las sulfamidas cíclicas fue la modificación de  $\alpha,\beta$ -diaminoácidos, para introducir selectivamente deuterio o grupos alilo en ambas posiciones.

# *DISCUSIÓN DE RESULTADOS*

## *CAPÍTULO 4*





#### 4.1 Introducción.

La funcionalización de enlaces  $C(sp^3)-H$  no activados desarrollada a lo largo de esta memoria se ha reducido a la formación de enlaces  $C(sp^3)-N$ . A pesar de que estas reacciones de tipo Hofmann-Löffler-Freytag, empleando  $PhI(OAc)_2$  y  $I_2$ , transcurren vía la formación de enlaces  $C-I$ , los compuestos  $C$ -monoyodados no pudieron aislarse como productos mayoritarios en estas reacciones. Esto fue debido a que, al mismo tiempo que se formaba la yodación del grupo metilo, se producía la ciclación a pirrolidina y/o la transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT), hacia pirrolidinonas. En la práctica, la sulfonamida de partida coexistía con numerosas especies intermedias además de compuestos yodados y productos finales, haciendo inviable detener la reacción y obtener con buen rendimiento alguno de los compuestos yodados.

La halogenación de enlaces  $C(sp^3)-H$  ofrece ciertas ventajas con respecto a la creación de enlaces  $C-N$ , puesto que un enlace  $C-X$  ofrece mayor versatilidad a la hora de transformarse en otros grupos funcionales o preparar otros derivados más complejos. La reacción clásica de halogenación radicalaria de alcanos con  $Cl_2$  o  $Br_2$ , bajo irradiación ultravioleta o altas temperaturas, es poco útil sintéticamente debido a su falta de regioselectividad y a las polihalogenaciones que se producen.<sup>189</sup>

Desde hace muchos años se conocen algunos procedimientos útiles para la bromación selectiva de ciertos enlaces  $C-H$ , como por ejemplo el uso de  $N$ -bromosuccinimida,<sup>190</sup> la catálisis por transferencia de fase con  $CBr_4$  entre agua y

---

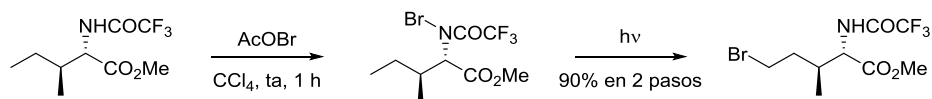
<sup>189</sup> a) A. A. Fokin, P. R. Schreiner, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1035–1052. b) H. Shaw, H. D. Perlmutter, C. Gu, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 236–237.

<sup>190</sup> D. D. Tanner, T. C. S. Ruo, H. Takiguchi, A. Guillaume, D. W. Reed, B. P. Setiloane, S. L. Tan, C. P. Meintzer, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2743–2747.

disolventes orgánicos,<sup>191</sup> o el empleo de una combinación de Et<sub>4</sub>NBr y ácido *m*-cloroperbenzoico.<sup>192</sup>

Recientemente se ha conseguido la monobromación de enlaces C–H con Br<sub>2</sub>, mediante fotólisis empleando un sistema de flujo continuo, que minimiza la formación de productos dibromados.<sup>193</sup> Esta misma reacción con Br<sub>2</sub> también se ha llevado a cabo promovida por MnO<sub>2</sub>,<sup>194</sup> así como catalizada por Li<sub>2</sub>MnO<sub>3</sub><sup>195</sup> o por porfirinas de manganeso.<sup>196</sup>

Los radicales centrados en nitrógeno, empleando sulfonamidas como precursores, han sido utilizados para la cloración de enlaces C–H no activados.<sup>197</sup> Asimismo, los *N*-radicales generados a partir de *N*-bromoamidas estables por irradiación, también han sido un recurso para la bromación inter- o intramolecular de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados, a través de una transferencia de átomo de hidrógeno (Esquema 4.1).<sup>198</sup>



**Esquema 4.1.** Bromación de grupo metilo no activado.

Las amidas se transforman en las *N*-bromoamidas con AcOBr, y éstas son bastante estables como para poder aislarlas y luego someterlas a fotólisis con luz ultravioleta ( $\lambda < 300$  nm), de tal manera que una reacción en cadena iniciada por el

<sup>191</sup> a) C. W. Kee, K. M. Chan, M. W. Wong, C. H. Tan, *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 536–544. b) P. R. Schreiner, O. Lauenstein, I. V. Kolomitsyn, S. Nadi, A. A. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1895–1897.

<sup>192</sup> T. Kojima, H. Matsuo, Y. Matsuda, *Chem. Lett.* **1998**, 1085–1086.

<sup>193</sup> Y. Manabe, Y. Kitawaki, M. Nagasaki, K. Fukase, H. Matsubara, Y. Hino, T. Fukuyama, I. Ryu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 12750–12753.

<sup>194</sup> X. Jiang, M. Shen, Y. Tang, C. Li, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 487–489.

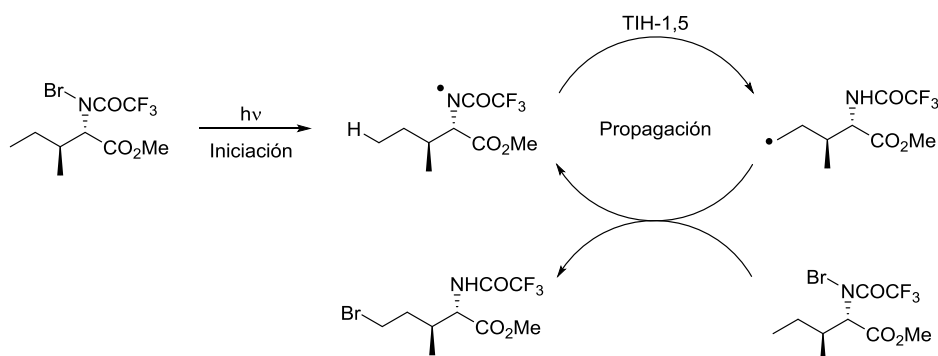
<sup>195</sup> Y. Nishina, J. Morita, B. Ohtani, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 2158–2162.

<sup>196</sup> W. Liu, J. T. Groves, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 12847–12849.

<sup>197</sup> G. I. Nikishin, E. I. Troyansky, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 3743–3744.

<sup>198</sup> a) V. A. Schmidt, R. K. Quinn, A. T. Brusoe, E. J. Alexanian, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14389–14392. b) K. Chen, J. M. Richter, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7247–7249. c) L. R. Reddy, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2819–2821.

*N*-radical, y que continúa con una transferencia de átomo de hidrógeno, proporciona en última instancia el producto monobromado (Esquema 4.2).



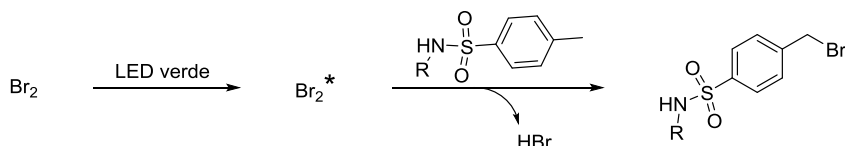
**Esquema 4.2.** Mecanismo de la bromación empleando *N*-radicales.

En vista de estos antecedentes bibliográficos, y debido al interés de la formación de enlaces C–Br a partir de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados, en moléculas no restringidas conformacionalmente, que complementaría nuestro trabajo en la creación de enlaces C–N ya descrito, decidimos abordar la bromación a partir de *N*-radicales, sin necesidad de aislar las *N*-bromoamidas. Principalmente, nos centramos en la monobromación, dibromación, yodobromación y tribromación de enlaces C–H de grupos metilo, empleando sulfonamidas como precursores de *N*-radicales. De esta manera podríamos tener acceso a compuestos halogenados, ya que con yodo no pudieron aislarse con buenos rendimientos.

#### 4.2 Bromación de enlaces C(sp<sup>3</sup>)–H no activados de grupos metilo.

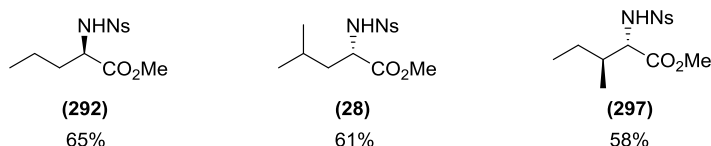
En los primeros experimentos en los que intentamos la bromación de grupos metilo, por transferencia intramolecular de hidrógeno promovida por un *N*-radical, partimos de toluensulfonamidas como precursores de estos radicales. Sin embargo, observamos que también se producía la bromación intermolecular del grupo metilo del tosilo, lo que hacía que las reacciones diesen varios productos y fuesen poco eficientes. Probablemente el Br<sub>2</sub> fotoexcitado sea capaz de abstraer un átomo de hidrógeno de la posición bencílica, lo que conduciría a la bromación del metilo

(Esquema 4.3), aunque no se puede descartar que ocurra una abstracción intermolecular de hidrógeno por parte del *N*-radical, y posterior bromación.



**Esquema 4.3.** Bromación del grupo tosilo.

Por lo tanto, cambiamos estos precursores por las *p*-nitrofenilsulfonamidas, cuyo anillo aromático está desactivado frente a la bromación y que no contiene el grupo metilo que se bromaba en el caso del tosilo. Habiendo seleccionado estos precursores, optimizamos la bromación de grupos metilo a partir del derivado nosilado de la *D*-Norvalina **292**, y luego aplicamos también estas condiciones a los compuestos **28** y **297** (Figura 4.1).



**Figura 4.1.** Precursores de la bromación de metilos.

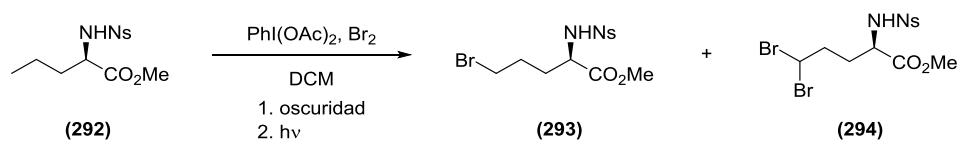
En primer lugar, se trató la nosilamida **292** con 2 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 1 eq de  $\text{Br}_2$  en DCM seco (0.03 M), se agitó esta disolución en oscuridad durante 15 minutos y luego se irradió con una lámpara de tungsteno durante 5 minutos (Tabla 4.1, exp. 1). El análisis del crudo de la reacción por RMN  $^1\text{H}$  reveló una conversión del 59% del compuesto **292** en dos nuevos productos **293** y **294**, en una relación 8.7:1.

Esta transformación se caracterizó por la desaparición de la señal triplete del grupo metilo en el espectro de RMN  $^1\text{H}$ , y la aparición de un triplete a 3.43 ppm para dos protones correspondiente al compuesto monobromado **293**, así como un triplete para un protón a 5.76 ppm perteneciente al producto dibromado **294**.

Para intentar mejorar la conversión realizamos otros experimentos en los que cambiamos la fuente de irradiación por lámparas LED verde (exp. 2) y LED blanca (exp. 3). Como puede apreciarse, el cambio de lámparas proporcionó también una

mezcla de los dos productos, pero se reduce la cantidad de dibromado, y no hubo una mejora considerable de la conversión. Dado que la irradiación con LED verde produciría la excitación del Br<sub>2</sub> y no la ruptura homolítica directa del enlace N–Br, consideramos que el uso de estas lámparas proporcionaría un mejor control de la selectividad de la reacción, para reducir al máximo la formación de compuestos dibromados. Por esta razón continuamos con la optimización de esta transformación usando irradiación con LED verde.

**Tabla 4.1.** Bromación de la sulfonamida **292**.



Exp.	PhI(OAc) <sub>2</sub> (eq)	Br <sub>2</sub> (eq)	t (min)	t' (min)	293:294 <sup>a</sup>	Conv. (%) <sup>a</sup>	Rend. 293/294 (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	2	1	15	5	8.7:1	59	nd
2	2	1	15	5	11.3:1	49	nd
3 <sup>d</sup>	2	1	15	5	11.8:1	59	nd
4	2	2	15	5	9.4:1	79	nd
5	2	2	15	10	3.1:1	85	nd
6	2	2	20	10	4.6:1	93	nd
7	2	2	15	7	16.9:1	78	92/4

t: tiempo de agitación en la oscuridad. t': tiempo de agitación bajo irradiación. a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Calculado en base a la conversión. c) Irradiación con una lámpara de tungsteno (en el resto de experimentos se irradia con seis lámparas LED verde, si no se indica otra cosa). d) Irradiación con seis lámparas LED blanca.



La adición de 2 eq de Br<sub>2</sub>, manteniendo el mismo procedimiento experimental, conllevó un aumento considerable de la conversión hasta el 79%, con una buena selectividad a favor del compuesto monobromado **293** (Tabla 4.1, exp. 4). El incremento del tiempo de agitación bajo irradiación a 10 minutos (exp. 5) y del tiempo en la oscuridad a 20 minutos (exp. 6), dio lugar a mayores conversiones en ambos casos, pero también condujo a un deterioro de la selectividad de la reacción, obteniéndose el compuesto dibromado **294** en mayor proporción.

Cuando el tiempo de irradiación con LED verde se estableció en 7 minutos, se obtuvo una buena conversión del 78%, y una selectividad muy buena, siendo mayoritario el compuesto monobromado **293** (exp. 7). La mezcla de ambos productos pudo separarse por cromatografía circular en cromatotrón, aislándose el compuesto **293** con un 92% de rendimiento y un 4% del dibromo **294**.

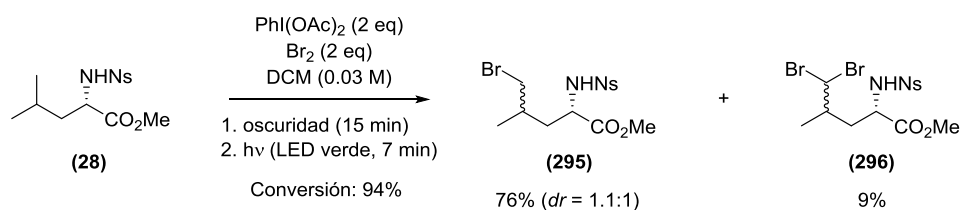
El compuesto **293** se presentó como un sólido cristalino que se caracterizó por los RMN <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C, y la presencia de un átomo de bromo en su estructura quedó confirmada por la aparición de dos picos de prácticamente igual intensidad en su espectro de masas a *m/z* 417 y 419, consistentes con las fórmulas moleculares C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na<sup>79</sup>Br y C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na<sup>81</sup>Br respectivamente.

Estos resultados supusieron un razonable éxito en la funcionalización de grupos metilo no activados, con el objetivo de monobromar esas posiciones. A diferencia de la bromación intramolecular desarrollada por Corey,<sup>199</sup> nuestra metodología no requiere el aislamiento de la *N*-bromoamida intermedia. El enlace N–Br se forma *in situ* y se homoliza para generar el *N*-radical que inicia la reacción en cadena.

Una vez optimizada la reacción de bromación, extendimos esta metodología a otros sustratos como el derivado nosilado de la *L*-Leucina **28**. Éste se hizo reaccionar bajo las condiciones previamente optimizadas, obteniéndose una mezcla de los compuestos **295** y **296**, aunque con una buena selectividad a favor de los productos monobromados (Esquema 4.4).

---

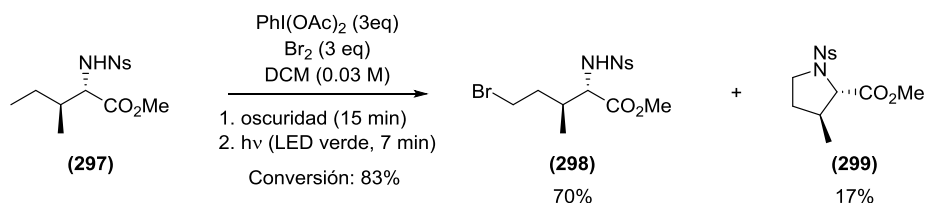
<sup>199</sup> L. R. Reddy, B. V. S. Reddy, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2819–2821.



**Esquema 4.4.** Bromación de la sulfonamida **28**.

La conversión de esta nosilamida en los productos fue mucho mayor que con el derivado de la *D*-Norvalina, y esto se explicaría por la presencia de un metilo adicional en la cadena que podría favorecer el acercamiento del extremo al *N*-radical. Como cabía esperar, la bromación transcurrió sin control de la diastereoselectividad ( $dr = 1.1:1$ ), al igual que ocurría con las aminaciones a partir de tosilamidas descritas en el capítulo 1. Esta mezcla de diastereoisómeros pudo separarse únicamente por HPLC, y debido a la libertad conformacional que tienen estos compuestos, el espectro NOESY no pudo utilizarse para determinar la estereoquímica del nuevo centro estereogénico en cada caso. La monobromación quedó confirmada por el espectro de masas que se registró para ambos diastereómeros, en el que aparecieron dos picos de casi igual intensidad a  $m/z$  431 y 433, correspondientes a las fórmulas moleculares  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Na}^{79}\text{Br}$  y  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Na}^{81}\text{Br}$ .

Para completar el estudio de la bromación de grupos metilo no activados, aplicamos las condiciones de reacción generales al sustrato nosilado derivado de *L*-Isoleucina **297** (Esquema 4.5). El análisis del crudo de reacción reveló que además del producto monobromado **298**, también se había obtenido la pirrolidina **299**, con una conversión más baja que en los sustratos descritos anteriormente. Con el fin de optimizar la conversión de esta reacción, añadimos 3 eq de  $\text{PhI(OAc)}_2$  y 3 eq de  $\text{Br}_2$ , y en estas condiciones sí se logró una conversión muy buena del 83%. Ambos compuestos pudieron separarse por cromatografía circular en cromatotrón, obteniéndose el bromo derivado **298** con un 70% de rendimiento y un 17% de la pirrolidina **299**.

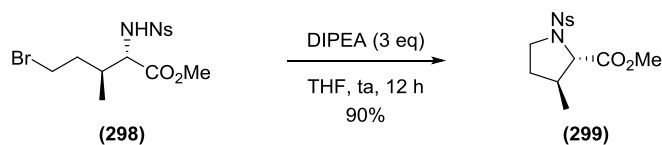


#### Esquema 4.5. Bromación de la sulfonamida **297**.

La desaparición de la señal triplete correspondiente al metilo terminal en el espectro de RMN  $^1\text{H}$  fue indicativa de la funcionalización, en ambos compuestos. Además, el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  del bromo derivado **298** mostró una señal a 34.7 ppm asignado al nuevo carbono funcionalizado, mientras que dicho carbono aparecía en el RMN  $^{13}\text{C}$  de la pirrolidina **299** a 47.4 ppm. Los espectros de masas de ambos productos confirmaron las estructuras propuestas, y particularmente el del compuesto bromado **298** mostró dos picos de casi igual intensidad y separados por dos unidades de masa, de acuerdo a la distribución isotópica del bromo.

De todas las bromaciones que aparecen en este capítulo, la de esta nosilamida **297** es la única que proporcionó una cierta cantidad del compuesto ciclado. A diferencia de lo que ocurría con las funcionalizaciones promovidas por *N*-yodosulfonamidas, que daban lugar a una segunda abstracción o a una ciclación rápida, las *N*-bromosulfonamidas, una vez bromado el grupo metilo, no ciclaban tan rápidamente, lo que ha permitido aislar los compuestos monobromados cuando se detiene la reacción a tiempos cortos. Esto podría deberse a que el bromuro de alquilo no es tan fácilmente oxidable como el correspondiente yoduro, por transferencia de un electrón a la *N*-bromosulfonamida protonada, que es el requisito necesario para la ciclación, discutido en el capítulo 1.

No obstante, el grupo metilo presente en la cadena de este sustrato **297**, facilitaría la aproximación entre el bromuro y la *N*-bromosulfonamida para que ocurra esta transferencia de un electrón, de ahí que, en este caso, la ciclación es un proceso rápido y sí se pudo aislar la pirrolidina **299** como uno de los productos.



**Esquema 4.6.** Ciclación del bromoderivado **298**.

Si se pretendiera sintetizar la pirrolidina **299**, una alternativa a la aminación promovida por *N*-yodosulfonamidas, sería la bromación del grupo metilo, y su posterior ciclación por sustitución nucleofílica intramolecular, como se muestra en el esquema 4.6. El compuesto **298** pudo transformarse en la pirrolidina **299** con un 90% de rendimiento tratándolo con diisopropiletilamina en THF.

Con el objetivo de comprobar que los bromuros de alquilo no son tan fácilmente oxidables como los yoduros de alquilo, se calcularon las energías de ionización ( $R-X \rightarrow R-X^{+}$ ) mostradas entre paréntesis en eV para los siguientes haloalcanos:  $ICH_2-CH_2-CH_3$  (9.22);  $CH_3-CHI-CH_3$  (9.14);  $BrCH_2-CH_2-CH_3$  (10.12);  $ClCH_2-CH_2-CH_3$  (10.77) (EI adiabáticas obtenidas a 0 K al nivel de teoría M06-2X/cc-pVTZ). Estos resultados están en concordancia con los datos empíricos tomados de la bibliografía:  $ICH_2-CH_2-CH_3$  (9.26);  $CH_3-CHI-CH_3$  (9.19);  $BrCH_2-CH_2-CH_3$  (10.18);  $ClCH_2-CH_2-CH_3$  (10.8),<sup>200</sup> y ponen en evidencia que la energía de ionización de un cloroalcano primario es mayor que la del bromoalcano análogo, y a su vez la de éste es mayor que la del yodoalcano.

Los datos anteriores explicarían que los bromoderivados obtenidos no ciclen igual de rápido que los compuestos yodados, ya que ante un nucleófilo débil como la sulfonamida, la oxidación del yoduro de alquilo y el consecuente aumento de su nucleofugacidad resultaba indispensable para que ocurriera la ciclación.

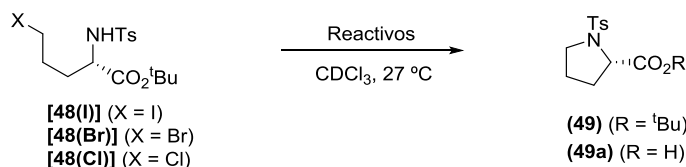
No obstante, realizamos varios experimentos de deshalogenación oxidativa con 1-yodododecano, 1-bromododecano y 1-clorododecano (Tabla 4.2). Se observó que al tratar el 1-yodododecano **52** con los sistemas oxidantes  $PhI(OAc)_2 / I_2$ ,

<sup>200</sup> S.G. Lias, "Ionization Energy Evaluation" in NIST Chemistry WebBook, NIST Standard Reference Database Number 69, Eds. P.J. Linstrom y W.G. Mallard, National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg MD, 20899, <http://webbook.nist.gov> (tomado el 19 de septiembre de 2014).



intramolecular presentaba mayores dificultades en los bromoderivados que en los yoduros de aquilo ya estudiados (Tabla 4.3). A partir del compuesto monoyodado **48(I)**, la ciclación tuvo lugar en muy poco tiempo (< 5 min) independientemente del sistema oxidante empleado (exp. 1, 2 y 3).

**Tabla 4.3.** Estudio de la deshalogenación oxidativa y la ciclación.



Exp. <sup>a</sup>	Sustrato	Reactivos (eq)	t (h)	Conv. (%)	Producto
1	<b>48(I)</b>	PhI(OAc) <sub>2</sub> (1.5) Br <sub>2</sub> (1)	< 5 min	82	<b>49</b>
2	<b>48(I)</b>	Br <sub>2</sub> (0.5)	< 5 min	100	<b>49a</b>
3	<b>48(I)</b>	Br <sub>2</sub> (0.5) Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (100%)	< 5 min	100	<b>49a</b>
4 <sup>b</sup>	<b>48(Br)</b>	PhI(OAc) <sub>2</sub> (3) I <sub>2</sub> (2)	58	41	<b>49</b>
5 <sup>c</sup>	<b>48(Br)</b>	PhI(OAc) <sub>2</sub> (3) Br <sub>2</sub> (2)	28	0	-
6	<b>48(Br)</b>	Br <sub>2</sub> (2)	36	62	<b>49a</b>
7 <sup>d</sup>	<b>48(Cl)</b>	PhI(OAc) <sub>2</sub> (3) I <sub>2</sub> (2)	48	0	-

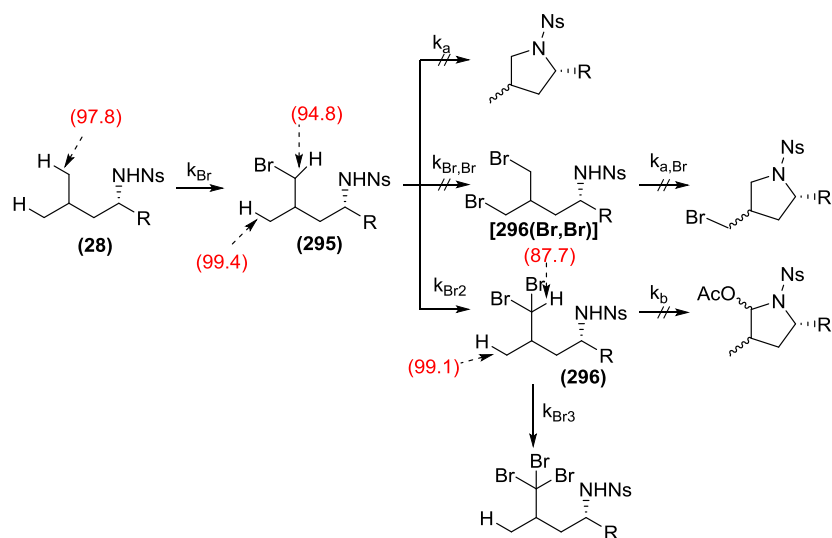
a) Todos los experimentos fueron realizados en la oscuridad. b) Después de 30 min (**48(Br)**<sub>N-I</sub> / **48(Br)**, 1.1:1). c) Después de 5 min (**48(Br)**<sub>N-Br</sub> / **48(Br)** > 20:1), que proporciona **48(Br)** tras tratamiento acuoso. d) Después de 30 min (**48(Cl)**<sub>N-I</sub> / **48(Cl)**, 1:2).

Sin embargo, el compuesto monobromado **48(Br)** requirió tiempos de reacción mucho más largos para observar una cierta conversión en el producto **49** o **49a**. Con el sistema PhI(OAc)<sub>2</sub> / Br<sub>2</sub> no se detectó el producto ciclado después de 28

horas (exp. 5), y con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2 / \text{I}_2$  se obtuvo una conversión del 41% en 58 horas (exp. 4). El empleo de  $\text{Br}_2$  como oxidante acertó ligeramente los tiempos de reacción, observándose una conversión del 62% en 36 horas (exp. 6). En el caso del derivado clorado **48(Cl)** no se detectó el compuesto ciclado después de 48 horas de reacción con el oxidante (exp. 7).

Todo lo anterior explicaría por qué en general, en las reacciones de bromación ya discutidas, que ocurren en tiempos de reacción muy cortos (de 5 a 10 minutos), no se obtienen pirrolidinas como ocurría en el capítulo uno. Con el fin de comprender que puedan aislarse mayoritariamente los productos monobromados, y no se obtengan mezclas de compuestos diferentemente funcionalizados como ocurría en el caso del yodo, calculamos las energías de disociación de los enlaces C–H mostrados en el esquema 4.7. Sin embargo, al igual que ocurría con la yodación y de manera más acentuada, la energía de disociación del enlace C–H disminuye a medida que aumenta la funcionalización del metilo, por ejemplo pasando de 97.8 kcal/mol en el grupo metilo a 94.8 kcal/mol en el compuesto monobromado **295**.

Ante esta evidencia, el hecho de que se puedan aislar compuestos monobromados mayoritariamente podría deberse a causas cinéticas. Debe tenerse en cuenta que el *N*-radical que abstrae un átomo de hidrógeno del grupo metilo es electrofílico, y que el bromo es más electronegativo que el yodo, por lo que el carbono bromado es más deficiente en electrones que el de derivados yodados. Esta mayor deficiencia electrónica del hidrógeno a abstraer en los compuestos bromados podría repercutir en que la transferencia intramolecular de hidrógeno al *N*-radical electrofílico sea más lenta que en el caso de los compuestos yodados, y por este motivo se puede detener la reacción para obtener compuestos monobromados mayoritariamente.



**Esquema 4.7.** Claves para la quimio- y regioselectividad. Los valores entre paréntesis indican las energías de disociación de enlace C–H (kcal/mol) calculadas por métodos *ab initio* para los derivados de **28** al nivel M06-2X/cc-pVTZ.

Por otra parte, la ausencia del compuesto **296(Br,Br)** en las reacciones realizadas, mientras que sí se observó el producto dibromado **296**, queda justificada por la gran diferencia entre los valores de las energías de disociación de los enlaces C–H del compuesto **295**, 94.8 kcal/mol para el enlace C–H de la posición bromada y 99.4 kcal/mol para los enlaces correspondientes en el grupo metilo (Esquema 4.7).

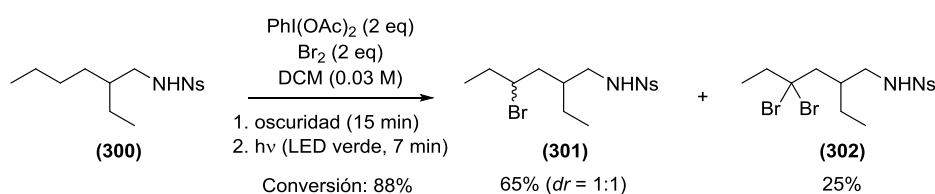
#### 4.3 Bromación de grupos metileno no activados.

Aunque entre los principales objetivos de este trabajo se encontraba la funcionalización de grupos metilo no activados, en moléculas sin restricciones conformacionales, siempre hemos considerado también la funcionalización de grupos metileno. El uso de *N*-yodosulfonamidas como precursores de *N*-radicales para abstraer átomos de hidrógeno conducía siempre, a través de un compuesto yodado intermedio, a pirrolidinas como los únicos productos finales, y nunca se logró aislar ni los yoduros de alquilo intermedios ni las  $\gamma$ -lactamas. El hecho de que un yoduro de alquilo secundario fuese más fácilmente oxidable explicaba que la



ciclación fuese muy rápida y no se produjese la transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT).

Alentados por los resultados conseguidos con la bromación de grupos metilo, quisimos comprobar si también era posible aislar el producto monobromado sobre un grupo metileno, sin que se produjese la ciclación del bromuro de alquilo secundario. Para ello, sometimos la nosilamida **300** al mismo procedimiento general optimizado para la bromación de grupos metilo, esto es, emplear 2 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 2 eq de  $\text{Br}_2$  en DCM seco (0.03 M), luego agitar la reacción durante 15 minutos en la oscuridad y 7 minutos bajo irradiación con seis lámparas LED verde (Esquema 4.8).



**Esquema 4.8.** Bromación de la sulfonamida **300**.

Esta reacción transcurrió con muy buena conversión y sólo se obtuvieron tres productos, uno identificado como el compuesto dibromado **302**, y los dos diastereómeros monobromados **301**. Los compuestos monobromados fueron mayoritarios y se separaron del producto dibromado **302** por cromatografía circular en cromatotrón. Una pequeña muestra pura de uno de estos diastereoisómeros pudo obtenerse por HPLC, mientras que el otro isómero se caracterizó a partir de una mezcla con el primero.

La elevada proporción de dibromación (25%) en este sustrato estaría justificada, puesto que la segunda abstracción, ahora de un grupo metino, sería mucho más favorable al disminuir la energía de disociación del enlace C–H en presencia del bromo geminal.

Los rendimientos obtenidos en esta reacción fueron buenos, en base a la conversión, pero como cabía esperar la transformación no fue diastereoselectiva, y la mezcla de diastereoisómeros fue equimolecular. La estructura plana de ambos

isómeros quedó confirmada por sus datos espectroscópicos, si bien no pudo determinarse la estereoquímica relativa de estos compuestos por experimentos NOESY.

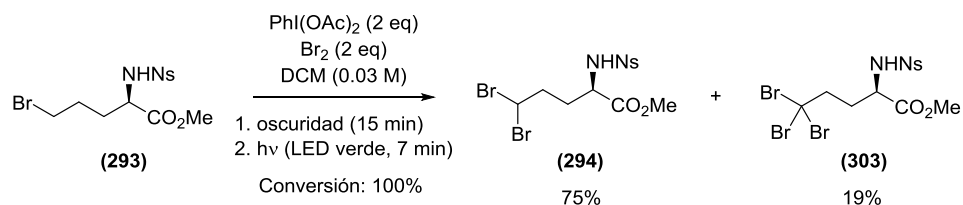
#### 4.4 Dibromación, tribromación y otras reacciones.

En la discusión del capítulo 1 referida al mecanismo de formación de  $\gamma$ -lactamas a partir de tosilamidas, a través de una transferencia múltiple de átomos de hidrógeno, se estableció que había varios intermedios yodados, concretamente monoyodado, diyodado y triyodado, que en última instancia conducían a la pirrolidinona.

Sin embargo, todas estas especies intermedias coexistían con el compuesto de partida y con los productos finales, por lo que fue imposible aislar alguno de estos compuestos halogenados. En cambio, el empleo de  $\text{Br}_2$  en lugar de  $\text{I}_2$  nos ha permitido llevar a cabo la bromación selectiva de grupos metilo y metileno con buenos rendimientos. Una vez hecho esto, nos preguntamos si sería posible obtener los compuestos dibromados y tribromados en sucesivas etapas de transferencia intramolecular de hidrógeno.

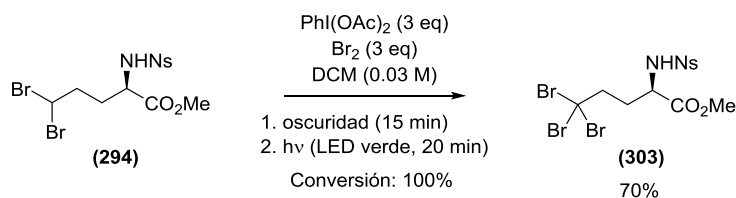
Todos los intentos de realizar una dibromación o tribromación directa del grupo metilo, alargando los tiempos de reacción, no dieron resultados satisfactorios porque siempre se obtenían mezclas de varios productos con distinto grado de halogenación. Una vez descartada esta posibilidad, nos planteamos la síntesis del compuesto dibromado **294** a partir del precursor monobromado **293** (Esquema 4.9).

Cuando el bromuro **293** se trató con 2 eq de  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y 2 eq de  $\text{Br}_2$ , siguiendo el mismo procedimiento optimizado para la primera bromación, éste se transformó completamente en los dos nuevos productos **294** y **303**. Una cromatografía circular en cromatotrón permitió separarlos, obteniéndose un 75% de rendimiento del compuesto dibromado **294**, y un 19% del tribromo **303** (Esquema 4.9).



**Esquema 4.9.** Bromación de la sulfonamida **293**.

Una vez sintetizado el compuesto dibromado **294**, se pudo utilizar éste para sintetizar el derivado tribromado **303**. Con el fin de asegurar una conversión completa, se incrementaron las cantidades de reactivos y el tiempo de irradiación, y de esta manera la reacción proporcionó el compuesto **303** con un 70% de rendimiento (Esquema 4.10).



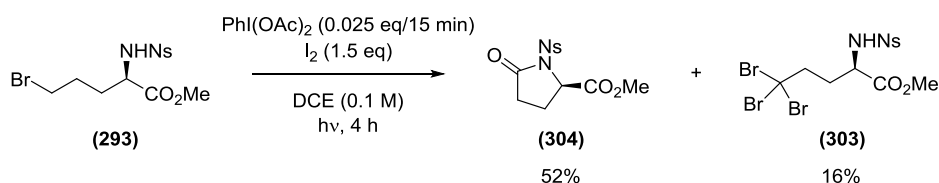
**Esquema 4.10.** Bromación de la sulfonamida **294**.

El dibromo **294** mostró una señal triplete para un protón a 5.76 ppm en su espectro de RMN  $^1\text{H}$ , y el carbono enlazado a los dos átomos de bromo apareció a 43.7 ppm en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . Al transformar este compuesto en el tribromo **303**, desapareció la señal de protón indicada, y la señal del carbono tribromado se desplazó hacia campo alto hasta 38.8 ppm en el espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ . El espectro de protón del compuesto **303** se caracterizó, sin embargo, por las señales de los protones en  $\alpha$  a la posición tribromada, registradas a 3.10 ppm como dd.

Los espectros de masas de ambos compuestos mostraron una distribución de picos acorde a la abundancia de los isótopos del bromo. Para el compuesto dibromado **294** aparecieron tres picos a  $m/z$  471, 473 y 475, siendo el de 473 de doble intensidad que los otros dos. El espectro de masas del tribromo **303** mostró cuatro picos a  $m/z$  549, 551, 553 y 555, siendo los dos centrales de prácticamente la misma intensidad.

Una vez habíamos conseguido preparar los derivados dibromado y tribromado en el metilo de la *D*-Norvalina, nos propusimos el reto de conseguir obtener un compuesto con un bromo y un yodo geminal. Para ello partimos del compuesto monobromado **293**, previamente sintetizado, y lo tratamos con I<sub>2</sub> (1.5 eq) y una adición lenta de PhI(OAc)<sub>2</sub> en porciones, en DCE (0.1 M) y bajo irradiación con dos lámparas de luz de día durante cuatro horas (Esquema 4.11).

En estas condiciones se produjo una sobreoxidación de la posición bromada, y se aislaron dos productos identificados como la  $\gamma$ -lactama **304** y el tribromo **303**. Una transferencia múltiple de átomos de hidrógeno (MHAT) y posterior ciclación de un derivado diyodobromo podría haber generado la pirrolidinona **304** como producto mayoritario. No obstante, existen precedentes en la bibliografía que evidencian la inestabilidad de los diyodobromo geminales, que dan lugar a tribromos y ácidos carboxílicos.<sup>201</sup> Esta desproporción de un diyodobromo intermedio explicaría la formación de un 16% del compuesto tribromado **303**, y también la de una parte de la  $\gamma$ -lactama **304**.



**Esquema 4.11.** MHAT a partir del compuesto monobromado **293**.

Los datos espectroscópicos del compuesto **303** coincidieron con los que ya teníamos descritos, mientras que la estructura de la pirrolidinona **304** se determinó fundamentalmente por las señales de carbonilo de éster y amida a 171.0 y 172.6 ppm en su espectro de RMN <sup>13</sup>C, y a que el espectro de masas indicó la presencia de un átomo de oxígeno adicional y la ausencia de bromo.

Tras varios intentos de evitar la sobreoxidación del compuesto bromado **293**, se consiguió aislar el bromoyodo geminal **305** con un 42% de rendimiento, como una

<sup>201</sup> C. G. Francisco, C. C. González, A. R. Kennedy, N. R. Paz, E. Suárez, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 35–38.



oscuridad, para la formación previa de AcOBr y del enlace N–Br, seguido de la irradiación por un corto período de tiempo, constituyó el mejor procedimiento para la bromación.

También fue posible la dibromación y la tribromación de los grupos metilo no activados en distintas etapas con buenos rendimientos. Fue necesario aislar el compuesto monobromado para poder sintetizar el dibromo, e igualmente para obtener el tribromo a partir de este último.

Por último, a partir de un derivado monobromado, bajo diferentes condiciones de reacción con  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  y  $\text{I}_2$ , pudieron sintetizarse una  $\gamma$ -lactama y un compuesto con un bromoyodo geminal con rendimientos moderados. Junto a estos productos, también se aisló un compuesto tribromado, procedente de la desproporción de un diyodobromo geminal inestable.

Con respecto a la bromación de grupos metilo no activados, mediada por *N*-radicales, descrita en la bibliografía, la metodología aquí desarrollada destaca porque no requiere el aislamiento de la *N*-bromosulfonamida intermedia. El enlace N–Br se forma *in situ* y se homoliza para generar el *N*-radical, que inicia la reacción en cadena.



# *TÉCNICAS GENERALES*





**Punto de fusión (p.f.):** Se determinaron en un aparato Kofler Mettler FP 80.

**Actividad óptica ( $[\alpha]_D$ ):** La determinación de las actividades ópticas se llevó a cabo en un polarímetro Perkin-Elmer modelo 241, utilizando la línea D de una lámpara de sodio. Los productos se disolvieron en  $\text{CHCl}_3$  previamente secado sobre gel de sílice con indicador de humedad. Se utilizaron células de 1.0 dm de longitud y las concentraciones se expresan en g/100 mL.

**Espectrometría de Infrarrojo (IR):** Se realizaron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer modelo 1600/FTIR en células de 0.2 mm. Los productos se disolvieron en  $\text{CHCl}_3$  y  $\text{CCl}_4$  previamente secados sobre gel de sílice con indicador de humedad o se empleó la sustancia neta sobre una pastilla de NaCl.

**Espectrometría de Resonancia Magnética Nuclear (RMN):** Los espectros de RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$  y RMN  $^{15}\text{N}$  se realizaron en los espectrómetros Bruker modelos: Avance II 500 (500 MHz para  $^1\text{H}$  y 125.7 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) y Avance 400 (400 MHz para  $^1\text{H}$ , 100.6 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), empleando como disolventes deuterados  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\text{MeOD}-d_4$  y acetona- $d_6$ , según se indique en cada caso, y TMS como referencia interna. Las asignaciones se confirmaron en todos los casos por experimentos DEPT, COSY, HSQC y HMBC.

**Espectrometría de Masas (EM):** Los espectros de baja y alta resolución se registraron en un espectrómetro AutoSpec de Micromass, utilizando como técnica de ionización el impacto electrónico (IE, 70 eV, 220 °C) o en un espectrómetro modelo LCT Premier XE de Micromass, empleando la técnica de electrospray.

**Análisis Elemental:** Se realizaron en un analizador Fisons modelo EA 1108 CHN o en un analizador de LECO modelo Truespec Micro.

**Irradiaciones:** Las especificaciones de las fuentes de luz utilizadas son las siguientes: [W] Lámparas de tungsteno Philips PAR 38EC, 80 W; [W+f] Lámparas de tungsteno Philips PAR 38 EC, 80 W, filtradas por un 1 cm de longitud de una disolución acuosa de  $\text{K}_2\text{CrO}_4$  (0.27 g/L) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (1 g/L) en un vaso de pyrex ( $\lambda > 445$  nm); Lámparas LED verde Lexman GU10, 0.9 W; Lámparas LED blanca GU10, 4 W, 285 lúmenes.

**Ensayos Espectrofotométricos:** Los ensayos espectrofotométricos se realizaron en un espectrofotómetro VIS-UV SPECTRAMax-384 PLUS de Molecular Devices.

### **Técnicas Cromatográficas**

#### ***Cromatografía en columna:***

Para la cromatografía en columna se utilizó como soporte gel de sílice Merck 0.063–0.2 mm, indicándose en cada caso el sistema de eluyentes empleado.

#### ***Cromatografía rotatoria en cromatotrón:***

El cromatotrón ha sido empleado en algunos casos para separar mezclas de hasta 100 mg por cromatografía centrífuga. Se utilizaron placas circulares de 1.0 mm de espesor de gel de sílice Merck 60 PF 254.

#### ***Cromatografía en capa fina:***

El progreso de las reacciones se monitorizó empleando placas de gel de sílice Merck 60 G de 0.25 mm de espesor, que se revelaron pulverizándolas con una disolución de vainillina al 0.5% en etanol–ácido sulfúrico (1:4), o con ninhidrina disuelta en etanol al 0.25%, calentando luego hasta que desarrollaron color. En los casos de sustratos provistos de cromóforos, se visualizaron las capas finas bajo luz UV.

**Purificación de Disolventes:** El benceno y tolueno se calentaron a reflujo sobre sodio y benzofenona y se destilaron antes de ser utilizados. La piridina se secó sobre hidróxido sódico. La acetona se destiló sobre sulfato cálcico y se recogió sobre sulfato cúprico activado. El metanol se destiló sobre hidruro cálcico y se recogió sobre tamiz molecular de 4 Å. Todos los disolventes secos fueron destilados bajo atmósfera inerte. Diclorometano, dimetilformamida, tetrahidrofurano y dietiléter se obtuvieron de un equipo SPS para purificar y secar disolventes.

**Nomenclatura de los compuestos:** Los nombres de los compuestos se han asignado siguiendo las reglas de nomenclatura establecidas por la IUPAC para

compuestos heterocíclicos (<http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/hetero/>). Para nombrarlos se hizo uso del programa ChemBioDraw 12.0.

**Cálculos DFT:** Los cálculos basados en la Teoría del Funcional de Densidad (DFT) se han llevado a cabo empleando dos funcionales de densidad diferentes, conocidos como M06-L<sup>202,203</sup> y M06-2X.<sup>204</sup> El primero de ellos es un meta GGA mientras que el segundo es un funcional meta híbrido. Las geometrías se han optimizado usando M06-L acompañado del conjunto de bases cc-pVDZ (4,5,6). Se han añadido funciones difusas al yodo con el fin de describir correctamente su densidad electrónica más difusa, ya que hemos encontrado que el yodo está implicado en interacciones  $\pi$ -halógeno con el anillo bencénico. De hecho, nuestros cálculos muestran que los conformeros que presentan enlaces  $\pi$ -halógeno tienen una mayor estabilidad. Sólo se han añadido funciones difusas de bajo momento angular (base mínimamente aumentada o maug-cc-pVDZ) siguiendo el procedimiento descrito por Truhlar y col.<sup>205</sup> Los datos termoquímicos basados en aproximaciones ideales al oscilador armónico rotor rígido se han obtenido a este nivel de teoría. Para mejorar la calidad de las energías electrónicas hemos realizado cálculos M06-2X/maug-cc-pVTZ en las geometrías M06-L. Por tanto, el nivel de teoría elegido para este trabajo es M06-2X/maug-cc-pVTZ//M06-L/maug-cc-pVDZ. Todos los cálculos DFT se han realizado con el paquete G09. Además hemos modelizado efectos de disolvente mediante PCM tal y como está implementado en G09. Hemos utilizado el modelo de cálculo de conductor polarizable (CPCM) empleando el modelo topológico (radii=uaks). El disolvente elegido fue dietiléter.

<sup>202</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *J. Chem. Phys.* **2006**, *125*, 194101.

<sup>203</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157–167.

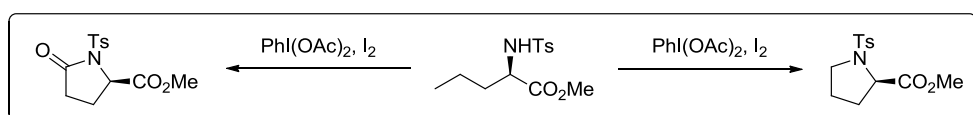
<sup>204</sup> Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

<sup>205</sup> E. Papajak, J. Zheng, X. Xu, H. R. Leverentz, D. G. Truhlar, *J. Chem. Theory Comput.* **2011**, *7*, 3027–3034.



# *PARTE EXPERIMENTAL*

## *CAPÍTULO 1*





## SÍNTESIS DE PRECURSORES

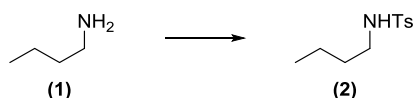
### Procedimiento general 1: formación de ésteres de metilo.

A una disolución del ácido carboxílico (1 mmol) en MeOH (4.5 mL), se le añade gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (1.1 mmol). Se agita a temperatura ambiente 10 minutos y a reflujo (80 °C) durante 4 horas. Luego se deja enfriar y se concentra a vacío. El crudo obtenido se emplea directamente en la reacción siguiente.

### Procedimiento general 2: preparación de toluensulfonamidas.

A una disolución de la amina correspondiente (10 mmol) en piridina (10 mL) a 0 °C se le añade cloruro de tosilo (11 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose la toluensulfonamida.

### *N*-Butil-4-metilbencenosulfonamida (**2**)<sup>206</sup>



Partiendo de *n*-butilamina **1** (328 mg, 4.49 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **2** (794 mg, 3.50 mmol, 78%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:EtOH.

Punto de fusión: 41.5 – 43 °C.

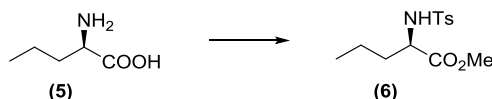
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  0.85 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.24 – 1.33 (2H, m), 1.40 – 1.47 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.93 (2H, dd,  $J = 7.0, 12.6$  Hz), 4.47 (1H, sa), 7.31 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

<sup>206</sup> B. Das, P. R. Reddy, C. Sudhakar, M. Lingaiah, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3521–3522.



RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 19.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 127.0 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 136.9 (C), 143.2 (C).

**(R)-2-(4-Metilfenilsulfonamido)pentanoato de metilo (6)**<sup>207</sup>



Partiendo de *D*-Norvalina **5** (1.17 g, 9.95 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, y a continuación el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **6** (2.56 g, 8.98 mmol, 90%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 57.5 – 58.5 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -18.1^\circ$  ( $c = 1.3$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

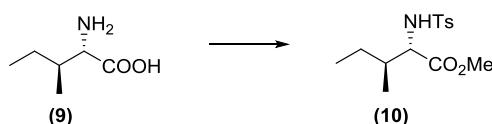
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  0.87 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.36 (2H, sxt,  $J = 5 \times 7.5$  Hz), 1.55 – 1.73 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.91 (1H, ddd,  $J = 5.3, 7.7, 9.3$  Hz), 5.19 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.6 ( $\text{CH}_2$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 (CH), 127.7 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 137.3 (C), 144.0 (C), 172.7 (C).

EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) 308 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 308.0934 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NSO}_4\text{Na}$ , 308.0932).

**(2S,3S)-3-Metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)pentanoato de metilo (10)**<sup>208</sup>



<sup>207</sup> E. Hardegger, F. Szabo, P. Liechti, Ch. Rostetter, W. Zankowska-Jasinska, *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 78–85.

<sup>208</sup> F. Yang, Z. Liu, Z. Huang, H. Guo, B. Hong, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 3485–3490.

Partiendo de *L*-Isoleucina **9** (1.0 g, 8.55 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, y a continuación el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **10** (1.60 g, 5.35 mmol, 63%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 85.5 – 88.5 °C.  $[\alpha]_D = + 21.4^\circ$  ( $c = 1.5$ ; CHCl<sub>3</sub>).

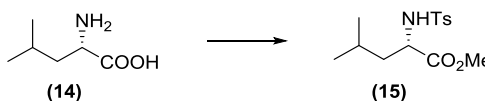
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.87 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 0.89 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.08 – 1.21 (1H, m), 1.35 – 1.47 (1H, m), 1.71 – 1.81 (1H, m), 2.41 (3H, s), 3.43 (3H, s), 3.78 (1H, dd,  $J = 5.4, 9.9$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz), 7.28 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  11.5 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 38.1 (CH), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 59.1 (CH), 127.4 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 136.7 (C), 143.6 (C), 172.1 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 322 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 322.1087 (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NSO<sub>4</sub>Na, 322.1089).

**(S)-4-Metil-2-(4-metilfenilsulfonamido)pentanoato de metilo (15)<sup>209</sup>**



Partiendo de *L*-Leucina **14** (1.45 g, 11.1 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, y a continuación el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **15** (3.05 g, 10.2 mmol, 92%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 49.4 – 50.2 °C.  $[\alpha]_D = + 7.3^\circ$  ( $c = 1.5$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.88 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.46 (1H, ddd,  $J = 6.0, 8.8, 16.8$  Hz), 1.49 (1H, ddd,  $J = 5.6, 8.4, 16.8$  Hz), 1.78

<sup>209</sup> M. Ordóñez, R. Cruz-Cordero, M. Fernández-Zertuche, M. A. Muñoz-Hernández, O. García-Barradas, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3035–3043.

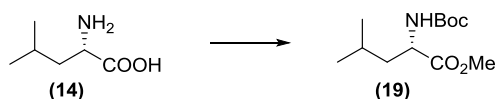
(1H, ddspt,  $J = 8 \times 6.7$  Hz), 2.42 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.93 (1H, ddd,  $J = 6.2, 8.1, 10.1$  Hz), 5.10 (1H, sa), 7.29 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7 (CH), 42.8 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 54.8 (CH), 127.7 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 137.2 (C), 144.0 (C), 173.1 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 322 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 322.1101 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NSO}_4\text{Na}$ , 322.1089).

**(S)-2-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilpentanoato de metilo (19)**<sup>210</sup>



Partiendo de *L*-Leucina **14** (773 mg, 5.90 mmol), se sigue el procedimiento general 1. A una disolución del metiléster obtenido en THF seco (14 mL) a temperatura ambiente, se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (1.6 mL, 11.2 mmol) y  $\text{Boc}_2\text{O}$  (1.50 g, 6.70 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre una disolución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y NaCl, se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **19** (1.10 g, 4.49 mmol, 76%) como un sólido cristalino.

$[\alpha]_{\text{D}} = -4.2^\circ$  ( $c = 1.5$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.95 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.96 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.45 (9H, s), 1.49 (1H, ddd,  $J = 6.0, 9.0, 13.5$  Hz), 1.57 – 1.64 (1H, m), 1.70 (1H, ddspt,  $J = 7 \times 6.6, 7.5$  Hz), 3.74 (3H, s), 4.32 (1H, ddd,  $J = 5.0, 8.8, 8.8$  Hz), 4.91 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz).

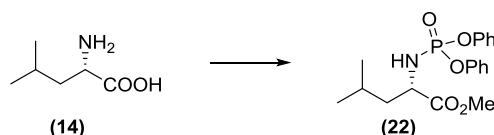
<sup>210</sup> R. Spina, E. Colacino, J. Martinez, F. Lamaty, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3817–3821.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.3 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 ( $\text{CH}$ ), 28.7 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 42.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 80.3 (C), 155.8 (C), 174.2 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 268 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 268.1523 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_4\text{Na}$ , 268.1525).

**(S)-2-[(Difenoxifosforil)amino]-4-metilpentanoato de metilo (22)**



Partiendo de *L*-Leucina **14** (731 mg, 5.58 mmol), se sigue el procedimiento general 1. A una disolución del metiléster obtenido en DCM seco (62 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (3.1 mL, 22.3 mmol) y difenilclorofosfato (2.3 mL, 11.2 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se vierte sobre una disolución de HCl al 5% y se extrae con DCM. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 85:15), obteniéndose el compuesto **22** (1.43 g, 3.79 mmol, 68%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -2.0^\circ$  ( $c = 1.2$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

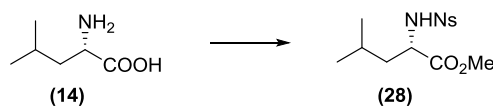
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.84 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.85 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.44 (1H, ddd,  $J = 6.3, 8.5, 13.7$  Hz), 1.52 (1H, dddd,  $J = 2.6, 6.0, 8.0, 13.7$  Hz), 1.63 (1H, ddspt,  $J = 8 \times 6.6$  Hz), 3.60 (3H, s), 3.63 (1H, dd,  $J = 11.0, 11.0$  Hz), 4.04 (1H, dtd,  $J = 5.7, 8.5, 8.5, 11.0$  Hz), 7.13 – 7.34 (10H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}$ ), 43.8 ( $\text{CH}_2$  d,  $^3J_{\text{P,C}} = 6.4$  Hz), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 53.4 ( $\text{CH}$ ), 120.13 (2 x  $\text{CH}$ , d,  $^3J_{\text{P,C}} = 4.9$  Hz), 120.16 (2x  $\text{CH}$ , d,  $^3J_{\text{P,C}} = 4.9$  Hz), 125.0 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.6 (4 x  $\text{CH}$ , d,  $^4J_{\text{P,C}} = 3.5$  Hz), 150.7 (2 x C, d,  $^2J_{\text{P,C}} = 7.1$  Hz), 173.7 (C, d,  $^4J_{\text{P,C}} = 4.2$  Hz).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 400 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 400.1282  
(C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>NPO<sub>5</sub>Na, 400.1290).

**(S)-4-Metil-2-(4-nitrofenilsulfonamido)pentanoato de metilo (28)**<sup>211</sup>



Partiendo de *L*-Leucina **14** (753 mg, 5.75 mmol), se sigue el procedimiento general 1. A una disolución del metiléster obtenido en DCM seco (7 mL) a temperatura ambiente, se le añade Et<sub>3</sub>N (2 mL) y se agita durante 30 minutos. Luego se enfría la mezcla de reacción a 0 °C, se añade cloruro de nosilo (1.91 g, 8.60 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 4 horas. Se vierte sobre una mezcla de agua y hielo, y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 85:15), obteniéndose el compuesto **28** (1.42 g, 4.31 mmol, 75%) como un sólido amarillo pálido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 97.5 – 99 °C. [α]<sub>D</sub> = + 27.4° (*c* = 1.5; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.90 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.54 (2H, dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 1.70 – 1.82 (1H, m), 3.51 (3H, s), 4.03 (1H, ddd, *J* = 6.8, 7.9, 9.8 Hz), 5.45 (1H, sa), 8.05 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.35 (2H, d, *J* = 8.8 Hz).

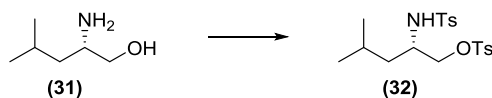
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.7 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH), 124.6 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 146.2 (C), 150.5 (C), 172.7 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 353 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 353.0783  
(C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na, 353.0783).

<sup>211</sup> M. L. D. Gioia, A. Leggio, A. L. Pera, A. Liguori, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindona, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7416–7421.

**4-Metilbencenosulfonato de (S)-4-metil-2-[(4-metilfenilsulfonil)amino]pentilo (32)<sup>212</sup>**



Partiendo de *L*-Leucinol **31** (234 mg, 2.00 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, empleando cloruro de tosilo (836 mg, 4.40 mmol), se obtiene el compuesto **32** (450 mg, 1.06 mmol, 53%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 100.5 – 102 °C.  $[\alpha]_D = -47.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ; CHCl<sub>3</sub>).

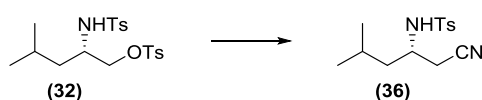
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.58 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 0.75 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.26 (2H, dd,  $J = 7.0, 7.0$  Hz), 1.36 – 1.46 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.36 – 3.46 (1H, m), 3.83 (1H, dd,  $J = 4.8, 9.9$  Hz), 3.94 (1H, dd,  $J = 3.5, 10.0$  Hz), 5.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.26 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.9 (2 x CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH), 72.0 (CH<sub>2</sub>), 127.5 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 130.1 (2 x CH), 130.3 (2 x CH), 132.9 (C), 138.0 (C), 144.0 (C), 145.5 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 448 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 448.1224 (C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>NS<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na, 448.1228).

**(S)-N-(1-Ciano-4-metilpentan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (36)**



A una disolución del compuesto **32** (710 mg, 1.67 mmol) en DMSO (4 mL) se le añade KCN (217 mg, 3.34 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura

<sup>212</sup> A. P. Craven, H. J. Dyke, E. J. Thomas, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 2417–2430.

ambiente durante 5 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 60:40), obteniéndose el compuesto **36** (435 mg, 1.64 mmol, 98%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 83 – 83.5 °C.  $[\alpha]_D = -75.5^\circ$  ( $c = 1.6$ ; CHCl<sub>3</sub>).

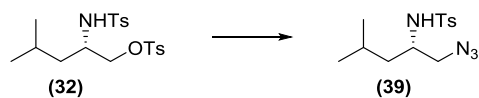
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.61 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.82 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.30 – 1.40 (1H, m), 1.42 – 1.52 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.51 (1H, dd,  $J = 3.5, 16.7$  Hz), 2.63 (1H, dd,  $J = 6.1, 16.7$  Hz), 3.45 – 3.54 (1H, m), 5.03 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 43.4 (CH<sub>2</sub>), 48.7 (CH), 117.5 (C), 127.5 (2 x CH), 130.3 (2 x CH), 137.7 (C), 144.3 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 303 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 303.1145 (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 303.1143).

**(S)-N-(1-Azido-4-metilpentan-2-il)-4-metilbencenosulfonamida (39)**



A una disolución del compuesto **32** (973 mg, 2.29 mmol) en DMSO (13 mL) se le añade NaN<sub>3</sub> (590 mg, 9.16 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NaCl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 60:40), obteniéndose el compuesto **39** (658 mg, 2.22 mmol, 97%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 59 – 60.3 °C.  $[\alpha]_D = -45.4^\circ$  ( $c = 1.1$ ; CHCl<sub>3</sub>).

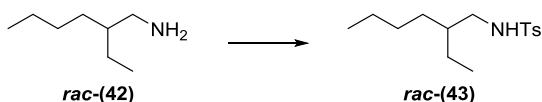
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.60 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.73 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.13 – 1.28 (2H, m), 1.37 – 1.47 (1H, m), 2.35 (3H, s), 3.18 (1H, dd,  $J = 3.9, 12.2$  Hz), 3.22 (1H, dd,  $J = 4.8, 12.5$  Hz), 3.26 – 3.35 (1H, m), 5.01 (1H, sa), 7.24 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 20.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 (CH), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 (CH), 54.3 ( $\text{CH}_2$ ), 126.1 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 136.9 (C), 142.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 319 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 319.1210 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{SO}_2\text{Na}$ , 319.1205).

***N*-(2-Etilhexil)-4-metilbencenosulfonamida [*rac*-(43)]**



Partiendo de 2-etilhexan-1-amina ***rac*-42** (1.16 g, 9.00 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto ***rac*-43** (2.42 g, 8.55 mmol, 95%) como un aceite incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.78 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 0.83 (3H, dd,  $J = 7.0, 7.0$  Hz), 1.10 – 1.31 (8H, m), 1.35 (1H, spt,  $J = 6 \times 6.1$  Hz), 2.43 (3H, s), 2.85 (2H, dd,  $J = 5.7, 5.7$  Hz), 4.27 (1H, sa), 7.30 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz).

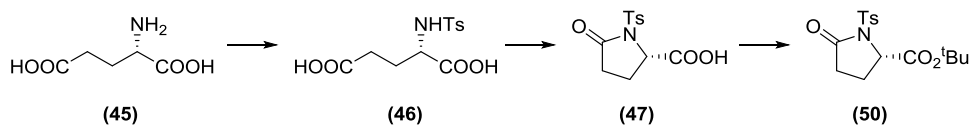
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  11.0 ( $\text{CH}_3$ ), 14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.0 ( $\text{CH}_2$ ), 39.6 (CH), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 127.5 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 137.4 (C), 143.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 306 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 306.1505 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{NSO}_2\text{Na}$ , 306.1504).



(*S*)-5-Oxo-1-(4-metilfenilsulfonil)pirrolidin-2-carboxilato de *terc*-butilo (**50**)<sup>213</sup>



Una disolución de NaOH en agua (2N) se añade lentamente al ácido *L*-glutámico **45** (14.7 g, 0.1 mol) hasta su completa disolución. La mezcla de reacción se agita a 70 °C, mientras se añade cloruro de tosilo (28.5 g, 0.15 mol) en porciones, y también NaOH (2N) para mantener el medio de reacción alcalino. Se mantiene la agitación hasta que la monitorización por cromatografía en capa fina indique que la reacción se ha completado. Se deja enfriar, se filtra y el filtrado se acidifica con HCl diluido hasta pH 2-3, se satura con NaCl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el ácido *N*-tosil-*L*-glutámico **46** (26.6 g, 0.093 mol, 93%).

Al ácido *N*-tosil-*L*-glutámico **46** (3.0 g, 0.010 mol), en un balón equipado con un condensador de reflujo y una guarda de CaCl<sub>2</sub>, se le añade cloruro de acetilo (1.78 mL, 0.025 mol) y se calienta a reflujo (100 °C) durante 2 horas. Una vez la reacción ha finalizado, monitorizándola por cromatografía en capa fina, se enfría y se añade hielo triturado manteniendo una agitación continua. Se filtra el producto precipitado, y se recrystaliza de agua, para emplearse directamente en la siguiente etapa.<sup>214</sup>

A una disolución de ácido *N*-tosil-*L*-piroglutámico **47** (7.20 g, 25.4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (70 mL) se le añade DMAP (297 mg, 2.5 mmol), Et<sub>3</sub>N (5 mL) y Boc<sub>2</sub>O (8.10 g, 36.2 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (15 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre una disolución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo

<sup>213</sup> M. Yar, M. G. Unthank, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 372–375.

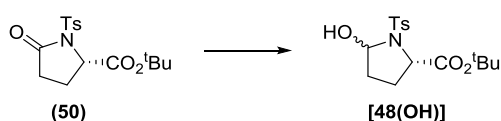
<sup>214</sup> K. Srikanth, C. A. Kumar, B. Ghosh, T. Jha, *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2119–2131.

se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **50** (4.30 g, 12.7 mmol, 50%) como un sólido cristalino.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.50 (9H, s), 2.05 (1H, dddd,  $J = 1.6, 4.1, 9.2, 11.1$  Hz), 2.36 – 2.42 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.48 – 2.61 (1H, m), 4.74 (1H, dd,  $J = 2.0, 9.2$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.3 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 60.2 (CH), 83.0 (C), 129.1 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 135.2 (C), 145.2 (C), 169.9 (C), 172.7 (C).

**(2S)-5-Hidroxi-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de *terc*-butilo [48(OH)]**



A una disolución del compuesto **50** (43 mg, 0.13 mmol) en THF seco (0.65 mL), bajo atmósfera de argón y a  $-78$  °C, se le añade gota a gota una disolución de DIBAL 1.0 M en tolueno (0.19 mL, 0.19 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora, luego se enfría a  $-78$  °C y se le añade MeOH (0.2 mL). Se agita durante 10 minutos, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose la mezcla de compuestos diastereómeros **48(OH)** (32 mg, 0.09 mmol, 72%,  $dr = 1.7:1$ ) como un aceite incoloro.

Se describe la mezcla de diastereoisómeros.

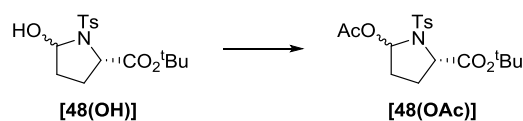
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.38 (9H, s), 1.42 (9H, s), 1.87 – 2.22 (6H, m), 2.42 (6H, s), 2.39 – 2.45 (1H, m), 2.46 – 2.59 (1H, m), 4.21 (1H, dd,  $J = 5.5, 8.3$  Hz), 4.40 (1H, dd,  $J = 0.9, 9.2$  Hz), 5.55 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 5.57 (1H, ddd,  $J = 2.8, 2.8, 5.4$  Hz), 7.29 (4H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.77 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.79 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.47 ( $\text{CH}_3$ ), 21.49 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 (6 x  $\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 60.7 ( $\text{CH}$ ), 61.4 ( $\text{CH}$ ), 81.7 (C), 82.4 (C), 84.3 ( $\text{CH}$ ), 85.2 ( $\text{CH}$ ), 127.4 (2 x  $\text{CH}$ ), 127.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 136.8 (C), 137.3 (C), 143.7 (2 x C), 170.6 (C), 173.3 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 364 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 364.1190 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NSO}_5\text{Na}$ , 364.1195).

**(2S)-5-Acetoxy-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de *terc*-butilo [48(OAc)]**



A una disolución del compuesto **48(OH)** (32 mg, 0.094 mmol) en DCM seco (0.8 mL) se le añade anhídrido acético (50  $\mu\text{L}$ , 0.530 mmol) y piridina (20  $\mu\text{L}$ , 0.250 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 17 horas y se concentra a vacío, obteniéndose la mezcla de compuestos diastereómeros **48(OAc)** (35 mg, 0.091 mmol, 97%,  $dr = 1.3:1$ ) como un aceite incoloro, inestables a la sílica y las condiciones ácidas.

Se describe la mezcla de diastereoisómeros.

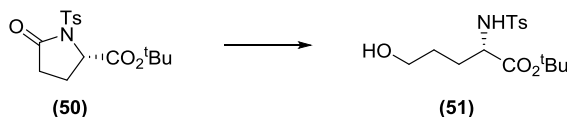
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.26 – 1.36 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.40 (9H, s), 1.44 – 1.64 (4H, m), 1.55 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.81 – 1.95 (1H, m), 1.85 (6H, s), 2.00 – 2.08 (1H, m), 4.28 (1H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 6.72 (1H, d,  $J = 5.4$  Hz), 6.75 (4H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz), 7.92 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.98 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta_{\text{C}}$  20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 28.19 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 28.27 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 ( $\text{CH}$ ), 63.2 ( $\text{CH}$ ), 81.6 (C), 81.8 (C), 85.1 ( $\text{CH}$ ), 85.3 ( $\text{CH}$ ), 128.7 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.8 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.9 (4 x  $\text{CH}$ ), 138.1 (C), 138.7 (C), 143.7 (2 x C), 169.4 (C), 169.6 (C), 171.0 (C), 171.2 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 406 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 406.1304 (C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NSO<sub>6</sub>Na, 406.1300).

**(2*S*)-5-Hidroxi-2-(tosilamino)pentanoato de *terc*-butilo (51)**



A una disolución del compuesto **50** (660 mg, 1.90 mmol) en THF seco (47 mL) se le añade NaBH<sub>4</sub> (216 mg, 5.70 mmol). La mezcla de reacción se agita a 50-60 °C y se añade gota a gota una disolución de *terc*-butanol en THF (1:1, 10 mL). Una vez finalizada la reacción, monitorizándola por cromatografía en capa fina, se deja enfriar a temperatura ambiente, se añade lentamente una disolución saturada de ácido cítrico hasta alcanzar pH 4, se diluye con AcOEt y se lava con una disolución saturada de NaCl, extrayendo la fase acuosa con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt gradiente 70:30 a 1:1), obteniéndose el compuesto **51** (481 mg, 1.40 mmol, 74%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 68.9 – 70.1 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 20.0° (*c* = 0.35; CHCl<sub>3</sub>).

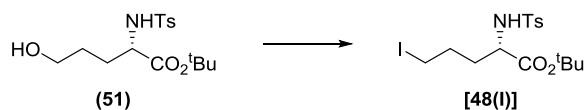
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 1.23 (9H, s), 1.64 – 1.71 (3H, m), 1.80 – 1.86 (1H, m), 2.38 (3H, s), 3.62 – 3.66 (2H, m), 3.81 (1H, dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz), 5.50 (1H, sa), 7.27 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 21.3 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (3 x CH<sub>3</sub>), 28.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH), 62.0 (CH<sub>2</sub>), 82.4 (C), 127.3 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 136.9 (C), 143.2 (C), 170.8 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 366 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 366.1353 (C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NSO<sub>5</sub>Na, 366.1353).

**(2S)-5-Iodo-2-(tosilamino)pentanoato de *tert*-butilo [48(I)]**



A una disolución de PPh<sub>3</sub> (913 mg, 3.50 mmol) e imidazol (254 mg, 3.70 mmol) en DCM seco (5 mL) a 0 °C se le añade I<sub>2</sub> (350 mg, 1.40 mmol). Luego se añade una disolución del compuesto **51** (600 mg, 1.75 mmol) en DCM seco (3 mL). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **48(I)** (760 mg, 1.70 mmol, 96%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 122.5 – 123.7 °C.  $[\alpha]_D = + 51.0^\circ$  ( $c = 0.21$ ; CHCl<sub>3</sub>).

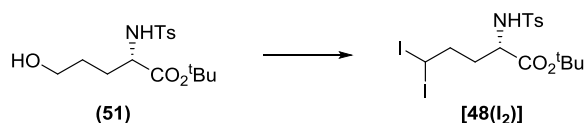
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.26 (9H, s), 1.64 – 1.73 (1H, m), 1.80 – 1.97 (3H, m), 2.40 (3H, s), 3.12 – 3.23 (2H, m), 3.76 (1H, ddd,  $J = 4.2, 8.5, 8.5$  Hz), 5.23 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.29 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 5.4 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 27.6 (3 x CH<sub>3</sub>), 28.7 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 55.2 (CH), 82.8 (C), 127.3 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 136.7 (C), 143.6 (C), 170.3 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 476 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 476.0363 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NSO<sub>4</sub>INa, 476.0369).

**(2S)-5,5-Diiodo-2-(tosilamino)pentanoato de *tert*-butilo [48(I<sub>2</sub>)]**



A una disolución del compuesto **51** (329 mg, 0.96 mmol) en DCM (10 mL) se le añade el reactivo de Dess-Martin (488 mg, 1.15 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 45 minutos, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se emplea en el siguiente paso de la reacción sin más purificación.

A una disolución del crudo anterior en DCM seco (1 mL) se le añade hidracina monohidrato (0.9 mL) y se agita a temperatura ambiente durante una hora. Luego se vierte sobre agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. Al residuo obtenido se le añade DCM (1 mL), Et<sub>3</sub>N (0.25 mL) y por último I<sub>2</sub> (300 mg) en 3 porciones. Se agita durante 10 minutos, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **48(I<sub>2</sub>)** (110 mg, 0.19 mmol, 21% en 3 etapas) como un sólido amarillo que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.<sup>215</sup>

Punto de fusión: 117 – 119 °C.  $[\alpha]_D = + 24.1^\circ$  ( $c = 0.22$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.29 (9H, s), 1.73 (1H, dddd,  $J = 5.0, 8.2, 10.2, 12.9$  Hz), 1.92 (1H, dddd,  $J = 5.0, 5.3, 10.2, 13.9$  Hz), 2.35 – 2.49 (2H, m), 2.41 (3H, s), 3.79 (1H, ddd,  $J = 5.0, 8.2, 8.2$  Hz), 5.13 (1H, dd,  $J = 5.6, 6.7$  Hz), 5.17 (1H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.4$  Hz).

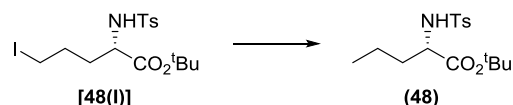
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> –29.0 (CH), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 27.7 (3 x CH<sub>3</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 54.5 (CH), 83.2 (C), 127.4 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 136.6 (C), 143.8 (C), 170.0 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 602 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 601.9341 (C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>NSO<sub>4</sub>I<sub>2</sub>Na, 601.9335).

<sup>215</sup> Procedimiento descrito en: A. Français, A. Leyva-Pérez, G. Etxebarria-Jardi, J. Peña, S. V. Ley, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 329–343.

(2S)-2-(Tosilamino)pentanoato de *terc*-butilo (**48**)<sup>216</sup>



A una disolución del compuesto **48(I)** (760 mg, 1.65 mmol) en benceno (80 mL) se le añade  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  (0.9 mL, 3.30 mmol) y AIBN (54 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo durante una hora y luego se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt gradiente 100:0 a 70:30), obteniéndose el compuesto **48** (512 mg, 1.57 mmol, 94%) como un sólido cristalino.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.90 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.24 (9H, s), 1.35 – 1.45 (2H, m), 1.52 – 1.68 (2H, m), 2.40 (3H, s), 3.76 (1H, ddd,  $J = 5.0, 7.7, 9.2$  Hz), 5.10 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.27 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.72 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 27.7 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 35.7 ( $\text{CH}_2$ ), 56.0 (CH), 82.2 (C), 127.4 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 137.1 (C), 143.4 (C), 171.0 (C).

### FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$

#### Procedimiento general 3: transferencia simple de átomo de hidrógeno.

A una disolución de *N*-toluensulfonamida (1 mmol) en DCE (10 mL) se le añade  $\text{I}_2$  (5 mmol) y DIB en porciones (0.25 mmol cada 15 minutos), mientras se agita y se irradia con dos lámparas de tungsteno, a 65-75 °C. Cuando se observa que la reacción ha finalizado por cromatografía en capa fina, se agita durante una hora más, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Cualquier modificación en las cantidades de reactivos o el uso de aditivos está especificada en las tablas para cada caso.

<sup>216</sup> J. E. Baldwin, A. C. Spivey, C. J. Schofield, J. B. Sweeney, *Tetrahedron* **1993**, 49, 6309–6330.

**Procedimiento general 4: transferencia múltiple de átomos de hidrógeno.**

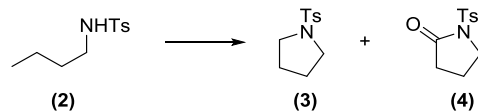
A una disolución de *N*-toluensulfonamida (1 mmol) en DCE (33 mL) se le añade DIB (4-7 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w) en la mayoría de los casos. La mezcla de reacción se irradia con dos lámparas de tungsteno, refrigerándola con un ventilador, mientras se agita y se añade gota a gota una disolución de I<sub>2</sub> (0.6-1.5 mmol) en DCE (0.15 M) durante 3-6 horas hasta que se consuma el producto de partida. Luego se continúa la agitación entre 1-18 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Cualquier modificación en las cantidades de reactivos o el uso de aditivos está especificada en las tablas para cada caso.

**Procedimiento general 5: transferencia de átomo de hidrógeno.**

A una disolución de *N*-toluensulfonamida (1 mmol) en DCE (0.1-0.03 M) se le añade I<sub>2</sub> (0.6-1.5 mmol), DIB (1.25-5 mmol) y, en algunos casos, aditivos como NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w) o CSA (0.5-1 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo irradiación con dos lámparas de tungsteno, refrigerándola con un ventilador, hasta que se observa que la reacción ha finalizado por cromatografía en capa fina. Se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Cualquier modificación en las cantidades de reactivos o el uso de aditivos está especificada en las tablas para cada caso.



Reacciones del compuesto 2



Proced. general	3 : 4 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	0 : 1	78
5 <sup>d</sup>	1 : 0	39

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol, 4h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w). d) DIB (3 mmol), I<sub>2</sub> (1 mmol), AcOH (6 mmol), DCE (0.05 M).

**1-Tosilpirrolidina (3)<sup>217</sup>**

Sólido cristalino.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.73 – 1.77 (4H, m), 2.43 (3H, s), 3.22 – 3.25 (4H, m), 7.31 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.5 (CH<sub>3</sub>), 25.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 47.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 127.5 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 133.8 (CH), 143.3 (C).

**1-Tosilpirrolidin-2-ona (4)<sup>218</sup>**

Sólido cristalino.

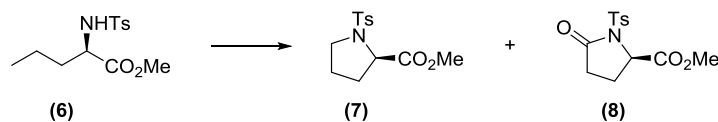
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.07 (2H, quin, *J* = 4 x 7.5 Hz), 2.43 (2H, dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz), 2.44 (3H, s), 3.90 (2H, dd, *J* = 7.2, 7.2 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.93 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

<sup>217</sup> a) S. Zhu, G. Jin, Y. Xu, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4389–4394. b) H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876–4878.

<sup>218</sup> T. Morimoto, M. Fujioka, K. Fuji, K. Tsutsumi, K. Kakiuchi, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 625–634.

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  18.2 ( $\text{CH}_2$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 47.2 ( $\text{CH}_2$ ), 128.1 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 135.2 (C), 145.1 (C), 173.3 (C).

### Reacciones del compuesto 6



Proced. general	7 : 8 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	1 : 0	86
5 <sup>d</sup>	0 : 1	83

a) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 4.5 h. d) DIB (6 mmol),  $\text{I}_2$  (1.4 mmol),  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w), DCE (0.03 M).

### Tosil-*D*-prolinato de metilo (7)<sup>219</sup>

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 75.5 – 75.7 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = +82.7^\circ$  ( $c = 1.5$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.70 – 1.78 (1H, m), 1.91 – 2.04 (3H, m), 2.43 (3H, s), 3.30 (1H, ddd,  $J = 7.1, 7.1, 9.5$  Hz), 3.49 (1H, ddd,  $J = 4.7, 7.2, 9.8$  Hz), 3.71 (3H, s), 4.28 (1H, dd,  $J = 4.6, 8.0$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.75 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 60.4 (CH), 127.5 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 135.2 (C), 143.7 (C), 172.6 (C).

EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) 306 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

<sup>219</sup> Descripción del enantiómero: T. Nishikata, H. Nagashima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5363–5366.

**EMAR** *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida) 306.0776  
(C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>4</sub>Na, 306.0776).

**(R)-5-Oxo-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (8)**<sup>220</sup>

Sólido cristalino (Et<sub>2</sub>O).

Punto de fusión: 119.5 – 121.5 °C. [α]<sub>D</sub> = + 44.1° (*c* = 1.5; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.09 – 2.14 (1H, m), 2.39 – 2.48 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.51 – 2.57 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.89 (1H, dd, *J* = 2.7, 8.7 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.96 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.7 (CH<sub>3</sub>), 23.3 (CH<sub>2</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 52.9 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH), 129.1 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 135.0 (C), 145.4 (C), 171.3 (C), 172.7 (C).

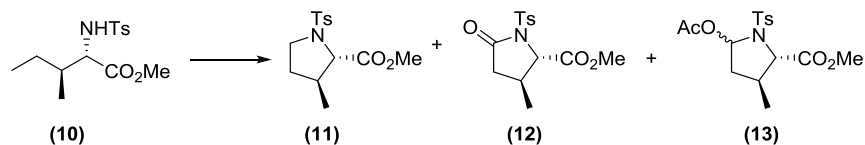
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 320 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR** *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida) 320.0572  
(C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>NSO<sub>5</sub>Na, 320.0569).

---

<sup>220</sup> Descripción del enantiómero: M. Yar, M. G. Unthank, E. M. McGarrigle, V. K. Aggarwal, *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 372–375.

Reacciones del compuesto 10



Proced. general	11 : 12 : 13 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	1 : 0 : 0	97
4 <sup>d</sup>	4.8 : 1 : 2.1	77
5 <sup>e</sup>	1 : 2.8 : 0	84

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 3 h. d) DIB (6 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol, 4 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w). e) DIB (6 mmol), I<sub>2</sub> (1 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (200% w/w), DCE (0.03 M).

**(2*S*,3*S*)-3-Metil-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (11)**

Sólido cristalino (Et<sub>2</sub>O).

Punto de fusión: 72 – 74.2 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = – 26.2° (*c* = 0.9; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 0.93 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.36 (1H, dquin, *J* = 5.5, 4 x 6.9 Hz), 2.05 (1H, ddd, *J* = 6.4, 12.6, 12.6 Hz), 2.33 – 2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 3.39 – 3.49 (2H, m), 3.74 (3H, s), 3.80 (1H, d, *J* = 5.3 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 18.1 (CH<sub>3</sub>), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 52.3 (CH<sub>3</sub>), 67.3 (CH), 127.5 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 135.2 (C), 143.5 (C), 172.4 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 320 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 320.0935 (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NSO<sub>4</sub>Na, 320.0932).

**(2S,3S)-3-Metil-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (12)**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -24.1^\circ$  ( $c = 0.50$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.23 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.07 (1H, dd,  $J = 3.8, 17.3$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.48 (1H, dqd,  $J = 3.4, 3 \times 6.8, 8.2$  Hz), 2.72 (1H, dd,  $J = 8.4, 17.2$  Hz), 3.81 (3H, s), 4.46 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.33 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.96 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  20.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 31.6 (CH), 38.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 66.3 (CH), 129.0 (2 x CH), 129.3 (2 x CH), 134.9 (C), 145.4 (C), 170.8 (C), 172.1 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 334 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 334.0720 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{NSO}_5\text{Na}$ , 334.0725).

**(2S,3S,5S)-5-Acetoxi-3-metil-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo [(5S)-13]**

Aceite incoloro.

Aislado de una mezcla 5S/5R por HPLC (hexano:AcOEt gradiente 80:20 a 60:40).  
Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

$[\alpha]_D = -29.3^\circ$  ( $c = 0.6$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

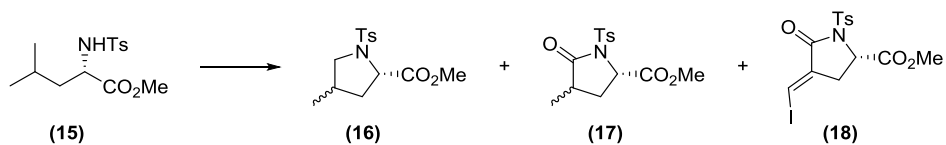
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.12 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.64 (1H, ddd,  $J = 5.4, 11.5, 13.4$  Hz), 1.91 (3H, s), 2.04 (1H, dd,  $J = 6.2, 13.4$  Hz), 2.43 (3H, s), 2.57 (1H, ddquin,  $J = 4 \times 6.5, 8.8, 11.6$  Hz), 3.79 (3H, s), 3.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 6.41 (1H, d,  $J = 5.0$  Hz), 7.32 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.81 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.8 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 37.0 (CH), 41.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 67.9 (CH), 84.2 (CH), 127.9 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 135.9 (C), 144.1 (C), 169.9 (C), 171.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 378 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR** *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida) 378.0996 (C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>NSO<sub>6</sub>Na, 378.0987).

### Reacciones del compuesto 15



Proced. general	16 : 17 : 18 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	1 : 0 : 0	<b>16</b> (1.1 : 1)	92
4 <sup>d</sup>	0 : 1 : 0	<b>17</b> (1.1 : 1)	72
4 <sup>e</sup>	0 : 2.9 : 1	<b>17</b> (1.5 : 1)	74

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 2.5 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (1 mmol, 6 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w). e) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (2 mmol, 5 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.2 M).

### (2*S*)-4-Metil-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (16)

Aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de diastereómeros 4*R*/4*S* 7.2:1. Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Diastereómero **4*R*-16**:

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.64 (1H, ddd, *J* = 9.6, 9.6, 12.6 Hz), 2.08 (1H, ddd, *J* = 3.0, 6.3, 12.8 Hz), 2.43 (3H, s), 2.42 – 2.48 (1H, m), 2.81 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz), 3.58 (1H, dd, *J* = 7.1, 9.0 Hz), 3.72 (3H, s), 4.34 (1H, dd, *J* = 3.0, 9.0 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.76 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.9 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 32.6 (CH), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 52.4 (CH<sub>3</sub>), 54.9 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH), 127.6 (2 x CH), 129.6 (2 x CH), 135.3 (C), 143.6 (C), 172.7 (C).

Diastereómero **4S-16**:

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.99 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.59 (1H, ddd, *J* = 8.8, 10.4, 12.6 Hz), 1.95 (1H, ddq, *J* = 3 x 6.7, 9.9, 9.9 Hz), 2.34 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3, 12.6 Hz), 2.43 (3H, s), 2.97 (1H, dd, *J* = 9.8, 10.4 Hz), 3.54 – 3.62 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.25 (1H, dd, *J* = 7.9, 8.8 Hz), 7.32 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.77 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 17.0 (CH<sub>3</sub>), 21.9 (CH<sub>3</sub>), 33.9 (CH), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 61.4 (CH), 127.9 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 135.9 (C), 143.9 (C), 173.1 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 320 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 320.0935 (C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NSO<sub>4</sub>Na, 320.0932).

**(2S,4S)-4-Metil-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo [4S-(17)]**

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

[α]<sub>D</sub> = - 32.4° (*c* = 0.5; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.17 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.70 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3, 12.5 Hz), 2.44 (3H, s), 2.54 – 2.64 (1H, m), 2.65 (1H, ddd, *J* = 8.8, 8.8, 12.6 Hz), 3.83 (3H, s), 4.75 (1H, dd, *J* = 6.9, 8.2 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.00 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.1 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 37.5 (CH), 53.2 (CH<sub>3</sub>), 58.4 (CH), 129.5 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 135.1 (C), 145.7 (C), 172.0 (C), 175.7 (C).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.69 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.07 (1H, ddd, *J* = 7.1, 8.3, 12.7 Hz), 1.61 (1H, ddd, *J* = 8.7, 8.7, 12.7 Hz), 1.68 – 1.78 (1H, m), 1.77 (3H, s), 3.37 (3H, s), 4.51 (1H, dd, *J* = 7.1, 8.4 Hz), 6.78 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 8.31 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>)** δ<sub>C</sub> 15.2 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 36.5 (CH), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 57.7 (CH), 128.9 (2 x CH), 129.5 (2 x CH), 136.0 (C), 144.5 (C), 171.7 (C), 174.6 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 334 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 334.0725 (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>5</sub>Na, 334.0725).

**(2*S*,4*R*)-4-Metil-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo [4*R*-(17)]**

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de diastereómeros 4*R*/4*S* 1:1.7. Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.15 (3H, d, *J* = 7.2 Hz), 2.07 (1H, ddd, *J* = 9.3, 11.9, 13.8 Hz), 2.35 (1H, ddd, *J* = 1.2, 8.2, 13.8 Hz), 2.44 (3H, s), 2.54 – 2.69 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.86 (1H, dd, *J* = 1.2, 9.3 Hz), 7.33 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.97 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 14.5 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 36.1 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 57.3 (CH), 129.1 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 134.7 (C), 145.3 (C), 171.6 (C), 175.3 (C).

**(*S,E*)-4-(Iodometilen)-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (18)**

Aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.44 (3H, s), 2.62 (1H, ddd, *J* = 2.8, 3.3, 18.3 Hz), 3.01 (1H, ddd, *J* = 3.3, 10.0, 18.2 Hz), 3.82 (3H, s), 4.92 (1H, dd, *J* = 3.2, 10.1 Hz), 7.35 (2H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.71 (1H, dd, *J* = 2.7, 3.2 Hz), 8.00 (2H, d, *J* = 8.5 Hz).

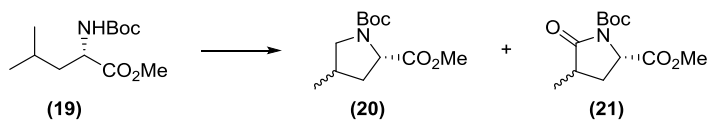
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.7 (CH<sub>3</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 53.0 (CH<sub>3</sub>), 55.4 (CH), 93.6 (CH), 129.2 (2 x CH), 129.4 (2 x CH), 134.6 (C), 140.3 (C), 145.7 (C), 161.1 (C), 170.7 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 457 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].



EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 457.9539 (C<sub>14</sub>H<sub>14</sub>NSO<sub>5</sub>INa, 457.9535).

Reacciones del compuesto 19



Proced. general	20 : 21 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	-	-	-
4 <sup>d</sup>	0 : 1	21 (1 : 9)	13 <sup>e</sup>

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 3 h. d) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (1.2 mmol, 6 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w). e) Una gran cantidad de producto sin Boc se observó en RMN <sup>1</sup>H después de la purificación.

(2*S*,4*R*)-1-*Terc*-butoxicarbonil-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo [4*R*-(21)]<sup>221</sup>

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

[α]<sub>D</sub> = - 9.6° (c = 0.7; CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1.22 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 1.50 (9H, s), 1.93 (1H, ddd, *J* = 9.6, 11.7, 13.2 Hz), 2.28 (1H, ddd, *J* = 1.3, 8.6, 13.2 Hz), 2.62 – 2.74 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.57 (1H, dd, *J* = 1.5, 9.5 Hz).

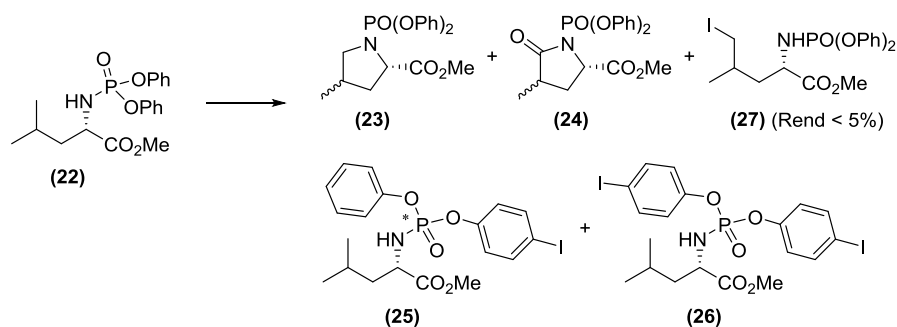
RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 15.1 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 30.5 (CH<sub>2</sub>), 36.6 (CH), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 56.9 (CH), 83.5 (C), 149.6 (C), 171.8 (C), 175.5 (C).

EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) 280 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

<sup>221</sup> Descripción del enantiómero: M. Katoh, H. Mizutani, T. Honda, *Heterocycles* **2006**, 69, 193–216.

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 280.1168 ( $C_{12}H_{19}NO_5Na$ , 280.1161).

**Reacciones del compuesto 22**



Proced. general	23 : 24 : 25 : 26 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	0 : 0 : 1.9 : 1	25 ( <i>dr</i> = 1 : 1)	62
3 <sup>d</sup>	1 : 0 : 0 : 0	23 (1 : 2)	21 <sup>e</sup>
4 <sup>f</sup>	1 : 3.3 : 0 : 0	24 (1 : 1.3)	47

a) Calculado por integración en RMN  $^1H$  del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 4 h. d) 4 h,  $I_2$  (0.6 mmol), CSA (1 mmol). e) Se recuperó el 45% de producto de partida **22**. f)  $NaHCO_3$  (100% w/w), [DIB (7 mmol),  $I_2$  (1.2 mmol)]-añadidos igualmente durante 3 días consecutivos para que la conversión de **22** fuera completa. Reacción realizada con 300 mg de **22**.

**(2*S*,4*R*)-1-(Difenoxifosforil)-4-metilpirrolidin-2-carboxilato de metilo [4*R*-(23)]**

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

$[\alpha]_D = -0.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $CHCl_3$ ).

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  0.97 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.71 (1H, ddd,  $J = 8.8, 9.8, 12.6$  Hz), 2.12 (1H, dddd,  $J = 2.5, 4.3, 8.5, 8.5$  Hz), 2.43 (1H, ddsxt,  $J = 5$  x

6.9, 9.5, 13.5 Hz), 2.97 (1H, ddd,  $J = 2.8, 8.6, 8.6$  Hz), 3.59 (3H, s), 3.64 (1H, ddd,  $J = 1.5, 7.3, 8.8$  Hz), 4.42 (1H, ddd,  $J = 3.2, 3.2, 8.7$  Hz), 7.13 – 7.34 (10H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.3 ( $\text{CH}_3$ ), 32.9 (CH,  $^3J_{\text{CP}} = 9.5$  Hz), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 9.5$  Hz), 52.1 ( $\text{CH}_3$ ), 54.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 3.2$  Hz), 60.9 (CH,  $^2J_{\text{CP}} = 6.4$  Hz), 120.0 (2 x CH,  $^4J_{\text{CP}} = 5.3$  Hz), 120.4 (2 x CH,  $^4J_{\text{CP}} = 4.2$  Hz), 124.8 (2 x CH,  $^5J_{\text{CP}} = 7.4$  Hz), 129.6 (4 x CH,  $^3J_{\text{CP}} = 10.6$  Hz), 150.9 (2 x C,  $^2J_{\text{CP}} = 5.3$  Hz), 173.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 398 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 398.1122 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NPO}_5\text{Na}$ , 398.1133).

**(2*S*,4*R*)-1-(Difenoxifosforil)-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo [4*R*-(24)]**

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

$[\alpha]_{\text{D}} = -31.1^\circ$  ( $c = 2.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.13 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 1.81 (1H, ddd,  $J = 9.1, 11.8, 13.1$  Hz), 2.33 (1H, dddd,  $J = 1.7, 1.7, 8.2, 13.0$  Hz), 2.66 (1H, ddq,  $J = 3 \times 6.9, 8.2, 11.6$  Hz), 3.54 (3H, s), 4.49 (1H, ddd,  $J = 1.6, 1.6, 9.1$  Hz), 7.18 – 7.35 (10H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  14.9 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 7.8$  Hz), 36.2 (CH,  $^3J_{\text{CP}} = 8.5$  Hz), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 58.3 (CH,  $^2J_{\text{CP}} = 5.0$  Hz), 120.8 (4 x CH,  $^4J_{\text{CP}} = 22.6$  Hz), 125.6 (2 x CH,  $^5J_{\text{CP}} = 24.0$  Hz), 129.6 (4 x CH,  $^3J_{\text{CP}} = 21.9$  Hz), 150.0 (2 x C), 171.4 (C), 178.9 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 412 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 412.0930 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NPO}_6\text{Na}$ , 412.0926).

**(2S,4S)-1-(Difenoxifosforil)-4-metil-5-oxopirrolidin-2-carboxilato de metilo [4S-(24)]**

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

$[\alpha]_D = -25.1^\circ$  ( $c = 1.2$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.25 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.78 (1H, dd,  $J = 6.2, 12.9$  Hz), 2.48 – 2.60 (2H, m), 3.55 (3H, s), 4.43 (1H, dd,  $J = 6.9, 8.8$  Hz), 7.18 – 7.36 (10H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 8.5$  Hz), 37.6 ( $\text{CH}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 9.2$  Hz), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ), 59.3 ( $\text{CH}$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 5.0$  Hz), 121.2 (4 x  $\text{CH}$ ,  $^4J_{\text{CP}} = 42.4$  Hz), 126.0 (2 x  $\text{CH}$ ,  $^5J_{\text{CP}} = 17.0$  Hz), 130.0 (4 x  $\text{CH}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 30.4$  Hz), 150.4 (2 x C), 172.1 (C), 179.5 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 412 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 412.0928 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NPO}_6\text{Na}$ , 412.0926).

**(2S)-2-[(4-Iodofenoxi)(fenoxifosforil)amino]-4-metil-pentanoato de metilo (25)**

Aceite marrón pálido.

$[\alpha]_D = +1.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.87 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.87 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.88 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.47 (1H, ddd,  $J = 7.2, 7.2, 14.8$  Hz), 1.51 – 1.58 (1H, m), 1.60 – 1.69 (1H, m), 3.59 (1H, dd,  $J = 11.0, 11.0$  Hz), 3.64 (3H, s), 4.02 – 4.09 (1H, m), 6.98 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.15 – 7.24 (3H, m), 7.30 – 7.34 (2H, m), 7.61 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.2 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7 ( $\text{CH}$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ), 53.8 ( $\text{CH}$ ), 89.0 (C), 120.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 122.9 (2 x  $\text{CH}$ ), 125.5 ( $\text{CH}$ ), 130.1 (2 x  $\text{CH}$ ), 139.0 (2 x  $\text{CH}$ ), 151.0 (C), 151.1 (C), 174.1 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 526 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 526.0256 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{NPO}_5\text{INa}$ , 526.0253).

**(2S)-2-[Bis-(4-iodofenoxi)fosforilamino]-4-metil-pentanoato de metilo (26)**

Aceite marrón pálido.

$[\alpha]_{\text{D}} = -0.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.88 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.89 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.47 (1H, ddd,  $J = 6.0, 8.8, 14.2$  Hz), 1.55 (1H, dddd,  $J = 3.1, 5.6, 11.2, 11.2$  Hz), 1.64 (1H, ddspt,  $J = 7 \times 6.6, 7.6$  Hz), 3.61 (1H, dd,  $J = 11.0, 11.0$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.00 – 4.05 (1H, m), 6.97 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.00 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.6 ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}$ ), 43.7 ( $\text{CH}_2$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 5.7$  Hz), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{CH}$ ), 88.8 (2 x C), 122.3 (4 x  $\text{CH}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 4.9$  Hz), 138.7 (4 x  $\text{CH}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 2.8$  Hz), 150.4 (2 x C), 173.5 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 652 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 651.9223 ( $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NPO}_5\text{I}_2\text{Na}$ , 651.9223).

**(2S)-2-[(Difenoxifosforil)amino]-4-metil-5-yodo-pentanoato de metilo (27)**

Aceite incoloro.

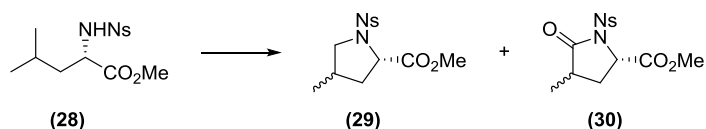
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.96 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.52 – 1.59 (2H, m), 1.66 – 1.71 (1H, m), 3.08 (1H, dd,  $J = 5.0, 10.1$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J = 4.5, 10.1$  Hz), 3.51 (1H, dd,  $J = 10.5, 10.5$  Hz), 3.66 (3H, s), 4.07 (1H, ddd,  $J = 4.2, 10.0, 10.0$  Hz), 7.16 – 7.35 (10H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.6 (CH<sub>2</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 31.0 (CH), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH), 120.3 (4 x CH), 125.2 (2 x CH), 129.8 (4 x CH), 150.7 (2 x C), 173.4 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 526 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 526.0260 (C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NPO<sub>5</sub>INa, 526.0256).

### Reacciones del compuesto 28



Proced. general	29 : 30 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	1 : 0	29 (1 : 1.3)	82
4 <sup>d</sup>	0 : 1	30 (1 : 1.1)	60

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 2.5 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol, 3 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w).

### (2*S*)-4-Metil-1-nosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo (29)

Aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de diastereómeros 4*R*/4*S* 1.8:1. Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Diastereómero **4*R*-29**:

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.99 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.80 (1H, ddd, *J* = 9.6, 9.6, 12.9 Hz), 2.14 (1H, ddd, *J* = 2.8, 6.2, 13.0 Hz), 2.41 – 2.49 (1H, m), 2.96 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz), 3.57 (1H, dd, *J* = 7.1, 9.0 Hz), 3.71 (3H, s), 4.49 (1H, dd, *J* = 2.8, 9.1 Hz), 8.08 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.38 (2H, d, *J* = 8.8 Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.2 ( $\text{CH}_3$ ), 33.0 (CH), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.1 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 (CH), 124.5 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 145.0 (C), 150.5 (C), 172.5 (C).

Diastereómero **4S-29**:

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.03 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.62 (1H, ddd,  $J = 8.7, 10.2, 12.6$  Hz), 2.14 – 2.24 (1H, m), 2.40 – 2.47 (1H, m), 2.94 (1H, dd,  $J = 9.8, 9.8$  Hz), 3.68 – 3.75 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.43 (1H, dd,  $J = 8.3, 8.3$  Hz), 8.10 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.38 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.0 ( $\text{CH}_3$ ), 34.2 (CH), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 55.5 ( $\text{CH}_2$ ), 61.5 (CH), 124.5 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 145.3 (C), 150.5 (C), 172.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 351 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 351.0621 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Na}$ , 351.0627).

**(2S,4R)-4-Metil-5-oxo-1-nosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo [4R-(30)]**

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

$[\alpha]_{\text{D}} = -32.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.18 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 2.13 (1H, ddd,  $J = 9.5, 12.6, 12.6$  Hz), 2.41 (1H, dd,  $J = 8.4, 13.1$  Hz), 2.55 – 2.66 (1H, m), 3.82 (3H, s), 4.91 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 8.31 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.38 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 (CH), 53.4 ( $\text{CH}_3$ ), 57.9 (CH), 124.0 (2 x CH), 131.2 (2 x CH), 143.5 (C), 151.4 (C), 171.3 (C), 175.3 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 365 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR** *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida) 365.0420  
(C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>7</sub>Na, 365.0419).

**(2S,4S)-4-Metil-5-oxo-1-nosilpirrolidin-2-carboxilato de metilo [4S-(30)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:Et<sub>2</sub>O).

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Punto de fusión: 146 – 146.5 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = – 17.2° (*c* = 0.8; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 1.17 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.73 (1H, ddd, *J* = 6.8, 6.8, 11.8 Hz), 2.65 – 2.76 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.84 (1H, dd, *J* = 7.5, 7.5 Hz), 8.35 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.39 (2H, d, *J* = 8.8 Hz).

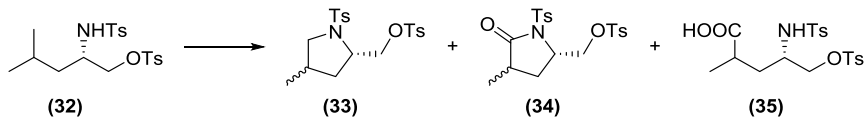
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 16.0 (CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH), 53.4 (CH<sub>3</sub>), 58.3 (CH), 124.1 (2 x CH), 131.1 (2 x CH), 143.8 (C), 151.4 (C), 171.9 (C), 175.8 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 365 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR** *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida) 365.0422  
(C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>7</sub>Na, 365.0419).



Reacciones del compuesto 32



Proced. general	33 : 34 : 35 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	15 : 1 : 0	33 (1.5 : 1)	77
4 <sup>d</sup>	0 : 1 : 0	34 (3.7 : 1)	88
5 <sup>e</sup>	3.6 : 10.2 : 1	-	90

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 1.5 h. d) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (1.2 mmol, 6 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.02 M). e) DIB (3.2 mmol), I<sub>2</sub> (1.1 mmol), DCE (0.02 M).

4-Metilbencenosulfonato de [(2*S*)-4-metil-1-tosilpirrolidin-2-il]metilo (33)

Aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de diastereómeros 4*R*/4*S* 1.7:1. Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Diastereómero 4*R*-33:

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0.84 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.20 (1H, ddd, *J* = 8.8, 11.0, 12.9 Hz), 1.98 (1H, dd, *J* = 6.3, 13.2 Hz), 2.26 – 2.35 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.49 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz), 3.49 (1H, dd, *J* = 6.6, 9.1 Hz), 3.75 – 3.78 (1H, m), 3.97 (1H, dd, *J* = 8.2, 10.1 Hz), 4.23 (1H, dd, *J* = 3.5, 9.8 Hz), 7.31 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.37 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.65 (2H, d, *J* = 8.2 Hz) 7.82 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub> 16.7 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH), 36.4 (CH<sub>2</sub>), 55.9 (CH<sub>2</sub>), 57.9 (CH), 71.5 (CH<sub>2</sub>), 127.7 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 132.7 (C), 133.3 (C), 143.9 (C), 145.1 (C).

Diastereómero **4S-33**:

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.90 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.42 (1H, ddd,  $J = 8.5$ , 11.0, 12.6 Hz), 1.48 – 1.58 (1H, m), 2.10 (1H, ddd,  $J = 6.5$ , 6.5, 12.5 Hz), 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.83 (1H, dd,  $J = 10.4$ , 11.4 Hz), 3.47 – 3.49 (1H, m), 3.70 – 3.76 (1H, m), 4.04 (1H, dd,  $J = 7.6$ , 9.8 Hz), 4.41 (1H, dd,  $J = 3.8$ , 9.8 Hz), 7.31 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.65 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz) 7.82 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 32.7 (CH), 37.8 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}_2$ ), 58.6 (CH), 72.6 ( $\text{CH}_2$ ), 127.6 (2 x CH), 128.1 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 132.8 (C), 134.4 (C), 143.8 (C), 145.0 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 446 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 446.1062 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NS}_2\text{O}_5\text{Na}$ , 446.1072).

#### **4-Metilbencenosulfonato de [(2S,4S)-4-metil-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-il]metilo [4S-(34)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:DCM).

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Punto de fusión: 172.5 – 174 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -18.9^\circ$  ( $c = 3.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.16 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.61 – 1.68 (2H, m), 2.44 (3H, s), 2.40 – 2.50 (1H, m), 2.47 (3H, s), 4.36 – 4.42 (3H, m), 7.30 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz) 7.86 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{C}_6\text{D}_6$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.76 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 1.10 (1H, ddd,  $J = 6.3$ , 8.2, 13.2 Hz), 1.52 (1H, ddd,  $J = 8.2$ , 10.2, 13.2 Hz), 1.64 – 1.74 (1H, m), 1.80 (3H, s), 1.83 (3H, s), 3.92 – 4.00 (1H, m), 4.23 (1H, dd,  $J = 2.7$ , 10.3 Hz), 4.40 (1H, dd,  $J = 5.4$ , 10.4 Hz), 6.72 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 6.77 (2H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.70 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz) 8.07 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 29.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 ( $\text{CH}$ ), 55.9 ( $\text{CH}$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 128.0 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 130.1 (2 x  $\text{CH}$ ), 132.3 (C), 135.1 (C), 145.4 (2 x C), 176.5 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 460 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 460.0873 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NS}_2\text{O}_6\text{Na}$ , 460.0865).

**4-Metilbencenosulfonato de [(2S,4R)-4-metil-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-il]metilo [4R-(34)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:DCM).

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Punto de fusión: 163 – 164.5 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -9.6^\circ$  ( $c = 1.6$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.08 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.85 (1H, ddd,  $J = 9.0$ , 12.4, 12.4 Hz), 2.28 (1H, dd,  $J = 8.8$ , 12.3 Hz), 2.44 (3H, s), 2.47 (3H, s), 2.71 – 2.75 (1H, m), 4.26 (1H, dd,  $J = 2.5$ , 10.4 Hz), 4.38 (1H, dd,  $J = 4.4$ , 10.4 Hz), 4.41 – 4.48 (1H, m), 7.30 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.37 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.74 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz) 7.86 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 31.2 ( $\text{CH}_2$ ), 36.1 ( $\text{CH}$ ), 55.4 ( $\text{CH}$ ), 70.2 ( $\text{CH}_2$ ), 127.9 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 130.1 (2 x  $\text{CH}$ ), 132.2 (C), 135.2 (C), 145.5 (2 x C), 175.8 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 460 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 460.0869 ( $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{NS}_2\text{O}_6\text{Na}$ , 460.0865).

**Ácido (4S)-2-metil-4-(4-metilfenilsulfonamido)-5-(tosiloxi)pentanoico (35)**

Aceite incoloro.

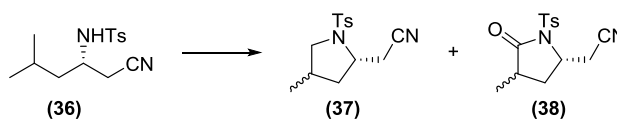
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.19 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.63 – 1.75 (2H, m), 2.43 (3H, s), 2.47 (3H, s), 3.54 – 3.60 (1H, m), 3.87 (1H, dd,  $J = 4.4$ , 10.1 Hz),

3.94 (1H, dd,  $J = 3.2, 10.1$  Hz), 4.75 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 4.84 – 4.89 (1H, m), 7.27 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz) 7.73 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) 478 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 478.0970 (C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NS<sub>2</sub>O<sub>7</sub>Na, 478.0970).

### Reacciones del compuesto 36



Proced. general	37 : 38 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	1 : 0	37 (1.3 : 1)	86
4 <sup>d</sup>	0 : 1	38 (2.5 : 1)	72

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 2.5 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol, 4 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w).

### 2-[(2S,4R)-4-Metil-1-tosilpirrolidin-2-il]acetoniitrilo [4R-(37)]

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

[α]<sub>D</sub> = - 72.7° (*c* = 1.0; CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 0.87 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.47 (1H, ddd,  $J = 8.6, 10.3, 13.1$  Hz), 1.99 (1H, ddd,  $J = 2.5, 6.2, 13.1$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.45 – 2.52 (1H, m), 2.61 (1H, dd,  $J = 9.1, 9.1$  Hz), 2.77 (1H, dd,  $J = 8.1, 16.8$  Hz), 2.88 (1H, dd,  $J = 3.7, 16.7$  Hz), 3.60 (1H, dd,  $J = 6.4, 9.0$  Hz), 3.85 (1H, dddd,  $J = 3.1, 3.1, 8.4, 8.4$ ), 7.36 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.7 ( $\text{CH}$ ), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}$ ), 56.5 ( $\text{CH}_2$ ), 117.9 (C), 128.0 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 136.8 (C), 144.5 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 301 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 301.0989 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 301.0987).

### 2-[(2S,4S)-4-Metil-1-tosilpirrolidin-2-il]acetonitrilo [4S-(37)]

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

$[\alpha]_{\text{D}} = -88.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.96 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.49 (1H, ddd,  $J = 9.3, 11.6, 12.5$  Hz), 1.59 – 1.69 (1H, m), 2.25 (1H, ddd,  $J = 6.1, 6.1, 12.2$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.89 (1H, dd,  $J = 6.6, 16.7$  Hz), 2.95 (1H, dd,  $J = 4.1, 16.8$  Hz), 2.97 (1H, d,  $J = 10.6$  Hz), 3.56 (1H, ddd,  $J = 1.3, 7.2, 11.4$  Hz), 3.79 (1H, dddd,  $J = 4.1, 6.8, 6.8, 9.2$ ), 7.34 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.73 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.6 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}$ ), 40.6 ( $\text{CH}_2$ ), 56.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.0 ( $\text{CH}$ ), 117.6 (C), 127.9 (2 x CH), 130.3 (2 x CH), 135.0 (C), 144.4 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 301 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 301.0989 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 301.0987).

### 2-[(2S,4S)-4-Metil-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-il]acetonitrilo [4S-(38)]

Sólido cristalino ( $n$ -hexano:Et $_2$ O).

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Punto de fusión: 137.5 – 139 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -72.6^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.23 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.64 (1H, ddd,  $J = 8.0, 9.8, 13.0$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.48 – 2.56 (1H, m), 2.65 (1H, ddd,  $J = 7.5, 9.7, 13.0$  Hz), 3.12 (1H, dd,  $J = 3.7, 16.6$  Hz), 3.18 (1H, dd,  $J = 6.3, 16.6$  Hz), 4.39 (1H, dddd,  $J = 3.9, 6.4, 7.7, 7.7$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.95 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  15.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 25.6 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 37.0 (CH), 54.0 (CH), 116.3 (C), 128.9 (2 x CH), 130.1 (2 x CH), 135.5 (C), 146.1 (C), 176.4 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 315 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 315.0771 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_3\text{Na}$ , 315.0779).

### **2-[(2*S*,4*R*)-4-Metil-5-oxo-1-tosilpirrolidin-2-il]acetonitrilo [4*R*-(38)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:Et<sub>2</sub>O).

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Punto de fusión: 123.5 – 124 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -46.8^\circ$  ( $c = 0.4$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

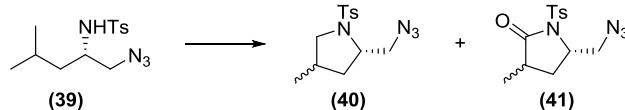
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.14 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 2.01 (1H, ddd,  $J = 8.7, 11.6, 13.5$  Hz), 2.33 (1H, ddd,  $J = 1.3, 8.7, 13.4$  Hz), 2.45 (3H, s), 2.82 – 2.92 (1H, m), 2.98 (2H, d,  $J = 5.5$  Hz), 4.52 (1H, dddd,  $J = 1.3, 5.0, 6.1, 8.8$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_2$ ), 33.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.9 (CH), 53.6 (CH), 116.8 (C), 128.7 (2 x CH), 130.2 (2 x CH), 135.4 (C), 146.2 (C), 175.4 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 315 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 315.0771 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_3\text{Na}$ , 315.0779).

Reacciones del compuesto 39



Proced. general	40 : 41 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
3 <sup>c</sup>	2.4 : 1	40 (1.7 : 1)	67
4 <sup>d</sup>	0 : 1	41 (2.2 : 1)	68

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 3 h. d) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (1.5 mmol, 3 h), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w).

**(2*S*,4*S*)-2-(Azidometil)-4-metil-1-tosilpirrolidina [4*S*-(40)]**

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

[α]<sub>D</sub> = - 32.0° (*c* = 0.2; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.94 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.43 (1H, ddd, *J* = 8.8, 11.4, 12.6 Hz), 1.51 – 1.63 (1H, m), 2.05 (1H, ddd, *J* = 1.2, 7.2, 12.6 Hz), 2.44 (3H, s), 2.88 (1H, dd, *J* = 10.7, 11.3 Hz), 3.57 (1H, dd, *J* = 3.2, 12.3 Hz, 1H), 3.58 (1H, dd, *J* = 1.3, 11.3 Hz), 3.64 (1H, dd, *J* = 6.3, 12.3 Hz), 3.70 – 3.75 (1H, m), 7.32 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.4 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 32.9 (CH), 38.2 (CH<sub>2</sub>), 55.5 (CH<sub>2</sub>), 56.3 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (CH), 127.5 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 134.9 (C), 143.7 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 317 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 317.1041 (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>2</sub>Na, 317.1048).

**(2*S*,4*R*)-2-(Azidometil)-4-metil-1-tosilpirrolidina [4*R*-(40)]**

Aceite incoloro.

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla 4*R*/4*S* 1:1. Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.86 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.22 – 1.32 (1H, m), 1.91 (1H, ddd, *J* = 2.2, 6.3, 12.9 Hz), 2.32 – 2.41 (1H, m), 2.45 (3H, s), 2.58 (1H, dd, *J* = 9.3, 9.3 Hz), 3.48 (1H, dd, *J* = 7.9, 12.3 Hz), 3.55 – 3.60 (2H, m), 3.68 – 3.73 (1H, m), 7.34 (2H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.73 (2H, d, *J* = 8.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.9 (CH<sub>3</sub>), 21.6 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 55.4 (CH<sub>2</sub>), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 58.9 (CH), 127.7 (2 x CH), 129.8 (2 x CH), 133.7 (C), 143.8 (C).

**(3*R*,5*S*)-5-(Azidometil)-3-metil-1-tosilpirrolidin-2-ona [3*R*-(41)]**

Aceite incoloro.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

[α]<sub>D</sub> = – 68.0° (*c* = 0.5; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.12 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.86 (1H, ddd, *J* = 8.8, 11.6, 13.0 Hz), 2.20 (1H, ddd, *J* = 1.0, 9.0, 12.8 Hz), 2.44 (3H, s), 2.79 (1H, ddq, *J* = 3 x 7.1, 8.7, 11.6 Hz), 3.68 (1H, dd, *J* = 2.8, 12.6 Hz), 3.84 (1H, dd, *J* = 5.4, 12.9 Hz), 4.40 (1H, dddd, *J* = 1.0, 2.8, 5.4, 8.8 Hz), 7.34 (2H, d, *J* = 7.9 Hz), 7.95 (2H, d, *J* = 8.4 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 15.4 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 31.9 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH), 54.3 (CH), 56.1 (CH<sub>2</sub>), 128.4 (2 x CH), 129.7 (2 x CH), 135.5 (C), 145.4 (C), 175.9 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 331 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 331.0836 (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na, 331.0841).



**(3*S*,5*S*)-5-(Azidometil)-3-metil-1-tosilpirrolidin-2-ona [3*S*-(41)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:Et<sub>2</sub>O).

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Punto de fusión: 98 – 99 °C.  $[\alpha]_D = -8.4^\circ$  ( $c = 1.0$ ; CHCl<sub>3</sub>).

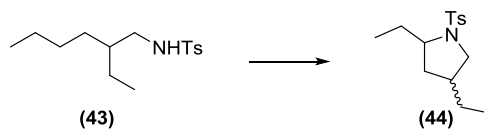
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.21 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.60 (1H, ddd,  $J = 6.0, 7.3, 13.9$  Hz), 2.43 (1H, ddd,  $J = 8.2, 10.4, 13.0$  Hz), 2.44 (3H, s), 2.48 (1H, dquin,  $J = 4 \times 6.9, 10.1$  Hz), 3.75 (1H, dd,  $J = 2.5, 12.6$  Hz), 3.94 (1H, dd,  $J = 5.7, 12.6$  Hz), 4.33 (1H, dddd,  $J = 2.8, 5.7, 6.9, 8.2$  Hz), 7.34 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz), 7.94 (2H, d,  $J = 8.2$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.3 (CH<sub>3</sub>), 22.1 (CH<sub>3</sub>), 30.4 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH), 54.8 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 135.9 (C), 145.7 (C), 176.9 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 331 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 331.0840 (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>SO<sub>3</sub>Na, 331.0841).

**2,4-Dietil-1-tosilpirrolidina (44)**



Partiendo del compuesto **43** (48 mg, 0.17 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene la mezcla de diastereómeros de la pirrolidina **44** (40.6 mg, 0.14 mmol, 85%,  $dr = 1:1$ ) como un sólido cristalino. Se describe la mezcla de diastereoisómeros.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.80 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 0.82 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 0.89 (3H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 0.90 (3H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 1.09 – 1.19 (4H, m), 1.23 – 1.29 (2H, m), 1.30 – 1.40 (1H, m), 1.46 – 1.62 (2H, m), 1.72 (1H, ddd,  $J = 1.9, 6.2, 6.2$  Hz), 1.80 – 1.88 (1H, m), 1.97 – 2.15 (3H, m), 2.43 (6H,

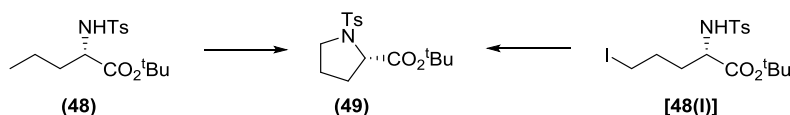
s), 2.63 (1H, dd,  $J = 9.5, 9.5$  Hz), 2.85 (1H, dd,  $J = 11.0, 11.0$  Hz), 3.48 – 3.58 (3H, m), 3.62 (1H, dd,  $J = 7.3, 11.3$  Hz), 7.31 (4H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.72 (4H, d,  $J = 8.0$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  10.1 ( $\text{CH}_3$ ), 10.9 ( $\text{CH}_3$ ), 12.8 ( $\text{CH}_3$ ), 12.9 ( $\text{CH}_3$ ), 21.9 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 29.7 ( $\text{CH}_2$ ), 29.8 ( $\text{CH}_2$ ), 36.3 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 ( $\text{CH}_2$ ), 39.2 (CH), 40.3 (CH), 54.5 ( $\text{CH}_2$ ), 55.0 ( $\text{CH}_2$ ), 62.2 (CH), 62.6 (CH), 127.8 (2 x CH), 127.9 (2 x CH), 129.9 (2 x CH), 130.0 (2 x CH), 135.2 (C), 136.2 (C), 143.5 (2 x C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 304 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 304.1352 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NSO}_2\text{Na}$ , 304.1347).

**(S)-1-Tosilpirrolidina-2-carboxilato de *terc*-butilo (49)<sup>222</sup>**



Procedimiento 1: Partiendo del compuesto **48** (100 mg, 0.31 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene la pirrolidina **49** (92 mg, 0.28 mmol, 91%) como un sólido cristalino.

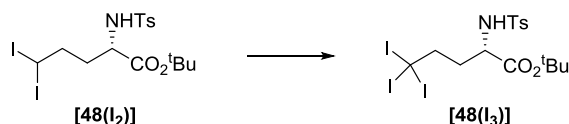
Procedimiento 2: Partiendo del compuesto **48(I)** (100 mg, 0.22 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la pirrolidina **49** (71.5 mg, 0.22 mmol, 100%) como un sólido cristalino.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.45 (9H, s), 1.72 – 1.79 (1H, m), 1.91 – 2.04 (3H, m), 2.42 (3H, s), 3.32 (1H, ddd,  $J = 7.0, 7.0, 9.2$  Hz), 3.44 – 3.49 (1H, m), 4.19 (1H, dd,  $J = 3.5, 8.0$  Hz), 7.30 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz), 7.76 (2H, d,  $J = 8.1$  Hz).

<sup>222</sup> F. Foschi, D. Landini, V. Lupi, V. Mihali, M. Penso, T. Pilati, A. Tagliabue, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 10667–10670.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 30.9 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 ( $\text{CH}$ ), 61.2 ( $\text{CH}$ ), 81.5 (C), 127.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 136.0 (C), 143.3 (C), 171.3 (C).

**(2S)-5,5,5-Triiodo-2-(tosilamino)pentanoato de *tert*-butilo [48(I<sub>3</sub>)]**



A una disolución del compuesto **48(I<sub>2</sub>)** (29 mg, 0.05 mmol) en  $\text{CDCl}_3$  (1.67 mL) a temperatura ambiente se le añade DIB (161 mg, 0.5 mmol) y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (29 mg, 100% w/w). Se registra un espectro de RMN  $^1\text{H}$  a  $-17\text{ }^\circ\text{C}$ , luego se deja alcanzar temperatura ambiente y se añade  $\text{I}_2$  (25 mg, 0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo irradiación filtrada ( $> 410\text{ nm}$ ) con dos lámparas de tungsteno durante 15 minutos. Finalmente se detecta por RMN  $^1\text{H}$  el compuesto **48(I<sub>3</sub>)** como producto mayoritario (87% de conversión) en el crudo de reacción. Este producto es relativamente estable cuando la reacción se mantiene a  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  en la oscuridad.

Datos obtenidos del crudo de la reacción.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.27 (9H, s), 1.81 – 1.90 (1H, m), 1.90 – 2.00 (1H, m), 3.15 (1H, ddd,  $J = 3.7, 11.0, 14.8\text{ Hz}$ ), 3.20 (1H, ddd,  $J = 4.7, 11.0, 14.8\text{ Hz}$ ), 3.93 (1H, ddd,  $J = 4.3, 8.3, 8.3\text{ Hz}$ ), 5.53 (1H, d,  $J = 8.8\text{ Hz}$ ), 7.30 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J = 8.0\text{ Hz}$ ).

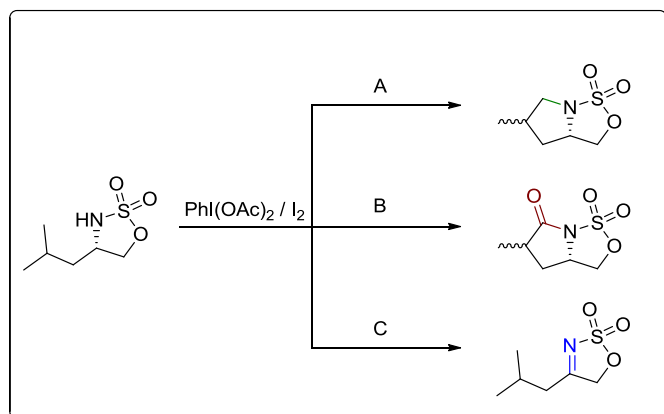
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $-20\text{ }^\circ\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$   $-108.8$  (C), 21.5 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}$ ), 60.4 ( $\text{CH}_2$ ), 83.3 (C), 127.2 (2 x  $\text{CH}$ ), 129.8 (2 x  $\text{CH}$ ), 135.6 (C), 143.9 (C), 169.8 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 728 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 727.8303 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NSO}_4\text{I}_2\text{Na}$ , 727.8302).

# PARTE EXPERIMENTAL

## CAPÍTULO 2





## SÍNTESIS DE SULFAMATOS CÍCLICOS PRECURSORES

### Procedimiento general 1: protección de aminas con Boc.

A una disolución de amina (10 mmol) en THF seco (25 mL) se le añade Et<sub>3</sub>N (3 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se enfría a 0 °C y se añade gota a gota una disolución de Boc<sub>2</sub>O (12 mmol) en THF seco (15 mL). Una vez finalizada la adición, se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita hasta que la reacción se complete, monitorizándola por cromatografía en capa fina. A continuación, la mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae tres veces con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

### Procedimiento general 2: síntesis de sulfamatos cíclicos a partir de 1,2- y 1,3-aminoalcoholes.<sup>223</sup>

A una disolución de SOCl<sub>2</sub> (0.5 mL, 6.3 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (3 mL) bajo atmósfera de argón y enfriada a -40 °C, se le añade gota a gota durante 10 minutos una disolución del aminoalcohol (2.5 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (2 mL). Se agita durante 45 minutos a -40 °C, se añade piridina seca (1 mL) y se mantiene la agitación durante 1 hora a -40 °C y 24 horas a temperatura ambiente. Se concentra a vacío hasta que el volumen se reduce a la mitad. La mezcla de reacción se vierte sobre agua y se extrae dos veces con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo obtenido se utiliza directamente en la oxidación con RuO<sub>2</sub>.

Se disuelve el residuo obtenido (2.4 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (14 mL) y a 0 °C se añaden de forma secuencial: RuO<sub>2</sub> (9.4 mg, 0.07 mmol), NaIO<sub>4</sub> (765 mg, 3.5 mmol) y agua (14 mL). Se mantiene la agitación durante 1 hora a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. Se extrae con éter y el extracto orgánico se lava con agua y con una disolución saturada de NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se

<sup>223</sup> a) N. B. R. Baig, R. N. Chandrakala, V. S. Sudhir, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2910–2921. b) J. J. Posakony, J. R. Grierson, T. J. Tewson, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5164–5169.

concentra a vacío. Finalmente, el crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 3: desprotección de *tert*-butilcarbamatos.**

A una disolución de *tert*-butilcarbamato (1 mmol) en DCM (3,5 mL) a temperatura ambiente, se le añade ácido trifluoroacético (0.77 mL, 10 mmol) y se agita a temperatura ambiente hasta que se observe que la reacción ha finalizado por cromatografía en capa fina. Luego se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se extrae tres veces con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 4: *N*-Cbz-aminohidroxilación de alquenos cíclicos.<sup>224</sup>**

A una disolución de hidroxycarbamato de bencilo (19.0 g, 114 mmol) y Et<sub>3</sub>N (14.4 mL, 104 mmol) en Et<sub>2</sub>O (500 mL) a 0 °C, se le añade gota a gota cloruro de 4-clorobenzoílo (13.1 mL, 102 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1 hora, se vierte sobre una disolución de HCl 1 M y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con agua y una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose 4-clorobenzoiloxicarbamato de bencilo que se utiliza en el siguiente paso de reacción.

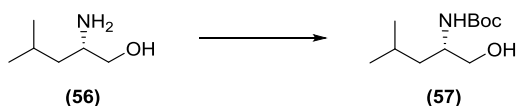
A una disolución de 4-clorobenzoiloxicarbamato de bencilo (933 mg, 3.05 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL) se le añade OsO<sub>4</sub> (22.1 mg, 87.1 μmol) y se agita durante 10 minutos. Luego se añade una disolución del alqueno (2.18 mmol) en CH<sub>3</sub>CN (10 mL), e inmediatamente después también se añade agua (2.5 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a

---

<sup>224</sup> L. Harris, S. P. H. Mee, R. H. Furneaux, G. J. Gainsford, A. Luxenburger, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 358–372.

vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

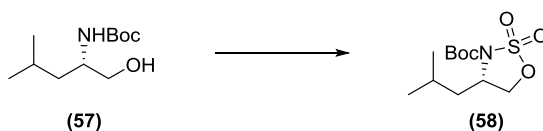
**(S)-(1-Hidroxi-4-metilpentan-2-il)carbamato de *tert*-butilo (57)**<sup>225</sup>



Partiendo de *L*-Leucinol **56** (1.09 g, 9.39 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, se obtiene el compuesto **57** (1.95 g, 8.98 mmol, 96%) como un aceite incoloro, que fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.92 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 0.93 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.28 – 1.33 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.66 (1H, ddspt, *J* = 8 x 6.7 Hz), 2.82 (1H, sa), 3.48 – 3.50 (1H, m), 3.62 – 3.70 (2H, m), 4.67 (1H, sa).

**2,2-Dióxido de (S)-4-isobutil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (58)**<sup>226</sup>



Partiendo del compuesto **57** (548 mg, 2.52 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **58** (580 mg, 2.08 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.96 (6H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.53 (9H, s), 1.54 – 1.62 (2H, m), 2.07 (1H, ddd, *J* = 4.0, 10.6, 14.5 Hz), 4.06 (1H, dddd, *J* = 4.0, 7.5, 8.7, 8.7 Hz), 4.72 (1H, dd, *J* = 8.8, 8.8 Hz), 4.80 (1H, dd, *J* = 7.0, 9.0 Hz).

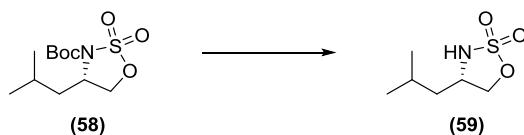
<sup>225</sup> S. Rapireddy, L. Nhon, R. E. Meehan, J. Franks, D. B. Stolz, D. Tran, M. E. Selsted, D. H. Ly, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4041–4044.

<sup>226</sup> L. Zhang, J. P. Cheng, S. Luo, X. Mi, S. Liu, Y. Qiao, H. Xu, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 567–576.



RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.7 ( $\text{CH}$ ), 27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}$ ), 70.0 ( $\text{CH}_2$ ), 85.3 (C), 148.6 (C).

**2,2-Dióxido de (S)-4-isobutil-1,2,3-oxatiazolidina (59)**



Partiendo del compuesto **58** (580 mg, 2.08 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **59** (372 mg, 2.08 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = +10.9^\circ$  ( $c = 1.1$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

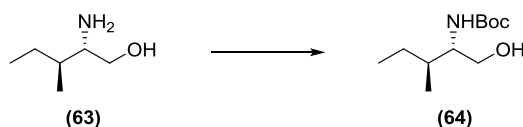
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  0.92 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 0.94 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.39 – 1.46 (1H, m), 1.61 – 1.73 (2H, m), 4.00 (1H, tq,  $J = 6.0, 6.0, 3 \times 8.4$  Hz), 4.10 (1H, dd,  $J = 8.2, 8.2$  Hz), 4.60 (1H, dd,  $J = 6.1, 8.0$  Hz), 4.98 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz)

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  21.8 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 25.1 ( $\text{CH}$ ), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 54.9 ( $\text{CH}$ ), 75.7 ( $\text{CH}_2$ ).

EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%) 202 [(M+Na) $^+$ , 100].

EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida) 202.0513 ( $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{NSO}_3\text{Na}$ , 202.0514).

**[(2S,3S)-1-Hidroxi-3-metilpentan-2-il]carbamato de *terc*-butilo (64)<sup>227</sup>**



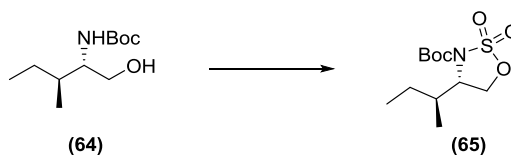
<sup>227</sup> S. Rapireddy, L. Nhon, R. E. Meehan, J. Franks, D. B. Stolz, D. Tran, M. E. Selsted, D. H. Ly, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4041–4044.

Partiendo de *L*-Isoleucinol **63** (2.63 g, 22.5 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, se obtiene el compuesto **64** (4.58 g, 21.1 mmol, 94%) como un aceite incoloro, que fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.89 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 0.90 (3H, d, *J* = 6.1 Hz), 1.13 (1H, dquin, *J* = 4 x 7.3, 14.0 Hz), 1.43 (9H, s), 1.46 – 1.53 (1H, m), 1.54 – 1.61 (1H, m), 2.82 (1H, sa), 3.48 (1H, sa), 3.58 (1H, dd, *J* = 6.4, 11.1 Hz), 3.68 (1H, dd, *J* = 2.6, 11.1 Hz), 4.80 (1H, d, *J* = 6.6 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 11.4 (CH<sub>3</sub>), 15.5 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (3 x CH<sub>3</sub>), 36.1 (CH), 57.0 (CH), 63.8 (CH<sub>2</sub>), 79.5 (C), 156.8 (C).

**2,2-Dióxido de (S)-4-[(S)-*sec*-butil]-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (65)<sup>228</sup>**



Partiendo del compuesto **64** (1.31 g, 6.03 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **65** (1.04 g, 3.73 mmol, 62%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 101 – 102 °C. [α]<sub>D</sub> = – 7.1° (*c* = 0.41; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.98 (3H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 1.02 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.16 – 1.26 (1H, m), 1.32 – 1.40 (1H, m), 1.57 (9H, s), 2.03 – 2.12 (1H, m), 4.30 (1H, ddd, *J* = 2.2, 4.4, 6.6 Hz), 4.39 (1H, dd, *J* = 2.2, 9.5 Hz), 4.56 (1H, dd, *J* = 6.6, 9.5 Hz).

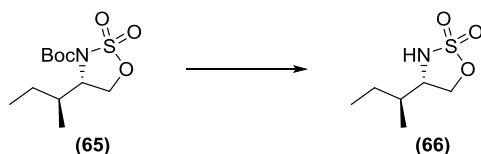
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 11.7 (CH<sub>3</sub>), 13.1 (CH<sub>3</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 36.2 (CH), 60.9 (CH), 66.3 (CH<sub>2</sub>), 85.4 (C), 149.0 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 302 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

<sup>228</sup> A. Saha, R. B. N. Baig, J. Leazer, R. S. Varma, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 8889–8891.

EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida) 302.1040 ( $C_{11}H_{21}NSO_5Na$ , 302.1038).

**2,2-Dióxido de (S)-4-[(S)-sec-butil]-1,2,3-oxatiazolidina (66)**



Partiendo del compuesto **65** (1.04 g, 3.73 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **66** (545 mg, 3.05 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +28.7^\circ$  ( $c = 0.11$ ;  $CHCl_3$ ).

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  0.93 (3H, dd,  $J = 6.6, 6.6$  Hz), 0.96 (3H, d,  $J = 7.5$  Hz), 1.21 – 1.30 (1H, m), 1.61 (1H, dqd,  $J = 3.0, 3 \times 7.0, 11.0$  Hz), 1.66 – 1.72 (1H, m), 3.77 (1H, dddd,  $J = 7.5, 7.5, 8.6, 8.6$  Hz), 4.24 (1H, dd,  $J = 8.4, 8.4$  Hz), 4.42 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz), 4.61 (1H, dd,  $J = 6.6, 8.5$  Hz).

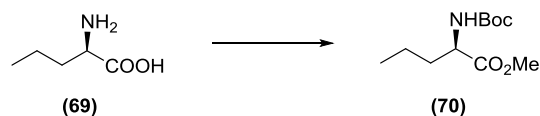
**RMN  $^{13}C$  (125.7 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_C$  10.6 ( $CH_3$ ), 14.1 ( $CH_3$ ), 26.1 ( $CH_2$ ), 37.5 ( $CH$ ), 60.7 ( $CH$ ), 73.5 ( $CH_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 202 [(M+Na) $^+$ , 100].

EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida) 202.0514 ( $C_6H_{13}NSO_3Na$ , 202.0514).

**IR ( $CHCl_3$ )**  $\nu_{max}$  3253, 2968, 2923, 1464, 1336, 1191  $cm^{-1}$ .

**(R)-2-[(*tert*-Butoxicarbonil)amino]pentanoato de metilo (70)<sup>229</sup>**



<sup>229</sup> B. H. Fraser, R. J. Mulder, P. Perlmutter, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 2857–2867.

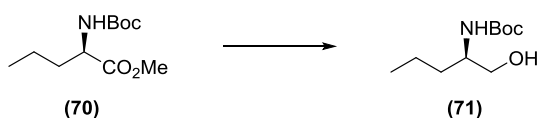
A una disolución de *D*-Norvalina **69** (2.02 g, 17.1 mmol) en MeOH (81 mL), se le añade gota a gota SOCl<sub>2</sub> (2.5 mL, 34.1 mmol). Se agita a temperatura ambiente 10 minutos y a reflujo (80 °C) durante 4 horas. Una vez fría, la reacción se concentra a vacío.

El residuo obtenido se disuelve en THF seco (42 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se añade Et<sub>3</sub>N (5 mL, 34.1 mmol). Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, se enfría a 0 °C y se añade Boc<sub>2</sub>O (4.47 g, 20.5 mmol). Se mantiene la agitación durante 1 hora a 0 °C y 24 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre una disolución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguida de un lavado con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El extracto orgánico se concentra a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **70** (2.37 g, 10.3 mmol, 60%) como un aceite incoloro, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.85 (3H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.24 – 1.36 (2H, m), 1.36 (9H, s), 1.53 (1H, spt, *J* = 6 x 7.4 Hz), 1.64 – 1.72 (1H, m), 3.65 (3H, s), 4.21 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz), 5.08 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.4 (CH<sub>3</sub>), 18.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (3 x CH<sub>3</sub>), 34.6 (CH<sub>2</sub>), 51.8 (CH<sub>3</sub>), 53.1 (CH), 79.5 (C), 155.2 (C), 173.3 (C).

**(*R*)-(1-Hidroxipentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**71**)<sup>230</sup>**



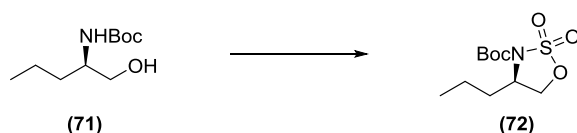
A una disolución del éster **70** (2.37 g, 10.3 mmol) en THF (14 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se le añade LiCl anhidro (862 mg, 20.5 mmol) seguido de NaBH<sub>4</sub> (780 mg, 20.5 mmol) y EtOH (29 mL). La mezcla se

<sup>230</sup> Y. Hamada, M. Shibata, T. Sugiura, S. Kato, T. Shiori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1252–1255.

agita a esta temperatura durante 24 horas y a continuación se enfría a 0 °C, se añade una disolución de ácido cítrico al 10% hasta pH 4 y se concentra a vacío. Al residuo obtenido se le añade agua (29 mL) y se extrae tres veces con DCM. Se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **71** (2.07 g, 10.2 mmol, 99%) como un aceite incoloro, que fue utilizado en el siguiente paso sin más purificación.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.93 (3H, dd, *J* = 6.9, 6.9 Hz), 1.35 – 1.50 (4H, m), 1.44 (9H, s), 2.48 (1H, sa), 3.52 (1H, dd, *J* = 5.3, 10.0 Hz), 3.62 – 3.67 (2H, m), 4.65 (1H, sa).

**2,2-Dióxido de (R)-4-propil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (72)**



Partiendo del compuesto **71** (2.07 g, 10.2 mmoles), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **72** (1.95 g, 7.34 mmoles, 72%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 80 – 80.5 °C. [α]<sub>D</sub> = – 9.1° (*c* = 4.3; CHCl<sub>3</sub>).

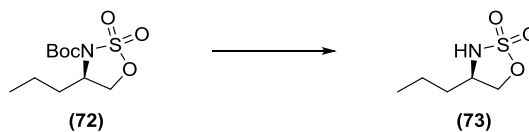
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.98 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.32 – 1.46 (2H, m), 1.55 (9H, s), 1.77 (1H, dddd, *J* = 5.2, 8.2, 10.2, 13.8 Hz), 1.88 (1H, dddd, *J* = 4.5, 6.4, 10.8, 13.5 Hz), 4.27 – 4.31 (1H, m), 4.31 (1H, dd, *J* = 2.2, 9.6 Hz), 4.64 (1H, dd, *J* = 6.3, 9.2 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.6 (CH<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 57.4 (CH), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 85.2 (C), 148.7 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 288 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 288.0886 (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>NSO<sub>5</sub>Na, 288.0882).

**2,2-Dióxido de (R)-4-propil-1,2,3-oxatiazolidina (73)**



Partiendo del compuesto **72** (1.86 g, 7.04 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **73** (1.18 g, 7.04 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -10.8^\circ$  ( $c = 2.5$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

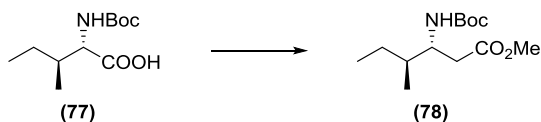
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.95 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.29 – 1.50 (2H, m), 1.54 – 1.64 (1H, m), 1.67 – 1.77 (1H, m), 3.95 (1H, qt,  $J = 6.0, 6.0, 8.0, 8.0$  Hz), 4.15 (1H, dd,  $J = 8.1, 8.1$  Hz), 4.62 (1H, dd,  $J = 6.6, 8.0$  Hz), 4.81 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 ( $\text{CH}_2$ ), 56.3 ( $\text{CH}$ ), 75.2 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 164 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 164.0378 ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NSO}_3$ , 164.0381).

**(3R,4S)-3-[(Terc-butoxicarbonil)amino]-4-metilhexanoato de metilo (78)**



A una disolución del compuesto **77** (947 mg, 4.10 mmol) y  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.60 mL, 4.30 mmol) en THF seco (15 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a  $-20^\circ\text{C}$ , se le añade gota a gota cloroformiato de isobutilo (0.66 mL, 5.10 mmol). La suspensión resultante se agita durante 30 minutos y luego se añade una disolución de diazometano (16.9 mmol) en éter (50 mL), previamente preparado a partir de Diazald (5.1 g, 24.0 mmol) y secado sobre KOH. La mezcla de reacción se agita

durante 24 horas dejando que alcance temperatura ambiente y se añade ácido acético hasta que no se observe efervescencia. Se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$  y se extrae con  $\text{Et}_2\text{O}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El crudo obtenido se emplea directamente en la siguiente etapa.

A una disolución del residuo anterior en  $\text{MeOH}$  seco (15 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a  $-35\text{ }^\circ\text{C}$ , se le añade una disolución de benzoato de plata (103 mg, 0.45 mmol) en  $\text{Et}_3\text{N}$  (1 mL) recién destilada. La mezcla de reacción se agita en oscuridad durante 24 horas, dejando que alcance temperatura ambiente. Se concentra a vacío, se disuelve el residuo en  $\text{AcOEt}$  y se lava con disoluciones saturadas de  $\text{NaHCO}_3$  y  $\text{NaCl}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **78** (1.01 g, 3.89 mmol, 95% en dos pasos) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -32.2^\circ$  ( $c = 0.24$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.83 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.87 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.07 (1H, dddd,  $J = 4 \times 7.4, 15.1$  Hz), 1.39 (9H, s), 1.42 – 1.58 (2H, m), 2.40 (1H, dd,  $J = 7.9, 15.0$  Hz), 2.48 (1H, dd,  $J = 4.8, 15.0$  Hz), 3.64 (3H, s), 3.75 – 3.83 (1H, m), 4.89 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz).

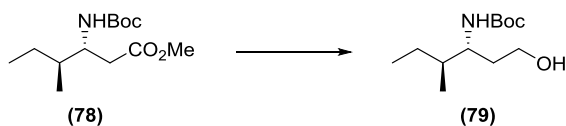
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  11.3 ( $\text{CH}_3$ ), 15.2 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 36.5 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 (CH), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 51.8 (CH), 79.0 (C), 155.3 (C), 172.4 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 282 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 282.1678 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Na}$ , 282.1681).

**IR ( $\text{CCl}_4$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3445, 2968, 2934, 2878, 1736, 1717, 1499, 1367, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

[(3*R*,4*S*)-1-Hidroxi-4-metilhexan-3-il]carbamato de *terc*-butilo (**79**)



A una disolución del compuesto **78** (900 mg, 3.47 mmol) en THF seco (14 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade lentamente LiAlH<sub>4</sub> (198 mg, 5.20 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (66 °C) durante 3 horas, se deja enfriar y se añade una disolución saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hasta la formación de un sólido blanco. Luego se filtra con celita, se extrae de agua con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **79** (601 mg, 2.60 mmol, 75%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 38.5 – 40.2 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = – 2.7° (*c* = 0.18; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 0.90 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.91 (3H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.12 (1H, dq, *J* = 2.2, 4 x 7.4, 14.2 Hz), 1.27 (1H, dddd, *J* = 3.2, 3.2, 11.3, 14.2 Hz), 1.45 (9H, s), 1.45 – 1.57 (2H, m), 1.79 (1H, dddd, *J* = 3.2, 5.7, 11.0, 14.0 Hz), 3.48 (1H, sa), 3.57 – 3.60 (3H, m), 4.47 (1H, d, *J* = 9.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.4 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 11.6 (CH<sub>3</sub>), 15.4 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (3 x CH<sub>3</sub>), 34.8 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH), 50.9 (CH), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 79.8 (C), 157.3 (C).

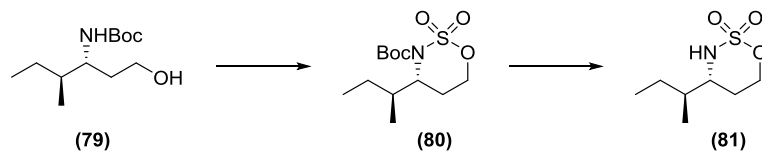
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 254 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 254.1731 (C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub>Na, 254.1732).

**IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu$ <sub>máx</sub>** 3454, 2966, 2934, 1698, 1501, 1368, 1240, 1170, 1056 cm<sup>-1</sup>.



**2,2-Dióxido de (R)-4-[(S)-sec-butil]-1,2,3-oxatiazinano (81)**



Partiendo del compuesto **79** (538 mg, 2.33 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, y a continuación el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **81** (338 mg, 1.75 mmol, 75% en dos pasos) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

**Compuesto 80.**

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.90 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 0.94 (3H, d, *J* = 6.7 Hz), 1.07 (1H, ddddd, *J* = 4 x 7.4, 14.0 Hz), 1.54 (9H, s), 1.57 – 1.69 (1H, m), 1.93 – 2.01 (1H, m), 2.19 (1H, dddd, *J* = 3.2, 3.2, 6.5, 14.0 Hz), 2.39 (1H, dddd, *J* = 5.4, 8.0, 9.5, 14.6 Hz), 4.30 (1H, ddd, *J* = 2.7, 5.3, 10.7 Hz), 4.61 (1H, ddd, *J* = 7.0, 11.5, 14.0 Hz), 4.64 (1H, ddd, *J* = 7.0, 11.5, 14.0 Hz).

**Compuesto 81.**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 78.6 – 79.0 °C. [α]<sub>D</sub> = – 5.9° (*c* = 0.20; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.90 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 0.92 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 1.20 (1H, ddddd, *J* = 4 x 7.3, 13.4 Hz), 1.45 – 1.62 (2H, m), 1.66 – 1.80 (2H, m), 3.54 (1H, dddd, *J* = 3.6, 7.1, 10.9, 10.9 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 10.9 Hz), 4.53 (1H, ddd, *J* = 1.9, 5.0, 11.7 Hz), 4.67 (1H, ddd, *J* = 3.8, 11.7, 11.7 Hz).

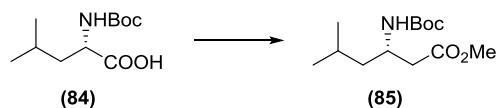
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 10.8 (CH<sub>3</sub>), 14.7 (CH<sub>3</sub>), 24.8 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH), 60.0 (CH), 72.0 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 216 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 216.0669 (C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>SNa, 216.0670).

IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  3331, 3266, 2968, 1423, 1368, 1194, 1064 cm<sup>-1</sup>.

(S)-3-[(*Terc*-butoxicarbonil)amino]-5-metilhexanoato de metilo (**85**)<sup>231</sup>



A una disolución del compuesto **84** (947 mg, 4.10 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.60 mL, 4.30 mmol) en THF seco (15 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a -20 °C, se le añade gota a gota cloroformiato de isobutilo (0.66 mL, 5.10 mmol). La suspensión resultante se agita durante 30 minutos y luego se añade una disolución de diazometano (16.9 mmol) en éter (50 mL), previamente preparado a partir de Diazald (5.1 g, 24.0 mmol) y secado sobre KOH. La mezcla de reacción se agita durante 24 horas dejando que alcance temperatura ambiente y se añade ácido acético hasta que no se observe efervescencia. Se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con Et<sub>2</sub>O. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo obtenido se emplea directamente en la siguiente etapa.

A una disolución del residuo anterior en MeOH seco (15 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a -35 °C, se le añade una disolución de benzoato de plata (103 mg, 0.45 mmol) en Et<sub>3</sub>N (1 mL) recién destilada. La mezcla de reacción se agita en oscuridad durante 24 horas, dejando que alcance temperatura ambiente. Se concentra a vacío, se disuelve el residuo en AcOEt y se lava con disoluciones saturadas de NaHCO<sub>3</sub> y NaCl. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **85** (966 mg, 3.73 mmol, 91% en dos pasos) como un aceite incoloro.

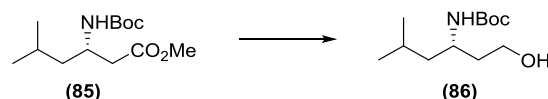
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  0.92 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.28 (1H, ddd,  $J = 5.5, 7.4, 14.0$  Hz), 1.44 (9H, s), 1.44 – 1.49 (1H, m), 1.65 (1H,

<sup>231</sup> L. Bischoff, C. David, L. Martin, H. Meudal, B. P. Roques, M. C. Fournié-Zaluski, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4848–4850.

tspt,  $J = 8 \times 6.7$  Hz), 2.47 (1H, dd,  $J = 5.7, 15.0$  Hz), 2.54 (1H, dd,  $J = 4.8, 15.0$  Hz), 3.69 (3H, s), 3.98 – 4.04 (1H, m), 4.85 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 (CH), 28.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 39.6 ( $\text{CH}_2$ ), 43.8 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 (CH), 51.6 ( $\text{CH}_3$ ), 79.2 (C), 155.3 (C), 172.2 (C).

**(S)-(1-Hidroxi-5-metilhexan-3-il)carbamato de *terc*-butilo (86)**



A una disolución del compuesto **85** (900 mg, 3.47 mmol) en THF seco (14 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (198 mg, 5.20 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (66 °C) durante 3 horas, se deja enfriar y se añade una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hasta la formación de un sólido blanco. Luego se filtra con celita, se extrae de agua con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **86** (698 mg, 3.02 mmol, 87%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 79.6 – 81.5 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -3.8^\circ$  ( $c = 0.26$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

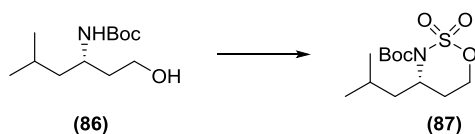
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.89 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.90 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.21 – 1.28 (2H, m), 1.30 – 1.38 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.62 – 1.74 (1H, m), 1.74 – 1.83 (1H, m), 3.20 (1H, sa), 3.60 – 3.62 (2H, m), 3.77 – 3.85 (1H, m), 4.39 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 25.0 (CH), 28.3 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 39.5 ( $\text{CH}_2$ ), 45.0 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 (CH), 58.7 ( $\text{CH}_2$ ), 79.7 (C), 157.1 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 254 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 254.1721 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{NO}_3\text{Na}$ , 254.1732).

**2,2-Dióxido de (S)-4-isobutil-1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo (87)**



Partiendo del compuesto **86** (612 mg, 2.40 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **87** (612 mg, 2.09 mmol, 87%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = + 5.9^\circ$  ( $c = 0.20$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

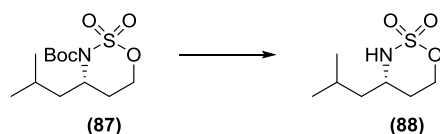
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.95 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 0.96 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.54 (9H, s), 1.54 – 1.61 (1H, m), 1.66 (1H, ddd,  $J = 7.0, 7.0, 14.0$  Hz), 1.76 (1H, ddd,  $J = 7.0, 7.0, 14.0$  Hz), 1.94 (1H, dddd,  $J = 2.3, 3.1, 5.7, 14.3$  Hz), 2.46 (1H, dddd,  $J = 5.7, 7.3, 10.2, 14.3$  Hz), 4.62 (1H, ddd,  $J = 3.0, 7.0, 11.0$  Hz), 4.63 – 4.69 (1H, m), 4.70 (1H, ddd,  $J = 6.0, 11.0, 11.0$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.2 (CH), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 41.9 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 (CH), 69.4 ( $\text{CH}_2$ ), 84.9 (C), 150.8 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 316 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 316.1191 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_5\text{SNa}$ , 316.1196).

**2,2-Dióxido de (S)-4-isobutil-1,2,3-oxatiazinano (88)**



Partiendo del compuesto **87** (600 mg, 2.05 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **88** (363 mg, 1.88 mmol, 92%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 94 – 95.2 °C.  $[\alpha]_D = -7.8^\circ$  ( $c = 0.27$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

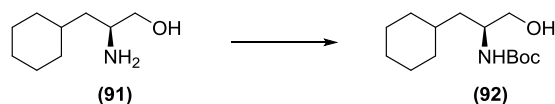
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 70 °C,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.96 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.37 (1H, ddd,  $J = 6.0, 7.9, 13.9$  Hz), 1.45 (1H, ddd,  $J = 6.6, 8.2, 13.9$  Hz), 1.64 – 1.74 (2H, m), 1.82 (1H, dspt,  $J = 7 \times 6.6$  Hz), 3.72 (1H, sa), 3.78 – 3.86 (1H, m), 4.52 (1H, ddd,  $J = 1.9, 4.7, 11.7$  Hz), 4.74 (1H, ddd,  $J = 3.8, 11.7, 11.7$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.9 (CH), 30.2 ( $\text{CH}_2$ ), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.3 (CH), 72.0 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 216 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 216.0660 ( $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{SNa}$ , 216.0670).

(S)-(1-Ciclohexil-3-hidroxiopropan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (**92**)<sup>232</sup>



Partiendo del compuesto **91** (380 mg, 2.41 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, se obtiene el compuesto **92** (500 mg, 1.95 mmol, 81%), como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -28.2^\circ$  ( $c = 0.51$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 70 °C,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.83 – 1.00 (2H, m), 1.14 – 1.34 (6H, m), 1.47 (9H, s), 1.64 – 1.74 (4H, m), 1.80 – 1.83 (2H, m), 3.52 (1H, dd,  $J = 6.1, 10.9$  Hz), 3.66 (1H, dd,  $J = 3.5, 10.9$  Hz), 3.74 (1H, sa), 4.50 (1H, sa).

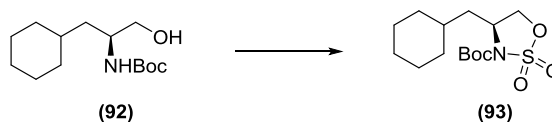
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 26.3 ( $\text{CH}_2$ ), 26.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 ( $\text{CH}_2$ ), 34.2 (CH), 39.2 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 79.9 (C), 156.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 280 [(M+Na) $^+$ , 100].

<sup>232</sup> J. R. Luly, J. F. Dellaria, J. J. Plattner, J. L. Soderquist, N. Yi, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1487–1492.

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 280.1884 ( $C_{14}H_{27}NO_3Na$ , 280.1889).

**2,2-Dióxido de (S)-4-(ciclohexilmetil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (93)**



Partiendo del compuesto **92** (500 mg, 1.95 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **93** (423 mg, 1.33 mmol, 68%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 85.0 – 85.9 °C.  $[\alpha]_D = +12.3^\circ$  ( $c = 0.22$ ;  $CHCl_3$ ).

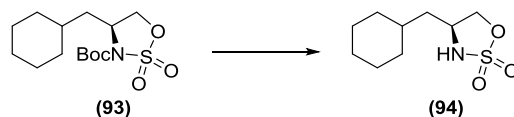
**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  0.93 – 1.05 (2H, m), 1.15 – 1.29 (4H, m), 1.56 (9H, s), 1.65 – 1.76 (6H, m), 1.83 (1H, ddd,  $J = 4.4, 8.6, 13.2$  Hz), 4.30 (1H, dd,  $J = 1.9, 9.1$  Hz), 4.36 (1H, dddd,  $J = 1.9, 4.5, 6.0, 10.0$  Hz), 4.64 (1H, ddd,  $J = 0.9, 5.7, 9.1$  Hz).

**RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_C$  25.9 ( $CH_2$ ), 26.1 ( $CH_2$ ), 26.2 ( $CH_2$ ), 27.9 (3 x  $CH_3$ ), 32.5 ( $CH_2$ ), 33.7 ( $CH_2$ ), 34.1 (CH), 39.6 ( $CH_2$ ), 55.8 (CH), 70.1 ( $CH_2$ ), 85.3 (C), 148.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 342 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 342.1351 ( $C_{14}H_{25}NO_5SNa$ , 342.1351).

**2,2-Dióxido de (S)-4-(ciclohexilmetil)-1,2,3-oxatiazolidina (94)**



Partiendo del compuesto **93** (423 mg, 1.33 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **94** (291 mg, 1.33 mmol, 100%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 70.0 – 71.0 °C.  $[\alpha]_D = +13.4^\circ$  ( $c = 0.12$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

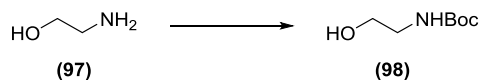
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.93 – 1.04 (2H, m), 1.15 – 1.33 (3H, m), 1.41 (1H, dddddd,  $J = 3.8, 3.8, 6.8, 6.8, 10.7, 10.7$  Hz), 1.50 (1H, ddd,  $J = 5.8, 7.6, 13.2$  Hz), 1.64 – 1.71 (2H, m), 1.70 – 1.77 (4H, m), 4.05 (1H, dddd,  $J = 6.0, 6.0, 8.0, 8.0, 8.0$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz), 4.36 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.60 (1H, dd,  $J = 6.1, 8.0$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  25.88 ( $\text{CH}_2$ ), 25.94 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 (CH), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 54.5 (CH), 75.7 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 218 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 218.0853 ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3\text{S}$ , 218.0851).

**2-Hidroxietilcarbamato de *tert*-butilo (98)<sup>233</sup>**



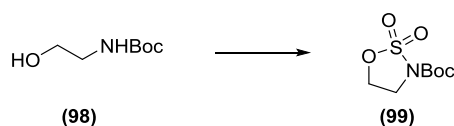
Partiendo del compuesto **97** (0.60 mL, 10 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, se obtiene el carbamato **98** (1.61 g, 10 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

<sup>233</sup> R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8283–8286.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.46 (9H, s), 2.09 (1H, sa), 3.28 (2H, dd,  $J = 4.7, 4.7$  Hz), 3.69 (2H, dd,  $J = 5.4, 5.4$  Hz), 4.88 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  28.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 43.2 ( $\text{CH}_2$ ), 62.5 ( $\text{CH}_2$ ), 79.7 (C), 156.8 (C).

**2,2-Dióxido de 1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (99)<sup>234</sup>**



Partiendo del compuesto **98** (1.60 g, 10 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **99** (1.52 g, 6.82 mmol, 68%) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.55 (9H, s), 4.04 (2H, dd,  $J = 6.4, 6.4$  Hz) 4.61 (2H, dd,  $J = 6.4, 6.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 65.5 ( $\text{CH}_2$ ), 85.5 (C), 148.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 246 [(M+Na) $^+$ , 91].

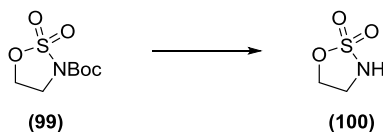
**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 246.0415 ( $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NSO}_5\text{Na}$ , 246.0412).

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NSO}_5$ : C, 37.66; H, 5.87; N, 6.27; S, 14.36. Encontrado: C, 37.40; H, 6.15; N, 6.52; S, 14.37.

<sup>234</sup> T. A. Moss, B. Alonso, D. R. Fenwick, D. J. Dixon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 568–571.



**2,2-Dióxido de 1,2,3-oxatiazolidina (100)**<sup>235</sup>



Partiendo del compuesto **99** (966 mg, 4.33 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **100** (428 mg, 3.48 mmol, 80%) como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  3.72 (2H, ddd,  $J = 6.7, 6.7, 6.7$  Hz), 4.59 (2H, dd,  $J = 6.4, 6.4$  Hz), 4.98 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{C}}$  43.6 (CH<sub>2</sub>), 71.1 (CH<sub>2</sub>).

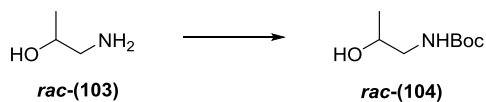
**EM (IES<sup>-</sup>)  $m/z$  (%)** 122 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 121.9914 (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>NSO<sub>3</sub>, 121.9912).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  3291, 1464, 1404, 1183, 1027 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>NSO<sub>3</sub>: C, 19.51; H, 4.09; N, 11.38; S, 26.04. Encontrado: C, 19.80; H, 4.07; N, 11.37; S, 26.11.

**2-Hidroxiopropilcarbamato de *tert*-butilo [*rac*-(104)]**<sup>236</sup>



Partiendo del compuesto ***rac*-103** (0.8 mL, 10 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, se obtiene el carbamato ***rac*-104** (1.75 g, 10 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

<sup>235</sup> S. J. Kim, H. B. Park, J. S. Lee, N. H. Jo, K. H. Yoo, D. Baek, B. W. Kang, J. H. Cho, C. H. Oh, *Eur. J. Med. Chem.* **2007**, *42*, 1176–1183.

<sup>236</sup> A. M. Kawamoto, M. Wills, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 1916–1928.

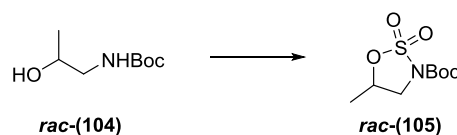
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.14 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.41 (9H, s), 2.96 (1H, dd,  $J = 7.4, 13.8$  Hz), 3.04 (1H, sa), 3.21 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz), 3.84 (1H, dqd,  $J = 3.3, 3 \times 6.3, 7.4$  Hz), 5.17 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  20.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.3 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 67.3 (CH), 79.5 (C), 156.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 198 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 198.1103 ( $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}$ , 198.1106).

**2,2-Dióxido de 5-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo [*rac*-(105)]<sup>237</sup>**



Partiendo del compuesto ***rac*-104** (1.75 g, 10 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato ***rac*-105** (1.49 g, 6.29 mmol, 63%) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.54 (9H, s), 1.58 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.64 (1H, dd,  $J = 9.6, 9.6$  Hz), 4.08 (1H, dd,  $J = 5.7, 9.9$  Hz), 4.97 (1H, dddd,  $J = 6.0, 6.0, 6.0, 6.1, 9.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  18.0 ( $\text{CH}_3$ ), 27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 51.6 ( $\text{CH}_2$ ), 76.1 (CH), 85.3 (C), 148.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 260 [(M+Na) $^+$ , 100].

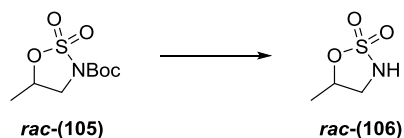
**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 260.0569 ( $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NSO}_5\text{Na}$ , 260.0569).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  1733, 1382, 1192, 1148  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>237</sup> P. Hebeisen, U. Weiss, A. Alker, A. Staempfli, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 5229–5233.

**Análisis:** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NSO<sub>5</sub>: C, 40.50; H, 6.37; N, 5.90; S, 13.51.  
Encontrado: C, 40.58; H, 6.36; N, 6.11; S, 13.19.

**2,2-Dióxido de 5-metil-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(106)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-105** (1.42 g, 5.99 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato ***rac*-106** (706 mg, 5.15 mmol, 86%) como un aceite amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.52 (3H, d, *J* = 6.1 Hz), 3.31 (1H, ddd, *J* = 8.3, 8.3, 11.8 Hz), 3.75 (1H, ddd, *J* = 6.0, 6.2, 11.9 Hz), 4.96 (1H, dddd, *J* = 6.1, 6.1, 6.1, 6.1, 8.1 Hz), 5.16 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 18.8 (CH<sub>3</sub>), 50.1 (CH<sub>2</sub>), 82.0 (CH).

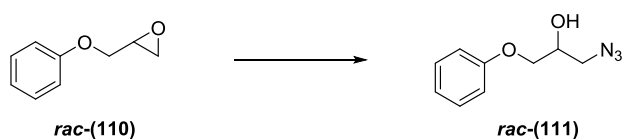
**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 136 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 136.0067 (C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>NSO<sub>3</sub>, 136.0068).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3329, 1398, 1343, 1191 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>NSO<sub>3</sub>: C, 26.27; H, 5.14; N, 10.21; S, 23.38.  
Encontrado: C, 26.57; H, 5.07; N, 9.96; S, 23.11.

**1-Azido-3-fenoxipropan-2-ol [*rac*-(111)]<sup>238</sup>**



<sup>238</sup> J. H. Schrittwieser, I. Lavandera, B. Seisser, B. Mautner, W. Kroutil, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2293–2298.

A una disolución del compuesto **rac-110** (0.68 mL, 5.0 mmol) en DMF seca (25 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se le añade NaN<sub>3</sub> (2.27 g, 35 mmol) y NH<sub>4</sub>Cl (267 mg, 5.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a 80 °C durante 2 horas, y luego a temperatura ambiente hasta el día siguiente. Se concentra a vacío y el crudo se extrae de una mezcla de agua y hielo con AcOEt. La fase orgánica se concentra a vacío y el residuo se cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-111** (970 mg, 5.0 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.66 (1H, d, *J* = 5.0 Hz), 3.51 (1H, dd, *J* = 6.1, 12.7 Hz), 3.56 (1H, dd, *J* = 4.7, 12.7 Hz), 4.026 (1H, d, *J* = 5.7 Hz), 4.027 (1H, d, *J* = 4.7 Hz), 4.18 (1H, sxt, *J* = 5 x 5.0 Hz), 6.91 – 6.95 (2H, m), 7.01 (1H, dddd, *J* = 1.0, 1.0, 7.4, 7.4 Hz), 7.29 – 7.34 (2H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 53.4 (CH<sub>2</sub>), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 69.3 (CH), 114.6 (2 x CH), 121.5 (CH), 129.6 (2 x CH), 158.2 (C).

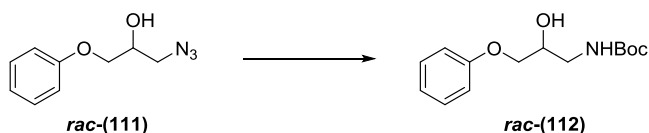
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 216 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 216.0752 (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Na, 216.0749).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3584, 3407, 2932, 2110, 1599, 1589, 1496, 1460, 1290 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: C, 55.95; H, 5.74; N, 21.75. Encontrado: C, 55.64; H, 5.78; N, 21.61.

### 2-Hidroxi-3-fenoxipropilcarbamato de *terc*-butilo [**rac**-(112)]<sup>239</sup>



A una disolución de la azida **rac-111** (922 mg, 4.78 mmol) en AcOEt (20 mL) se le añade Boc<sub>2</sub>O (1.56 g, 7.17 mmol) y Pd/C al 10% (92 mg, 10% w/w). La mezcla de

<sup>239</sup> G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, M. Locatelli, P. Melchiorre, L. Sambri, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3973–3975.

reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo una atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 2 horas. Luego se filtra con celita, se lava con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-112** (1.21 g, 4.53 mmol, 95%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 70 °C, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.45 (9H, s), 3.05 (1H, sa), 3.27 (1H, ddd, *J* = 6.1, 6.1, 14.2 Hz), 3.43 (1H, ddd, *J* = 3.9, 6.4, 14.3 Hz), 3.94 (1H, dd, *J* = 6.0, 9.5 Hz), 3.98 (1H, dd, *J* = 4.7, 9.5 Hz), 4.06 (1H, dddd, *J* = 4.5, 4.5, 6.0, 6.0 Hz), 4.95 (1H, sa), 6.88 – 6.90 (2H, m), 6.94 (1H, dddd, *J* = 1.0, 1.0, 7.4, 7.4 Hz), 7.23 – 7.27 (2H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, 70 °C, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 28.4 (3 x CH<sub>3</sub>), 43.9 (CH<sub>2</sub>), 70.0 (CH<sub>2</sub>, CH), 79.8 (C), 114.9 (2 x CH), 121.3 (CH), 129.5 (2 x CH), 156.9 (C), 158.7 (C).

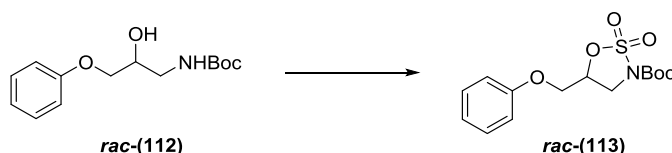
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 290 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 290.1362 (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>Na, 290.1368).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3586, 3456, 3015, 2981, 2934, 1706, 1599, 1497, 1368, 1241, 1170 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>: C, 62.90; H, 7.92; N, 5.24. Encontrado: C, 62.88; H, 7.94; N, 5.43.

**2,2-Dióxido de 5-(fenoximetil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo [rac-(113)]**



Partiendo del compuesto **rac-112** (1.21 g, 4.53 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **rac-113** (1.17 g, 3.56 mmol, 78%) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.57 (9H, s), 4.05 (1H, dd,  $J = 8.3, 10.1$  Hz), 4.16 (1H, dd,  $J = 6.4, 10.1$  Hz), 4.27 (1H, dd,  $J = 5.0, 10.8$  Hz), 4.32 (1H, dd,  $J = 5.1, 10.8$  Hz), 5.13 (1H, dddd,  $J = 5.0, 5.0, 6.4, 8.3$  Hz), 6.91 – 6.94 (2H, m), 7.01 – 7.05 (1H, m), 7.30 – 7.35 (2H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  27.9 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 47.0 ( $\text{CH}_2$ ), 66.0 ( $\text{CH}_2$ ), 75.6 (CH), 85.6 (C), 114.7 (2 x CH), 122.1 (CH), 129.7 (2 x CH), 148.5 (C), 157.5 (C).

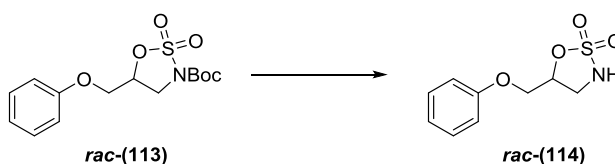
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 352 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 352.0826 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NSO}_6\text{Na}$ , 352.0831).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3020, 1735, 1599, 1496, 1385, 1372, 1331, 1242, 1192  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NSO}_6$ : C, 51.05; H, 5.81; N, 4.25; S, 9.73. Encontrado: C, 51.17; H, 5.92; N, 4.48; S, 9.41.

### 2,2-Dióxido de 5-(fenoximetil)-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(114)]



Partiendo del compuesto ***rac*-113** (688 mg, 2.09 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato ***rac*-114** (378 mg, 1.65 mmol, 79%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 89 – 90 °C.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  3.68 (1H, ddd,  $J = 5.4, 8.2, 12.4$  Hz), 3.81 (1H, ddd,  $J = 6.9, 8.6, 12.4$  Hz), 4.17 (1H, dd,  $J = 4.4, 11.0$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 4.0, 11.0$  Hz), 5.04 (1H, sa), 5.06 (1H, dddd,  $J = 4.0, 4.0, 5.5, 7.0$  Hz), 6.91 – 6.94 (2H, m), 7.00 – 7.05 (1H, m), 7.29 – 7.34 (2H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  45.2 ( $\text{CH}_2$ ), 67.7 ( $\text{CH}_2$ ), 81.2 (CH), 114.7 (2 x CH), 121.9 (CH), 129.6 (2 x CH), 157.6 (C).

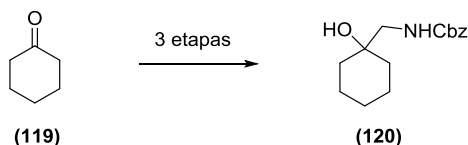
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 252 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 252.0311 (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>4</sub>Na, 252.0306).

**IR (CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub>** 3318, 3030, 1599, 1497, 1407, 1346, 1242, 1189 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>4</sub>: C, 47.15; H, 4.84; N, 6.11; S, 13.98. Encontrado: C, 47.11; H, 4.97; N, 6.30; S, 13.59.

**[(1-Hidroxiciclohexil)metil]carbamato de bencilo (120)**



En un balón de reacción previamente flameado se añade ciclohexanona (1 mL) y ZnI<sub>2</sub> (5 mg) bajo atmósfera de nitrógeno. A 0 °C se añade gota a gota TMSCN (1.3 mL). Luego se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 horas.

A una suspensión de LiAlH<sub>4</sub> (1.10 g, 29 mmol) en Et<sub>2</sub>O (20 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a reflujo (35 °C), se le añade gota a gota durante 1 hora, desde un embudo de adición, una disolución del crudo de la reacción anterior en Et<sub>2</sub>O (20 mL). Una vez finalizada la adición, se agita a reflujo durante 2 horas más. Luego se deja enfriar y a 0 °C se añade una disolución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> hasta que se observa la formación de un precipitado blanco. Se filtra con celita, se lava con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo obtenido se emplea directamente en la siguiente etapa.

A una disolución del crudo anterior en THF (11.4 mL) y agua (11.4 mL) se le añade NaHCO<sub>3</sub> (1.28 g, 15.2 mmol) y CbzCl (1.3 mL, 9.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice,

obteniéndose el compuesto **120** (1.19 g, 4.51 mmol, 47% en 3 etapas) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.32 (1H, sa), 1.43 – 1.51 (2H, m), 1.52 (6H, sa), 1.75 (1H, sa), 1.95 (1H, sa), 3.21 (2H, d, *J* = 6.1 Hz), 5.11 (2H, s), 5.21 (1H, sa), 7.29 – 7.37 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (2 x CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 66.8 (CH<sub>2</sub>), 71.6 (C), 128.0 (CH), 128.1 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 136.5 (C), 157.2 (C).

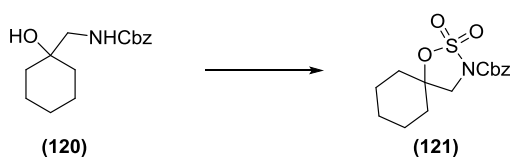
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 286 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 286.1425 (C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na, 286.11419).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3595, 3450, 3019, 2937, 2859, 1712, 1519, 1453, 1148 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>: C, 68.42; H, 8.04; N, 5.32. Encontrado: C, 68.42; H, 8.03; N, 5.38.

**2,2-Dióxido de 1-oxo-2-tio-3-azaespiro[4.5]decano-3-carboxilato de bencilo (121)**



Partiendo del compuesto **120** (1.15 g, 4.31 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **121** (934 mg, 2.87 mmol, 66%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.35 – 1.42 (1H, m), 1.59 – 1.64 (3H, m), 1.68 – 1.79 (4H, m), 2.16 – 2.22 (2H, m), 3.88 (2H, s), 5.33 (2H, s), 7.33 – 7.44 (5H, m).

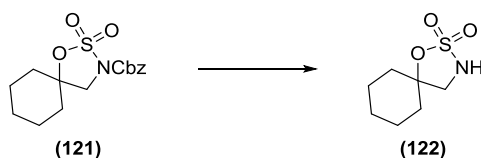


**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.9 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 24.3 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 55.3 ( $\text{CH}_2$ ), 69.3 ( $\text{CH}_2$ ), 89.5 (C), 127.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 134.6 (C), 150.2 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 348 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 348.0886 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{NSO}_5\text{Na}$ , 348.0882).

**2,2-Dióxido de 1-oxo-2-tio-3-azaespiro[4.5]decano (122)**



A una disolución del compuesto **121** (540 mg, 1.66 mmol) en AcOEt (25 mL) se le añade Pd/C al 10% (54 mg, 10% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e  $\text{H}_2$ , y finalmente se agita bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  (5 bar) durante 5 horas. Luego se filtra con celita, se lava con AcOEt, y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **122** (317 mg, 1.66 mmol, 100%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 115 – 117 °C.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.33 – 1.41 (1H, m), 1.55 – 1.76 (7H, m), 2.06 – 2.10 (2H, m), 3.43 (2H, s), 4.95 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.3 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 35.5 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 53.5 ( $\text{CH}_2$ ), 93.5 (C).

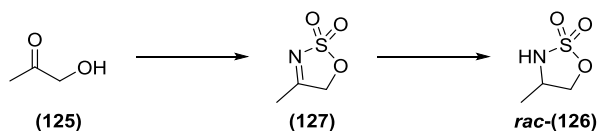
**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 190 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 190.0535 ( $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NSO}_3$ , 190.0538).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3559, 2944, 1451, 1396, 1336, 1193  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NSO<sub>3</sub>: C, 43.96; H, 6.85; N, 7.32; S, 16.77.  
Encontrado: C, 43.72; H, 7.08; N, 7.09; S, 16.81.

**2,2-Dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(126)]<sup>240</sup>**



Se añade ácido fórmico anhidro (1.5 mL, 40.0 mmol) gota a gota y a 0 °C a isocianato de clorosulfonilo neto (3.5 mL, 40.0 mmol), y se agita la suspensión durante 2 horas a temperatura ambiente. Luego se añade acetonitrilo (40.0 mL), para obtener una disolución 1.0 M de ClSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

A esta disolución se le añade, gota a gota y a 0 °C, una disolución de 1-hidroxipropan-2-ona **125** (740 mg, 10 mmol) y piridina (1.21 mL, 15 mmol) en acetonitrilo (10 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, se filtra con celita y se concentra a vacío. A una disolución del residuo obtenido en tolueno (100 mL) se le añade ácido *p*-toluensulfónico (190 mg, 1 mmol) y se calienta a reflujo durante 2 horas, eliminando el azeótropo. Luego se concentra a vacío y se purifica el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose la imina **127** (540 mg, 4.0 mmol, 40%).

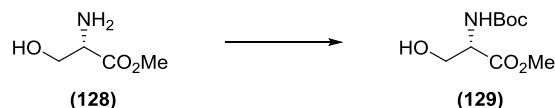
A una disolución de la imina **127** (540 mg, 4.0 mmol) en MeOH (40 mL) a 0 °C se le añade NaBH<sub>4</sub> (228 mg, 6.0 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añade una disolución saturada de ácido cítrico hasta completa disolución del precipitado que se forma, se concentra a vacío y se extrae de agua con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el sulfamato *rac*-**126** (433 mg, 3.16 mmol, 79%) como un aceite incoloro.

<sup>240</sup> Y. Q. Wang, C. B. Yu, D. W. Wang, X. B. Wang, Y. G. Zhou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071–2074.

RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 70 °C,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.42 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 4.06 – 4.13 (2H, m), 4.45 (1H, sa), 4.60 – 4.64 (1H, m).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  17.5 ( $\text{CH}_3$ ), 52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 76.3 ( $\text{CH}_2$ ).

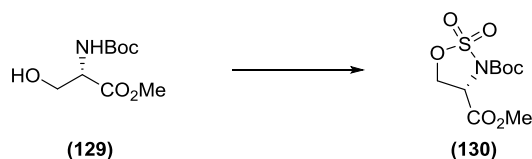
**Terc-butoxicarbonil-L-serinato de metilo (129)<sup>241</sup>**



Partiendo del compuesto **128** (4.66 g, 29.9 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, se obtiene el compuesto **129** (5.76 g, 26.3 mmol, 88%) como un aceite incoloro, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.

RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (9H, s), 2.79 (1H, sa), 3.76 (3H, s), 3.85 – 3.89 (1H, m), 3.93 – 3.96 (1H, m), 4.36 (1H, sa), 5.54 (1H, d,  $J = 6.6$  Hz).

**2,2-Dióxido de (S)-1,2,3-oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butilo-4-metilo (130)<sup>242</sup>**



Partiendo del compuesto **129** (1.99 g, 9.09 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **130** (1.70 g, 6.05 mmol, 66%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 72 – 74 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -26.4^\circ$  ( $c = 0.17$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

<sup>241</sup> T. Iwasaki, K. Agura, Y. Maegawa, Y. Hayashi, T. Ohshima, K. Mashima, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11567–11571.

<sup>242</sup> N. B. R. Baig, R. N. Chandrakala, V. S. Sudhir, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2910–2921.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.49 (9H, s), 3.80 (3H, s), 4.65 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 4.73 – 4.79 (2H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  27.6 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 57.3 (CH), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 86.0 (C), 147.9 (C), 167.3 (C).

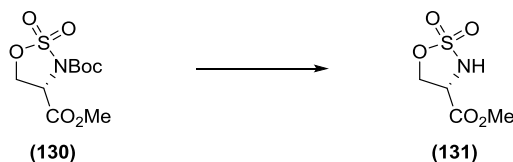
**EM ( $\text{IE}^+$ , 70 eV)  $m/z$  (%)** 208 [ $(\text{M}-\text{O}^t\text{Bu})^+$ , 7], 136 (13), 57 (100).

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 207.9915 ( $\text{C}_5\text{H}_6\text{NSO}_6$ , 207.9916).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  1793, 1750, 1439, 1337, 1192, 1149  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NSO}_7$ : C, 38.43; H, 5.38; N, 4.98; S, 11.40. Encontrado: C, 38.54; H, 5.36; N, 4.67; S, 11.48.

### 2,2-Dióxido de (*S*)-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (**131**)<sup>243</sup>



Partiendo del compuesto **130** (1.70 g, 6.05 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **131** (890 mg, 4.92 mmol, 81%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 95 – 97 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -46.3$  ( $c = 0.22$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  3.88 (3H, s), 4.53 (1H, ddd,  $J = 5.7, 5.7, 7.7$  Hz), 4.64 (1H, dd,  $J = 5.2, 9.0$  Hz), 4.78 (1H, dd,  $J = 7.7, 8.9$  Hz), 5.44 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  53.8 ( $\text{CH}_3$ ), 56.0 (CH), 69.7 ( $\text{CH}_2$ ), 168.6 (C) ppm.

<sup>243</sup> T. Denoël, A. Zervosen, T. Gerards, C. Lemaire, B. Joris, D. Blanot, A. Luxen, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, 22, 4621–4628.

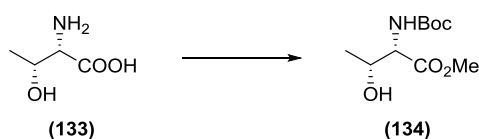
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 204 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 203.9945 (C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NSO<sub>5</sub>Na, 203.9943).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{\text{máx}}$  3588, 1752, 1413, 1278, 1194 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>4</sub>H<sub>7</sub>NSO<sub>5</sub>: C, 26.52; H, 3.89; N, 7.73; S, 17.70. Encontrado: C, 26.63; H, 3.91; N, 7.62; S, 17.31.

***Terc*-butoxicarbonil-*L*-treoninato de metilo (**134**)<sup>244</sup>**



A una disolución de *L*-Treonina **133** (1.20 g, 10.1 mmol) en MeOH (45 mL), se le añade gota a gota SOCl<sub>2</sub> (0.73 mL, 10.2 mmol). Se agita a temperatura ambiente 10 minutos y a reflujo (80 °C) durante 4 horas. Una vez fría, la reacción se concentra a vacío.

El residuo obtenido se disuelve en THF seco (30 mL) bajo atmósfera de nitrógeno y se añade Et<sub>3</sub>N (3 mL, 21.6 mmol). Se agita durante 10 minutos a temperatura ambiente, se enfría a 0 °C y se añade Boc<sub>2</sub>O (2.64 g, 12.1 mmol). Se mantiene la agitación durante 1 hora a 0 °C y 24 horas a temperatura ambiente. Se vierte la mezcla sobre una disolución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> seguida de un lavado con una disolución saturada de NaCl y se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro. El extracto orgánico se concentra a vacío y el residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **134** (1.51 g, 6.48 mmol, 64%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  1.22 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 1.43 (9H, s), 2.57 (1H, sa), 3.75 (3H, s), 4.22 – 4.28 (2H, m), 5.41 (1H, d, *J* = 8.0 Hz).

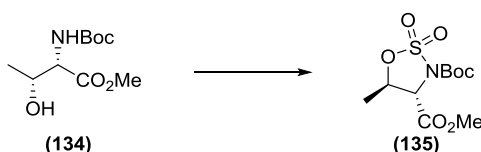
<sup>244</sup> H. P. Hemantha, V. V. Sureshbabu, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 2597–2601.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  19.8 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 58.7 (CH), 68.0 (CH), 80.0 (C), 156.1 (C), 172.0 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 256 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 256.1154 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ , 256.1161).

**2,2-Dióxido de (4S,5R)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidina-3,4-dicarboxilato de 3-terc-butilo-4-metilo (135)<sup>245</sup>**



Partiendo del compuesto **134** (1.20 g, 5.15 mmol) y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **135** (904 mg, 3.24 mmol, 63%) como un sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}} = -4.5^\circ$  ( $c = 1.71$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.53 (9H, s), 1.69 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 3.83 (3H, s), 4.48 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz), 4.85 (1H, quin,  $J = 4 \times 6.2$  Hz).

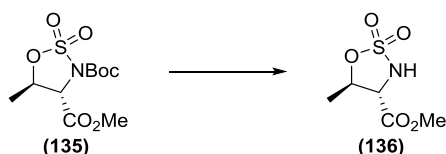
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  18.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.5 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 53.1 ( $\text{CH}_3$ ), 63.5 (CH), 77.1 (CH), 85.7 (C), 147.9 (C), 166.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 318 [(M+Na) $^+$ , 38].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 318.0632 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NSO}_7\text{Na}$ , 318.0623).

<sup>245</sup> N. B. R. Baig, R. N. Chandrakala, V. S. Sudhir, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 2910–2921.

**2,2-Dióxido de (4*S*,5*R*)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (136)**



Partiendo del compuesto **135** (520 mg, 1.86 mmol) y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **136** (296 mg, 1.52 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -14.2^\circ$  ( $c = 1.66$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

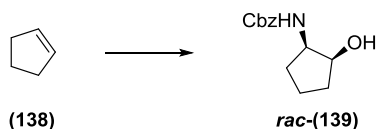
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.70 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.90 (3H, s), 4.17 (1H, dd,  $J = 7.9, 7.9$  Hz), 4.80 (1H, dddd,  $J = 6.3, 6.3, 6.3, 8.0$  Hz), 5.67 (1H, d,  $J = 7.0$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  19.2 ( $\text{CH}_3$ ), 53.6 ( $\text{CH}_3$ ), 62.5 (CH), 81.5 (CH), 167.7 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 194 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 194.0120 ( $\text{C}_5\text{H}_8\text{NSO}_5$ , 194.0123).

**2-Hidroxiciclopentilcarbamato de bencilo [*rac*-(139)]<sup>246</sup>**



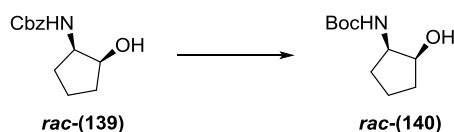
Partiendo de ciclopenteno **138** (0.18 mL, 2.00 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene el compuesto ***rac*-139** (268 mg, 1.14 mmol, 57%) como un sólido blanco.

<sup>246</sup> A. Luna, C. Astorga, F. Fülöp, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4483–4487.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.45 – 1.70 (4H, m), 1.77 – 1.88 (2H, m), 2.89 (1H, sa), 3.91 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 5.09 (2H, s), 5.52 (1H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.29 – 7.38 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 53.3 (CH), 66.6 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 (CH), 128.0 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 131.3 (CH), 136.5 (C), 156.2 (C).

**2-Hidroxiciclopentilcarbamato de *terc*-butilo [*rac*-(140)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-139** (235 mg, 1.00 mmol) en EtOH (10.0 mL) se le añade  $\text{Boc}_2\text{O}$  (262 mg, 1.20 mmol) y Pd/C al 10% (47 mg, 20% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e  $\text{H}_2$ , y finalmente se agita bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 24 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-140** (187 mg, 0.93 mmol, 93%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 63.8 – 64.5 °C.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 70 °C,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.47 (9H, s), 1.51 – 1.60 (2H, m), 1.64 – 1.70 (2H, m), 1.77 – 1.85 (1H, m), 1.87 – 1.94 (1H, m), 1.95 – 2.03 (1H, m), 3.81 (1H, dddd,  $J = 5.0, 8.0, 8.0, 8.0$  Hz), 4.17 (1H, ddd,  $J = 2.7, 5.0, 5.0$  Hz), 4.81 (1H, sa).

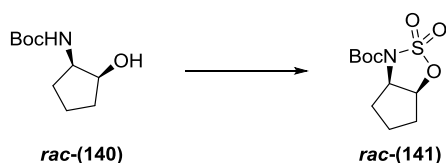
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  20.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 29.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.3 ( $\text{CH}_2$ ), 55.3 (CH), 72.4 (CH), 79.2 (C), 156.0 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 224 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 224.1267 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}$ , 224.1263).



**2,2-Dióxido de tetrahidrociclopenta[*d*][1,2,3]oxatiazol-3(3*aH*)-carboxilato de *tert*-butilo [*rac*-(141)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-140** (420 mg, 2.09 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato ***rac*-141** (418 mg, 1.59 mmol, 76%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 97 – 98 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.57 (9H, s), 1.77 – 1.88 (2H, m), 1.98 – 2.07 (3H, m), 2.17 – 2.23 (1H, m), 4.55 (1H, ddd, *J* = 3.5, 6.6, 6.6 Hz), 5.17 (1H, ddd, *J* = 1.3, 6.3, 6.3 Hz).

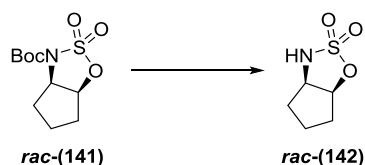
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 22.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 32.7 (CH<sub>2</sub>), 61.1 (CH), 83.5 (CH), 85.3 (C), 149.0 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 286 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 286.0720 (C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>SNa, 286.0725).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2981, 2936, 1733, 172, 1337, 1314, 1192, 1154 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de hexahidrociclopenta[*d*][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(142)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-141** (397 mg, 1.51 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato ***rac*-142** (229 mg, 1.40 mmol, 93%) como un aceite incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.66 – 1.73 (1H, m), 1.79 – 1.98 (4H, m), 2.05 – 2.12 (1H, m), 4.26 (1H, quin,  $J = 4 \times 6.0$  Hz), 5.11 (1H, sa), 5.15 (1H, ddd,  $J = 1.7, 6.2, 6.2$  Hz).

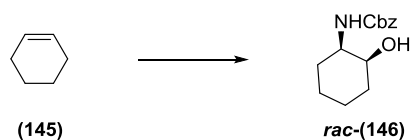
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 59.7 (CH), 87.4 (CH).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 162 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 162.0226 ( $\text{C}_5\text{H}_8\text{NSO}_3$ , 162.0225).

**IR ( $\text{CCl}_4$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3271, 2973, 1405, 1354, 1336, 1186  $\text{cm}^{-1}$ .

**2-Hidroxiciclohexilcarbamato de bencilo [*rac*-(146)]<sup>247</sup>**



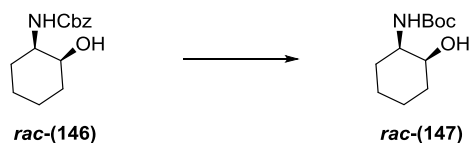
Partiendo de ciclohexeno **145** (0.22 mL, 2.18 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene el compuesto ***rac*-146** (520 mg, 2.09 mmol, 96%) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 70 °C,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.34 – 1.47 (4H, m), 1.53 – 1.71 (4H, m), 1.74 – 1.79 (1H, m), 3.68 (1H, dddd,  $J = 4.0, 4.0, 4.0, 12.7$  Hz), 3.98 (1H, dddd,  $J = 2.2, 2.2, 4.0, 4.0$  Hz), 5.04 (1H, sa), 5.13 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 5.14 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 7.29 – 7.38 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  19.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 52.5 (CH), 66.7 ( $\text{CH}_2$ ), 69.1 (CH), 128.1 (CH), 128.5 (4 x CH), 136.5 (C), 156.2 (C).

<sup>247</sup> A. Luna, C. Astorga, F. Fülöp, V. Gotor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 4483–4487.

**2-Hidroxiciclohexilcarbamato de *tert*-butilo [*rac*-(147)]<sup>248</sup>**



A una disolución del compuesto ***rac*-146** (450 mg, 1.81 mmol) en EtOH (18.0 mL) se le añade Boc<sub>2</sub>O (473 mg, 2.17 mmol) y Pd/C al 10% (90 mg, 20% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 24 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-147** (318 mg, 1.48 mmol, 82%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 102.4 – 103.6 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 70 °C, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.29 – 1.51 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.54 – 1.69 (4H, m), 1.71 – 1.77 (1H, m), 1.82 (1H, sa), 3.60 (1H, dddd, *J* = 4.0, 4.0, 8.0, 8.0 Hz), 3.95 (1H, dddd, *J* = 2.0, 2.0, 4.0, 4.0 Hz), 4.79 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 19.8 (CH<sub>2</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 27.4 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (3 x CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 52.0 (CH), 69.2 (CH), 79.3 (C), 155.9 (C).

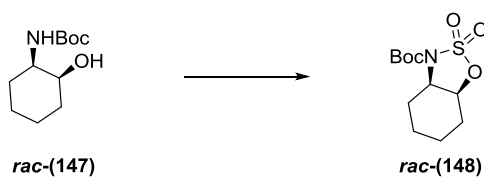
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 238 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 238.1421 (C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>Na, 238.1419).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3443, 2936, 1714, 1681, 1695, 1503 cm<sup>-1</sup>.

<sup>248</sup> R. Guo, S. Lu, X. Chen, C. W. Tsang, W. Jia, C. Sui-Seng, D. Amoroso, K. Abdur-Rashid, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 937–940.

**2,2-Dióxido de hexahidro-3H-benzo[d][1,2,3]oxatiazol-3-carboxilato de *tert*-butilo [*rac*-(148)]<sup>249</sup>**



Partiendo del compuesto ***rac*-147** (382 mg, 1.78 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato ***rac*-148** (368 mg, 1.33 mmol, 75%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 121.7 – 122.4 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.20 (1H, dddd, *J* = 3.2, 3.2, 13.1, 13.1, 13.1 Hz), 1.55 – 1.59 (1H, m), 1.57 (9H, s), 1.60 – 1.77 (3H, m), 1.79 – 1.83 (1H, m), 2.26 – 2.32 (2H, m), 4.16 (1H, ddd, *J* = 5.0, 5.0, 10.6 Hz), 4.94 (1H, ddd, *J* = 3.4, 3.4, 3.4 Hz).

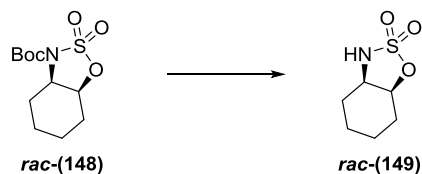
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 18.9 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 57.5 (CH), 79.1 (CH), 84.9 (C), 148.4 (C).

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 300.0883 (C<sub>11</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>SNa, 300.0882).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2977, 2945, 2872, 1731, 1372, 1329, 1192, 1155 cm<sup>-1</sup>.

<sup>249</sup> R. Guo, S. Lu, X. Chen, C. W. Tsang, W. Jia, C. Sui-Seng, D. Amoroso, K. Abdur-Rashid, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 937–940.

**2,2-Dióxido de hexahidro-3H-benzo[d][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(149)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-148** (352 mg, 1.27 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato ***rac*-149** (184 mg, 1.04 mmol, 82%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, 70 °C, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.34 (1H, dddd, *J* = 3.8, 4.7, 9.3, 9.3, 13.9 Hz), 1.44 – 1.51 (1H, m), 1.58 – 1.65 (1H, m), 1.65 – 1.73 (1H, m), 1.82 (1H, dddd, *J* = 4.5, 4.5, 10.2, 14.9 Hz), 1.86 – 1.98 (2H, m), 2.18 (1H, dddd, *J* = 0.9, 5.4, 5.4, 5.4, 14.9 Hz), 3.82 (1H, dddd, *J* = 4.4, 6.0, 6.0, 8.5 Hz), 4.88 (1H, sa), 4.88 (1H, ddd, *J* = 4.4, 4.4, 4.4 Hz).

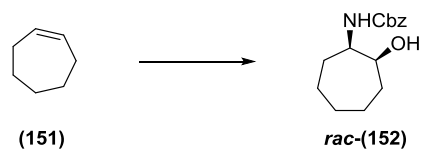
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 19.6 (CH<sub>2</sub>), 21.3 (CH<sub>2</sub>), 27.3 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 56.4 (CH), 84.3 (CH).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 176 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 176.0381 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>S, 176.0381).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3272, 2945, 1336, 1187, 980 cm<sup>-1</sup>.

**2-Hidroxicicloheptilcarbamato de bencilo [*rac*-(152)]**



Partiendo de ciclohepteno **151** (0.23 mL, 2.00 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene el compuesto ***rac*-152** (221 mg, 0.84 mmol, 42%) como un aceite incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.40 – 1.54 (3H, m), 1.60 – 1.70 (5H, m), 1.72 – 1.86 (2H, m), 2.31 (1H, sa), 3.77 (1H, dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz), 4.01 (1H, ddd,  $J = 3.5, 3.5, 7.3$  Hz), 5.08 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 5.11 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 5.30 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 7.33 – 7.37 (5H, m).

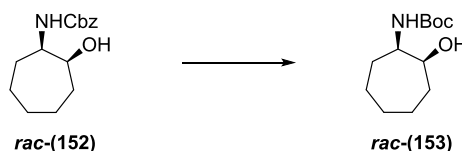
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.3 ( $\text{CH}_2$ ), 24.4 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.1 (CH), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 72.5 (CH), 128.1 (2 x CH), 128.5 (3 x CH), 136.6 (C), 156.3 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 286 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 286.1415 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{Na}$ , 286.1419).

**IR ( $\text{CCl}_4$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3430, 2931, 2861, 1727, 1713, 1695, 1680, 1515, 1504, 1313, 1239  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2-Hidroxicicloheptilcarbamato de *tert*-butilo [*rac*-(153)]



A una disolución del compuesto ***rac*-152** (210 mg, 0.80 mmol) en EtOH (8.0 mL) se le añade  $\text{Boc}_2\text{O}$  (218 mg, 1.00 mmol) y Pd/C al 10% (42 mg, 20% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e  $\text{H}_2$ , y finalmente se agita bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 24 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-153** (137 mg, 0.60 mmol, 75%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 83.0 – 83.7 °C.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 70 °C,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.44 (9H, s), 1.44 – 1.54 (3H, m), 1.60 – 1.70 (5H, m), 1.72 – 1.86 (2H, m), 2.34 (1H, sa), 3.69 (1H, dddd,  $J = 3.2, 3.2, 8.7, 8.7$  Hz), 3.98 (1H, ddd,  $J = 3.5, 3.5, 7.3$  Hz), 4.97 (1H, sa).

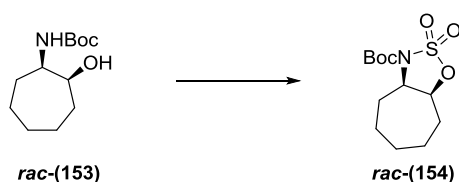
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 24.5 ( $\text{CH}_2$ ), 27.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 ( $\text{CH}$ ), 72.7 ( $\text{CH}$ ), 79.4 (C), 156.0 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 252 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 252.1573 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{Na}$ , 252.1576).

**IR ( $\text{CCl}_4$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3442, 2978, 2932, 1716, 1693, 1683 1504, 1367, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de hexahidrociclohepta[*d*][1,2,3]oxatiazol-3(3*aH*)-carboxilato de *tert*-butilo [*rac*-(154)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-153** (528 mg, 2.31 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato ***rac*-154** (556 mg, 1.91 mmol, 83%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 123.1 – 124.3  $^{\circ}\text{C}$ .

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.19 – 1.27 (1H, m), 1.30 – 1.46 (2H, m), 1.53 (9H, s), 1.71 – 1.78 (1H, m), 1.81 – 2.01 (5H, m), 2.24 (1H, ddd,  $J = 5.7, 9.4, 14.6$  Hz), 4.22 (1H, ddd,  $J = 2.2, 6.3, 9.5$  Hz), 5.02 (1H, ddd,  $J = 6.0, 6.0, 9.4$  Hz).

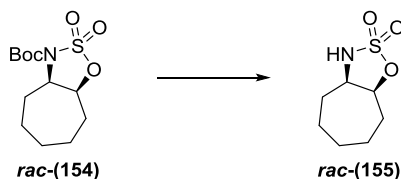
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $\text{CH}_2$ ), 29.1 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.7 ( $\text{CH}$ ), 81.3 ( $\text{CH}$ ), 85.1 (C), 148.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 314 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 314.1041 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_5\text{SNa}$ , 314.1038).

**IR ( $\text{CCl}_4$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  2937, 2862, 1733, 1460, 1371, 1325, 1193, 1153  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de octahidrociclohepta[*d*][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(155)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-154** (502 mg, 1.72 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato ***rac*-155** (277 mg, 1.45 mmol, 84%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.23 – 1.41 (3H, m), 1.71– 1.80 (2H, m), 1.86 – 1.96 (3H, m), 1.98 – 2.12 (2H, m), 4.04 (1H, dddd, *J* = 4.1, 7.3, 7.3, 11.0 Hz), 4.91 (1H, ddd, *J* = 4.0, 7.0, 10.7 Hz), 4.91 (1H, sa).

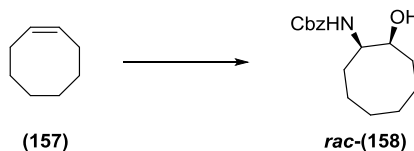
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 23.7 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 59.2 (CH), 86.7 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 214 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0522 (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>SNa, 214.0514).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3257, 2929, 1464, 1336, 1187 cm<sup>-1</sup>.

**2-Hidroxiciclooctilcarbamato de bencilo [*rac*-(158)]**



Partiendo de cicloocteno **157** (0.26 mL, 2.00 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene el compuesto ***rac*-158** (260 mg, 0.94 mmol, 47%) como un aceite incoloro.

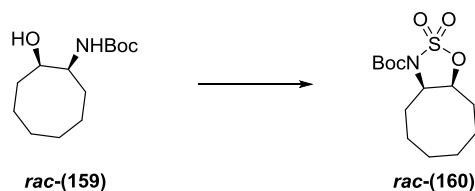




**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 266.1727 ( $C_{13}H_{25}NO_3Na$ , 266.1732).

**IR ( $CCl_4$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3441, 2976, 2928, 2862, 1713, 1693, 1683, 1503, 1367, 1249, 1171  $cm^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de octahidro-3H-cicloocta[*d*][1,2,3]oxatiazol-3-carboxilato de *terc*-butilo [*rac*-(160)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-159** (545 mg, 2.24 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato ***rac*-160** (512 mg, 1.68 mmol, 75%) como un aceite incoloro.

**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  1.02 (1H, dddd,  $J = 5.6, 8.3, 12.1, 14.6$  Hz), 1.22 (1H, dddd,  $J = 2.3, 8.6, 12.0, 14.6$  Hz), 1.35 – 1.70 (3H, m), 1.54 (9H, s), 1.75 – 1.94 (4H, m), 1.99 – 2.19 (3H, m), 4.28 (1H, dd,  $J = 5.3, 10.2$  Hz), 4.87 (1H, ddd,  $J = 4.7, 4.7, 11.1$  Hz).

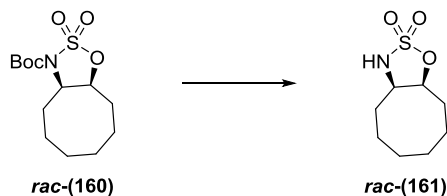
**RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_C$  23.0 ( $CH_2$ ), 24.5 ( $CH_2$ ), 24.6 ( $CH_2$ ), 25.1 ( $CH_2$ ), 27.9 (3 x  $CH_3$ ), 28.5 ( $CH_2$ ), 28.9 ( $CH_2$ ), 63.0 (CH), 83.0 (CH), 85.1 (C), 148.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 328 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 328.1202 ( $C_{13}H_{23}NO_5SNa$ , 328.1195).

**IR ( $CCl_4$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  2937, 2914, 2855, 1723, 1372, 1323, 1196, 1153  $cm^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de octahidro-3H-cicloocta[*d*][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(161)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-160** (496 mg, 1.63 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato ***rac*-161** (293 mg, 1.43 mmol, 88%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.16 – 1.25 (1H, m), 1.37 – 1.54 (4H, m), 1.62 – 1.71 (2H, m), 1.76 – 1.82 (1H, m), 1.87 (1H, dddd, *J* = 2.5, 4.1, 4.1, 14.8 Hz), 1.95 – 2.04 (2H, m), 2.13 (1H, dddd, *J* = 3.5, 12.0, 12.0, 14.8 Hz), 3.97 (1H, dddd, *J* = 2.2, 6.0, 8.0, 11.1 Hz), 4.92 (1H, ddd, *J* = 1.7, 6.0, 11.3 Hz), 4.96 (1H, d, *J* = 8.0 Hz).

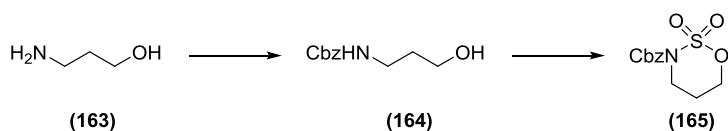
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 24.7 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 26.30 (CH<sub>2</sub>), 26.32 (CH<sub>2</sub>), 26.8 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 60.0 (CH), 89.5 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 228 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 228.0667 (C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>SNa, 228.0670).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3253, 2930, 2861, 1470, 1450, 1337, 1189, 939 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de 1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de bencilo (165)<sup>250</sup>**



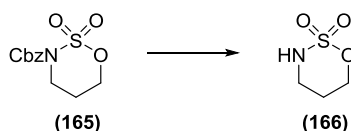
<sup>250</sup> C. Hirschhaeuser, M. F. Haddow, T. Gallagher, J. S. Parker, M. W. D. Perry, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4846–4849.

A una disolución de 1,3-aminopropanol **163** (0.17 mL, 2.23 mmol) en THF (7 mL) y agua (7 mL) se le añade NaHCO<sub>3</sub> (375 mg, 4.46 mmol) y CbzCl (0.38 mL, 2.68 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el carbamato **164** (420 mg, 2.01 mmol, 90%).

Partiendo del compuesto **164** (420 mg, 2.01 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **165** (425 mg, 1.57 mmol, 78%) como un sólido que cristaliza de DCM:Et<sub>2</sub>O, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.08 (2H, quin, *J* = 4 x 6.0 Hz), 4.10 (2H, dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz), 4.70 (2H, dd, *J* = 6.0, 6.0 Hz), 5.31 (2H, s), 7.32 – 7.43 (5H, m).

### 2,2-Dióxido de 1,2,3-oxatiazinano (166)



A una disolución del compuesto **165** (425 mg, 1.57 mmol) en AcOEt (25 mL) se le añade Pd/C al 10% (42 mg, 10% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (5 bar) durante 5 horas. Luego se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío, obteniéndose el sulfamato **166** (215 mg, 1.57 mmol, 100%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 45 – 47 °C.

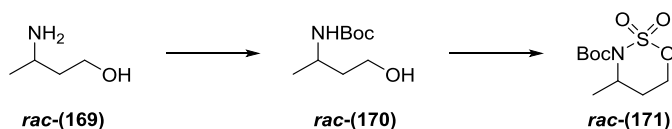
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.85 (2H, quin, *J* = 4 x 5.5 Hz), 3.59 (2H, dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz), 4.68 (2H, dd, *J* = 5.5, 5.5 Hz), 4.70 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 23.6 (CH<sub>2</sub>), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 73.3 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 136 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida) 136.0063 ( $C_3H_6NO_3S$ , 136.0068).

**2,2-Dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazinano-3-carboxilato de *tert*-butilo [*rac*-(171)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-169** (0.17 mL, 1.77 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1 y a continuación el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato ***rac*-171** (356 mg, 1.42 mmol, 80% en dos pasos) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 96.3 – 97.0 °C.

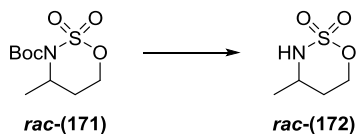
**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  1.46 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.55 (9H, s), 1.85 (1H, dddd,  $J = 2.5, 2.5, 5.0, 14.5$  Hz), 2.53 (1H, dddd,  $J = 6.0, 6.6, 11.5, 14.5$  Hz), 4.63 (1H, dddd,  $J = 0.6, 2.5, 6.6, 11.3$  Hz), 4.73 (1H, ddddd,  $J = 2.5, 6.0, 6.9, 6.9, 6.9$  Hz), 4.79 (1H, ddd,  $J = 5.0, 11.3, 11.5$  Hz).

**RMN  $^{13}C$  (125.7 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_C$  18.6 ( $CH_3$ ), 28.0 (3 x  $CH_3$ ), 53.2 (CH), 69.3 ( $CH_2$ ), 85.0 (C), 150.6 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 274 [(M+Na) $^+$ , 100].

EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida) 274.0721 ( $C_9H_{17}NO_5SNa$ , 274.0725).

**2,2-Dióxido de 4-metil-1,2,3-oxatiazinano [*rac*-(172)]**<sup>251</sup>



Partiendo del compuesto ***rac*-171** (388 mg, 1.54 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el compuesto ***rac*-172** (210 mg, 1.39 mmol, 90%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 82.8 – 84.5 °C.

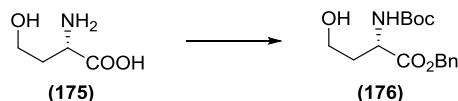
**RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.28 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.72 – 1.76 (2H, m), 3.80 – 3.89 (1H, m), 4.16 (1H, sa), 4.54 (1H, ddd, *J* = 2.2, 3.8, 12.0 Hz), 4.73 (1H, ddd, *J* = 6.3, 9.5, 12.0 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 20.9 (CH<sub>3</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 51.9 (CH), 72.0 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 150 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 150.0229 (C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>S, 150.0225).

**Terc-butoxicarbonil-*L*-homoserinato de bencilo (176)**<sup>252</sup>



Partiendo del compuesto **175** (213 mg, 1.79 mmol), se sigue el procedimiento general 1. A continuación, una disolución del producto obtenido y NaOH 0.1 N en EtOH (18.0 mL) se agita a temperatura ambiente durante 16 horas. Se concentra a vacío, y a una disolución del residuo obtenido en DMF (5.4 mL) se le añade bromuro de bencilo (0.27 mL, 2.33 mmol). La mezcla de reacción se agita a

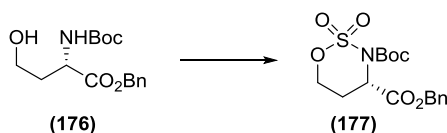
<sup>251</sup> J. F. Bower, J. Svenda, A. J. Williams, J. P. H. Charmant, R. M. Lawrence, P. Szeto, T. Gallagher, *Org. Lett.* **2004**, 6, 4727–4730.

<sup>252</sup> Y. Koseki, H. Yamada, T. Usuki, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, 22, 580–586.

temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **176** (442 mg, 1.43 mmol, 80% en dos pasos) como un aceite incoloro, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos en la bibliografía.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.43 (9H, s), 2.05 – 2.22 (2H, m), 3.67 – 3.74 (2H, m), 4.35 (1H, sa), 4.45 (1H, dd, *J* = 9.5, 9.5 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 5.21 (1H, d, *J* = 12.2 Hz), 5.39 (1H, sa), 7.34 – 7.38 (5H, m).

**2,2-Dióxido de (S)-1,2,3-oxatiazinano-3,4-dicarboxilato de 4-bencilo-3-terc-butilo (177)**



Partiendo del compuesto **176** (442 mg, 1.43 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **177** (371 mg, 1.00 mmol, 70%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 119.3 – 120.8 °C. [α]<sub>D</sub> = – 36.7° (*c* = 0.58; CHCl<sub>3</sub>).

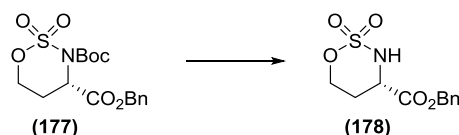
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.44 (9H, s), 2.44 (1H, dddd, *J* = 5.3, 6.7, 10.9, 14.4 Hz), 2.64 (1H, dddd, *J* = 2.4, 2.4, 5.0, 14.4 Hz), 4.60 (1H, ddd, *J* = 2.1, 6.7, 11.1 Hz), 4.72 (1H, ddd, *J* = 4.8, 11.1, 11.1 Hz), 5.20 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 12.4 Hz), 5.24 (1H, dd, *J* = 2.4, 5.3 Hz), 7.33 – 7.40 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 24.5 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (3 x CH<sub>3</sub>), 57.0 (CH), 68.2 (CH<sub>2</sub>), 70.5 (CH<sub>2</sub>), 85.7 (C), 128.4 (2 x CH), 128.47 (CH), 128.52 (2 x CH), 134.8 (C), 150.3 (C), 168.5 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 394 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 394.0930 ( $C_{16}H_{21}NO_7SNa$ , 394.0936).

**2,2-Dióxido de (S)-1,2,3-oxatiazinano-4-carboxilato de bencilo (178)**



Partiendo del compuesto **177** (371 mg, 1.00 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **178** (236 mg, 0.87 mmol, 87%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 80.5 – 81.3°C.  $[\alpha]_D = -19.6^\circ$  ( $c = 0.56$ ;  $CHCl_3$ ).

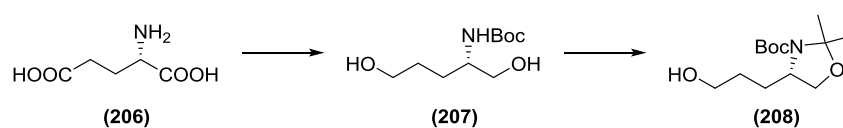
**RMN  $^1H$  (400 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  1.94 – 2.10 (2H, m), 4.53 (1H, ddd,  $J = 3.7, 10.1, 11.7$  Hz), 4.58 (1H, ddd,  $J = 1.3, 4.8, 11.7$  Hz), 4.78 (1H, ddd,  $J = 2.9, 11.9, 11.9$  Hz), 4.87 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 5.23 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 5.26 (1H, d,  $J = 12.2$  Hz), 7.33 – 7.39 (5H, m).

**RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_C$  27.0 ( $CH_2$ ), 56.6 (CH), 68.2 ( $CH_2$ ), 71.2 ( $CH_2$ ), 128.5 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 128.9 (CH), 134.4 (C), 168.8 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 270 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 270.0428 ( $C_{11}H_{12}NO_5S$ , 270.0437).

**(S)-4-(3-Hidroxipropil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (208)**



A una disolución de cloruro de trimetilsilano (22.2 mL, 171.3 mmol) en MeOH (200 mL) a 0 °C se le añade ácido *L*-glutámico **206** (8.40 g, 57.1 mmol) en



porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Al término de la reacción, se enfría a 0 °C y se añade Et<sub>3</sub>N (53 mL, 381 mmol) y Boc<sub>2</sub>O (13.6 g, 62.4 mmol). La mezcla se diluye añadiendo MeOH (50 mL) y se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. Se concentra a vacío y se filtra con celita, lavando con Et<sub>2</sub>O. El filtrado se concentra a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30).

A una disolución de LiBH<sub>4</sub> (5.00 g, 230 mmol) en THF seco (150 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución del compuesto anteriormente obtenido (12.5 g, 45.9 mmol) en THF seco (30 mL). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante una hora, y luego a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añade MeOH gota a gota hasta que cesa el desprendimiento de gases, se concentra a vacío y se extrae de agua con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 10:90), obteniéndose el compuesto **207** (9.34 g, 42.6 mmol, 93%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

A una disolución del compuesto **207** (9.30 g, 42.5 mmol, 132 mmol) en DCM (300 mL) se le añade 2,2-dimetoxipropano (78 mL, 637 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (808 mg, 4.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 90:10), obteniéndose el compuesto **208** (10.0 g, 38.7 mmol, 91%) como un aceite incoloro.<sup>253</sup>

### Compuesto 207.

Sólido cristalino.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub> 1.46 (9H, s), 1.59 – 1.70 (4H, m), 3.68 – 3.71 (5H, m).

---

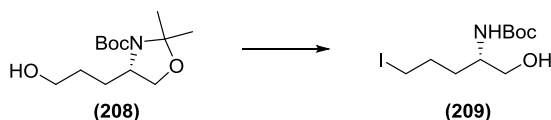
<sup>253</sup> Procedimientos y descripción de los compuestos en: M. Suhartono, A. E. Schneider, G. Dürner, M. W. Göbel, *Synthesis* **2010**, 293–303.

**Compuesto 208.**

Aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.41 (9H, s), 1.47 (6H, s), 1.54 – 1.69 (4H, m), 3.39 (2H, ddd, *J* = 5.8, 5.8, 5.8 Hz), 3.68 (1H, dd, *J* = 1.0, 8.7 Hz), 3.74 (1H, sa), 3.88 (1H, dd, *J* = 5.7, 8.5 Hz), 4.39 (1H, dd, *J* = 5.0, 5.0 Hz).

**(S)-(1-Hidroxi-5-iodopentan-2-il)carbamato de *terc*-butilo (209)**



A una disolución de trifenilfosfina (2.54 g, 9.67 mmol) en DCM seco (23 mL) se le añade I<sub>2</sub> (2.46 g, 9.68 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego se añade una disolución del compuesto **208** (2.28 g, 8.80 mmol) en DCM seco (6 mL) y se agita la mezcla de reacción durante 3.5 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo obtenido se emplea en el siguiente paso.

Al crudo anterior se le añade anhídrido acético (36 mL) y agua (7 mL), y se agita la mezcla de reacción durante 24 horas. Se concentra a vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 1:1), obteniéndose el compuesto **209** (2.61 g, 7.92 mmol, 90%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:DCM.

Punto de fusión: 82 – 83.5 °C. [α]<sub>D</sub> = – 8.5° (*c* = 5.0; CHCl<sub>3</sub>).

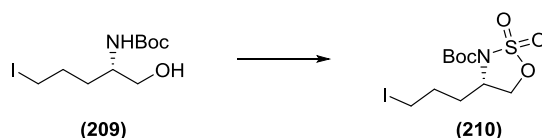
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.46 (9H, s), 1.48 – 1.59 (1H, m), 1.62 – 1.75 (1H, m), 1.75 (1H, sa), 1.92 (2H, dquin, *J* = 4 x 6.5, 9.3 Hz), 3.21 (1H, ddd, *J* = 6.9, 6.9, 9.6 Hz), 3.24 (1H, ddd, *J* = 6.7, 6.7, 9.6 Hz), 3.58 (1H, ddd, *J* = 4.7, 4.7, 4.7 Hz), 3.68 (1H, sa), 3.70 (1H, dd, *J* = 3.7, 3.7 Hz), 4.64 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 6.2 (CH<sub>2</sub>), 28.3 (3 x CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 32.5 (CH<sub>2</sub>), 51.7 (CH), 65.4 (CH<sub>2</sub>), 79.7 (C), 156.3 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 352 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 352.0380 (C<sub>10</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>INa, 352.0386).

**2,2-Dióxido de (S)-4-(3-iodopropil)-1,2,3-oxatiazolidina-3-carboxilato de *tert*-butilo (210)**



Partiendo del compuesto **209** (2.37 g, 7.20 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el sulfamato **210** (2.03 g, 5.18 mmol, 72%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:DCM.

Punto de fusión: 111.5 – 113.5 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 12.0° (*c* = 9.5; CHCl<sub>3</sub>).

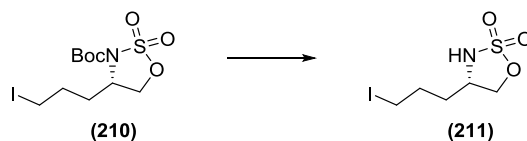
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 1.57 (9H, s), 1.88 – 1.96 (2H, m), 1.97 – 2.03 (2H, m), 3.23 (2H, ddd, *J* = 0.7, 6.3, 6.3 Hz), 4.31 (1H, dd, *J* = 2.0, 9.3 Hz), 4.38 (1H, dddd, *J* = 1.9, 5.9, 5.9, 5.9 Hz), 4.67 (1H, dd, *J* = 6.0, 9.4 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 4.8 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 56.5 (CH), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 85.6 (C), 148.6 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 414 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 413.9846 (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NSO<sub>5</sub>INa, 413.9848).

**2,2-Dióxido de (S)-4-(3-iodopropil)-1,2,3-oxatiazolidina (211)**



Partiendo del compuesto **210** (2.00 g, 5.11 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el sulfamato **211** (1.25 g, 4.29 mmol, 84%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -4.2^\circ$  ( $c = 3.6$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.75 – 1.93 (3H, m), 1.94 – 2.05 (1H, m), 3.22 (2H, ddd,  $J = 2.1, 6.5, 6.5$  Hz), 3.98 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 7.4, 8.4$  Hz), 4.66 (1H, dd,  $J = 6.4, 8.5$  Hz), 4.84 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  5.2 ( $\text{CH}_2$ ), 29.4 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 (CH), 74.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 314 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 313.9324 ( $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NSO}_3\text{INa}$ , 313.9324).

### FUNCIONALIZACIÓN DE ENLACES C(sp $^3$ )-H NO ACTIVADOS

#### Procedimiento general 4: transferencia simple de átomo de hidrógeno.

A una disolución de sulfamato (1 mmol) en DCE (10 mL) se le añade  $\text{I}_2$  (5 mmol) y DIB en porciones (0.25 mmol cada 15 minutos), mientras se agita y se irradia con dos lámparas de tungsteno, a 65-75 °C. Cuando se observa que la reacción ha finalizado por cromatografía en capa fina, se agita durante una hora más, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Cualquier modificación en las cantidades de reactivos o el uso de aditivos está especificado en las tablas descritas para cada caso.

#### Procedimiento general 5: transferencia múltiple de átomos de hidrógeno.

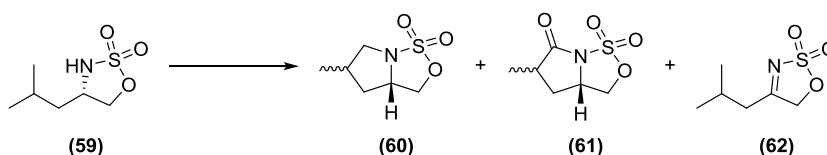
A una disolución de sulfamato (1 mmol) en DCE (33 mL) se le añade DIB (4-7 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (100% w/w) en la mayoría de los casos. La mezcla de reacción se irradia con dos lámparas de tungsteno, refrigerándola con un ventilador,

mientras se agita y se añade gota a gota una disolución de I<sub>2</sub> (0.6-1.5 mmol) en DCE (0.15 M) durante 3-6 horas hasta que se consuma el producto de partida. Luego se continúa la agitación durante 1-18 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Cualquier modificación en las cantidades de reactivos o el uso de aditivos está especificado en las tablas descritas para cada caso.

**Procedimiento general 6: transferencia de átomo de hidrógeno.**

A una disolución de sulfamato (1 mmol) en DCE (0.1-0.03 M) se le añade I<sub>2</sub> (0.6-1.5 mmol), DIB (1.25-5 mmol) y, en algunos casos, aditivos como NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w) o CSA (0.5-1 mmol). La mezcla de reacción se agita bajo irradiación con dos lámparas de tungsteno, refrigerándola con un ventilador, hasta que se observa que la reacción ha finalizado por cromatografía en capa fina. Se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice. Cualquier modificación en las cantidades de reactivos o el uso de aditivos está especificado en las tablas descritas para cada caso.

**Reacciones del compuesto 59**



Proced. general	60 : 61 : 62 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	14.4 : 1 : 3.4	60 (8.6 : 1)	60
6 <sup>d</sup>	0 : 1.6 : 1	61 (5.6 : 1)	65

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 4 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (4 mmol), I<sub>2</sub> (1.2 mmol), DCE (0.05 M).

**1,1-Dióxido de (3a*S*,5*R*)-5-metiltetrahidro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazol [5*R*-(60)]**

Aceite incoloro. Diastereómero mayoritario.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

$[\alpha]_D = + 23.5^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.09 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.83 (1H, ddd,  $J = 7.4, 10.3, 13.0$  Hz), 1.96 (1H, ddd,  $J = 2.6, 6.6, 13.0$  Hz), 2.36 (1H, ddsxt,  $J = 5 \times 6.6, 9.5, 9.5$  Hz), 2.84 (1H, dd,  $J = 9.5, 11.7$  Hz), 3.84 (1H, dd,  $J = 7.3, 11.7$  Hz), 4.00 (1H, dd,  $J = 6.8, 8.7$  Hz), 4.36 (1H, dddd,  $J = 2.5, 7.0, 7.0, 7.0$  Hz), 4.55 (1H, dd,  $J = 7.1, 8.7$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.7 ( $\text{CH}_3$ ), 32.5 (CH), 39.3 ( $\text{CH}_2$ ), 57.5 ( $\text{CH}_2$ ), 62.3 (CH), 72.1 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 200 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 200.0358 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NSO}_3\text{Na}$ , 200.0357).

**1,1-Dióxido de (3a*S*,5*S*)-5-metiltetrahidro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazol [5*S*-(60)]**

Aceite incoloro.

RMN  $^1\text{H}$  mostró una mezcla de diastereómeros 5*R*/5*S* 7.4:1. Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.14 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.38 (1H, ddd,  $J = 8.8, 11.3, 12.4$  Hz), 2.27 – 2.33 (1H, m), 2.39 – 2.51 (1H, m), 3.03 (1H, dd,  $J = 9.5, 10.7$  Hz), 3.48 (1H, dd,  $J = 6.5, 9.6$  Hz), 4.19 – 4.26 (2H, m), 4.58 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 35.8 (CH), 39.8 ( $\text{CH}_2$ ), 57.3 ( $\text{CH}_2$ ), 63.3 (CH), 71.5 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 200 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 200.0358 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>3</sub>Na, 200.0357).

**1,1-Dióxido de (3a*S*,5*R*)-5-metiltetrahidro-6*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazol-6-ona [5*R*-(61)]**

Sólido cristalino (*n*-pentano:DCM). Diastereómero mayoritario.

Estereoquímica relativa determinada por experimento NOESY.

Punto de fusión: 113.5 – 118 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 7.0° (*c* = 1.0; CHCl<sub>3</sub>).

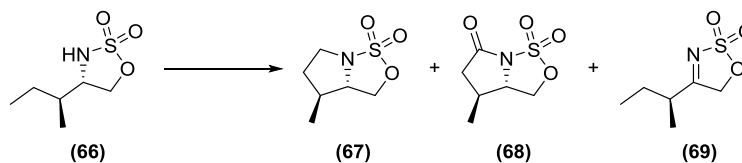
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.36 (3H, d, *J* = 7.6 Hz), 2.10 (1H, ddd, *J* = 5.7, 7.6, 13.2 Hz), 2.28 (1H, ddd, *J* = 5.4, 9.5, 14.0 Hz), 2.86 (1H, dqd, *J* = 5.5, 3 x 7.3, 9.1 Hz), 4.34 (1H, dd, *J* = 9.1, 9.1 Hz), 4.72 (1H, dd, *J* = 6.1, 8.7 Hz), 4.83 (1H, dddd, *J* = 5.2, 6.2, 7.6, 9.5 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  16.8 (CH<sub>3</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 38.9 (CH), 63.3 (CH), 74.7 (CH<sub>2</sub>), 175.1 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 214 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0148 (C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>NSO<sub>4</sub>Na, 214.0150).

Reacciones del compuesto 66



Proced. general	67 : 68 : 69 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	3.4 : 0 : 1	89
6 <sup>d</sup>	1 : 11.5 : 4.5	55

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 2 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (2.5 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol), DCE (0.03 M).

**1,1-Dióxido de (3a*S*,4*S*)-4-metiltetrahidro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazol (67)**

Aceite incoloro.

[α]<sub>D</sub> = + 22.6° (*c* = 0.11; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.14 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.67 (1H, dddd, *J* = 7.9, 7.9, 7.9, 12.3 Hz), 2.11 (1H, dsxt, *J* = 5 x 6.6, 8.0 Hz), 2.16 (1H, dtd, *J* = 4.4, 6.6, 6.6, 12.5 Hz), 3.46 (1H, ddd, *J* = 4.8, 7.0, 10.7 Hz), 3.64 (1H, ddd, *J* = 6.9, 8.2, 10.7 Hz), 3.74 (1H, ddd, *J* = 4.1, 6.5, 6.5 Hz), 4.16 (1H, dd, *J* = 4.3, 9.0 Hz), 4.57 (1H, dd, *J* = 6.6, 8.8 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.7 (CH<sub>3</sub>), 33.5 (CH), 39.3 (CH<sub>2</sub>), 50.4 (CH<sub>2</sub>), 69.1 (CH), 70.3 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 200 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 200.0363 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>3</sub>Na, 200.0357).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2966, 1464, 1370, 1187 cm<sup>-1</sup>.



**1,1-Dióxido de (3*a*S,4*S*)-4-metiltetrahidro-6*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazol-6-ona (68)**

Sólido amarillo pálido.

$[\alpha]_D = +37.6^\circ$  ( $c = 0.93$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.25 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.46 (1H, dd,  $J = 11.0, 11.0$  Hz), 2.51 (1H, dsxt,  $J = 5 \times 6.6, 11.0$  Hz), 2.74 – 2.86 (1H, m), 4.35 (1H, ddd,  $J = 6.0, 7.5, 7.5$  Hz), 4.43 (1H, dd,  $J = 7.5, 8.8$  Hz), 4.74 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.8$  Hz).

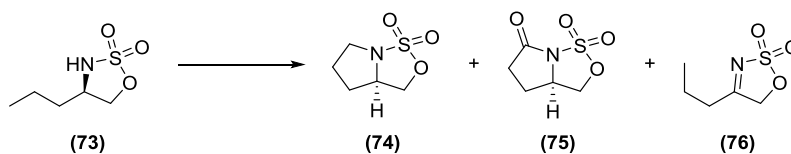
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.4 ( $\text{CH}_3$ ), 35.1 (CH), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 65.8 (CH), 72.4 ( $\text{CH}_2$ ), 170.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 214 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0157 ( $\text{C}_6\text{H}_9\text{NSO}_4\text{Na}$ , 214.0150).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  2920, 2361, 1728, 1382, 1351, 1191  $\text{cm}^{-1}$ .

**Reacciones del compuesto 73**



Proced. general	74 : 75 : 76 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
6 <sup>c</sup>	1 : 0 : 1	52
5 <sup>d</sup>	0 : 1.3 : 1	56

a) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) DIB (1.75 mmol),  $\text{I}_2$  (0.6 mmol), CSA (1 mmol), DCE (0.05 M). d) DIB (6 mmol),  $\text{I}_2$  (0.5 mmol, 4 h).

**1,1-Dióxido de (R)-tetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol (74)<sup>254</sup>**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -38.3^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.79 – 1.86 (1H, m), 1.93 – 2.02 (2H, m), 2.19 (1H, qd,  $J = 3 \times 7.4, 12.7$  Hz), 3.28 (1H, ddd,  $J = 7.1, 7.1, 11.2$  Hz), 3.70 (1H, ddd,  $J = 6.2, 6.2, 11.2$  Hz), 4.05 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.6$  Hz), 4.28 (1H, dq,  $J = 4.2, 3 \times 6.6$  Hz), 4.56 (1H, dd,  $J = 6.8, 8.7$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  25.1 (CH<sub>2</sub>), 31.3 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH), 71.7 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 186 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 186.0209 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>NSO<sub>3</sub>Na, 186.0201).

**1,1-Dióxido de (3aR)-tetrahidro-6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-6-ona (75)**

Sólido blanco.

$[\alpha]_D = -20.7^\circ$  ( $c = 1.0$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  2.10 (1H, dddd,  $J = 7.3, 9.1, 10.1, 12.9$  Hz), 2.46 (1H, dddd,  $J = 3.2, 7.3, 9.1, 12.9$  Hz), 2.72 (1H, ddd,  $J = 3.1, 9.5, 17.6$  Hz), 2.81 (1H, ddd,  $J = 9.5, 10.4, 18.0$  Hz), 4.41 (1H, dd,  $J = 8.8, 8.8$  Hz), 4.74 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.8$  Hz), 4.86 (1H, dddd,  $J = 6.0, 7.3, 7.3, 8.7$  Hz).

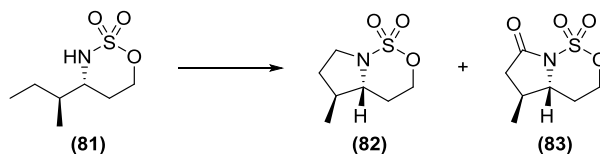
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  24.0 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 56.7 (CH), 74.2 (CH<sub>2</sub>), 171.3 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 200 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 199.9994 (C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>NSO<sub>4</sub>Na, 199.9993).

<sup>254</sup> Descripción del enantiómero: L. Zhang, S. Luo, X. Mi, S. Liu, Y. Qiao, H. Xu, J. P. Cheng, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 567–576.

Reacciones del compuesto 81



Proced. general	82 : 83 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	1 : 0	54
6 <sup>d</sup>	0 : 1	57

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 3 h, I<sub>2</sub> (0.5 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (3 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.03 M).

**1,1-Dióxido de (4aR,5S)-5-metilhexahidropirroló[1,2-c][1,2,3]oxatiazina (82)**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -3.1^\circ$  ( $c = 0.29$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.12 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.51 – 1.60 (2H, m), 1.75 (1H, dddd,  $J = 1.9, 3.0, 4.0, 14.0$  Hz), 1.84 (1H, dddd,  $J = 5.0, 12.0, 12.0, 14.3$  Hz), 2.05 (1H, spt,  $J = 6 \times 6.6$  Hz), 2.19 (1H, dddd,  $J = 6.6, 7.9, 7.9, 13.0$  Hz), 3.38 – 3.47 (3H, m), 4.51 (1H, ddd,  $J = 1.9, 5.0, 12.0$  Hz), 4.69 (1H, ddd,  $J = 3.0, 12.0, 12.0$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 18.3 (CH<sub>3</sub>), 27.2 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 66.9 (CH), 72.0 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 214 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0510 (C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>3</sub>SNa, 214.0514).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2967, 1395, 1376, 1188, 1020, 816 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de (4*R*,5*S*)-5-metiltetrahidropirrol[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazin-7(3*H*)-ona (83)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 136.7 – 137.8 °C.  $[\alpha]_D = +24.7^\circ$  ( $c = 0.17$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.23 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 1.99 (1H, dddd,  $J = 4.9, 12.0, 13.0, 14.2$  Hz), 2.10 – 2.23 (3H, m), 2.66 (1H, ddd,  $J = 7.0, 14.0, 14.0$  Hz), 3.82 (1H, ddd,  $J = 3.2, 7.9, 12.0$  Hz), 4.66 (1H, ddd,  $J = 1.5, 4.9, 12.0$  Hz), 4.78 (1H, ddd,  $J = 2.2, 12.0, 13.0$  Hz).

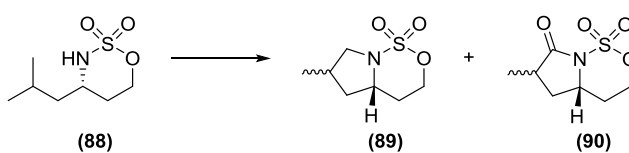
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 17.0 (CH<sub>3</sub>), 29.7 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH), 37.9 (CH), 65.4 (CH), 73.0 (CH<sub>2</sub>), 170.6 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 228 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 228.0304 (C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>SNa, 228.0306).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2971, 1740, 1380, 1243, 1186, 1018, 944 cm<sup>-1</sup>.

**Reacciones del compuesto 88**



Proced. general	89 : 90 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	1 : 0	89 (5 : 1)	62
6 <sup>d</sup>	0 : 1	90 (5 : 1)	61

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 3 h, I<sub>2</sub> (0.5 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (3 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.03 M).

**1,1-Dióxido de (4a*S*,6*R*)-6-metilhexahidropirrollo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazina [6*R*-(89)]**

Aceite incoloro. Diastereómero mayoritario.

$[\alpha]_D = -16.2^\circ$  ( $c = 0.11$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.12 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.57 (1H, dddd,  $J = 1.5, 2.5, 3.5, 11.0$  Hz), 1.80 (1H, ddd,  $J = 7.0, 8.0, 12.5$  Hz), 1.90 (1H, dddd,  $J = 3.2, 5.3, 11.0, 13.0$  Hz), 1.91 (1H, ddd,  $J = 6.2, 12.5, 12.5$  Hz), 2.52 (1H, ddsxt,  $J = 5 \times 6.7, 2 \times 8.4$  Hz), 2.99 (1H, dd,  $J = 6.1, 9.8$  Hz), 3.64 (1H, dd,  $J = 8.9, 9.8$  Hz), 4.09 (1H, dddd,  $J = 3.2, 3.2, 6.6, 12.9$  Hz), 4.47 (1H, ddd,  $J = 1.5, 5.5, 11.5$  Hz), 4.73 (1H, ddd,  $J = 2.4, 11.5, 13.1$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  20.0 ( $\text{CH}_3$ ), 26.8 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1 (CH), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 54.4 ( $\text{CH}_2$ ), 60.5 (CH), 71.8 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 214 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0513 ( $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}$ , 214.0514).

**1,1-Dióxido de (4a*S*,6*R*)-6-metiltetrahidropirrollo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazin-7(3*H*)-ona [6*R*-(90)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt). Diastereómero mayoritario.

Punto de fusión: 108.3 – 110 °C.

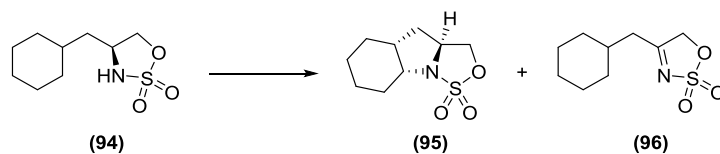
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.28 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 1.95 – 2.16 (4H, m), 2.67 (1H, ddddd,  $J = 7.3, 7.3, 7.3, 7.3, 8.9$  Hz), 4.37 (1H, dddd,  $J = 4.5, 4.5, 7.3, 11.5$  Hz), 4.63 (1H, ddd,  $J = 1.9, 4.8, 11.7$  Hz), 4.83 (1H, ddd,  $J = 3.1, 11.9, 11.9$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  15.9 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 35.6 (CH), 57.2 (CH), 73.0 ( $\text{CH}_2$ ), 173.2 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 228 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 228.0306 ( $C_7H_{11}NO_4SNa$ , 228.0306).

**1,1-Dióxido de (3a*S*,4a*R*,8a*R*)-octahidro-3*H*-[1,2,3]oxatiazolo[3,4-*a*]indol (95)**



A una disolución del compuesto **94** (55 mg, 0.25 mmol) en DCE (1 mL) se le añade DIB (241 mg, 0.75 mmol) y  $I_2$  (63 mg, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 6 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $Na_2S_2O_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $Na_2SO_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose la imina **96** (11.4 mg, 0.052 mmol, 21%) y el compuesto **95** (25.5 mg, 0.12 mmol, 47%,  $dr = 3:1$ ) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Diastereómero mayoritario.

Punto de fusión: 72.6 – 74.1 °C.  $[\alpha]_D = -27.2^\circ$  ( $c = 0.17$ ;  $CHCl_3$ ).

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  1.24 – 1.32 (1H, m), 1.39 – 1.45 (2H, m), 1.55 – 1.70 (4H, m), 1.78 (1H, ddd,  $J = 6.4, 6.4, 12.7$  Hz), 1.89 – 1.95 (1H, m), 2.06 (1H, ddd,  $J = 4.7, 6.9, 12.7$  Hz), 2.30 (1H, dddd,  $J = 4.7, 5.0, 5.3, 6.2, 10.4$  Hz), 3.85 (1H, ddd,  $J = 5.0, 5.0, 5.0$  Hz), 4.11 (1H, dd,  $J = 5.4, 8.7$  Hz), 4.41 (1H, dddd,  $J = 5.4, 6.8, 6.8, 6.8$  Hz), 4.55 (1H, dd,  $J = 6.7, 8.7$  Hz).

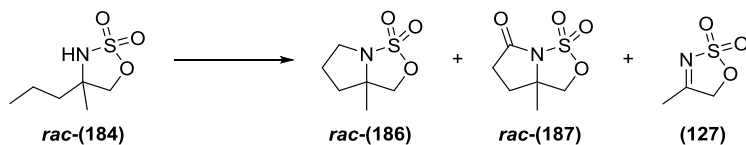
**RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_C$  20.8 ( $CH_2$ ), 23.2 ( $CH_2$ ), 26.8 ( $CH_2$ ), 28.3 ( $CH_2$ ), 36.6 ( $CH_2$ ), 38.8 (CH), 61.7 (CH), 62.5 (CH), 71.9 ( $CH_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 240 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 240.0670 ( $C_9H_{15}NO_3SNa$ , 240.0670).

**IR ( $CCl_4$ )**  $\nu_{m\acute{a}x}$  2935, 2859, 1448, 1392, 1371, 1196  $cm^{-1}$ .

Reacciones del compuesto *rac*-185



Proced. general	186 : 187 : 127 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	8.2 : 2.4 : 1	78
5 <sup>d</sup>	0 : 1 : 0	93

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 1.5 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (3 mmol), I<sub>2</sub> (0.4 mmol, 1 h), CSA (10% w/w).

**1,1-Dióxido de 3a-metiltetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(186)]**

Aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.52 (3H, s), 1.90 – 2.01 (4H, m), 3.32 (1H, ddd, *J* = 6.3, 6.3, 11.9 Hz), 3.70 (1H, ddd, *J* = 5.8, 5.8, 11.9 Hz), 4.16 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.21 (1H, d, *J* = 8.7 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 25.5 (CH<sub>2</sub>), 26.3 (CH<sub>3</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 71.3 (C), 76.9 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 200 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 200.0358 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>SNO<sub>3</sub>Na, 200.0357).

**1,1-Dióxido de 3a-metiltetrahidro-6H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-6-ona [*rac*-(187)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 112 – 113.9 °C.

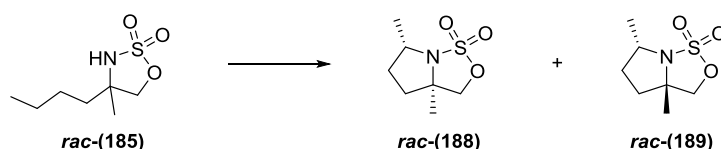
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.72 (3H, s), 2.16 (1H, ddd,  $J = 2.8, 9.0, 13.4$  Hz), 2.30 (1H, ddd,  $J = 9.6, 11.0, 13.4$  Hz), 2.71 (1H, ddd,  $J = 2.8, 9.6, 17.9$  Hz), 2.87 (1H, ddd,  $J = 9.0, 11.0, 17.9$  Hz), 4.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.50 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz, 1H).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  25.0 ( $\text{CH}_3$ ), 31.9 ( $\text{CH}_2$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 68.2 (C), 79.2 ( $\text{CH}_2$ ), 171.0 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 214 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0144 ( $\text{C}_6\text{H}_9\text{SNO}_4\text{Na}$ , 214.0150).

**1,1-Dióxido de 3a,6-dimetiltetrahidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(188) y *rac*-(189)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-185** (30 mg, 0.15 mmol) en DCE (0.6 mL) se le añade DIB (145 mg, 0.45 mmol) y  $\text{I}_2$  (38 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose los compuestos ***rac*-188** y ***rac*-189** (19 mg, 0.10 mmol, 68%,  $dr = 1:1$ ).

#### Compuesto ***rac*-188**.

Aceite incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.33 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.50 (3H, s), 1.71 (1H, dddd,  $J = 7.1, 8.4, 9.4, 12.5$  Hz), 1.94 (1H, ddd,  $J = 6.5, 9.5, 12.5$  Hz), 1.99 (1H, ddd,  $J = 4.5, 7.5, 12.5$  Hz), 2.13 (1H, dddd,  $J = 4.1, 6.3, 6.3, 12.5$  Hz), 3.95 (1H, dquin,  $J = 4 \times 6.3, 8.4$  Hz), 4.13 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).



**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 27.0 ( $\text{CH}_3$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 38.1 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 ( $\text{CH}$ ), 71.5 (C), 76.6 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 214 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0519 ( $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{SNO}_3\text{Na}$ , 214.0514).

**Compuesto *rac*-189.**

Aceite incoloro.

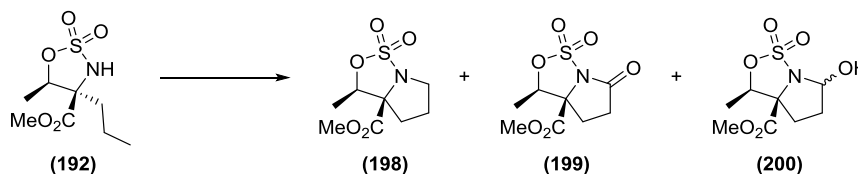
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.51 (3H, s), 1.61 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.78 (1H, ddd,  $J = 7.8, 8.8, 12.9$  Hz), 1.92 (1H, ddd,  $J = 7.8, 8.5, 12.5$  Hz), 2.03 (1H, dddd,  $J = 3 \times 8.5, 12.5$  Hz), 2.05 (1H, dddd,  $J = 5.2, 7.5, 7.5, 12.5$  Hz), 3.67 (1H, dqd,  $J = 5.2, 3 \times 6.9, 8.9$  Hz), 4.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  14.8 ( $\text{CH}_3$ ), 27.6 ( $\text{CH}_3$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 37.2 ( $\text{CH}_2$ ), 58.3 ( $\text{CH}$ ), 71.2 (C), 77.3 ( $\text{CH}_2$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 214 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0510 ( $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{SNO}_3\text{Na}$ , 214.0514).

Reacciones del compuesto 192



Proced. general	198 : 199 : 200 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	1 : 0 : 0	91
6 <sup>d</sup>	0 : 2.3 : 1	87

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 2 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (5 mmol), I<sub>2</sub> (0.6 mmol), NaHCO<sub>3</sub> (100% w/w), DCE (0.03 M).

**1,1-Dióxido de (3R,3aR)-3-metildihidro-3H-pirrolo[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-3a(4H)-carboxilato de metilo (198)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:DCM).

Punto de fusión: 110.7 – 112.5 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = – 39.5° (*c* = 1.58; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 1.46 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.96 – 2.10 (3H, m), 2.40 – 2.45 (1H, m), 3.22 (1H, ddd, *J* = 6.0, 8.8, 11.7 Hz), 3.78 – 3.83 (1H, m), 3.86 (3H, s), 4.55 (1H, ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 14.9 (CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 80.3 (C), 82.1 (CH), 170.1 (C).

**EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV) *m/z* (%)** 235 (M<sup>+</sup>, 1), 176 [(M–CO<sub>2</sub>Me)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 235.0519 (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NSO<sub>5</sub>, 235.0514).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ <sub>máx</sub>** 1738, 1453, 1349, 1275, 1184 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de (3R,3aR)-3-metil-6-oxodihidro-3H-pirrolol[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-3a(4H)-carboxilato de metilo (199)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:DCM).

Punto de fusión: 169 – 170 °C.  $[\alpha]_D = -4.5^\circ$  ( $c = 0.82$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.51 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.24 – 2.28 (1H, m), 2.72 – 2.78 (1H, m), 2.80 – 2.88 (2H, m), 3.95 (3H, s), 4.98 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  14.5 (CH<sub>3</sub>), 28.5 (CH<sub>2</sub>), 33.7 (CH<sub>2</sub>), 53.9 (CH<sub>3</sub>), 76.0 (C), 86.8 (CH), 168.4 (C), 170.5 (C).

**EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV) *m/z* (%)** 190 [(M–CO<sub>2</sub>Me)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 190.0179 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NSO<sub>4</sub>, 190.0174).

**1,1-Dióxido de (3R,3aR)-6-hidroxi-3-metildihidro-3H-pirrolol[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-3a(4H)-carboxilato de metilo (200)**

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de diastereómeros 6R/6S 8.2:1. Se describe el diastereómero mayoritario.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.47 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.05 (1H, ddd,  $J = 3.8, 6.9, 13.2$  Hz), 2.11 – 2.15 (2H, m), 2.70 (1H, ddd,  $J = 8.5, 9.8, 13.2$  Hz), 2.97 (1H, sa), 3.88 (3H, s), 4.55 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6$  Hz), 5.69 (1H, dd,  $J = 2.8, 3.8$  Hz).

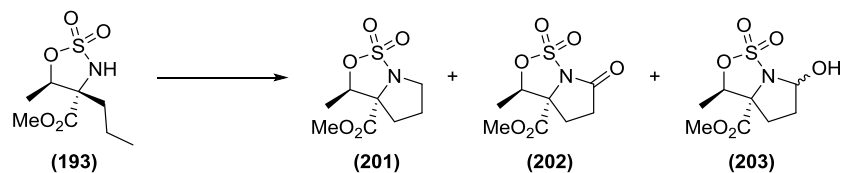
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  14.9 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (CH<sub>3</sub>), 79.6 (C), 82.7 (CH), 86.9 (CH), 170.0 (C).

**EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV) *m/z* (%)** 251 (M<sup>+</sup>, 4), 234 [(M–OH)<sup>+</sup>, 11], 192 [(M–CO<sub>2</sub>Me)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 251.0476 (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NSO<sub>6</sub>, 251.0464).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  3396, 2985, 1794, 1470, 1381, 1264, 1096 cm<sup>-1</sup>.

### Reacciones del compuesto 193



Proced. General	201 : 202 : 203 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
4 <sup>c</sup>	1 : 0 : 0	89
5 <sup>d</sup>	0 : 1 : 1.2	80

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado. c) 2 h, I<sub>2</sub> (0.6 mmol), CSA (1 mmol). d) DIB (7 mmol), I<sub>2</sub> (0.8 mmol, 2 h), 48 h.

### 1,1-Dióxido de (3*R*,3*aS*)-3-metildihidro-3*H*-pirrolo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazol-3*a*(4*H*)-carboxilato de metilo (201)

Sólido blanco.

$[\alpha]_{\text{D}} = +4.8^{\circ}$  ( $c = 1.12$ ; CHCl<sub>3</sub>).

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  1.59 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.97 – 2.05 (2H, m), 2.08 (1H, ddd,  $J = 7.0, 9.0, 9.0$  Hz), 2.16 (1H, ddd,  $J = 6.1, 6.1, 9.0$  Hz), 3.54 (1H, ddd,  $J = 4.4, 7.6, 11.0$  Hz), 3.77 – 3.84 (1H, m), 3.82 (3H, s), 5.05 (1H, ddd,  $J = 6.4, 6.4, 6.4$  Hz).

RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  15.0 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>), 53.3 (CH<sub>3</sub>), 77.7 (CH), 85.5 (C), 171.2 (C).

EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) 258 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida) 258.0418 (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NSO<sub>5</sub>Na, 258.0412).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  2958, 1738, 1378, 1281, 1194 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de (3R,3aS)-3-metil-6-oxodihidro-3H-pirrolol[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-3a(4H)-carboxilato de metilo (202)**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = +13.8^{\circ}$  ( $c = 0.13$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  1.68 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.32 (1H, ddd,  $J = 1.6, 8.5, 13.2$  Hz), 2.44 (1H, ddd,  $J = 8.8, 11.7, 13.2$  Hz), 2.69 (1H, ddd,  $J = 1.9, 8.8, 17.7$  Hz), 2.89 (1H, ddd,  $J = 8.8, 11.7, 17.3$  Hz), 3.92 (3H, s), 5.30 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{C}}$  15.1 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 32.4 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>3</sub>), 73.0 (C), 80.8 (CH), 170.2 (C), 170.7 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 313 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 313.0482 (C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na, 313.0470).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  2963, 1764, 1755, 1377, 1280, 1247, 1199 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de (3R,3aS)-6-hidroxi-3-metildihidro-3H-pirrolol[1,2-c][1,2,3]oxatiazol-3a(4H)-carboxilato de metilo (203)**

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de diastereómeros 6R/6S 5.1:1. Se describe el diastereoisómero mayoritario.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  1.48 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.91 (1H, dddd,  $J = 5.6, 6.6, 10.4, 12.8$  Hz), 2.05 (1H, ddd,  $J = 7.3, 10.4, 12.9$  Hz), 2.17 (1H, dddd,  $J = 0.6, 3.8, 6.6, 13.2$  Hz), 2.24 (1H, dddd,  $J = 3.8, 6.0, 7.3, 12.9$  Hz), 3.02 (1H, d,  $J = 7.3$  Hz), 3.77 (3H, s), 4.90 (1H, ddd,  $J = 6.4, 6.4, 6.4$  Hz), 5.62 (1H, ddd,  $J = 6.0, 6.0, 6.0$  Hz).

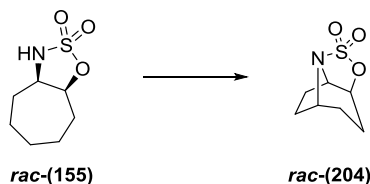
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{C}}$  14.6 (CH<sub>3</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 33.5 (CH<sub>2</sub>), 53.7 (CH<sub>3</sub>), 76.3 (C), 77.4 (CH), 89.6 (CH), 171.1 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 274 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 274.0360 (C<sub>8</sub>H<sub>13</sub>NSO<sub>6</sub>Na, 274.0361).

**IR (CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub>** 3513, 2966, 1740, 1442, 1379, 1278, 1195 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de (3*S*,3*aR*,6*S*,7*R*)-tetrahidro-3*H*-3,6-etanopirrololo[1,2-*c*][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(204)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-155** (40 mg, 0.21 mmol) en DCE (0.84 mL) se le añade DIB (203 mg, 0.63 mmol) y I<sub>2</sub> (53 mg, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-204** (21 mg, 0.11 mmol, 53%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.44 (1H, ddquin, *J* = 4 x 0.9, 7.0, 14.5 Hz), 1.85 – 2.04 (4H, m), 2.25 – 2.39 (2H, m), 2.81 (1H, ddddd, *J* = 1.8, 4.0, 6.5, 11.3, 15.1 Hz), 3.96 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 3.8, 5.0 Hz), 4.39 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 4.0, 6.9 Hz), 4.87 (1H, ddd, *J* = 1.2, 1.2, 4.0 Hz).

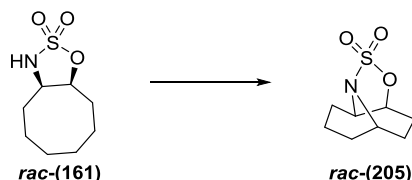
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 23.0 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH), 64.4 (CH), 87.1 (CH).

**EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV) *m/z* (%)** 190 [(M+H)<sup>+</sup>, <1], 125 (6), 108 (6), 97 (9), 69 (100), 68 (93).

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 190.0529 (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>NO<sub>3</sub>S, 190.0538).

IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  2966, 2881, 1358, 1356, 1193, 1182, 941, 870 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de tetrahidro-3H-3,6-propanopirrolol[1,2-c][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(205)]**



A una disolución del compuesto *rac*-**161** (48 mg, 0.23 mmol) en DCE (0.92 mL) se le añade DIB (222 mg, 0.69 mmol) y I<sub>2</sub> (58 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto *rac*-**205** (31.3 mg, 0.15 mmol, 67%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  1.52 (1H, dd,  $J = 7.7, 15.1$  Hz), 1.69 – 1.75 (1H, m), 1.81 – 2.05 (4H, m), 2.05 – 2.15 (1H, m), 2.27 – 2.35 (1H, m), 2.62 (1H, dddd,  $J = 1.5, 7.8, 7.8, 11.3, 15.1$  Hz), 3.76 (1H, ddd,  $J = 3.3, 3.3, 7.2$  Hz), 4.12 (1H, dddd,  $J = 0.9, 2.2, 3.9, 4.8$  Hz), 4.92 (1H, ddd,  $J = 1.4, 3.9, 3.9$  Hz).

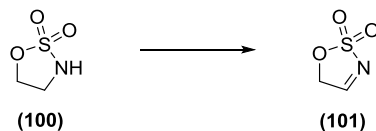
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{C}}$  15.9 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 21.8 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH), 55.4 (CH), 87.7 (CH).

**EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV)  $m/z$  (%)** 204 [(M+H)<sup>+</sup>, 11], 174 (8), 108 (4), 110 (31), 96 (100), 83 (84), 82 (56).

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 204.0690 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S, 204.0694).

**IR (neto)  $\nu_{\text{máx}}$**  2948, 2862, 1479, 1451, 1369, 1350, 1191, 1032, 998 cm<sup>-1</sup>.

## OXIDACIONES Y ADICIONES A IMINAS

2,2-Dióxido de 5H-1,2,3-oxatiazol (101)<sup>255</sup>

A una disolución del compuesto **100** (68 mg, 0.55 mmol) en DCE (5.5 mL) se le añade DIB (708 mg, 2.20 mmol) y I<sub>2</sub> (279 mg, 1.10 mmol). La reacción se agita durante dos horas bajo irradiación con dos lámparas de tungsteno de 80 W. La mezcla se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, para obtener la aldimina **101** como un sólido blanco, que se emplea directamente en la siguiente reacción.

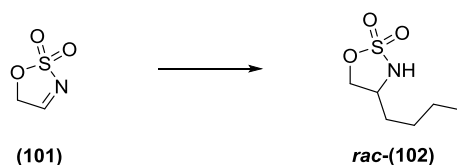
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)** δ<sub>H</sub> 5.54 (2H, s), 9.00 (1H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)** δ<sub>C</sub> 78.9 (CH<sub>2</sub>), 174.4 (CH).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 120 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 119.9752 (C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NSO<sub>3</sub>, 119.9755).

**Análisis:** Calculado para C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>NSO<sub>3</sub>: C, 19.83; H, 2.50; N, 11.57; S, 26.47. Encontrado: C, 20.11; H, 2.86; N, 11.34; S, 26.29.

2,2-Dióxido de 4-butil-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(102)]

<sup>255</sup> S. Toumieux, P. Compain, O. R. Martin, M. Selkti, *Org. Lett.* **2006**, 8, 4493–4496.

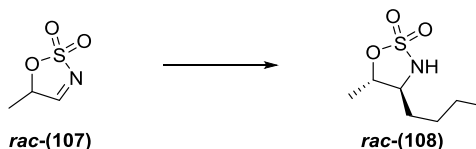




EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%) 134 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 133.9912 (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>NSO<sub>3</sub>, 133.9912).

**2,2-Dióxido de 4-butil-5-metil-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(108)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-107** (0.50 mmol, crudo) en DCM seco (5.0 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de *n*-butilmagnesio 2.0 M en THF (1.0 mL, 2.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-108** (25 mg, 0.13 mmol, 26% en dos pasos) como un aceite amarillo.

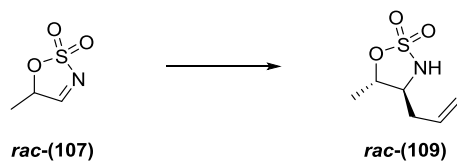
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.92 (3H, dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 1.27 – 1.46 (4H, m), 1.51 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.56 – 1.67 (2H, m), 3.51 (1H, dddd, *J* = 4.6, 8.6, 8.6, 8.6 Hz), 4.52 (1H, dddd, *J* = 6.2, 6.2, 6.2, 8.2 Hz), 4.80 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.7 (CH<sub>3</sub>), 18.1 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 28.4 (CH<sub>2</sub>), 31.4 (CH<sub>2</sub>), 63.4 (CH), 86.0 (CH).

EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV) *m/z* (%) 194 [(M+H)<sup>+</sup>, 15], 136 (100).

EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida) 194.0856 (C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>NSO<sub>3</sub>, 194.0851).

**2,2-Dióxido de 4-alil-5-metil-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(109)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-107** (0.20 mmol, crudo) en DCM seco (2.0 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.15 mL, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose mayoritariamente el compuesto ***rac*-109** (9.0 mg, 0.05 mmol, 25% en dos pasos, *dr* = 5.6:1) como un aceite incoloro.

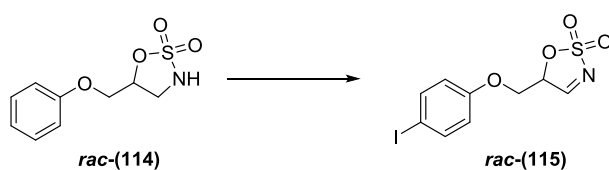
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.54 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.41 (1H, dddd, *J* = 1.1, 1.1, 7.0, 7.8, 14.0 Hz), 2.48 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 5.5, 6.8, 14.0 Hz), 3.64 (1H, dddd, *J* = 5.2, 7.8, 7.8, 7.9 Hz), 4.54 (1H, sa), 4.59 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 7.9 Hz), 5.25 (1H, dddd, *J* = 3 x 1.5, 17.0 Hz), 5.26 (1H, dddd, *J* = 3 x 1.1, 10.0 Hz), 5.76 (1H, dddd, *J* = 6.8, 6.8, 10.0, 17.0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 18.2 (CH<sub>3</sub>), 35.6 (CH<sub>2</sub>), 62.1 (CH), 84.8 (CH), 120.4 (CH<sub>2</sub>), 131.4 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 241 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>, 100], 200 [(M+Na)<sup>+</sup>, 89].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 241.0612 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>Na, 241.0623).

**2,2-Dióxido de 5-[(4-yodofenoxi)metil]-5H-1,2,3-oxatiazol [*rac*-(115)]**

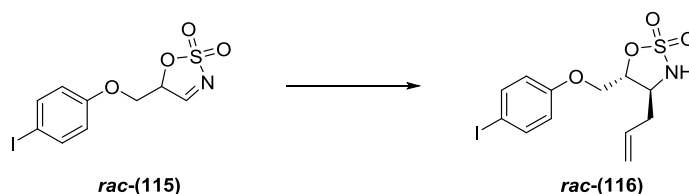


A una disolución del compuesto **rac-114** (40 mg, 0.17 mmol) en DCE (5.6 mL) se le añade DIB (109 mg, 0.34 mmol), I<sub>2</sub> (25 mg, 0.10 mmol) y NaHCO<sub>3</sub> (40 mg, 100% w/w). Se agita a temperatura ambiente durante 2.5 horas, y se añade nuevamente DIB (109 mg, 0.34 mmol) y I<sub>2</sub> (25 mg, 0.10 mmol). Tras 2.5 horas más de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose la aldimina **rac-115** como un sólido.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 4.35 (1H, dd, *J* = 4.2, 10.8 Hz), 4.46 (1H, dd, *J* = 3.8, 10.9 Hz), 5.60 (1H, dd, *J* = 4.1, 4.1 Hz), 6.67 – 6.69 (2H, m), 7.59 – 7.61 (2H, m), 8.55 (1H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 65.6 (CH<sub>2</sub>), 85.1 (C), 86.0 (CH), 117.2 (2 x CH), 138.6 (C), 138.6 (2 x CH), 169.4 (CH).

**2,2-Dióxido de (4*S*,5*R*)-4-alil-5-[(4-yodofenoxi)metil]-1,2,3-oxatiazolidina [**rac-116**]**



A una disolución del compuesto **rac-115** (60 mg, 0.17 mmol) en DCM seco (1.7 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.13 mL, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-116** (35.6 mg, 0.090 mmol, 53% en dos pasos) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  2.60 (2H, dd,  $J = 6.8, 6.8$  Hz), 3.98 (1H, dddd,  $J = 6.9, 6.9, 6.9, 6.9$  Hz), 4.20 (1H, dd,  $J = 4.4, 11.0$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 4.5, 11.0$  Hz), 4.75 (1H, ddd,  $J = 4.5, 4.5, 6.0$  Hz), 4.71 (1H, sa), 5.26 – 5.30 (2H, m), 5.79 (1H, dddd,  $J = 7.1, 7.1, 10.0, 17.2$  Hz), 6.70 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 11.3$  Hz).

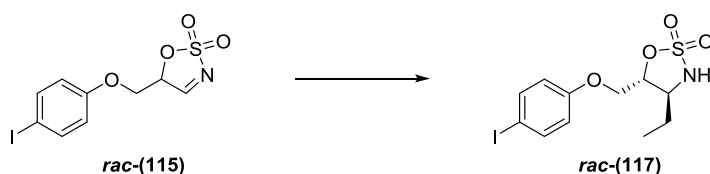
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  36.9 ( $\text{CH}_2$ ), 57.2 (CH), 67.3 ( $\text{CH}_2$ ), 83.9 (CH), 84.4 (C), 117.1 ( $\text{CH}_2$ ), 120.6 (CH), 131.3 (2 x CH), 138.5 (2 x CH), 138.6 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 394 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 393.9602 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NSO}_4\text{I}$ , 393.9610).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3337, 1487, 1407, 1363, 1280, 1242, 1193  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de (4*S*,5*R*)-4-etil-[(4-yodofenoxi)metil]-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(117)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-115** (60 mg, 0.17 mmol) en DCM seco (1.7 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de etilmagnesio 2.0 M en THF (0.13 mL, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-117** (16.3 mg, 0.042 mmol, 25% en dos pasos) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.09 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.84 (2H, dddd,  $J = 6.5, 7.4, 7.4, 7.4$  Hz), 3.82 (1H, dddd,  $J = 6.3, 6.3, 7.5, 8.5$  Hz), 4.19 (1H, dd,  $J =$

4.4, 10.7 Hz), 4.23 (1H, dd,  $J = 4.7, 10.7$  Hz), 4.62 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 4.69 (1H, ddd,  $J = 4.5, 4.5, 6.2$  Hz), 6.70 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz).

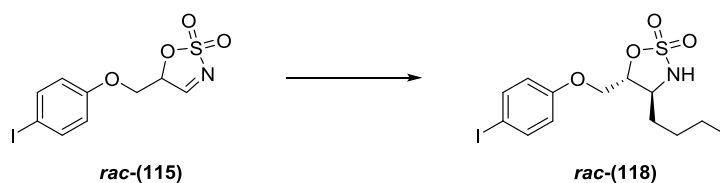
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  10.5 ( $\text{CH}_3$ ), 26.4 ( $\text{CH}_2$ ), 59.8 (CH), 67.5 ( $\text{CH}_2$ ), 84.4 (C), 84.7 (CH), 117.1 (2 x CH), 138.5 (2 x CH), 157.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 406 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 405.9588 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{NSO}_4\text{INa}$ , 405.9586).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3339, 1587, 1487, 1407, 1369, 1280, 1242, 1193  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de (4*S*,5*R*)-4-butil-[(4-yodofenoxi)metil]-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(118)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-115** (60 mg, 0.17 mmol) en DCM seco (1.7 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de *n*-butilmagnesio 2.0 M en THF (0.13 mL, 0.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-118** (28.6 mg, 0.070 mmol, 41% en dos pasos) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.94 (3H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 1.37 – 1.43 (4H, m), 1.77 – 1.81 (2H, m), 3.87 (1H, ddd,  $J = 6.5, 6.5, 16.0$  Hz), 4.18 (1H, dd,  $J = 4.4, 10.8$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 4.8, 10.8$  Hz), 4.63 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 4.68 (1H, ddd,  $J = 4.5, 4.6, 6.4$  Hz), 6.70 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (2H, d,  $J = 9.1$  Hz).

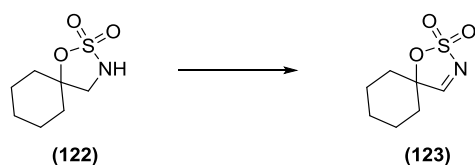
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.8 ( $\text{CH}_2$ ), 58.4 ( $\text{CH}$ ), 67.4 ( $\text{CH}_2$ ), 84.4 (C), 85.1 ( $\text{CH}$ ), 117.1 (2 x  $\text{CH}$ ), 138.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 138.6 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 410 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 409.9922 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NSO}_4\text{I}$ , 409.9923).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3303, 2961, 1587, 1486, 1407, 1358, 1281, 1242, 1190  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2,2-Dióxido de 1-oxo-2-tio-3-azaespiro[4.5]dec-3-eno (123)



A una disolución del compuesto **122** (64 mg, 0.33 mmol) en DCE (6.6 mL) se le añade DIB (425 mg, 1.32 mmol) y  $\text{I}_2$  (84 mg, 0.33 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **123** (57 mg, 0.30 mmol, 91%) como un sólido.

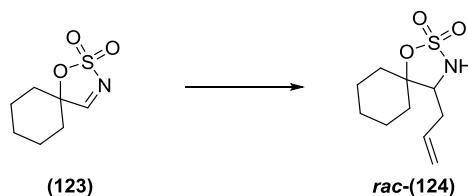
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.33 – 1.46 (1H, m), 1.72 – 1.84 (7H, m), 1.90 – 1.93 (2H, m), 8.23 (1H, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.3 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 96.6 (C), 174.5 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 212 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 212.0361 ( $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{NSO}_3\text{Na}$ , 212.0357).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  2947, 1620, 1450, 1381, 1205  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de 4-alil-1-oxo-2-tio-3-azaespiro[4.5]decano [*rac*-(124)]**

A una disolución del compuesto **123** (57 mg, 0.30 mmol) en DCM seco (3 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución 2.0 M de cloruro de alilmagnesio en THF (0.30 mL, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto *rac*-**124** (27 mg, 0.12 mmol, 40%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 83 – 84 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.16 – 1.27 (1H, m), 1.40 (1H, ddd, *J* = 4.9, 12.0, 13.5 Hz), 1.53 – 1.59 (1H, m), 1.61 – 1.78 (5H, m), 2.00 – 2.10 (1H, m), 2.13 – 2.18 (1H, m), 2.35 (2H, dd, *J* = 7.1, 7.1 Hz), 3.66 (1H, ddd, *J* = 7.3, 7.3, 7.3 Hz), 4.79 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 5.18 – 5.25 (2H, m), 5.76 (1H, dddd, *J* = 6.9, 6.9, 10.1, 17.0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.3 (CH<sub>2</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 24.9 (CH<sub>2</sub>), 30.0 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 35.1 (CH<sub>2</sub>), 64.6 (CH), 96.2 (C), 119.3 (CH<sub>2</sub>), 132.8 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 254 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

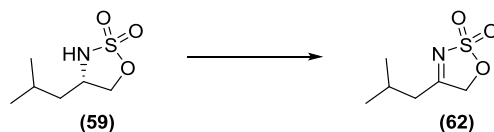
**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 254.0822 (C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>3</sub>Na, 254.0827).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3568, 2944, 1349, 1185 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>3</sub>: C, 51.93; H, 7.41; N, 6.06; S, 13.86. Encontrado: C, 51.89; H, 7.28; N, 5.75; S, 13.70.



**2,2-Dióxido de 4-isobutil-5H-1,2,3-oxatiazol (62)**



A una disolución del compuesto **59** (46 mg, 0.26 mmol) en DCE (2.6 mL) en oscuridad se le añade DIB (335 mg, 1.04 mmol) y I<sub>2</sub> (66 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 48 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **62** (46 mg, 0.26 mmol, 100%) como un aceite amarillo.

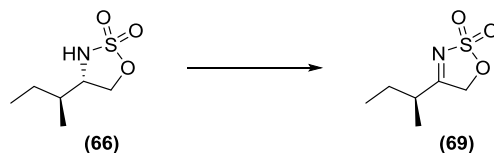
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.06 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.20 (1H, sept, *J* = 6 x 6.8 Hz), 2.51 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 5.04 (2H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 22.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 76.6 (CH<sub>2</sub>), 183.8 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 200 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 200.0352 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>3</sub>Na, 200.0357).

**2,2-Dióxido de (S)-4-(sec-butil)-5H-1,2,3-oxatiazol (69)**



A una disolución del compuesto **66** (23 mg, 0.13 mmol) en DCE (1.3 mL) en oscuridad se le añade DIB (167 mg, 0.52 mmol) y I<sub>2</sub> (33 mg, 0.13 mmol). Se agita la mezcla de reacción en oscuridad durante 48 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna

de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **69** (23 mg, 0.13 mmol, 100%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 36.5 – 38 °C.  $[\alpha]_D = +17.0$  ( $c = 0.74$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.00 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.62 (1H, dqin,  $J = 4 \times 7.2, 14.2$  Hz), 1.81 (1H, dqd,  $J = 6.2, 3 \times 7.3, 14.2$  Hz), 2.70 (1H, sxt,  $J = 5 \times 6.9$  Hz), 5.11 (2H, s).

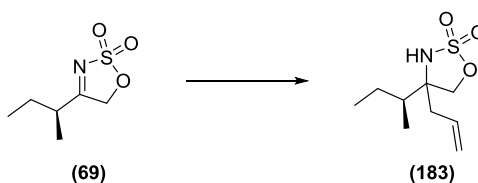
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  11.1 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>), 38.2 (CH), 75.4 (CH<sub>2</sub>), 188.4 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 200 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 200.0352 (C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>NSO<sub>3</sub>Na, 200.0357).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  2921, 2852, 1620, 1464, 1370, 1201 cm<sup>-1</sup>.

### 2,2-Dióxido de 4-alil-4[(*S*)-*sec*-butil]-1,2,3-oxatiazolidina (**183**)



A una disolución del compuesto **69** (26 mg, 0.15 mmol) en éter seco (1.5 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución 2.0 M de cloruro de alilmagnesio en THF (0.15 mL, 0.30 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose una mezcla de diastereómeros del compuesto **183** (28 mg, 0.13 mmol, 87%, *dr* = 1:1) como un aceite incoloro. Se describe la mezcla.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.97 (3H, dd,  $J = 7.6, 7.6$  Hz), 0.98 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 0.98 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.01 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.04 – 1.14 (2H,

m), 1.57 (1H, dddd,  $J = 2.2, 7.2, 7.2, 14.5$  Hz), 1.67 (1H, dddd,  $J = 2.5, 7.3, 14.2, 14.2$  Hz), 1.71 – 1.78 (2H, m), 2.45 (2H, dddd,  $J = 0.9, 0.9, 7.6, 14.2$  Hz), 2.50 (2H, dddd,  $J = 0.9, 0.9, 7.0, 14.2$  Hz), 4.31 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 4.37 (2H, sa), 4.38 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 5.278 (1H, dddd,  $J = 1.4, 1.4, 2.9, 17.0$  Hz), 5.28 (1H, dddd,  $J = 1.4, 1.4, 2.9, 17.0$  Hz), 5.33 (1H, dddd,  $J = 0.9, 1.7, 2.6, 10.1$  Hz), 5.34 (1H, dddd,  $J = 0.9, 1.7, 2.6, 10.1$  Hz), 5.83 (1H, dddd,  $J = 7.2, 7.2, 10.1, 17.5$  Hz), 5.84 (1H, dddd,  $J = 7.2, 8.2, 10.1, 17.5$  Hz).

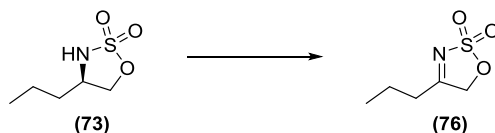
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  12.3 ( $\text{CH}_3$ ), 12.4 ( $\text{CH}_3$ ), 13.1 ( $\text{CH}_3$ ), 13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 41.5 ( $\text{CH}$ ), 41.6 ( $\text{CH}$ ), 67.5 (C), 67.6 (C), 74.7 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 121.81 ( $\text{CH}_2$ ), 121.85 ( $\text{CH}_2$ ), 130.8 ( $\text{CH}$ ), 130.9 ( $\text{CH}$ ).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 218 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 218.0859 ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NSO}_3$ , 218.0851).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3291, 2971, 1393, 1337, 1193  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2,2-Dióxido de 4-propil-5H-1,2,3-oxatiazol (76)



A una disolución del compuesto **73** (80 mg, 0.48 mmol) en DCE (4.8 mL) en oscuridad se le añade DIB (618 mg, 1.92 mmol) y  $\text{I}_2$  (122 mg, 0.48 mmol). Se agita la mezcla de reacción en oscuridad durante 48 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **76** (78 mg, 0.48 mmol, 100%) como un sólido blanco.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.05 (3H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.80 (2H, sxt, *J* = 5 x 7.4 Hz), 2.61 (2H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 5.07 (2H, s).

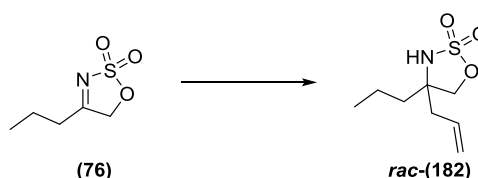
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.5 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 76.5 (CH<sub>2</sub>), 184.8 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 162 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 162.0221 (C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>NSO<sub>3</sub>, 162.0225).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2921, 1626, 1360, 1200, 1000 cm<sup>-1</sup>.

### 2,2-Dióxido de 4-alil-4-propil-1,2,3-oxatiazolidina [*rac*-(182)]



A una disolución del compuesto **76** (36 mg, 0.22 mmol) en éter seco (2.2 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución 2.0 M de cloruro de alilmagnesio en THF (0.22 mL, 0.44 mmol). Luego se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con éter. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-182** (25 mg, 0.12 mmol, 54%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.98 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.33 – 1.48 (2H, m), 1.64 (1H, ddd, *J* = 5.7, 11.0, 14.2 Hz), 1.73 (1H, ddd, *J* = 5.7, 11.3, 14.2 Hz), 2.44 (1H, dddd, *J* = 0.9, 0.9, 7.6, 14.2 Hz), 2.53 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 6.9, 14.2 Hz), 4.27 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 4.42 (1H, sa), 5.26 (1H, dddd, *J* = 1.4, 1.4, 1.4, 17.0 Hz), 5.29 (1H, dddd, *J* = 0.9, 0.9, 1.9, 10.1 Hz), 5.77 (1H, dddd, *J* = 7.3, 8.0, 10.2, 17.0 Hz).

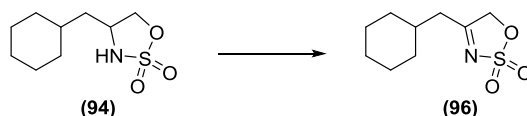
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  14.1 ( $\text{CH}_3$ ), 16.7 ( $\text{CH}_2$ ), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 40.8 ( $\text{CH}_2$ ), 64.7 (C), 76.8 ( $\text{CH}_2$ ), 121.4 ( $\text{CH}_2$ ), 130.7 (CH).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 204 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 204.0696 ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{NSO}_3$ , 204.0694).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3273, 2925, 2361, 1337, 1193  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de 4-(ciclohexilmetil)-5H-1,2,3-oxatiazol (96)**



A una disolución del compuesto **94** (30 mg, 0.14 mmol) en DCE (0.7 mL) se le añade DIB (135 mg, 0.42 mmol) y  $\text{I}_2$  (36 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agita en oscuridad a temperatura ambiente durante 48 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **96** (21.7 mg, 0.10 mmol, 71%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 91.8 – 93.2 °C.

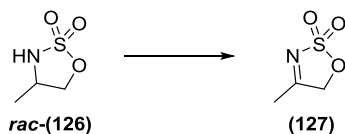
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.06 (2H, dddd,  $J = 3.0, 3 \times 12.6$  Hz), 1.19 (1H, ddddd,  $J = 3.0, 3.0, 3 \times 12.6$  Hz), 1.30 (2H, ddddd,  $J = 3.0, 3.0, 3 \times 12.6$  Hz), 1.68 – 1.82 (5H, m), 1.87 (1H, ddt,  $J = 3.6, 3.6, 7.0, 7.0, 10.7, 14.6$  Hz), 2.50 (2H, d,  $J = 7.3$  Hz), 5.03 (2H, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  25.81 ( $\text{CH}_2$ ), 25.84 ( $\text{CH}_2$ ), 33.1 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 35.5 (CH), 39.1 ( $\text{CH}_2$ ), 71.8 ( $\text{CH}_2$ ), 76.6 ( $\text{CH}_2$ ), 183.6 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 216 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 216.0691 ( $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{NO}_3\text{S}$ , 216.0694).

**2,2-Dióxido de 4-metil-5H-1,2,3-oxatiazol (127)**<sup>256</sup>



A una disolución del compuesto **rac-126** (32 mg, 0.23 mmol) en DCE (2.3 mL) se le añade DIB (296 mg, 0.92 mmol) y I<sub>2</sub> (58 mg, 0.23 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **127** (31 mg, 0.23 mmol, 100%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 64.9 – 66.7 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.43 (3H, s), 5.08 (2H, s).

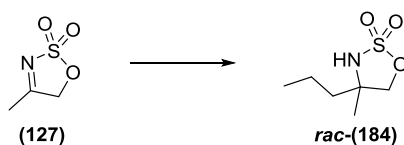
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 17.7 (CH<sub>3</sub>), 77.3 (CH<sub>2</sub>), 182.1 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 134 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 133.9907 (C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>SNO<sub>3</sub>, 133.9912).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 1759, 1371, 1232, 1096, 908 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de 4-metil-4-propil-1,2,3-oxatiazolidina [rac-(184)]**



A una disolución del compuesto **127** (31 mg, 0.23 mmol) en DCM seco (2.3 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro

<sup>256</sup> Y. Q. Wang, C. B Yu, D. W. Wang, X. B. Wang, Y. G. Zhou, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071–2074.

de propilmagnesio 2.0 M en THF (0.17 mL, 0.34 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-184** (24 mg, 0.13 mmol, 58%) como un aceite incoloro.

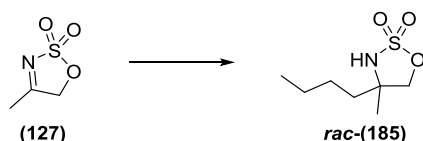
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.96 (3H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 1.32 – 1.41 (2H, m), 1.43 (3H, s), 1.61 (1H, ddd, *J* = 5.8, 11.2, 13.7 Hz), 1.73 (1H, ddd, *J* = 5.7, 11.3, 13.7 Hz), 4.24 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.31 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 4.73 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 14.0 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>2</sub>), 23.7 (CH<sub>3</sub>), 41.1 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (C), 79.6 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 178 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 178.0539 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>SNO<sub>3</sub>, 178.0538).

#### 2,2-Dióxido de 4-butil-4-metil-1,2,3-oxatiazolidina [**rac-(185)**]



A una disolución del compuesto **127** (25 mg, 0.18 mmol) en DCM seco (1.8 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de *n*-butilmagnesio 2.0 M en THF (0.13 mL, 0.27 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-185** (21.5 mg, 0.11 mmol, 62%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.93 (3H, dd, *J* = 7.9, 7.9 Hz), 1.29 – 1.41 (4H, m), 1.45 (3H, s), 1.60 – 1.67 (1H, m), 1.73 – 1.81 (1H, m), 4.25 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.31 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 4.49 (1H, sa).

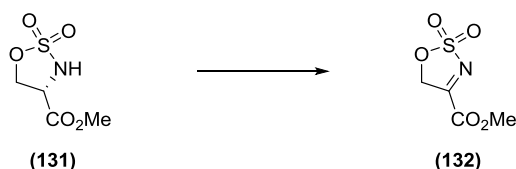
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.8 (CH<sub>3</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (CH<sub>2</sub>), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 63.0 (C), 79.5 (CH<sub>2</sub>).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 192 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 192.0689 (C<sub>7</sub>H<sub>14</sub>SNO<sub>3</sub>, 192.0694).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3271, 2938, 2961, 1465, 1336 cm<sup>-1</sup>.

### 2,2-Dióxido de 5*H*-1,2,3-oxatiazol-4-carboxilato de metilo (**132**)



A una disolución del compuesto **131** (51 mg, 0.28 mmol) en DCE (5.6 mL) se le añade DIB (180 mg, 0.56 mmol) y I<sub>2</sub> (35 mg, 0.14 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas, luego se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, para obtener el compuesto **132** (48 mg, 0.27 mmol, 96%) como un sólido amarillo.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)** δ<sub>H</sub> 4.00 (3H, s), 5.70 (2H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, acetona-*d*<sub>6</sub>)** δ<sub>C</sub> 54.5 (CH<sub>3</sub>), 77.7 (CH<sub>2</sub>), 159.6 (C), 171.8 (C).

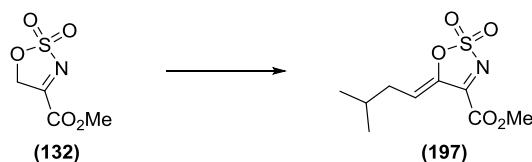
**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 178 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 177.9802 (C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>NSO<sub>5</sub>, 177.9810).



IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  1768, 1740, 1651, 1400, 1307, 1203, 1130 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de (Z)-5-(3-metilbutilideno)-5H-1,2,3-oxatiazol-4-carboxilato de metilo (197)**



A una disolución del compuesto **132** (24 mg, 0.13 mmol) y *L*-Prolina (3.0 mg, 0.026 mmol) en CH<sub>3</sub>CN, en presencia de tamiz molecular 4 Å previamente activado y a 0 °C, se le añade lentamente isovaleraldehído (30  $\mu$ L, 0.28 mmol) durante 3 horas mientras se agita la mezcla de reacción. Una vez finalizada la adición, se vierte la mezcla sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **197** (18 mg, 0.073 mmol, 56%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  1.00 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.90 (1H, spt,  $J = 6 \times 6.7$  Hz), 2.34 (2H, dd,  $J = 6.8, 8.0$  Hz), 4.05 (3H, s), 6.71 (1H, dd,  $J = 8.0, 8.0$  Hz).

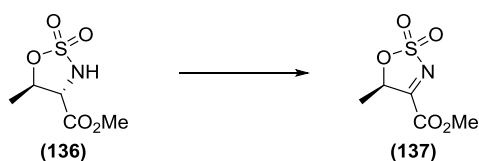
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{C}}$  22.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 28.3 (CH), 36.5 (CH<sub>2</sub>), 54.3 (CH<sub>3</sub>), 126.9 (CH), 144.5 (C), 157.8 (C), 158.6 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>)  $m/z$  (%)** 246 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 246.0438 (C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>NSO<sub>5</sub>, 246.0436).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  1746, 1561, 1400, 1034 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de (R)-5-metil-5H-1,2,3-oxatiazol-4-carboxilato de metilo (137)**



A una disolución del compuesto **136** (73 mg, 0.37 mmol) en DCE (7.4 mL) se le añade DIB (238 mg, 0.74 mmol) y I<sub>2</sub> (46 mg, 0.18 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **137** (65 mg, 0.34 mmol, 91%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:Et<sub>2</sub>O.

Punto de fusión: 73.5 – 74.5 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 7.0 (*c* = 1.63; CHCl<sub>3</sub>).

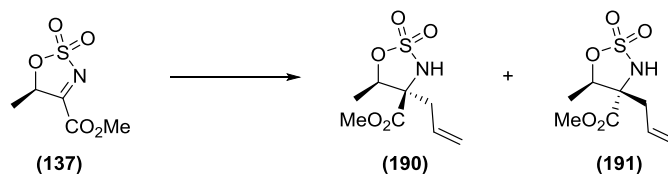
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.74 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.02 (3H, s), 5.64 (1H, ddd, *J* = 7.0, 7.0, 7.0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 17.6 (CH<sub>3</sub>), 54.3 (CH<sub>3</sub>), 85.5 (CH), 158.5 (C), 171.4 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 192 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 191.9970 (C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>NSO<sub>5</sub>, 191.9967).

#### Adición de cloruro de alilzinc a la imina **137**



A una disolución de ZnI<sub>2</sub> (200 mg) en éter seco (3 mL), bajo atmósfera de argón, se le añade una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.3 mL, 0.6 mmol) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Luego se añade, bajo atmósfera de argón y a 0 °C, a una disolución del compuesto **137** (40 mg, 0.21 mmol) en éter

seco (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose una mezcla de los dos diastereómeros **190** y **191** (42 mg, 0.18 mmol, 85%,  $dr = 1.8:1$ ), que se separan por HPLC (tolueno:AcOEt 97:3).

**2,2-Dióxido de (4R,5R)-4-alil-5-metil-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (190)**

Aceite incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}} = +113.6$  ( $c = 2.98$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.45 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.71 (1H, ddd,  $J = 0.9, 7.9, 13.9$  Hz), 2.79 (1H, dddd,  $J = 1.3, 1.3, 6.3, 13.9$  Hz), 3.86 (3H, s), 4.73 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6$  Hz), 5.20 (1H, dddd,  $J = 3 \times 1.3, 10.4$  Hz), 5.21 (1H, dddd,  $J = 3 \times 1.3, 17.0$  Hz), 5.60 (1H, sa), 5.73 (1H, dddd,  $J = 6.5, 7.8, 10.4, 16.9$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.1 ( $\text{CH}_3$ ), 40.6 ( $\text{CH}_2$ ), 53.6 ( $\text{CH}_3$ ), 71.9 (C), 84.2 (CH), 120.9 ( $\text{CH}_2$ ), 130.3 (CH), 169.1 (C).

**EM ( $\text{IE}^+$ , 70 eV)  $m/z$  (%)** 194 [ $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5)^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 194.0116 ( $\text{C}_5\text{H}_8\text{NSO}_5$ , 194.0123).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3267, 2962, 1759, 1730, 1446, 1267, 1198  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de (4S,5R)-4-alil-5-metil-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (191)**

Aceite incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}} = -77.5$  ( $c = 2.57$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.62 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.63 (1H, dd,  $J = 7.9, 13.6$  Hz), 2.74 (1H, dd,  $J = 6.3, 13.6$  Hz), 3.85 (3H, s), 4.91 (1H, ddd,  $J = 6.3, 6.3, 6.3$  Hz), 5.20 – 5.24 (2H, m), 5.46 (1H, sa), 5.72 (1H, dddd,  $J = 6.6, 7.8, 10.4, 16.9$  Hz).

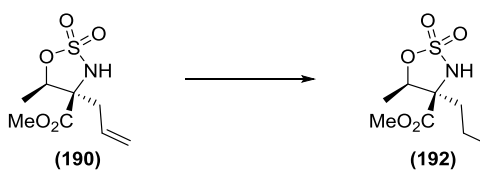
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  14.4 ( $\text{CH}_3$ ), 35.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.8 ( $\text{CH}_3$ ), 70.8 (C), 83.5 (CH), 121.1 ( $\text{CH}_2$ ), 130.1 (CH), 169.4 (C).

**EM ( $\text{IE}^+$ , 70 eV)  $m/z$  (%)** 194 [ $(\text{M}-\text{C}_3\text{H}_5)^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 194.0131 ( $\text{C}_5\text{H}_8\text{NSO}_5$ , 194.0123).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3270, 2962, 1748, 1732, 1267, 1194  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de (4*R*,5*R*)-5-metil-4-propil-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (192)**



A una disolución del compuesto **190** (138 mg, 0.59 mmol) en AcOEt (4 mL) se le añade Pd/C al 10% (14 mg, 10% w/w). Se somete la mezcla de reacción a tres ciclos de vacío e  $\text{H}_2$ , y finalmente se agita bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 4 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **192** (132 mg, 0.56 mmol, 95%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = +77.4^\circ$  ( $c = 5.49$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.91 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.06 – 1.16 (1H, m), 1.40 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.45 – 1.55 (1H, m), 1.94 (1H, dd,  $J = 9.1, 9.1$  Hz), 1.95 (1H, dd,  $J = 4.1, 10.4$  Hz), 3.84 (3H, s), 4.67 (1H, ddd,  $J = 6.5, 6.5, 6.5$  Hz), 5.67 (1H, sa).

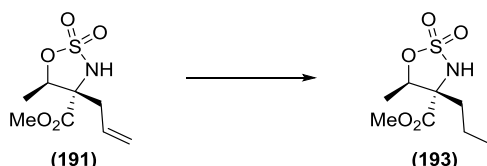
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.5 ( $\text{CH}_3$ ), 15.9 ( $\text{CH}_3$ ), 17.4 ( $\text{CH}_2$ ), 38.5 ( $\text{CH}_2$ ), 53.5 ( $\text{CH}_3$ ), 72.2 (C), 85.1 (CH), 169.7 (C).

**EM ( $\text{IE}^+$ , 70 eV)  $m/z$  (%)** 237 ( $\text{M}^+$ , 5), 178 [ $(\text{M}-\text{CO}_2\text{Me})^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 237.0678 ( $C_8H_{15}NSO_5$ , 237.0671).

**IR ( $CHCl_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3271, 2966, 1746, 1733, 1444, 1360, 1267, 1196  $cm^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de (4*S*,5*R*)-5-metil-4-propil-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (193)**



A una disolución del compuesto **191** (75 mg, 0.32 mmol) en AcOEt (3 mL) se le añade Pd/C al 10% (7.5 mg, 10% w/w). Se somete la mezcla de reacción a tres ciclos de vacío e  $H_2$ , y finalmente se agita bajo atmósfera de  $H_2$  (1 atm) durante 4 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **193** (71 mg, 0.30 mmol, 94%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -47.6^\circ$  ( $c = 5.51$ ;  $CHCl_3$ ).

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_H$**  0.97 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.03 – 1.13 (1H, m), 1.51 – 1.61 (1H, m), 1.58 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.86 (1H, dddd,  $J = 0.6, 5.0, 11.0, 13.6$  Hz), 1.93 (1H, ddd,  $J = 4.9, 11.5, 13.6$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.85 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6$  Hz), 5.47 (1H, sa).

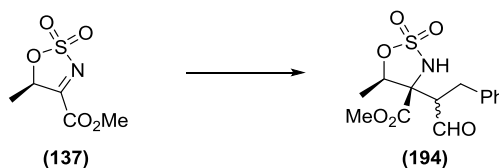
**RMN  $^{13}C$  (100.6 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta_C$**  13.7 ( $CH_3$ ), 14.3 ( $CH_3$ ), 17.1 ( $CH_2$ ), 33.1 ( $CH_2$ ), 53.8 ( $CH_3$ ), 71.1 (C), 84.2 (CH), 170.0 (C).

**EM ( $IE^+$ , 70 eV)  $m/z$  (%)** 194 [ $(M-C_3H_7)^+$ , 12], 178 [ $(M-CO_2Me)^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 178.0541 ( $C_6H_{12}NSO_3$ , 178.0538).

**IR ( $CHCl_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3264, 2966, 1740, 1733, 1394, 1351, 1265, 1201  $cm^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de (4*R*,5*R*)-4-(1-bencil-2-oxoetil)-5-metil-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (194)**



A una disolución del compuesto **137** (30 mg, 0.15 mmol), *L*-Prolina (3.5 mg, 0.03 mmol) y ácido benzoico (1.8 mg, 0.015 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (75 μL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade hidrocinaldehído (98 μL, 0.75 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón, obteniéndose los dos diastereómeros **194** (20 mg, 0.06 mmol, 40%, *dr* = 4:1).

Diastereómero mayoritario:

Aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.37 (3H, d, *J* = 6.4 Hz), 3.06 (1H, dd, *J* = 9.4, 14.6 Hz), 3.29 (1H, dd, *J* = 5.1, 14.6 Hz), 3.45 (1H, ddd, *J* = 0.6, 5.1, 9.4 Hz), 3.87 (3H, s), 5.09 (1H, ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz), 5.74 (1H, sa), 7.21 – 7.38 (5H, m), 9.56 (1H, d, *J* = 0.7 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 15.7 (CH<sub>3</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 53.9 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH), 72.1 (C), 80.3 (CH), 127.3 (CH), 128.9 (2 x CH), 129.2 (2 x CH), 137.1 (C), 169.1 (C), 200.7 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 350 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 350.0683 (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>6</sub>Na, 350.0674).

Diastereómero minoritario:

Aceite incoloro.

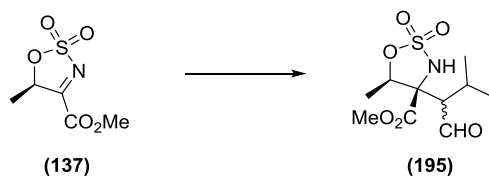
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.49 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 2.89 (1H, dd, *J* = 4.7, 14.2 Hz), 3.23 (1H, dd, *J* = 9.8, 14.2 Hz), 3.33 (1H, ddd, *J* = 3.2, 5.0, 9.8 Hz), 3.84 (3H, s), 4.97 (1H, ddd, *J* = 6.6, 6.6, 6.6 Hz), 5.87 (1H, sa), 7.17 – 7.33 (5H, m), 9.65 (1H, d, *J* = 2.8 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 16.3 (CH<sub>3</sub>), 32.3 (CH<sub>2</sub>), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 58.1 (CH), 70.5 (C), 81.1 (CH), 127.4 (CH), 128.9 (2 x CH), 129.0 (2 x CH), 136.3 (C), 168.5 (C), 200.8 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 350 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 350.0672 (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NSO<sub>6</sub>Na, 350.0674).

**2,2-Dióxido de (4*R*,5*R*)-5-metil-4-(3-metil-1-oxobutan-2-il)-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (195)**



A una disolución del compuesto **137** (64 mg, 0.33 mmol), *L*-Prolina (7.6 mg, 0.066 mmol) y ácido benzoico (4.0 mg, 0.033 mmol) en CH<sub>3</sub>CN seco (0.17 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade isovaleraldehído (0.18 mL, 1.65 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose los dos diastereómeros **195** (38 mg, 0.14 mmol, 41%, *dr* = 3.3:1). Se describe el diastereómero mayoritario.

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 118 – 120 °C. [α]<sub>D</sub> = + 5.0° (*c* = 0.14; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.10 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 1.41 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.40 (1H, dspt,  $J = 2.8, 6 \times 7.1$  Hz), 2.98 (1H, dd,  $J = 1.3, 2.8$  Hz), 3.84 (3H, s), 5.01 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6$  Hz), 5.74 (1H, sa), 9.77 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

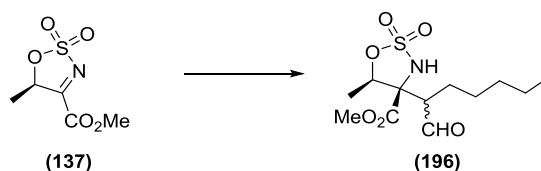
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  15.7 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_3$ ), 25.9 (CH), 53.8 ( $\text{CH}_3$ ), 59.3 (CH), 71.5 (C), 80.5 (CH), 169.9 (C), 201.4 (CH).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 302 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 302.0679 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NSO}_6\text{Na}$ , 302.0674).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3300, 1746, 1720, 1389, 1245, 1202  $\text{cm}^{-1}$ .

**2,2-Dióxido de (4*R*,5*R*)-5-metil-4-(1-oxoheptan-2-il)-1,2,3-oxatiazolidina-4-carboxilato de metilo (196)**



A una disolución del compuesto **137** (38 mg, 0.20 mmol), *L*-Prolina (4.6 mg, 0.04 mmol) y ácido benzoico (2.4 mg, 0.02 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  seco (0.1 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0  $^{\circ}\text{C}$ , se le añade *n*-heptanal (0.14 mL, 1.0 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El crudo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón, obteniéndose los dos diastereómeros **196** (37 mg, 0.12 mmol, 62%,  $dr = 2.6:1$ ).

Diastereómero mayoritario:

Aceite incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}} = +3.4^{\circ}$  ( $c = 0.36$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).



**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.91 (3H, dd,  $J = 7.1, 7.1$  Hz), 1.33 – 1.38 (4H, m), 1.42 (3H, d,  $J = 6.5$  Hz), 1.44 – 1.58 (2H, m), 1.73 (1H, dddd,  $J = 5.2, 9.9, 9.9, 14.0$  Hz), 1.85 (1H, dddd,  $J = 3.4, 6.5, 9.9, 14.0$  Hz), 2.92 (1H, ddd,  $J = 1.3, 3.4, 9.9$  Hz), 3.87 (3H, s), 5.06 (1H, ddd,  $J = 6.5, 6.5, 6.5$  Hz), 5.67 (1H, sa), 9.65 (1H, d,  $J = 1.3$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 16.0 ( $\text{CH}_3$ ), 22.3 ( $\text{CH}_2$ ), 25.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.8 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.0 (CH), 72.3 (C), 80.7 (CH), 169.2 (C), 201.4 (CH).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 306 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 306.1016 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NSO}_6$ , 306.1011).

Diastereómero minoritario:

Aceite incoloro.  $[\alpha]_{\text{D}} = +1.4^\circ$  ( $c = 0.35$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

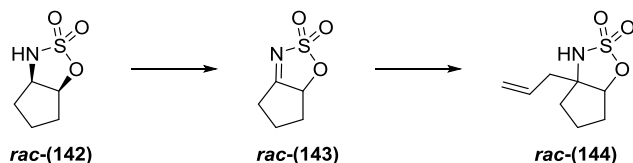
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.89 (3H, dd,  $J = 6.9, 6.9$  Hz), 1.26 – 1.35 (7H, m), 1.49 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.92 – 1.99 (1H, m), 2.84 (1H, ddd,  $J = 2.7, 3.5, 10.9$  Hz), 3.91 (3H, s), 4.87 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6$  Hz), 5.77 (1H, sa), 9.70 (1H, d,  $J = 3.5$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.2 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 ( $\text{CH}_3$ ), 56.6 (CH), 72.3 (C), 81.2 (CH), 168.8 (C), 201.5 (CH).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 306 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 306.1017 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{NSO}_6$ , 306.1011).

**2,2-Dióxido de 3a-alihexahidrociclopenta[*d*][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(144)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-142** (42 mg, 0.26 mmol) en DCE (2.6 mL) se le añade DIB (335 mg, 1.04 mmol) y I<sub>2</sub> (66 mg, 0.26 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. La imina obtenida es inestable y se usa sin más purificación en el siguiente paso.

A una disolución del residuo obtenido en DCM seco (2.6 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.20 mL, 0.39 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-144** (34.5 mg, 0.17 mmol, 67% en dos pasos) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.74 – 1.83 (2H, m), 1.84 – 1.93 (2H, m), 2.01 – 2.08 (1H, m), 2.16 (1H, dddd, *J* = 1.9, 1.9, 4.4, 4.4, 14.7 Hz), 2.42 (1H, dddd, *J* = 1.2, 1.2, 7.4, 13.9 Hz), 2.70 (1H, dddd, *J* = 1.1, 1.1, 7.1, 13.9 Hz), 4.48 (1H, sa), 4.79 (1H, dd, *J* = 1.3, 6.0 Hz), 5.26 (1H, ddd, *J* = 1.3, 3.2, 16.7 Hz), 5.27 (1H, dddd, *J* = 0.9, 0.9, 0.9, 10.4 Hz), 5.82 (1H, dddd, *J* = 7.3, 7.3, 10.4, 16.7 Hz).

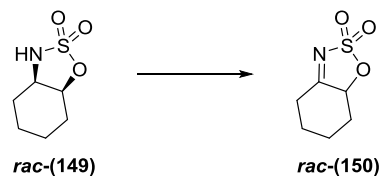
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 23.1 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 38.4 (CH<sub>2</sub>), 43.2 (CH<sub>2</sub>), 71.3 (C), 90.8 (CH), 120.8 (CH<sub>2</sub>), 131.5 (CH).

**EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV) *m/z* (%)** 204 [(M+H)<sup>+</sup>, 3], 162 (100).

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 204.0699 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NSO<sub>3</sub>, 204.0694).

IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  3531, 3335, 3270, 2971, 1406, 1356, 1200 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de 5,6,7,7a-tetrahidro-4H-benzo[d][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(150)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-149** (35 mg, 0.20 mmol) en DCE (2.0 mL) se le añade DIB (258 mg, 0.80 mmol) y I<sub>2</sub> (51 mg, 0.20 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto ***rac*-150** (33.2 mg, 0.19 mmol, 95%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 85.1 – 86.3 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  1.57 – 1.75 (3H, m), 1.98 – 2.06 (1H, m), 2.22 – 2.30 (1H, m), 2.50 (1H, ddd, *J* = 6.6, 13.0, 14.3 Hz), 2.60 – 2.67 (1H, m), 3.01 (1H, dddd, *J* = 1.9, 1.9, 4.0, 14.3 Hz), 5.11 (1H, dd, *J* = 6.4, 11.4 Hz).

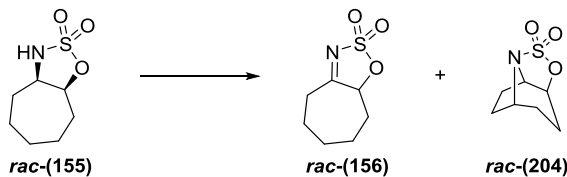
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{C}}$  22.0 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 31.0 (CH<sub>2</sub>), 34.2 (CH<sub>2</sub>), 86.1 (CH), 185.8 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 174 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 174.0223 (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>3</sub>S, 174.0225).

IR (CCl<sub>4</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  2952, 2870, 1646, 1633, 1360, 1195 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de 4,5,6,7,8,8a-hexahidrociclohepta[*d*][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(156)]**



A una disolución del compuesto *rac*-155 (28 mg, 0.15 mmol) en DCE (1.5 mL) se le añade DIB (193 mg, 0.60 mmol) y I<sub>2</sub> (38 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agita en oscuridad a temperatura ambiente durante 48 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose *rac*-204 (4.2 mg, 0.022 mmol, 15%) y el compuesto *rac*-156 (17.9 mg, 0.094 mmol, 63%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.44 – 1.97 (7H, m), 2.26 – 2.34 (1H, m), 2.82 – 2.94 (2H, m), 5.32 (1H, dd, *J* = 4.2, 9.1 Hz).

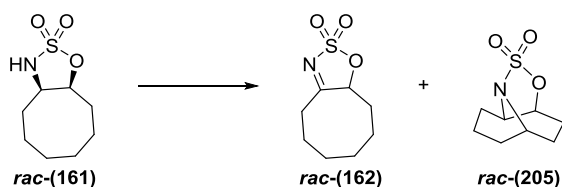
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 24.6 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 29.0 (CH<sub>2</sub>), 31.7 (CH<sub>2</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 90.0 (CH), 188.4 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 212 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 212.0354 (C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>SNa, 212.0357).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2935, 2863, 1618, 1372, 1360, 1194 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de 5,6,7,8,9,9a-hexahidro-4*H*-cicloocta[*d*][1,2,3]oxatiazol [*rac*-(162)]**



A una disolución del compuesto **rac-161** (30 mg, 0.15 mmol) en DCE (1.5 mL) se le añade DIB (193 mg, 0.60 mmol) y I<sub>2</sub> (38 mg, 0.15 mmol). La mezcla de reacción se agita en oscuridad a temperatura ambiente durante 48 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose **rac-205** (0.6 mg, 0.003 mmol, 2%) y el compuesto **rac-162** (17.4 mg, 0.085 mmol, 57%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.16 – 1.26 (1H, m), 1.42 – 1.60 (2H, m), 1.71 – 1.85 (3H, m), 1.93 (1H, dddd, *J* = 3.2, 4.7, 11.0, 14.5 Hz), 2.09 – 2.16 (1H, m), 2.26 – 2.38 (2H, m), 2.50 (1H, ddd, *J* = 4.2, 11.3, 13.0 Hz), 2.93 (1H, ddd, *J* = 4.5, 6.0, 13.0 Hz), 5.29 (1H, dd, *J* = 3.0, 5.5 Hz).

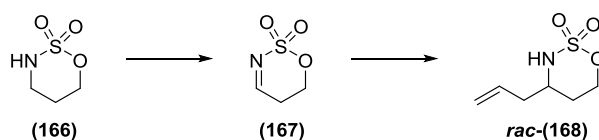
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.4 (CH<sub>2</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 29.8 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 89.0 (CH), 190.4 (C).

**EM (IE<sup>+</sup>, 70 eV) *m/z* (%)** 204 [(M+H)<sup>+</sup>, 13], 138 (6), 122 (37), 111 (24), 96 (26), 95, (33), 83 (100), 82 (68).

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 204.0690 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>NO<sub>3</sub>S, 204.0694).

**IR (neto) ν<sub>máx</sub>** 2924, 2855, 1620, 1612, 1364, 1191 cm<sup>-1</sup>.

### 2,2-Dióxido de 4-alil-1,2,3-oxatiazinano [**rac-(168)**]



A una disolución del compuesto **166** (35 mg, 0.25 mmol) en CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (2.5 mL) se le añade DIB (483 mg, 1.50 mmol) y I<sub>2</sub> (127 mg, 0.50 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas bajo irradiación con seis lámparas LED blanca, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se

extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío.

A una disolución del crudo obtenido en DCM seco (2.5 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.63 mL, 1.25 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-168** (19.5 mg, 0.11 mmol, 44% en dos pasos) como un aceite incoloro.

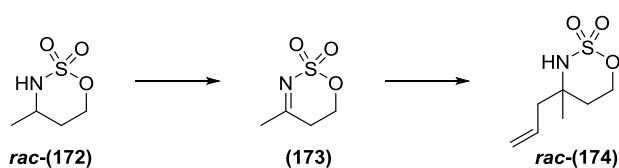
**RMN<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.74 – 1.79 (2H, m), 2.31 (1H, dddd, *J* = 1.2, 1.2, 6.3, 7.4, 14.0 Hz), 2.37 (1H, dddd, *J* = 1.4, 1.4, 6.3, 6.3, 14.0 Hz), 3.83 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 6.3, 9.5, 10.3 Hz), 3.99 (1H, d, *J* = 9.5 Hz), 4.56 (1H, ddd, *J* = 2.8, 4.1, 12.0 Hz), 4.73 (1H, ddd, *J* = 6.0, 8.8, 12.0 Hz), 5.20 (1H, dddd, *J* = 1.6, 1.6, 1.6, 17.0 Hz), 5.23 (1H, dddd, *J* = 1.6, 1.6, 1.6, 10.1 Hz), 5.76 (1H, dddd, *J* = 6.6, 7.4, 10.3, 17.0 Hz).

**RMN<sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 29.2 (CH<sub>2</sub>), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (CH), 71.8 (CH<sub>2</sub>), 120.2 (CH<sub>2</sub>), 131.5 (CH).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 176 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 176.0379 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>S, 176.0381).

### 2,2-Dióxido de 4-alil-4-metil-1,2,3-oxatiazinano [**rac**-(174)]



A una disolución del compuesto **rac**-172 (31 mg, 0.20 mmol) en CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (2.0 mL) se le añade DIB (386 mg, 1.20 mmol) y I<sub>2</sub> (102 mg, 0.40 mmol). La mezcla de

reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas bajo irradiación con seis lámparas LED blanca, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío.

A una disolución del crudo obtenido en DCM seco (2.0 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.50 mL, 1.00 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-174** (19 mg, 0.10 mmol, 52% en dos pasos) como un aceite incoloro.

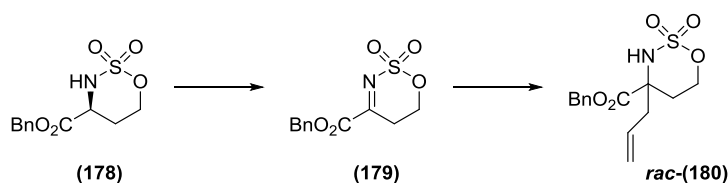
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.43 (3H, s), 1.67 (1H, ddd,  $J = 3.3, 6.1, 14.6$  Hz), 1.89 (1H, ddd,  $J = 4.1, 8.8, 14.6$  Hz), 2.29 (1H, dd,  $J = 8.5, 13.9$  Hz), 2.54 (1H, dddd,  $J = 1.3, 1.3, 6.6, 13.9$  Hz), 4.14 (1H, sa), 4.64 (1H, ddd,  $J = 4.1, 6.1, 12.1$  Hz), 4.74 (1H, ddd,  $J = 3.2, 8.8, 12.1$  Hz), 5.21 (dddd,  $J = 1.5, 1.5, 1.5, 17.0$  Hz), 5.27 (1H, ddd,  $J = 1.4, 1.4, 10.1$  Hz), 5.83 (1H, dddd,  $J = 6.6, 8.5, 10.1, 17.0$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  25.3 ( $\text{CH}_3$ ), 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 45.1 ( $\text{CH}_2$ ), 58.2 (C), 68.8 ( $\text{CH}_2$ ), 121.1 ( $\text{CH}_2$ ), 131.3 (CH).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 214 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 214.0516 ( $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{SNa}$ , 214.0514).

### 2,2-Dióxido de 4-alil-1,2,3-oxatiazinano-4-carboxilato de bencilo [**rac-(180)**]



A una disolución del compuesto **178** (48 mg, 0.18 mmol) en DCE (1.8 mL) se le añade DIB (348 mg, 1.08 mmol) y I<sub>2</sub> (91 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo irradiación con seis lámparas LED blanca, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El crudo obtenido se emplea directamente en el siguiente paso.

A una disolución de ZnI<sub>2</sub> (200 mg) en éter seco (3 mL), bajo atmósfera de argón, se le añade una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.3 mL, 0.6 mmol) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Luego se añade, bajo atmósfera de argón y a 0 °C, a una disolución del compuesto **179** (48 mg, 0.18 mmol) en éter seco (1 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto **rac-180** (29.1 mg, 0.094 mmol, 52% en dos pasos) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.97 (1H, ddd, *J* = 4.3, 8.3, 14.6 Hz), 2.28 (1H, *J* = 3.5, 6.0, 14.6 Hz), 2.47 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 8.0, 13.7 Hz), 2.85 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 6.7, 13.7 Hz), 4.67 (1H, ddd, *J* = 4.1, 6.0, 12.0 Hz), 4.72 (1H, ddd, *J* = 3.5, 8.5, 12.0 Hz), 5.06 (1H, sa), 5.12 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 1.3, 16.9 Hz), 5.17 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 1.3, 10.2 Hz), 5.18 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.27 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 5.65 (1H, dddd, *J* = 6.7, 8.0, 10.2, 16.9 Hz), 7.36 – 7.40 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 29.9 (CH<sub>2</sub>), 41.5 (CH<sub>2</sub>), 64.3 (C), 68.4 (CH<sub>2</sub>), 69.7 (CH<sub>2</sub>), 121.3 (CH<sub>2</sub>), 128.70 (2 x CH), 128.71 (2 x CH), 128.8 (CH), 129.7 (CH), 134.7 (C), 170.9 (C).

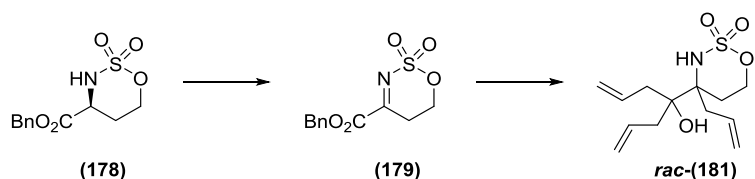
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 334 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (fórmula molecular, masa requerida)** 334.0722 (C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>5</sub>SNa, 334.0725).

**IR (CCl<sub>4</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3330, 3035, 1742, 1418, 1382, 1218, 1194 cm<sup>-1</sup>.



**2,2-Dióxido de 4-alil-4-(4-hidroxihepta-1,6-dien-4-il)-1,2,3-oxatiazinano [*rac*-**(181)**]**



A una disolución del compuesto **178** (48 mg, 0.18 mmol) en DCE (1.8 mL) se le añade DIB (348 mg, 1.08 mmol) y I<sub>2</sub> (91 mg, 0.36 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 1.5 horas bajo irradiación con seis lámparas LED blanca, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío.

A una disolución del residuo obtenido en Et<sub>2</sub>O seco (1.8 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.45 mL, 0.90 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el compuesto *rac*-**181** (24.8 mg, 0.086 mmol, 48% en dos pasos) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.63 (1H, ddd, *J* = 2.7, 2.7, 14.4 Hz), 2.34 – 2.48 (5H, m), 2.57 (1H, dddd, *J* = 1.0, 1.0, 7.9, 14.2 Hz), 2.83 – 2.85 (2H, m), 4.58 (1H, ddd, *J* = 3.2, 5.4, 12.3 Hz), 4.77 (1H, ddd, *J* = 2.7, 12.2, 12.3 Hz), 5.10 (1H, sa), 5.13 – 5.22 (5H, m), 5.27 (1H, dddd, *J* = 1.0, 1.0, 1.0, 10.1 Hz), 5.83 – 6.01 (3H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 27.0 (CH<sub>2</sub>), 36.2 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 40.5 (CH<sub>2</sub>), 67.0 (C), 68.6 (CH<sub>2</sub>), 76.8 (C), 118.6 (CH<sub>2</sub>), 119.5 (CH<sub>2</sub>), 121.2 (CH<sub>2</sub>), 133.0 (CH), 133.4 (CH), 134.1 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>)** *m/z* (%) 310 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

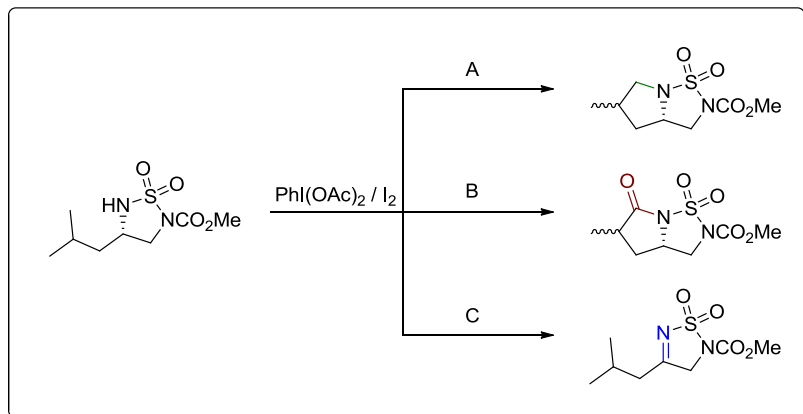
**EMAR  $m/z$  (fórmula molecular, masa requerida)** 310.1089 ( $C_{13}H_{21}NO_4SNa$ , 310.1089).

**IR ( $CCl_4$ )** 3545, 3295, 3081, 2982, 1421, 1374, 1362, 1196  $cm^{-1}$ .



# PARTE EXPERIMENTAL

## CAPÍTULO 3





**Procedimiento general 1: formación de ésteres de metilo.**

A una disolución de ácido carboxílico (1 mmol) en MeOH (4.5 mL), se le añade gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (1.1 mmol). Se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos y a reflujo (80 °C) durante 4 horas. Luego se deja enfriar y se concentra a vacío. El crudo obtenido se emplea directamente en la reacción siguiente.

**Procedimiento general 2: *N*-benzoilación de aminoésteres y reducción a *N*-bencilaminoalcoholes.<sup>257</sup>**

A una disolución de aminoéster (10 mmol) en  $\text{CHCl}_3$  (100 mL) se le añade una disolución acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  2 N (25 mmol) y cloruro de benzoílo (10 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calienta a reflujo (61 °C) durante 3 horas, se vierte sobre agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose cuantitativamente el *N*-benzoilaminoéster.

A una disolución del crudo anterior (10 mmol) en THF seco (40 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade lentamente  $\text{LiAlH}_4$  (15 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo (66 °C) durante 3 horas, se deja enfriar y se añade una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  hasta la formación de un sólido blanco. Luego se filtra con celita, se extrae de agua con AcOEt, se seca la fase orgánica sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, obteniéndose el *N*-bencilaminoalcohol.

**Procedimiento general 3: síntesis de sulfamidas cíclicas ortogonalmente protegidas.<sup>258</sup>**

A una disolución de *N*-bencilaminoalcohol (1 mmol) en THF seco (10 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a temperatura ambiente, se le añade el reactivo de Burgess (2.5 mmol) y se calienta a reflujo (67 °C) durante 8 horas. Luego se deja enfriar, se vierte la mezcla de reacción sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a

---

<sup>257</sup> K. Nadia, B. Malika, K. Nawel, B. M. Yazid, R. Zine, N. E. Aouf, *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, *41*, 57–60.

<sup>258</sup> K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, D. A. Longbottom, A. Z. Nalbandian, X. Huang, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5581–5606.

vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 4: desprotección de grupos bencilo.**

A una disolución de sulfamida (1 mmol) en AcOEt (3 mL) y EtOH (10 mL) se le añade Pd/C al 10% (20% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 24 horas. Luego se filtra con celita, se lava con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 5: desprotección de metilcarbamatos.<sup>2</sup>**

A una disolución de sulfamida (1 mmol) en MeOH (11 mL) y agua (5.5 mL) se le añade una disolución acuosa de NaOH al 10% (2.6 mL). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl, acidificada con HCl, y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 6: oxidación a cetiminas.**

A una disolución de sulfamida (0.1 mmol) en DCE (1 mL) se le añade DIB (0.4 mmol) y I<sub>2</sub> (0.1 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 24 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 7: síntesis de pirrolidinas por transferencia simple de átomo de hidrógeno.**

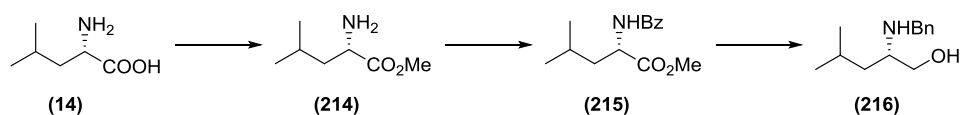
A una disolución de sulfamida (0.1 mmol) en DCE (1 mL) se le añade I<sub>2</sub> (0.06 mmol) y CSA (0.1 mmol). Luego se añade DIB en porciones (0.025 mmol cada 15 minutos, 0.2 mmol) durante 4 horas, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80 W y se refrigera la reacción con un ventilador. Una vez finalizada

la adición, se agita 30 minutos más bajo irradiación, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 8: síntesis de pirrolidinonas por transferencia múltiple de átomos de hidrogeno.**

A una disolución de sulfamida (0.1 mmol) en DCE (3.3 mL) se le añade  $\text{I}_2$  (0.06 mmol). Luego se añade DIB en porciones (0.025 mmol cada 15 minutos, 0.2 mmol) durante 4 horas, mientras se irradia con dos lámparas de tungsteno de 80 W y se refrigera la reacción con un ventilador. Una vez finalizada la adición, se agita 30 minutos más bajo irradiación, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**(S)-2-(Bencilamino)-4-metilpentan-1-ol (216)<sup>259</sup>**



Partiendo de *L*-Leucina **14** (1.88 g, 14.3 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1 y el procedimiento general 2 consecutivamente, se obtiene el compuesto **216** (1.54 g, 7.46 mmol, 52%) como un sólido blanco.

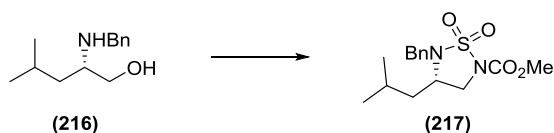
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_{\text{H}}$  0.84 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.86 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 1.20 (1H, ddd,  $J = 6.9, 6.9, 13.8$  Hz), 1.36 (1H, ddd,  $J = 6.5, 7.3, 13.8$  Hz), 1.58 (1H, tspt,  $J = 8 \times 6.7$  Hz), 2.70 (1H, dddd,  $J = 3.9, 6.6, 6.6, 6.6$  Hz), 3.23 (1H, dd,  $J = 6.1, 10.7$  Hz), 3.61 (1H, dd,  $J = 3.9, 10.7$  Hz), 3.71 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 3.76 (1H, d,  $J = 13.0$  Hz), 7.23 – 7.35 (5H, m).

<sup>259</sup> C. McKay, R. J. Wilson, C. M. Rayner, *Chem. Commun.* **2004**, 1080–1081.



**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 22.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 ( $\text{CH}$ ), 41.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.2 ( $\text{CH}$ ), 63.2 ( $\text{CH}_2$ ), 127.0 ( $\text{CH}$ ), 128.1 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}$ ), 140.4 (C).

**1,1-Dióxido de (S)-5-bencil-4-isobutil-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (217)**



Partiendo del compuesto **216** (1.47 g, 7.09 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene la sulfamida **217** (1.61 g, 4.93 mmol, 69%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 105 – 106 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -2.1^\circ$  ( $c = 0.24$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.77 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.81 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.42 (1H, ddd,  $J = 4.9, 9.2, 13.6$  Hz), 1.53 (1H, dsptd,  $J = 5.0, 6 \times 6.6, 8.8$  Hz), 1.62 (1H, ddd,  $J = 5.0, 8.8, 13.6$  Hz), 3.47 (1H, dddd,  $J = 5.0, 5.0, 6.4, 9.7$  Hz), 3.55 (1H, dd,  $J = 5.4, 9.8$  Hz), 3.90 (1H, dd,  $J = 6.6, 9.8$  Hz), 3.92 (3H, s), 4.25 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.38 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 7.31 – 7.41 (5H, m).

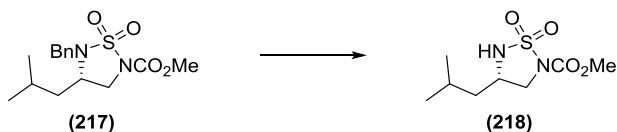
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 23.1 ( $\text{CH}_3$ ), 24.4 ( $\text{CH}$ ), 40.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 49.1 ( $\text{CH}_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}$ ), 54.3 ( $\text{CH}_3$ ), 128.3 ( $\text{CH}$ ), 128.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.7 (2 x  $\text{CH}$ ), 134.8 (C), 151.3 (C).

**EM (IES $^+$ )**  $m/z$  (%) 349 [(M+Na) $^+$ , 70].

**EMAR**  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 390.1199 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 349.1198).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  1742, 1442, 1347, 1331, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

**1,1-Dióxido de (S)-4-isobutil-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (218)**



Partiendo del compuesto **217** (855 mg, 2.62 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene la sulfamida **218** (556 mg, 2.36 mmol, 90%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = +45.3^\circ$  ( $c = 0.19$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.93 (6H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.45 (1H, ddd,  $J = 6.8, 6.8, 13.2$  Hz), 1.64 (1H, ddd,  $J = 6.8, 6.8, 13.2$  Hz), 1.71 (1H, tspt,  $J = 8 \times 6.8$  Hz), 3.49 (1H, dd,  $J = 9.4, 9.4$  Hz), 3.76 – 3.83 (1H, m), 3.83 (3H, s), 4.00 (1H, dd,  $J = 5.8, 9.5$  Hz), 5.03 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.9 (CH), 40.9 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 (CH), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 ( $\text{CH}_3$ ), 151.2 (C).

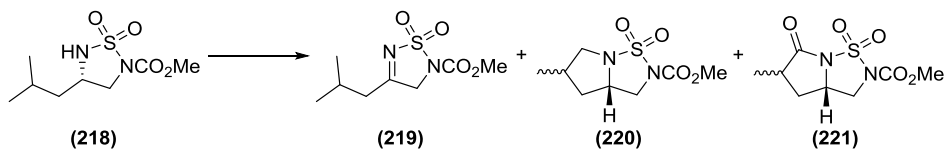
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 259 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 259.0732 ( $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 259.0728).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3304, 1736, 1444, 1406, 1334, 1177  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_4$ : C, 40.67; H, 6.83; N, 11.86; S, 13.57. Encontrado: C, 40.85; H, 6.79; N, 11.48; S, 13.23.

Reacciones del compuesto 218



Proced. general	219 : 220 : 221 <sup>a</sup>	x ( <i>sin:anti</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
6	1 : 0 : 0	-	92
7	3.3 : 5.7 : 1	<b>220</b> (4.6 : 1)	81
8	1 : 0 : 8.7	<b>221</b> (8.0 : 1)	82

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado.

**1,1-Dióxido de 4-isobutil-1,2,5-tiadiazol-2(3H)-carboxilato de metilo (219)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 74 – 75 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.04 (6H, d, *J* = 6.6 Hz), 2.20 (1H, ddspt, *J* = 6 x 6.7, 7.0, 7.0 Hz), 2.50 (2H, d, *J* = 7.3 Hz), 3.93 (3H, s), 4.58 (2H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 22.4 (2 x CH<sub>3</sub>), 26.4 (CH), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (CH<sub>2</sub>), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 150.3 (C), 180.8 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 257 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 257.0571 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 257.0572).

**Análisis:** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C, 41.02; H, 6.02; N, 11.96; S, 13.69. Encontrado: C, 41.30; H, 6.21; N, 11.64; S, 13.71.

**1,1-Dióxido de (3a*S*,5*R*)-5-metiltetrahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol-2(3*H*)-carboxilato de metilo [5*R*-(220)]**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 74 – 75 °C.  $[\alpha]_D = +56.3^\circ$  ( $c = 0.43$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.11 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.87 (1H, ddd,  $J = 6.9, 9.8, 13.2$  Hz), 2.00 (1H, ddd,  $J = 1.6, 6.6, 12.9$  Hz), 2.37 – 2.48 (1H, m), 2.95 (1H, dd,  $J = 8.8, 11.3$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J = 8.5, 9.8$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.91 (1H, dd,  $J = 7.9, 11.3$  Hz), 4.00 (1H, dd,  $J = 7.4, 9.9$  Hz), 4.26 (1H, dddd,  $J = 1.6, 6.9, 6.9, 8.8$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  17.1 (CH<sub>3</sub>), 31.6 (CH), 39.0 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH), 57.0 (CH<sub>2</sub>), 57.1 (CH<sub>3</sub>), 151.5 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 257 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 257.0568 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 257.0572).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  1739, 1442, 1367, 1336, 1306, 1174 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de (3a*S*)-5-metil-6-oxotetrahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol-2(3*H*)-carboxilato de metilo (221)**

Sólido blanco.

RMN <sup>1</sup>H mostró una mezcla de diastereómeros 5*R*/5*S* 8.5:1.

Diastereómero **5*R*-221**:

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.34 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 2.11 (1H, ddd,  $J = 7.6, 7.6, 13.5$  Hz), 2.28 (1H, ddd,  $J = 3.8, 9.1, 13.6$  Hz), 2.85 (1H, dquin,  $J = 4 \times 7.5, 9.5$  Hz), 3.67 (1H, dd,  $J = 10.2, 10.2$  Hz), 3.92 (3H, s), 4.17 (1H, dd,  $J = 6.1, 9.9$  Hz), 4.60 (1H, dddd,  $J = 3.5, 6.3, 7.9, 9.8$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  16.0 (CH<sub>3</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 37.4 (CH), 51.3 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH), 54.6 (CH<sub>3</sub>), 150.7(C), 173.8 (C).

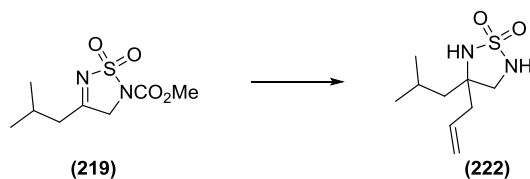
EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%) 271 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida) 271.0369  
(C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>Na, 271.0365).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  1748, 1442, 1332, 1211, 1182 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>: C, 38.71; H, 4.87; N, 11.28; S, 12.91.  
Encontrado: C, 39.07; H, 4.92; N, 10.90; S, 12.79.

### 1,1-Dióxido de 3-alil-3-isobutil-1,2,5-tiadiazolidina (222)



A una disolución del compuesto **219** (20 mg, 0.085 mmol) en Et<sub>2</sub>O seco (0.9 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (64  $\mu$ L, 0.13 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto **222** (10.2 mg, 0.047 mmol, 55%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 69 – 70 °C.

RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  0.98 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.02 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.57 (1H, dd, *J* = 6.3, 14.0 Hz), 1.61 (1H, dd, *J* = 6.5, 14.2 Hz), 1.85 (1H, tspt, *J* = 8 x 6.6 Hz), 2.46 (2H, ddq, *J* = 3 x 0.8, 7.2, 14.0 Hz), 3.27 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 3.40 (1H, d, *J* = 11.8 Hz), 4.12 (1H, sa), 4.44 (1H, sa), 5.25 (1H, dq, *J* = 3 x 1.2, 17.0 Hz), 5.27 (1H, dq, *J* = 3 x 0.8, 10.5 Hz), 5.85 (1H, ddt, *J* = 7.0, 7.0, 10.5, 17.0 Hz).

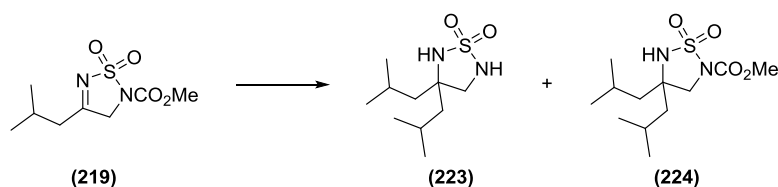
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.2 ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}$ ), 41.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 (C), 120.8 ( $\text{CH}_2$ ), 131.9 ( $\text{CH}$ ).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 241 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 241.0991 ( $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 241.0987).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3349, 2962, 1466, 1390, 1369, 1329, 1171, 1036, 929  $\text{cm}^{-1}$ .

#### Adición de bromuro de isobutilmagnesio a la imina **219**



A una disolución del compuesto **219** (66 mg, 0.28 mmol) en DCM seco (2.8 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de bromuro de isobutilmagnesio 2.0 M en  $\text{Et}_2\text{O}$  (0.56 mL, 1.12 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto **223** (20.3 mg, 0.087 mmol, 31%) y el compuesto **224** (7.3 mg, 0.025 mmol, 9%).

#### 1,1-Dióxido de 3,3-diisobutil-1,2,5-tiadiazolidina (**223**)

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 102 – 103 °C.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.97 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.02 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.54 (2H, dd,  $J = 6.0, 14.0$  Hz), 1.75 (2H, dd,  $J = 6.0, 14.0$  Hz), 1.77 (2H, tspt,  $J = 8 \times 6.4$  Hz), 3.33 (2H, s), 4.08 (2H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  24.26 (2 x CH), 24.32 (4 x  $\text{CH}_3$ ), 45.2 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 55.9 ( $\text{CH}_2$ ), 67.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 257 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 257.1306 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 257.1300).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3352, 2961, 1467, 1390, 1369, 1328, 1159  $\text{cm}^{-1}$ .

**1,1-Dióxido de 4,4-diisobutil-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (224)**

Aceite incoloro.

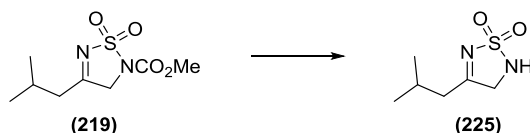
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.97 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.03 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.54 (2H, dd,  $J = 6.0, 14.0$  Hz), 1.77 (2H, tspt,  $J = 8 \times 6.6$  Hz), 1.86 (2H, dd,  $J = 6.0, 14.0$  Hz), 3.79 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.49 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  24.09 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 24.12 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 24.2 (2 x CH), 44.5 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 54.2 ( $\text{CH}_3$ ), 58.8 ( $\text{CH}_2$ ), 61.1 (C), 151.3 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 315 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 315.1348 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 315.1354).

**1,1-Dióxido de 4-isobutil-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol (225)**



Partiendo de la imina **219** (21 mg, 0.090 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene el compuesto **225** (12 mg, 0.068 mmol, 76%) como un sólido blanco.

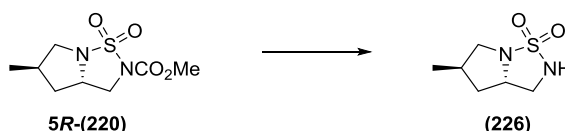
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.04 (6H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.20 (1H, dddd,  $J = 6.8, 6.8, 6.8, 13.6$  Hz), 2.47 (2H, d,  $J = 6.9$  Hz), 4.22 (2H, s), 4.81 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.5 (2 x  $\text{CH}_3$ ), 26.4 (CH), 41.8 ( $\text{CH}_2$ ), 55.6 ( $\text{CH}_2$ ), 184.1 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 175 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 175.0540 ( $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2\text{SO}_2$ , 175.0541).

**1,1-Dióxido de (3a*S*,5*R*)-5-metilhexahidropirrol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol (226)**



Partiendo del compuesto **5R-220** (34 mg, 0.14 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la sulfamida **226** (24.9 mg, 0.14 mmol, 97%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 56 – 57 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = +34.8^\circ$  ( $c = 0.25$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.05 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.67 (1H, ddd,  $J = 7.6, 10.4, 12.9$  Hz), 1.86 (1H, ddd,  $J = 2.4, 6.3, 12.8$  Hz), 2.31 (1H, tsxt,  $J = 5 \times 6.6, 2 \times 9.5$  Hz), 2.68 (1H, dd,  $J = 9.5, 11.7$  Hz), 2.97 (1H, dd,  $J = 8.4, 11.8$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 6.6, 12.0$  Hz), 3.73 (1H, dd,  $J = 6.9, 11.3$  Hz), 4.06 (1H, sa), 4.29 (1H, dtd,  $J = 2.5, 7.5, 7.5, 8.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.4 ( $\text{CH}_3$ ), 32.8 (CH), 38.3 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 55.5 ( $\text{CH}_2$ ), 65.8 (CH).

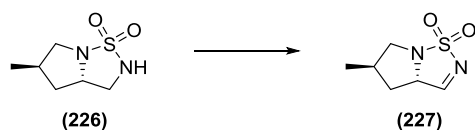
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 199 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 199.0520 ( $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 199.0517).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3340, 1457, 1380, 1317, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .



**1,1-Dióxido de (3a*S*,5*R*)-5-metil-3a,4,5,6-tetrahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol (227)**



A una disolución del compuesto **226** (24 mg, 0.14 mmol) en DCE (1.4 mL) se le añade DIB (270 mg, 0.84 mmol) y I<sub>2</sub> (71 mg, 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 8 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **227** (24 mg, 0.14 mmol, 100%) como un sólido blanco.

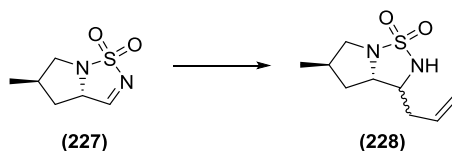
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.06 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 1.85 – 1.97 (2H, m), 2.26 – 2.34 (1H, m), 2.86 (1H, dd, *J* = 10.1, 12.0 Hz), 3.86 (1H, dd, *J* = 5.5, 11.8 Hz), 4.66 (1H, dd, *J* = 2.6, 9.2 Hz), 8.25 (1H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 15.5 (CH<sub>3</sub>), 32.5 (CH), 35.8 (CH<sub>2</sub>), 57.3 (CH<sub>2</sub>), 72.6 (CH), 171.9 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 197 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 197.0365 (C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 197.0361).

**1,1-Dióxido de (3a*S*,5*R*)-3-alil-5-metilhexahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol (228)**



A una disolución de la imina **227** (24 mg, 0.14 mmol) en DCM seco (1.4 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.11 mL, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agita

a temperatura ambiente durante 2.5 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose una mezcla de los compuestos diastereómeros **228** (18.5 mg, 0.086 mmol, 61%,  $dr = 4.6:1$ ) como un aceite incoloro.

No se separan los diastereoisómeros. Se describe la mezcla.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.050 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.054 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.49 – 1.54 (1H, m), 1.62 (1H, ddd,  $J = 7.7, 10.6, 12.8$  Hz), 1.89 (1H, dd,  $J = 6.6, 12.9$  Hz), 1.98 (1H, ddd,  $J = 7.4, 7.4, 12.8$  Hz), 2.25 – 2.45 (6H, m), 2.62 (1H, dd,  $J = 10.7, 10.7$  Hz), 2.85 (1H, dd,  $J = 5.5, 11.2$  Hz), 3.28 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 8.5$  Hz), 3.75 (1H, dd,  $J = 6.9, 11.7$  Hz), 3.80 (1H, dd,  $J = 6.9, 11.0$  Hz), 3.92 – 3.96 (2H, m), 4.13 (1H, ddd,  $J = 7.1, 7.1, 7.1$  Hz), 5.16 (1H, dddd,  $J = 3 \times 1.1, 9.5$  Hz), 5.17 (1H, dddd,  $J = 3 \times 1.1, 16.4$  Hz), 5.20 (1H, dddd,  $J = 3 \times 1.1, 17.0$  Hz), 5.21 (1H, dddd,  $J = 3 \times 1.1, 10.0$  Hz), 5.75 (1H, dddd,  $J = 7.0, 7.0, 10.0, 17.0$  Hz), 5.77 (1H, dddd,  $J = 7.0, 7.0, 9.5, 16.7$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 18.3 ( $\text{CH}_3$ ), 33.1 (2 x  $\text{CH}_2$ ), 33.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.5 (CH), 36.3 (CH), 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 54.2 (CH), 55.0 ( $\text{CH}_2$ ), 56.8 ( $\text{CH}_2$ ), 60.1 (CH), 65.5 (CH), 71.1 (CH), 118.8 ( $\text{CH}_2$ ), 119.6 ( $\text{CH}_2$ ), 132.1 (CH), 133.2 (CH).

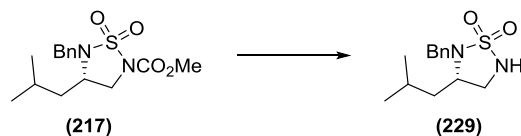
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 239 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 239.0825 ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 239.0830).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3323, 2965, 1455, 1392, 1321, 1165  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_2$ : C, 49.98; H, 7.46; N, 12.95; S, 14.82. Encontrado: C, 49.85; H, 7.46; N, 13.18; S, 15.05.

**1,1-Dióxido de (S)-2-bencil-3-isobutil-1,2,5-tiadiazolidina (229)**



Partiendo del compuesto **217** (150 mg, 0.46 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la sulfamida **229** (110 mg, 0.41 mmol, 89%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 83 – 85 °C.  $[\alpha]_D = +17.2^\circ$  ( $c = 0.19$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.76 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 0.84 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.40 (1H, ddd,  $J = 4.5, 9.5, 13.2$  Hz), 1.42 – 1.54 (2H, m), 3.15 (1H, ddd,  $J = 5.5, 7.4, 11.1$  Hz), 3.48 (1H, dddd,  $J = 4.2, 5.4, 6.4, 9.5$  Hz), 3.56 (1H, ddd,  $J = 6.7, 6.7, 11.0$  Hz), 4.22 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 4.35 (1H, sa), 4.37 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.29 – 7.43 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  21.7 (CH<sub>3</sub>), 23.4 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH), 41.9 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 49.5 (CH<sub>2</sub>), 59.3 (CH), 127.9 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 135.8 (C).

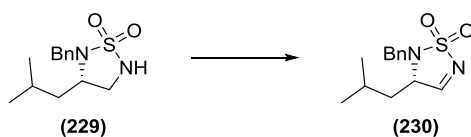
**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 291 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 291.1137 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 291.1143).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  3341, 2962, 1456, 1381, 1312, 1165 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 58.18; H, 7.51; N, 10.44; S, 11.95. Encontrado: C, 58.45; H, 7.62; N, 10.36; S, 11.65.

**1,1-Dióxido de (S)-2-bencil-3-isobutil-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol (230)**



A una disolución del compuesto **229** (30 mg, 0.11 mmol) en DCE (1.1 mL) se le añade DIB (216 mg, 0.66 mmol) y I<sub>2</sub> (57 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 8 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> y se concentra a vacío, obteniéndose la imina **230** (29.8 mg, 0.11 mmol, 100%), que se emplea directamente en la reacción siguiente.

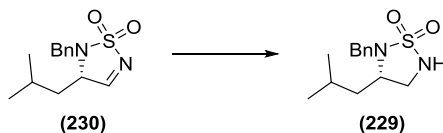
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.82 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 0.83 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.51 (2H, dd, *J* = 6.6, 6.6 Hz), 1.68 (1H, tspt, *J* = 8 x 6.7 Hz), 4.17 (1H, dd, *J* = 6.4, 6.4 Hz), 4.37 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 4.44 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 7.28 – 7.43 (5H, m), 8.31 (1H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 22.3 (CH<sub>3</sub>), 23.0 (CH<sub>3</sub>), 24.5 (CH), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 49.4 (CH<sub>2</sub>), 67.6 (CH), 128.5 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 134.6 (C), 172.7 (CH).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 289 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 289.0986 (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 289.0987).

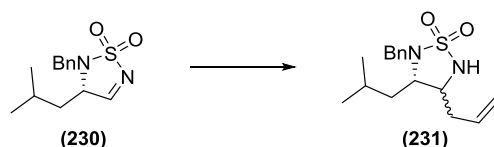
#### Reducción del compuesto **230**



A una disolución del compuesto **230** (54 mg, 0.20 mmol) en MeOH (1 mL) a 0 °C se le añade NaBH<sub>4</sub> (11.4 mg, 0.30 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añade una disolución saturada de ácido cítrico hasta completa disolución del precipitado que se forma, se concentra a vacío y se extrae de agua con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **229**

(37.5 mg, 0.14 mmol, 68%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos anteriormente.

**1,1-Dióxido de (3*S*)-4-alil-2-bencil-3-isobutil-1,2,5-tiadiazolidina (231)**



A una disolución del compuesto **230** (29.8 mg, 0.11 mmol) en DCM seco (1.1 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.11 mL, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 90:10), obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros **231** (17 mg, 0.055 mmol, 50%, *dr* = 5:1) como un aceite incoloro.

No se separan los diastereoisómeros. Se describe el mayoritario **4*S*-231**.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.73 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 0.84 (3H, d, *J* = 6.3 Hz), 1.48 – 1.65 (3H, m), 2.23 – 2.43 (2H, m), 3.18 (1H, ddd, *J* = 3.2, 6.6, 6.6 Hz), 3.34 (1H, sa), 4.28 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.49 (1H, sa), 5.03 (1H, dddd, *J* = 1.4, 1.4, 1.4, 17.0 Hz), 5.12 (1H, ddd, *J* = 0.8, 0.8, 10.2 Hz), 5.67 (1H, dddd, *J* = 7.1, 7.1, 10.1, 17.2 Hz), 7.29 – 7.45 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 21.9 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH), 38.8 (CH<sub>2</sub>), 41.7 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 57.8 (CH), 61.8 (CH), 119.4 (CH<sub>2</sub>), 128.1 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 132.9 (CH), 135.6 (C).

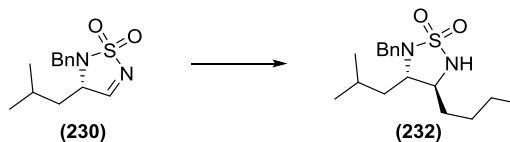
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 331 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 331.1450 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 331.1456).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3350, 2961, 1456, 1346, 1290, 1163 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 62.31; H, 7.84; N, 9.08; S, 10.39.  
Encontrado: C, 62.42; H, 7.95; N, 8.88; S, 10.73.

**1,1-Dióxido de (3*S*,4*S*)-2-bencil-4-butil-3-isobutil-1,2,5-tiadiazolidina (232)**



A una disolución del compuesto **230** (43 mg, 0.16 mmol) en DCM seco (1.6 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de butilmagnesio 2.0 M en THF (0.16 mL, 0.32 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 90:10), obteniéndose el compuesto **232** (20.7 mg, 0.064 mmol, 40%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -28.9^\circ$  ( $c = 0.22$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.75 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0.83 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0.89 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.18 – 1.41 (4H, m), 1.43 – 1.54 (4H, m), 1.60 (1H, dtt,  $J = 4.5, 4.5, 9.5, 9.5, 10.2$  Hz), 3.12 (1H, ddd,  $J = 3.8, 5.4, 8.0$  Hz), 3.25 (1H, ddd,  $J = 4.7, 4.7, 8.5$  Hz), 4.27 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.34 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.52 (1H, sa), 7.29 – 7.41 (5H, m).

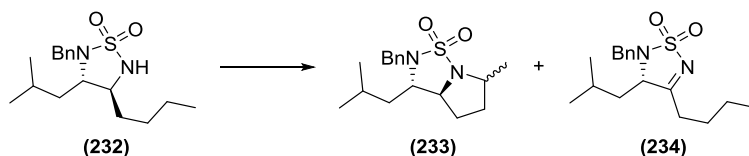
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.8 (CH<sub>3</sub>), 22.0 (CH<sub>3</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 23.1 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH), 28.2 (CH<sub>2</sub>), 34.4 (CH<sub>2</sub>), 42.2 (CH<sub>2</sub>), 50.0 (CH<sub>2</sub>), 58.8 (CH), 63.6 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 135.8 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 347 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 347.1760 (C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 347.1769).

**Análisis:** Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 62.93; H, 8.70; N, 8.63; S, 9.88.  
Encontrado: C, 63.16; H, 8.61; N, 8.49; S, 10.06.

### Reacciones del compuesto 232



Procedimiento 1: A una disolución del compuesto **232** (18 mg, 0.055 mmol) en DCE (0.22 mL) se le añade DIB (53 mg, 0.17 mmol) y I<sub>2</sub> (14 mg, 0.055 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 80:20).

Procedimiento 2: A una disolución del compuesto **232** (20 mg, 0.062 mmol) en DCE (0.6 mL) se le añade DIB (80 mg, 0.25 mmol) y I<sub>2</sub> (16 mg, 0.062 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 24 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20).

Procedimiento	233 : 234 <sup>a</sup>	<i>dr</i> (6 <i>S</i> /6 <i>R</i> ) <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
1	3.5 : 1	1.2 : 1	67
2	0 : 1	-	85

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado.

### 1,1-Dióxido de (3*S*,3*aS*,6*R*)-2-bencil-3-isobutil-6-metilhexahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol [6*R*-(233)]

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 78.5 – 80 °C.  $[\alpha]_D = -8.7^\circ$  ( $c = 0.23$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.67 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.34 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.44 – 1.53 (3H, m), 1.55 – 1.68 (2H, m), 2.09 – 2.18 (2H, m), 3.09 (1H, ddd,  $J = 4.7, 4.7, 8.8$  Hz), 3.80 (1H, ddd,  $J = 4.9, 6.1, 7.3$  Hz), 3.96 (1H, dqd,  $J = 4.4, 3 \times 6.3, 8.2$  Hz), 4.21 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.36 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 7.28 – 7.39 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 23.8 ( $\text{CH}_3$ ), 24.5 (CH), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 34.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.7 ( $\text{CH}_2$ ), 46.5 ( $\text{CH}_2$ ), 58.5 (CH), 59.7 (CH), 66.3 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 135.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 345 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 345.1615 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 345.1613).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  2962, 1456, 1312, 1164, 1070  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_2$ : C, 63.32; H, 8.13; N, 8.69; S, 9.94. Encontrado: C, 63.28; H, 8.22; N, 8.44; S, 10.11.

**1,1-Dióxido de (3*S*,3*aS*,6*S*)-2-bencil-3-isobutil-6-metilhexahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol [6*S*-(233)]**

RMN  $^1\text{H}$  mostró una mezcla de diastereómeros 6*S*/6*R* 1:1.

Diastereómero **6*S*-233**:

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.72 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 0.87 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.34 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 1.46 – 1.52 (3H, m), 1.77 – 1.83 (1H, m), 1.86 – 1.93 (1H, m), 2.02 – 2.09 (2H, m), 3.15 – 3.19 (1H, m), 3.62 – 3.68 (2H, m), 4.19 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 4.32 (1H, d,  $J = 15.4$  Hz), 7.28 – 7.40 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 21.7 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 (CH), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 41.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.6 ( $\text{CH}_2$ ), 57.3 (CH), 62.3 (CH), 65.8 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 136.1 (C).



**1,1-Dióxido de (S)-2-bencil-4-butil-3-isobutil-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol (234)**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = + 12.3^\circ$  ( $c = 0.43$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.81 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.83 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.92 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.370 (1H, dtd,  $J = 7.5, 7.5, 10.0, 15.0$  Hz), 1.37 (1H, dtd,  $J = 5.0, 7.5, 7.5, 15.0$  Hz), 1.47 (1H, ddd,  $J = 5.0, 7.5, 14.0$  Hz), 1.27 – 1.73 (4H, m), 2.38 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 17.0$  Hz), 2.58 (1H, ddd,  $J = 7.5, 7.5, 17.0$  Hz), 4.01 (1H, dd,  $J = 4.8, 6.1$  Hz), 4.38 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.45 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.30 – 7.40 (5H, m).

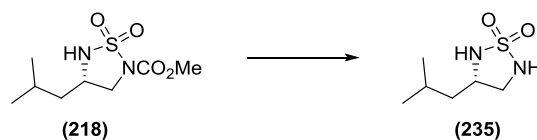
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.6 ( $\text{CH}_3$ ), 22.1 ( $\text{CH}_2$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 23.0 ( $\text{CH}_3$ ), 24.8 (CH), 27.4 ( $\text{CH}_2$ ), 32.0 ( $\text{CH}_2$ ), 40.0 ( $\text{CH}_2$ ), 50.5 ( $\text{CH}_2$ ), 68.6 (CH), 128.4 (CH), 128.8 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 135.0 (C), 187.3 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 345 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 345.1609 ( $\text{C}_{17}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 345.1613).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  2962, 1616, 1456, 1328, 1178  $\text{cm}^{-1}$ .

**1,1-Dióxido de (S)-3-isobutil-1,2,5-tiadiazolidina (235)**



Partiendo del compuesto **218** (123 mg, 0.52 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la sulfamida **235** (80 mg, 0.45 mmol, 86%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = + 7.7^\circ$  ( $c = 0.14$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.95 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.96 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 1.42 (1H, ddd,  $J = 5.8, 7.6, 13.5$  Hz), 1.59 – 1.75 (2H, m), 3.11 – 3.17 (1H, m), 3.61 – 3.64 (1H, m), 3.82 – 3.91 (1H, m), 4.38 (1H, sa), 4.65 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  22.1 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 (CH), 42.4 ( $\text{CH}_2$ ), 50.9 ( $\text{CH}_2$ ), 56.8 (CH).

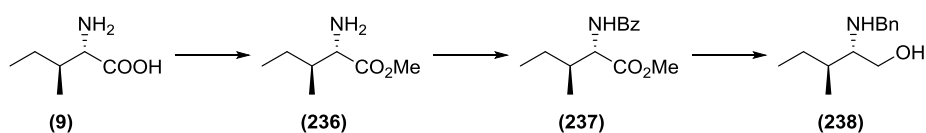
**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 177 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 177.0694 ( $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{N}_2\text{SO}_2$ , 177.0698).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3352, 2962, 1469, 1400, 1390, 1371, 1325, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}_2$ : C, 40.43; H, 7.92; N, 15.72; S, 17.99. Encontrado: C, 40.73; H, 7.58; N, 15.71; S, 17.74.

**(2S,3S)-2-(Bencilamino)-3-metilpentan-1-ol (238)<sup>260</sup>**



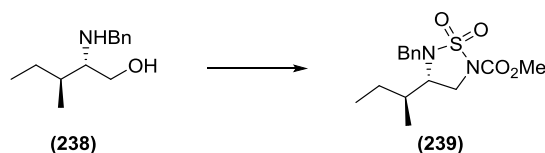
Partiendo de *L*-Isoleucina **9** (3.52 g, 26.9 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1 y el procedimiento general 2 consecutivamente, se obtiene el compuesto **238** (2.42 g, 11.7 mmol, 43% en tres pasos) como un aceite amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.84 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.88 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.11 – 1.22 (1H, m), 1.37 – 1.47 (1H, m), 1.58 – 1.68 (1H, m), 2.56 (1H, ddd,  $J = 4.1, 5.5, 7.5$  Hz), 2.89 (2H, sa), 3.34 (1H, dd,  $J = 7.6, 10.7$  Hz), 3.58 (1H, dd,  $J = 3.9, 10.7$  Hz), 3.69 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 3.79 (1H, d,  $J = 12.7$  Hz), 7.20 – 7.44 (5H, m).

<sup>260</sup> J. Paz, C. Pérez-Balado, B. Iglesias, L. Muñoz, *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3037–3046.

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  11.6 ( $\text{CH}_3$ ), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 26.1 ( $\text{CH}_2$ ), 35.0 ( $\text{CH}$ ), 51.1 ( $\text{CH}_2$ ), 60.1 ( $\text{CH}$ ), 61.9 ( $\text{CH}_2$ ), 126.8 ( $\text{CH}$ ), 128.0 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.2 (2 x  $\text{CH}$ ), 140.1 (C).

**1,1-Dióxido de (S)-5-bencil-4-[(S)-sec-butil]-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (239)**



Partiendo del compuesto **238** (1.30 g, 6.30 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene la sulfamida **239** (928 mg, 2.85 mmol, 45%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 59 – 61 °C.  $[\alpha]_{\text{D}} = -3.4^\circ$  ( $c = 0.50$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.82 (3H, dd,  $J = 6.9, 6.9$  Hz), 0.85 (3H, d,  $J = 7.3$  Hz), 1.08 (1H, dquin,  $J = 4 \times 7.1, 15.0$  Hz), 1.33 (1H, quint,  $J = 6.0, 6.0, 4 \times 7.3$  Hz), 1.78 (1H, dquin,  $J = 4 \times 6.5, 14.8$  Hz), 3.39 (1H, ddd,  $J = 6.3, 7.1, 7.1$  Hz), 3.62 (1H, dd,  $J = 6.9, 10.1$  Hz), 3.70 (1H, dd,  $J = 7.6, 10.1$  Hz), 3.90 (3H, s), 4.25 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.29 – 7.42 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  11.5 ( $\text{CH}_3$ ), 12.7 ( $\text{CH}_3$ ), 25.3 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}$ ), 43.5 ( $\text{CH}_2$ ), 50.0 ( $\text{CH}_2$ ), 54.2 ( $\text{CH}_3$ ), 58.6 ( $\text{CH}$ ), 128.2 ( $\text{CH}$ ), 128.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.9 (2 x  $\text{CH}$ ), 134.6 (C), 151.3 (C).

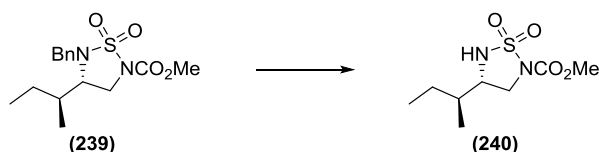
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 349 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 349.1193 ( $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 349.1198).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  2928, 1737, 1444, 1328, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_4$ : C, 55.20; H, 6.79; N, 8.58; S, 9.82. Encontrado: C, 55.19; H, 6.94; N, 8.42; S, 10.14.

**1,1-Dióxido de (S)-4-[(S)-sec-butil]-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (240)**



Partiendo del compuesto **239** (378 mg, 1.16 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene la sulfamida **240** (252 mg, 1.07 mmol, 92%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 103 – 104 °C.  $[\alpha]_D = +44.9^\circ$  ( $c = 0.20$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.91 (3H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 6.0$  Hz), 1.19 – 1.30 (1H, m), 1.58 – 1.71 (2H, m), 3.50 (1H, dtd,  $J = 5.4, 9.1, 9.1, 10.0$  Hz), 3.55 (1H, dd,  $J = 9.8, 9.8$  Hz), 3.84 (3H, s), 3.98 (1H, dd,  $J = 5.4, 9.1$  Hz), 4.92 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  10.4 (CH<sub>3</sub>), 14.1 (CH<sub>3</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 36.9 (CH), 51.9 (CH<sub>2</sub>), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 56.2 (CH), 151.2 (C).

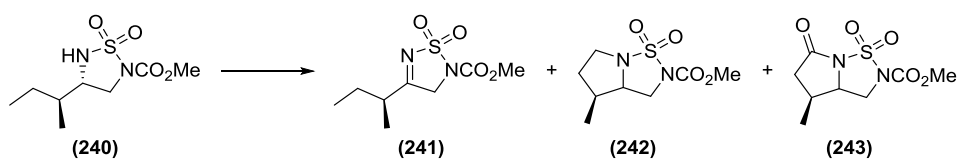
**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 259 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 259.0724 (C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 259.0728).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  3303, 2969, 1737, 1444, 1406, 1338, 1177 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C, 40.67; H, 6.83; N, 11.86; S, 13.57. Encontrado: C, 40.70; H, 6.86; N, 11.65; S, 13.60.

**Reacciones del compuesto 240**



Proced. general	241 : 242 : 243 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
6	1 : 0 : 0	91
7	5 : 19.5 : 1	78
8	1.2 : 1 : 2.6	71

a) Calculado por integración en RMN <sup>1</sup>H del crudo. b) Rendimiento total aislado.

**1,1-Dióxido de (S)-4-(sec-butil)-1,2,5-tiadiazol-2(3H)-carboxilato de metilo (241)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 61 – 62 °C.  $[\alpha]_D = +13.7^\circ$  ( $c = 0.19$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.00 (3H, dd,  $J = 7.5, 7.5$  Hz), 1.30 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.63 (1H, sxt,  $J = 5 \times 7.1$  Hz), 1.82 (1H, qt,  $J = 6.7, 6.7, 3 \times 7.1$  Hz), 2.67 (1H, sxt,  $J = 5 \times 7.1$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.63 (2H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  11.2 (CH<sub>3</sub>), 16.5 (CH<sub>3</sub>), 27.0 (CH<sub>2</sub>), 39.9 (CH), 54.3 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (CH<sub>3</sub>), 150.5 (C), 185.0 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 257 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 257.0568 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 257.0572).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{\text{máx}}$  2973, 1745, 1625, 1445, 1371, 1340, 1182 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C, 41.02; H, 6.02; N, 11.96; S, 13.69. Encontrado: C, 41.22; H, 6.14; N, 11.63; S, 13.39.

**1,1-Dióxido de (4S)-4-metiltetrahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol-2(3H)-carboxilato de metilo (242)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 56 – 57 °C.  $[\alpha]_D = +47.3^\circ$  ( $c = 0.15$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.16 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.63 – 1.71 (1H, m), 2.17 (1H, dddd,  $J = 4.3, 6.4, 6.4, 12.8$  Hz), 2.19 (1H, spt,  $J = 6 \times 6.4$  Hz), 3.49 (1H, ddd,  $J = 6.3, 8.0, 11.0$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 6.5, 10.2$  Hz), 3.698 (1H, ddd,  $J = 7.0, 8.0, 11.0$  Hz), 3.70 (1H, ddd,  $J = 4.0, 4.0, 11.0$  Hz), 3.89 (3H, s), 3.99 (1H, dd,  $J = 7.1, 10.2$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.6 ( $\text{CH}_3$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 39.3 (CH), 49.0 ( $\text{CH}_2$ ), 49.7 ( $\text{CH}_2$ ), 54.2 ( $\text{CH}_3$ ), 63.6 (CH), 151.7 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 257 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 257.0567 ( $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 257.0572).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  2962, 1737, 1444, 1350, 1324, 1174  $\text{cm}^{-1}$ .

**1,1-Dióxido de (4S)-4-metil-6-oxotetrahidropirrolol[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol-2(3*H*)-carboxilato de metilo (243)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 90 – 91 °C.  $[\alpha]_D = +63.8^\circ$  ( $c = 0.13$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.26 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.41 (1H, dd,  $J = 9.1, 9.1$  Hz), 2.45 (1H, dquin,  $J = 4 \times 6.4, 9.1$  Hz), 2.83 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 3.70 (1H, dd,  $J = 8.7, 8.7$  Hz), 3.92 (3H, s), 4.18 (1H, ddd,  $J = 6.4, 6.4, 8.5$  Hz), 4.22 (1H, dd,  $J = 6.6, 8.7$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.8 ( $\text{CH}_3$ ), 34.5 (CH), 41.0 ( $\text{CH}_2$ ), 50.2 ( $\text{CH}_2$ ), 54.7 ( $\text{CH}_3$ ), 60.8 (CH), 150.7 (C), 169.7 (C).

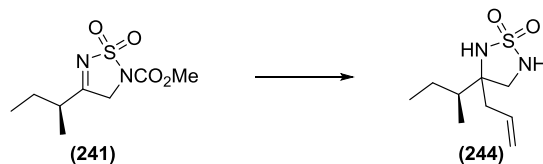
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 271 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 271.0364 ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_2\text{SO}_5\text{Na}$ , 271.0365).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  2963, 1746, 1443, 1379, 1317, 1290, 1180  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>: C, 38.71; H, 4.87; N, 11.28; S, 11.91.  
Encontrado: C, 38.51; H, 4.92; N, 11.00; S, 12.70.

**1,1-Dióxido de 3-alil-3-[(S)-sec-butil]-1,2,5-tiadiazolidina (244)**



A una disolución del compuesto **241** (32 mg, 0.14 mmol) en DCM seco (1.4 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.35 mL, 0.70 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros **244** (17 mg, 0.079 mmol, 58%, *dr* = 4.8:1) como un aceite incoloro.

Se describe la mezcla de diastereoisómeros.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.96 (6H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 0.96 (3H, d, *J* = 7.3 Hz), 0.99 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.01 – 1.15 (2H, m), 1.57 – 1.69 (4H, m), 2.35 (1H, dddd, *J* = 1.1, 1.1, 7.8, 14.0 Hz), 2.38 (1H, dddd, *J* = 1.1, 1.1, 7.8, 14.0 Hz), 2.41 (1H, dddd, *J* = 1.1, 1.1, 7.0, 14.0 Hz), 2.42 (1H, dddd, *J* = 1.1, 1.1, 7.0, 14.0 Hz), 3.31 (2H, dd, *J* = 2.2, 12.0 Hz), 3.39 (2H, dd, *J* = 8.2, 12.0 Hz), 4.29 (2H, sa), 4.45 (2H, sa), 5.259 (1H, dddd, *J* = 3 x 1.6, 17.0 Hz), 5.261 (1H, dddd, *J* = 3 x 1.6, 17.0 Hz), 5.280 (1H, dddd, *J* = 3 x 1.1, 10.0 Hz), 5.281 (1H, dddd, *J* = 3 x 1.1, 10.4 Hz), 5.93 (1H, dddd, *J* = 6.3, 7.8, 10.4, 17.3 Hz), 5.95 (1H, dddd, *J* = 6.3, 7.5, 10.0, 17.0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 12.4 (CH<sub>3</sub>), 12.5 (CH<sub>3</sub>), 13.2 (CH<sub>3</sub>), 13.7 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>2</sub>), 24.3 (CH<sub>2</sub>), 39.4 (CH<sub>2</sub>), 39.7 (CH<sub>2</sub>), 42.5 (CH), 42.6 (CH), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 50.9 (CH<sub>2</sub>), 68.9 (C), 69.1 (C), 120.87 (CH<sub>2</sub>), 120.93 (CH<sub>2</sub>), 132.1 (CH), 132.2 (CH).

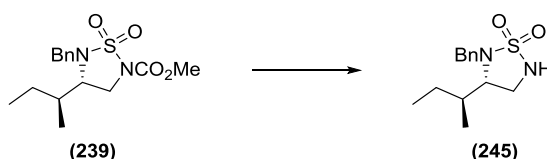
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 282 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 282.1255 (C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>Na, 282.1252).

**IR (CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub>** 3327, 2971, 1464, 1387, 1363, 1324, 1174 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 49.52; H, 8.31; N, 12.83; S, 14.69. Encontrado: C, 49.80; H, 8.43; N, 12.52; S, 14.38.

**1,1-Dióxido de (S)-2-bencil-3-[(S)-sec-butil]-1,2,5-tiadiazolidina (245)**



Partiendo del compuesto **239** (110 mg, 0.34 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la sulfamida **245** (76 mg, 0.28 mmol, 84%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 52 – 53 °C. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = + 2.6° (*c* = 0.23; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 0.83 (3H, d, *J* = 7.5 Hz), 0.86 (3H, dd, *J* = 6.7, 6.7 Hz), 1.10 (1H, dqd, *J* = 3 x 7.3, 8.5, 13.5 Hz), 1.25 (1H, dqd, *J* = 5.4, 3 x 7.3, 13.5 Hz), 1.51 – 1.61 (1H, m), 3.25 (1H, dd, *J* = 5.6, 11.4 Hz), 3.36 (1H, dd, *J* = 7.3, 11.5 Hz), 3.43 (1H, ddd, *J* = 4.4, 5.7, 7.3 Hz), 4.19 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 4.38 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 7.28 – 7.44 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 11.8 (CH<sub>3</sub>), 12.6 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 35.9 (CH), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH<sub>2</sub>), 64.4 (CH), 128.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 135.7 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 291 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

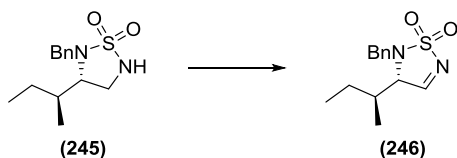
**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 291.1148 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 291.1143).



IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  3342, 2928, 1457, 1382, 1315 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 58.18; H, 7.51; N, 10.44; S, 11.95.  
Encontrado: C, 58.13; H, 7.68; N, 10.46; S, 12.00.

**1,1-Dióxido de (S)-2-bencil-3-[(S)-sec-butil]-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol (246)**



A una disolución del compuesto **245** (29 mg, 0.11 mmol) en DCE (1.1 mL) se le añade DIB (213 mg, 0.66 mmol) y I<sub>2</sub> (56 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 24 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **246** (28.8 mg, 0.11 mmol, 100%) como un aceite.

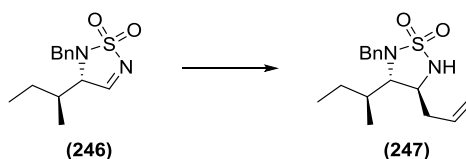
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.89 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.35 (1H, dqd,  $J = 6.0, 3 \times 7.3, 14.0$  Hz), 1.46 (1H, ddq,  $J = 3 \times 7.3, 8.0, 14.0$  Hz), 1.66 (1H, dqdd,  $J = 4.0, 6.0, 3 \times 7.0, 8.2$  Hz), 4.14 (1H, d,  $J = 4.1$  Hz), 4.42 (2H, s), 7.29 – 7.43 (5H, m), 8.28 (1H, s).

RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  11.9 (CH<sub>3</sub>), 14.3 (CH<sub>3</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 36.7 (CH), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 73.2 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 134.7 (C), 171.9 (CH).

EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) 289 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 289.0980 (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 289.0987).

**1,1-Dióxido de (3S,4S)-4-alil-2-bencil-3-[(S)-sec-butil]-1,2,5-tiadiazolidina (247)**



A una disolución del compuesto **246** (28.8 mg, 0.11 mmol) en DCM seco (1.1 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.11 mL, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto **247** (20.6 mg, 0.067 mmol, 60%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -70.7^\circ$  ( $c = 0.15$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.83 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 0.92 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.09 (1H, ddq,  $J = 3 \times 7.3, 8.5, 13.0$  Hz), 1.29 (1H, dqd,  $J = 5.3, 3 \times 7.3, 13.0$  Hz), 1.53 (1H, dqdd,  $J = 4.4, 5.3, 3 \times 7.3, 8.5$  Hz), 2.22 (1H, ddddd,  $J = 1.3, 1.3, 6.3, 7.2, 14.0$  Hz), 2.39 (1H, ddddd,  $J = 1.3, 1.3, 6.6, 7.9, 14.0$  Hz), 3.11 (1H, dd,  $J = 2.8, 4.4$  Hz), 3.39 (1H, dddd,  $J = 3.1, 3.1, 6.2, 11.3$  Hz), 4.31 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.33 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.43 (1H, sa), 5.01 (1H, dddd,  $J = 1.6, 1.6, 1.6, 17.0$  Hz), 5.10 (1H, dddd,  $J = 0.9, 0.9, 1.9, 10.1$  Hz), 5.68 (1H, dddd,  $J = 6.4, 7.2, 10.0, 17.0$  Hz), 7.30 – 7.44 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 11.9 (CH<sub>3</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 50.2 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (CH), 68.5 (CH), 119.1 (CH<sub>2</sub>), 128.1 (CH), 128.6 (2 x CH), 129.1 (2 x CH), 133.3 (CH), 135.7 (C).

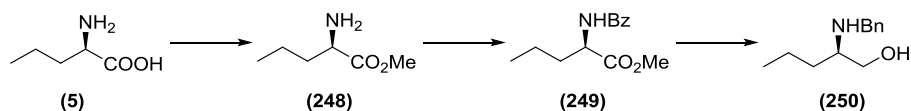
**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 331 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 331.1448 (C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 331.1456).

IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  3352, 2967, 1457, 1384, 1345, 1301, 1166 cm<sup>-1</sup>.

Análisis: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 62.31; H, 7.84; N, 9.08; S, 10.39.  
Encontrado: C, 62.58; H, 8.01; N, 8.76; S, 10.61.

**(R)-2-(Bencilamino)pentan-1-ol (250)**



Partiendo de *D*-Norvalina **5** (3.49 g, 29.8 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1 y el procedimiento general 2 consecutivamente, se obtiene el compuesto **250** (4.23 g, 21.9 mmol, 73%) como un sólido blanco.

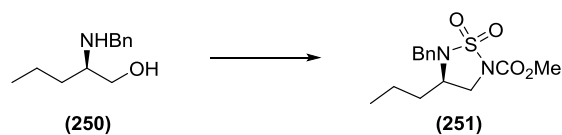
RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{H}}$  0.91 (3H, dd,  $J = 7.2, 7.2$  Hz), 1.26 – 1.53 (4H, m), 2.29 (2H, sa), 2.68 (1H, ddd,  $J = 6.1, 6.1, 10.4$  Hz), 3.31 (1H, dd,  $J = 6.3, 10.6$  Hz), 3.63 (1H, dd,  $J = 3.9, 10.7$  Hz), 3.75 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 3.81 (1H, d,  $J = 12.9$  Hz), 7.20 – 7.38 (5H, m).

RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta_{\text{C}}$  14.1 (CH<sub>3</sub>), 19.2 (CH<sub>2</sub>), 33.8 (CH<sub>2</sub>), 51.0 (CH<sub>2</sub>), 58.1 (CH), 63.0 (CH<sub>2</sub>), 127.0 (CH), 128.1 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 140.2 (C).

EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%) 194 [(M+H)<sup>+</sup>, 100].

EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 194.1539 (C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>NO, 194.1545).

**1,1-Dióxido de (R)-5-bencil-4-propil-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (251)**



Partiendo del compuesto **250** (604 mg, 3.13 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene la sulfamida **251** (637 mg, 2.04 mmol, 65%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 45 – 46 °C.  $[\alpha]_D = -13.0^\circ$  ( $c = 0.20$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.82 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.15 – 1.30 (2H, m), 1.45 (1H, dtd,  $J = 5.0, 9.0, 9.0, 14.0$  Hz), 1.67 – 1.76 (1H, m), 3.43 (1H, dtd,  $J = 5.0, 6.0, 6.0, 9.0$  Hz), 3.56 (1H, dd,  $J = 6.0, 9.8$  Hz), 3.88 (1H, dd,  $J = 6.7, 9.9$  Hz), 3.91 (3H, s), 4.22 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 4.40 (1H, d,  $J = 15.2$  Hz), 7.30 – 7.41 (5H, m).

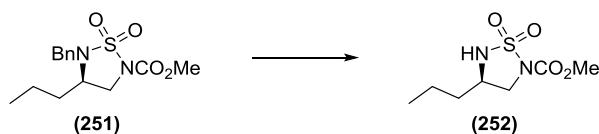
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  13.6 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 33.4 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 49.0 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>3</sub>), 54.7 (CH), 128.2 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 134.9 (C), 151.2 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 335 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 335.1048 (C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 335.1041).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  1734, 1457, 1444, 1338, 1162 cm<sup>-1</sup>.

#### 1,1-Dióxido de (*R*)-4-propil-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (**252**)



Partiendo del compuesto **251** (540 mg, 1.73 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene la sulfamida **252** (336 mg, 1.51 mmol, 87%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 67 – 68 °C.  $[\alpha]_D = -46.9^\circ$  ( $c = 0.16$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.93 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.31 – 1.49 (2H, m) 1.58 (1H, dddd,  $J = 6.3, 6.3, 9.0, 14.0$  Hz), 1.71 (1H, dddd,  $J = 6.0, 7.8, 9.4,$

14.0 Hz), 3.50 (1H, dd,  $J = 9.4, 9.4$  Hz), 3.66 – 3.75 (1H, m), 3.81 (3H, s), 3.98 (1H, dd,  $J = 6.0, 9.6$  Hz), 5.12 (1H, d,  $J = 9.9$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.4 ( $\text{CH}_3$ ), 18.8 ( $\text{CH}_2$ ), 33.9 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 (CH), 53.3 ( $\text{CH}_2$ ), 54.0 ( $\text{CH}_3$ ), 151.2 (C).

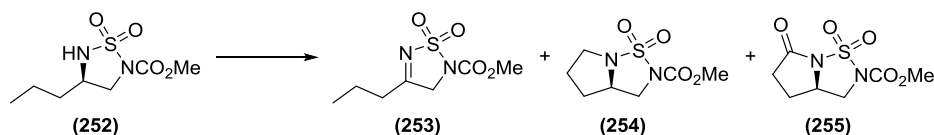
**EM (IES $^+$ )**  $m/z$  (%) 245 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR**  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 245.0565 ( $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 245.0572).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3304, 2963, 1736, 1444, 1406, 1338, 1177  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{N}_2\text{SO}_4$ : C, 37.83; H, 6.35; N, 12.60; S, 14.42. Encontrado: C, 38.03; H, 6.30; N, 12.33; S, 14.53.

### Reacciones del compuesto 252



Proced. general	253 : 254 : 255 <sup>a</sup>	Rend. (%) <sup>b</sup>
6	1 : 0 : 0	96
7	14 : 10 : 1	84
8	1 : 1 : 2	79

a) Calculado por integración en RMN  $^1\text{H}$  del crudo. b) Rendimiento total aislado.

### 1,1-Dióxido de 4-propil-1,2,5-tiadiazol-2(3H)-carboxilato de metilo (253)

Sólido cristalino ( $n$ -hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 76 – 77  $^{\circ}\text{C}$ .

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.04 (3H, dd, *J* = 7.4, 7.4 Hz), 1.79 (2H, dddd, *J* = 7.4, 7.4, 7.4, 7.4 Hz), 2.60 (2H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 3.92 (3H, s), 4.59 (2H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.5 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH<sub>2</sub>), 150.3 (C), 181.5 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 243 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 243.0413 (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 243.0415).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2965, 1745, 1628, 1445, 1371, 1340, 1182 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C, 38.17; H, 5.49; N, 12.72; S, 14.56. Encontrado: C, 38.10; H, 5.54; N, 12.53; S, 14.50.

**1,1-Dióxido de (R)-tetrahidropirroló[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol-2(3*H*)-carboxilato de metilo (254)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 114 – 115 °C. [α]<sub>D</sub> = – 64.3° (*c* = 0.30; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.86 (1H, dddd, *J* = 2.8, 5.0, 7.0, 13.0 Hz), 1.99 – 2.05 (2H, m), 2.25 (1H, dtd, *J* = 6.8, 8.0, 8.0, 12.8 Hz), 3.39 (1H, ddd, *J* = 7.4, 7.4, 11.0 Hz), 3.47 (1H, dd, *J* = 8.0, 9.9 Hz), 3.74 (1H, ddd, *J* = 6.0, 7.3, 11.0 Hz), 3.89 (3H, s), 4.00 (1H, dd, *J* = 7.3, 10.1 Hz), 4.22 (1H, dddd, *J* = 2.8, 6.9, 6.9, 8.0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 23.9 (CH<sub>2</sub>), 30.8 (CH<sub>2</sub>), 50.3 (CH<sub>2</sub>), 50.5 (CH<sub>2</sub>), 54.2 (CH<sub>3</sub>), 57.0 (CH), 151.5 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 243 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 243.0410 (C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 243.0415).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2960, 1737, 1443, 1347, 1337, 1317, 1171 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C, 38.17; H, 5.49; N, 12.72; S, 14.56.  
Encontrado: C, 38.46; H, 5.70; N, 12.64; S, 14.21.

**1,1-Dióxido de (R)-6-oxotetrahidropirrolol[1,2-b][1,2,5]tiadiazol-2(3H)-carboxilato de metilo (255)**

Sólido cristalino (*n*-hexano:AcOEt).

Punto de fusión: 121 – 122 °C.  $[\alpha]_D = -42.7^\circ$  (*c* = 0.16; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.07 (1H, dddd, *J* = 6.3, 9.1, 9.1, 13.0 Hz), 2.49 (1H, dddd, *J* = 6.3, 7.6, 7.6, 13.5 Hz), 2.73 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 2.74 (1H, dd, *J* = 1.9, 9.1 Hz), 3.71 (1H, dd, *J* = 10.1, 10.1 Hz), 3.91 (3H, s), 4.19 (1H, dd, *J* = 6.3, 10.1 Hz), 4.64 (1H, dddd, *J* = 6.3, 6.3, 7.4, 10.0 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 23.6 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 51.5 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (CH), 54.6 (CH<sub>3</sub>), 150.6 (C), 170.5 (C).

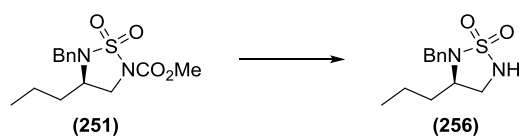
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 257 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 257.0212 (C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>Na, 257.0208).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2962, 1746, 1443, 1380, 1347, 1320, 1181 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>5</sub>: C, 35.90; H, 4.30; N, 11.96; S, 13.69.  
Encontrado: C, 36.09; H, 4.50; N, 12.07; S, 13.76.

**1,1-Dióxido de (R)-2-bencil-3-propil-1,2,5-tiadiazolidina (256)**



Partiendo del compuesto **251** (99 mg, 0.32 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la sulfamida **256** (73 mg, 0.29 mmol, 91%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -21.0^\circ$  ( $c = 0.12$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.82 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.13 – 1.22 (1H, m), 1.23 – 1.32 (1H, m), 1.40 (1H, dddd,  $J = 4.7, 8.8, 10.4, 13.5$  Hz), 1.56 (1H, dddd,  $J = 4.0, 6.0, 10.4, 14.5$  Hz), 3.17 (1H, dd,  $J = 5.8, 11.2$  Hz), 3.44 (1H, dddd,  $J = 4.0, 6.2, 6.2, 9.0$  Hz), 3.52 (1H, dd,  $J = 6.8, 11.2$  Hz), 4.18 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J = 15.1$  Hz), 7.29 – 7.42 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.8 ( $\text{CH}_3$ ), 17.7 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 45.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.4 ( $\text{CH}_2$ ), 60.7 (CH), 127.9 (CH), 128.50 (2 x CH), 128.52 (2 x CH), 135.9 (C).

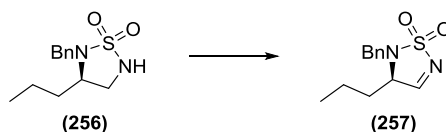
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 277 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 277.0977 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 277.0987).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3340, 2964, 1456, 1382, 1311, 1166  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_2$ : C, 56.67; H, 7.13; N, 11.01; S, 12.60. Encontrado: C, 56.36; H, 7.25; N, 10.87; S, 12.98.

#### 1,1-Dióxido de (*R*)-2-bencil-3-propil-2,3-dihidro-1,2,5-tiadiazol (**257**)



A una disolución del compuesto **256** (29 mg, 0.11 mmol) en DCE (1.1 mL) se le añade DIB (213 mg, 0.66 mmol) y  $\text{I}_2$  (56 mg, 0.22 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 24 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **257** (28 mg, 0.11 mmol, 100%) como un aceite amarillo.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.84 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.17 (1H, dddd,  $J = 6.0, 7.0, 11.0, 13.0$  Hz), 1.39 (1H, dddd,  $J = 4.7, 7.3, 10.9, 13.3$  Hz), 1.51 (1H,



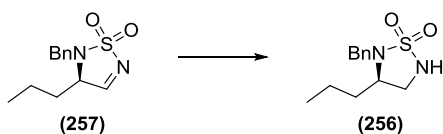
dddd,  $J = 4.7, 6.6, 11.0, 14.5$  Hz), 1.66 (1H, dddd,  $J = 4.4, 5.5, 10.4, 14.5$  Hz), 4.21 (1H, dd,  $J = 4.2, 6.6$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 14.8$  Hz), 4.44 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 7.30 – 7.42 (5H, m), 8.27 (1H, s).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  13.7 ( $\text{CH}_3$ ), 17.5 ( $\text{CH}_2$ ), 32.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.9 ( $\text{CH}_2$ ), 68.7 (CH), 128.4 (CH), 128.7 (2 x CH), 128.9 (2 x CH), 134.7 (C), 172.8 (CH).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 275 [(M+Na) $^+$ , 100].

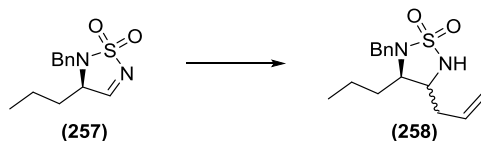
**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 275.0829 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 275.0830).

### Reducción del compuesto **257**



A una disolución del compuesto **257** (21 mg, 0.083 mmol) en MeOH (0.42 mL) a 0 °C se le añade  $\text{NaBH}_4$  (4.7 mg, 0.12 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añade una disolución saturada de ácido cítrico hasta completa disolución del precipitado que se forma, se concentra a vacío y se extrae de agua con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **256** (10 mg, 0.039 mmol, 48%) como un aceite incoloro, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos anteriormente.

### 1,1-Dióxido de (3R)-4-alil-2-bencil-3-propil-1,2,5-tiadiazolidina (**258**)



A una disolución del compuesto **257** (28 mg, 0.11 mmol) en DCM seco (1.1 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alimagnesio 2.0 M en THF (85 µL, 0.17 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose la mezcla de diastereoisómeros **258** (16.7 mg, 0.057 mmol, 52%, *dr* = 3:1) como un aceite incoloro.

No se separan los diastereoisómeros. Se describe el mayoritario **4R-258**.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.80 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.21 (1H, ddqd, *J* = 6.0, 3 x 7.2, 10.7, 13.0 Hz), 1.29 (1H, ddqd, *J* = 4.7, 3 x 7.2, 10.7, 13.0 Hz), 1.49 (1H, dddd, *J* = 4.7, 7.2, 10.7, 14.2 Hz), 1.57 (1H, dddd, *J* = 4.7, 6.0, 10.7, 14.2 Hz), (2H, m), 2.31 – 2.35 (2H, m), 3.15 (1H, ddd, *J* = 4.6, 4.6, 7.3 Hz), 3.38 – 3.42 (1H, m), 4.25 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.34 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 4.48 (1H, sa), 5.07 (1H, dddd, *J* = 1.6, 1.6, 1.6, 17.1 Hz), 5.13 (1H, dddd, *J* = 1.4, 1.4, 1.4, 10.2 Hz), 5.69 (1H, dddd, *J* = 7.0, 7.0, 10.1, 17.1 Hz), 7.30 – 7.42 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.8 (CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>2</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 38.6 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 56.6 (CH), 63.9 (CH), 119.4 (CH<sub>2</sub>), 128.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 132.8 (CH), 135.7 (C).

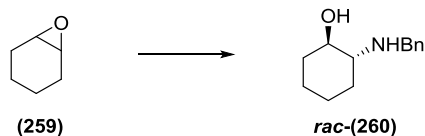
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 317 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 317.1303 (C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 317.1300).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3351, 2964, 1456, 1348, 1300, 1165 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 61.19; H, 7.53; N, 9.52; S, 10.89. Encontrado: C, 61.30; H, 7.71; N, 9.43; S, 10.72.

(±)-*Trans*-2-(bencilamino)ciclohexan-1-ol [*rac*-(260)]<sup>261</sup>



A una disolución del compuesto **259** (0.5 mL, 4.95 mmol) en agua (0.2 mL) se le añade bencilamina (0.54 mL, 4.95 mmol) y se calienta a reflujo (100 °C) durante 3 horas. Se deja enfriar a temperatura ambiente, se vierte sobre una disolución de NaOH 4 M en agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **rac-260** (1.01 g, 4.95 mmol, 100%) como un sólido amarillo pálido.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.99 – 1.09 (1H, m), 1.17 – 1.35 (3H, m), 1.67 – 1.76 (2H, m), 2.00 – 2.06 (1H, m), 2.14 – 2.20 (1H, m), 2.33 (1H, ddd, *J* = 3.9, 9.4, 11.3 Hz), 2.66 (2H, sa), 3.21 – 3.27 (1H, m), 3.72 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 3.98 (1H, d, *J* = 12.9 Hz), 7.24 – 7.38 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 24.3 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 50.6 (CH), 63.1 (CH<sub>2</sub>), 73.6 (CH), 127.1 (CH), 128.2 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 139.9 (C).

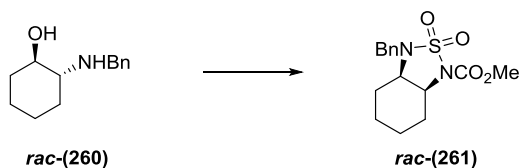
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 206 [(M+H)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 206.1543 (C<sub>13</sub>H<sub>20</sub>NO, 206.1545).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3442, 2937, 2861, 1453, 1082 cm<sup>-1</sup>.

<sup>261</sup> B. Pujala, A. K. Chakraborti, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3713–3722.

**2,2-Dióxido de 3-bencilhexahidrobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol-1(3*H*)-carboxilato de metilo [*rac*-(261)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-260** (1.01 g, 4.95 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene la sulfamida ***rac*-261** (829 mg, 2.56 mmol, 52%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 164 – 165 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.01 (1H, qt, *J* = 3.5, 3.5, 3 x 13.0 Hz), 1.18 (2H, qt, *J* = 3.0, 3.0, 3 x 13.0 Hz), 1.51 (1H, ddt, *J* = 4.0, 4.0, 13.0, 15.0 Hz), 1.64 – 1.70 (1H, m), 1.84 (1H, tdd, *J* = 3.8, 10.5, 13.0, 13.0 Hz), 1.92 – 1.98 (1H, m), 2.14 – 2.18 (1H, m), 3.65 (1H, ddd, *J* = 3.9, 3.9, 5.1 Hz), 3.92 (3H, s), 3.97 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.06 (1H, ddd, *J* = 5.1, 5.1, 10.5 Hz), 4.53 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.28 – 7.46 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 19.2 (CH<sub>2</sub>), 22.4 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 26.9 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 54.1 (CH<sub>3</sub>), 55.6 (CH), 56.3 (CH), 127.9 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 135.5 (C), 150.8 (C).

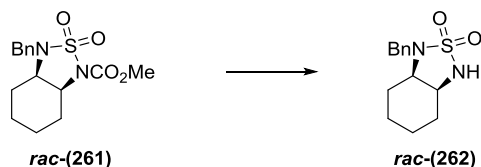
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 347 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 347.1045 (C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 347.1041).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2948, 1737, 1443, 1328, 1160 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C, 55.54; H, 6.21; N, 8.64; S, 9.88. Encontrado: C, 55.54; H, 6.40; N, 8.61; S, 9.66.

**2,2-Dióxido de 1-benciloctahidrobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(262)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-261** (769 mg, 2.37 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la sulfamida ***rac*-262** (504 mg, 1.89 mmol, 80%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 89 – 90 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.05 – 1.15 (1H, m), 1.36 – 1.44 (1H, m), 1.47 – 1.56 (2H, m), 1.65 – 1.83 (3H, m), 1.93 – 2.01 (1H, m), 3.41 (1H, ddd, *J* = 5.0, 5.0, 8.0 Hz), 3.79 (1H, ddd, *J* = 5.0, 5.0, 5.0 Hz), 4.24 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.27 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 4.60 (1H, sa), 7.28 – 7.48 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 20.5 (CH<sub>2</sub>), 21.1 (CH<sub>2</sub>), 25.7 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (CH), 59.7 (CH), 127.8 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 136.0 (C).

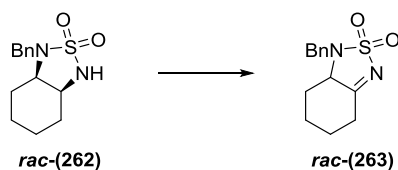
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 289 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 289.0987 (C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 289.0987).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3343, 2944, 1452, 1321, 1278, 1161 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 58.62; H, 6.81; N, 10.52; S, 12.04. Encontrado: C, 58.61; H, 6.96; N, 10.35; S, 11.85.

**2,2-Dióxido de 1-bencil-1,4,5,6,7,7a-hexahidrobenczo[*c*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(263)]**



Partiendo del compuesto *rac*-262 (54 mg, 0.20 mmol), y siguiendo el procedimiento general 6, se obtiene la imina *rac*-263 (46 mg, 0.17 mmol, 86%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 115 – 116 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.34 – 1.47 (2H, m), 1.52 – 1.64 (1H, m), 1.76 – 1.86 (1H, m), 1.95 – 2.05 (1H, m), 2.10 – 2.18 (1H, m), 2.38 (1H, ddd, *J* = 6.3, 13.9, 13.9 Hz), 2.90 (1H, dddd, *J* = 2.0, 2.0, 4.1, 14.3 Hz), 3.90 (1H, dd, *J* = 6.4, 11.3 Hz), 4.29 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 4.48 (1H, d, *J* = 14.9 Hz), 7.31 – 7.42 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 22.5 (CH<sub>2</sub>), 26.5 (CH<sub>2</sub>), 32.2 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH<sub>2</sub>), 67.5 (CH), 128.3 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.8 (2 x CH), 135.2 (C), 184.8 (C).

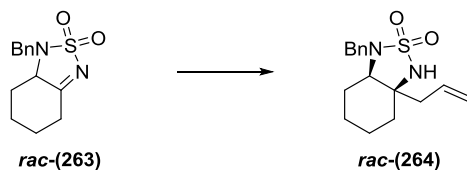
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 287 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 287.0823 (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 287.0830).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2952, 1634, 1456, 1330 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 59.07; H, 6.10; N, 10.60; S, 12.13. Encontrado: C, 59.17; H, 6.13; N, 10.34; S, 12.29.

**2,2-Dióxido de 3a-alil-1-benciloctahidrobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(264)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-263** (38 mg, 0.14 mmol) en DCM seco (1.4 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade gota a gota una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.10 mL, 0.21 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 4 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NH<sub>4</sub>Cl y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto ***rac*-264** (32 mg, 0.10 mmol, 73%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 65 – 66 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.11 – 1.18 (1H, m), 1.36 – 1.44 (2H, m), 1.50 – 1.57 (1H, m), 1.62 (1H, dddd, *J* = 3.4, 7.2, 10.2, 14.0 Hz), 1.67 (1H, dddd, *J* = 4.4, 8.5, 9.5, 14.0 Hz), 1.79 (1H, ddddd, *J* = 3.1, 4.1, 6.6, 7.5, 10.0 Hz), 2.00 (1H, dddd, *J* = 3.5, 5.0, 9.5, 9.5 Hz), 2.37 (1H, dddd, *J* = 0.9, 0.9, 7.6, 13.9 Hz), 2.55 (1H, dddd, *J* = 0.9, 0.9, 7.3, 13.9 Hz), 3.26 (1H, dd, *J* = 4.6, 6.1 Hz), 4.15 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 4.27 (1H, sa), 4.32 (1H, d, *J* = 15.1 Hz), 5.17 (1H, dddd, *J* = 1.3, 1.3, 1.3, 17.0 Hz), 5.22 (1H, dddd, *J* = 0.9, 0.9, 1.9, 10.1 Hz), 5.79 (1H, dddd, *J* = 7.4, 7.4, 10.0, 17.1 Hz), 7.28 – 7.44 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 20.2 (CH<sub>2</sub>), 21.0 (CH<sub>2</sub>), 24.7 (CH<sub>2</sub>), 32.6 (CH<sub>2</sub>), 41.4 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (C), 63.0 (CH), 120.6 (CH<sub>2</sub>), 127.8 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 131.7 (CH), 135.9 (C).

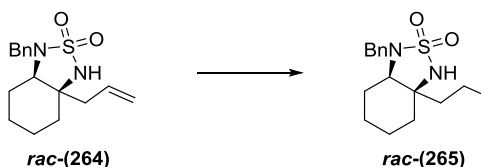
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 329 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 329.1295 (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 329.1300).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$  3342, 2945, 1455, 1299, 1160  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_2$ : C, 62.72; H, 7.24; N, 9.14; S, 10.46.  
Encontrado: C, 62.74; H, 7.34; N, 8.82; S, 10.69.

**2,2-Dióxido de 1-bencil-3a-propiloctahidrobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(265)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-264** (170 mg, 0.55 mmol) en AcOEt (1.8 mL) y EtOH (7.4 mL) se le añade  $\text{Pd}(\text{OH})_2$  al 20% (17 mg, 10% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e  $\text{H}_2$ , y finalmente se agita bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  (1 atm) durante 4 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto ***rac*-265** (153 mg, 0.50 mmol, 89%) como un aceite incoloro.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.92 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.10 – 1.20 (1H, m), 1.23 – 1.41 (4H, m), 1.45 – 1.64 (4H, m), 1.66 (1H, ddd,  $J = 3.0, 6.0, 14.0$  Hz), 1.75 (1H, ddd,  $J = 4.8, 9.0, 15.0$  Hz), 2.00 (1H, dddd,  $J = 3.6, 4.5, 10.0, 10.0$  Hz), 3.25 (1H, dd,  $J = 4.7, 4.7$  Hz), 4.05 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz), 4.37 (1H, d,  $J = 15.3$  Hz), 4.47 (1H, sa), 7.25 – 7.44 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  14.2 ( $\text{CH}_3$ ), 16.6 ( $\text{CH}_2$ ), 19.8 ( $\text{CH}_2$ ), 21.1 ( $\text{CH}_2$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.9 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 61.0 (C), 64.4 (CH), 127.6 (CH), 128.3 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 136.2 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 331 [(M+Na) $^+$ , 100].

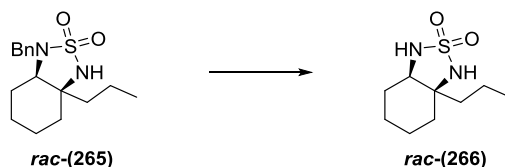
**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 331.1448 ( $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 331.1456).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$  3344, 2944, 1456, 1292, 1162, 1144  $\text{cm}^{-1}$ .



**Análisis:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 62.31; H, 7.84; N, 9.08; S, 10.39.  
Encontrado: C, 62.25; H, 7.98; N, 8.86; S, 10.71.

**2,2-Dióxido de 3a-propiloctahidrobenzo[*c*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(266)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-265** (57 mg, 0.18 mmol) en AcOEt (3.2 mL) se le añade ácido trifluoroacético (15  $\mu$ L, 0.18 mmol) y Pd/C al 10% (11 mg, 20% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (5 atm) durante 24 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto ***rac*-266** (33.3 mg, 0.15 mmol, 85%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>H</sub> 0.96 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.28 – 1.81 (10H, m), 1.90 (1H, dddd, *J* = 1.1, 4.5, 4.5, 9.0 Hz), 1.95 (dd, *J* = 3.8, 11.5, 14.7 Hz), 3.57 (1H, dd, *J* = 4.5, 4.5 Hz), 4.35 (1H, sa), 4.64 (1H, sa).

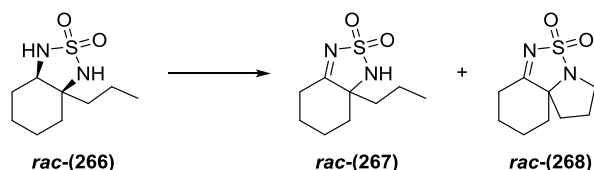
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$ <sub>C</sub> 14.3 (CH<sub>3</sub>), 17.0 (CH<sub>2</sub>), 19.8 (CH<sub>2</sub>), 21.4 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 30.9 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 62.0 (CH), 66.1 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 241 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 241.0979 (C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 241.0987).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu$ <sub>máx</sub>** 3349, 2940, 1457, 1338, 1160 cm<sup>-1</sup>.

**2,2-Dióxido de 7a-propil-1,4,5,6,7,7a-hexahidrobenczo[*c*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(267)]**



A una disolución del compuesto *rac*-266 (18 mg, 0.082 mmol) en DCE (0.82 mL) se le añade DIB (132 mg, 0.41 mmol) y I<sub>2</sub> (21 mg, 0.082 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 48 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto *rac*-267 (6.6 mg, 0.031 mmol, 38%) como un aceite amarillo y el compuesto *rac*-268 (3.4 mg, 0.016 mmol, 19%) como un sólido.

Compuesto *rac*-267.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.97 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.18 (1H, ddqd, *J* = 4.7, 3 x 7.5, 12.0, 13.0 Hz), 1.54 (1H, ddqd, *J* = 4.7, 3 x 7.5, 12.0, 13.0 Hz), 1.64 – 1.69 (3H, m), 1.73 (1H, ddd, *J* = 4.4, 12.3, 14.2 Hz), 1.79 – 1.83 (1H, m), 1.88 (1H, ddd, *J* = 4.7, 12.3, 14.0 Hz), 2.21 – 2.25 (1H, m), 2.32 (1H, ddd, *J* = 2.4, 2.4, 9.6 Hz), 2.48 (1H, dddd, *J* = 3.1, 6.0, 13.0, 13.0 Hz), 2.84 (1H, dddd, *J* = 1.9, 1.9, 3.7, 13.5 Hz), 4.42 (1H, sa).

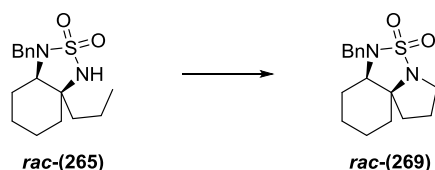
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 13.9 (CH<sub>3</sub>), 16.7 (CH<sub>2</sub>), 21.6 (CH<sub>2</sub>), 27.7 (CH<sub>2</sub>), 29.6 (CH<sub>2</sub>), 37.3 (CH<sub>2</sub>), 40.0 (CH<sub>2</sub>), 73.0 (C), 189.1 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 239 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 239.0829 (C<sub>9</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 239.0830).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3358, 2952, 1732, 1629, 1603, 1455, 1326, 1141 cm<sup>-1</sup>.

**5,5-Dióxido de 6-benciloctahidro-1H-benzo[*c*]pirrolo[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(269)]**



A una disolución del compuesto *rac*-265 (131 mg, 0.42 mmol) en DCE (4.2 mL) se le añade CSA (97 mg, 0.42 mmol) y I<sub>2</sub> (127 mg, 0.50 mmol). Luego se añade DIB en porciones (34 mg, 0.10 mmol cada 15 minutos, 1.70 mmol) durante 4.5 horas, mientras se irradia con seis lámparas LED verde. Una vez finalizada la adición, se agita durante 2 horas más bajo irradiación, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto *rac*-269 (51 mg, 0.17 mmol, 40%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 108 – 109 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.07 – 1.24 (3H, m), 1.50 (1H, dddd, *J* = 4.0, 4.0, 11.2, 15.0 Hz), 1.59 – 1.66 (2H, m), 1.74 (1H, ddd, *J* = 7.0, 7.0, 12.4 Hz), 1.81 – 1.91 (2H, m), 1.99 (1H, dddd, *J* = 7.0, 7.0, 12.7, 12.7 Hz), 2.00 (1H, dddd, *J* = 7.0, 7.0, 13.0, 13.0 Hz), 2.17 (1H, dddd, *J* = 5.5, 5.5, 11.0, 11.0 Hz), 3.22 (1H, dd, *J* = 3.8, 6.9 Hz), 3.24 (1H, ddd, *J* = 6.7, 6.7, 10.8 Hz), 3.70 (1H, ddd, *J* = 6.4, 6.4, 10.8 Hz), 4.03 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 4.46 (1H, d, *J* = 15.6 Hz), 7.28 – 7.47 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 19.7 (CH<sub>2</sub>), 22.7 (CH<sub>2</sub>), 25.1 (CH<sub>2</sub>), 26.1 (CH<sub>2</sub>), 35.2 (CH<sub>2</sub>), 35.4 (CH<sub>2</sub>), 47.5 (CH<sub>2</sub>), 48.0 (CH<sub>2</sub>), 62.4 (CH), 71.0 (C), 127.6 (CH), 128.4 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 136.3 (C).

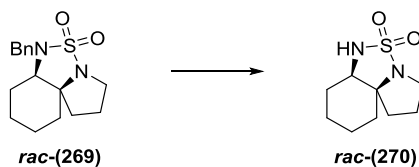
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 329 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 329.1305 (C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 329.1300).

**IR** ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$  2945, 2360, 1456, 1301, 1155  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{SO}_2$ : C, 62.72; H, 7.24; N, 9.14; S, 10.46.  
Encontrado: C, 62.82; H, 7.35; N, 8.93; S, 10.62.

**5,5-Dióxido de octahidro-1H-benzo[*c*]pirrolo[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(270)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-269** (22 mg, 0.072 mmol) en AcOEt (1.2 mL) se le añade ácido trifluoroacético (6  $\mu\text{L}$ , 0.072 mmol) y  $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$  al 20% (4.4 mg, 20% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e  $\text{H}_2$ , y finalmente se agita bajo atmósfera de  $\text{H}_2$  (5 atm) durante 24 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto ***rac*-270** (14 mg, 0.065 mmol, 90%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 118 – 119  $^\circ\text{C}$ .

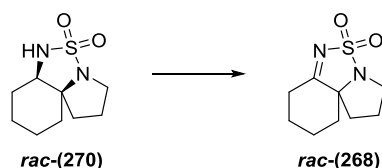
**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.20 (1H, qt,  $J = 2.8, 2.8, 3 \times 13.3$  Hz), 1.37 (1H, qt,  $J = 3.3, 3.3, 3 \times 13.3$  Hz), 1.58 – 1.80 (5H, m), 1.90 (1H, ddd,  $J = 5.7, 6.9, 12.9$  Hz), 1.99 – 2.04 (3H, m), 2.06 (1H, ddd,  $J = 3.1, 13.2, 13.2$  Hz), 3.14 (1H, ddd,  $J = 6.6, 6.6, 10.7$  Hz), 3.46 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 3.63 (1H, ddd,  $J = 6.0, 6.0, 10.7$  Hz), 4.76 (1H, sa).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  19.2 ( $\text{CH}_2$ ), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.6 ( $\text{CH}_2$ ), 34.9 ( $\text{CH}_2$ ), 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 59.1 (CH), 76.9 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 239 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 239.0832 ( $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 239.0830).

**5,5-Dióxido de 2,3,7,8,9,10-hexahidro-1H-benzo[*c*]pirrolo[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(268)]**



Partiendo del compuesto ***rac*-270** (12 mg, 0.055 mmol), y siguiendo el procedimiento general 6, se obtiene la imina ***rac*-268** (11 mg, 0.051 mmol, 92%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 111 – 112 °C.

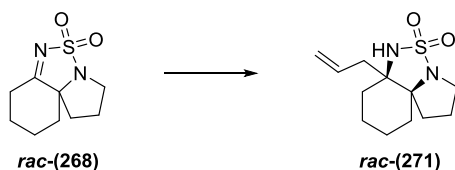
**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.53 – 1.72 (2H, m), 1.82 – 1.92 (3H, m), 1.95 – 2.04 (2H, m), 2.10 – 2.24 (3H, m), 2.53 (1H, ddd, *J* = 6.0, 13.2, 13.2 Hz), 2.90 (1H, dddd, *J* = 2.2, 2.2, 4.1, 13.2 Hz), 3.29 (1H, ddd, *J* = 6.0, 7.9, 11.7 Hz), 3.79 (1H, ddd, *J* = 5.0, 7.6, 11.7 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 22.7 (CH<sub>2</sub>), 26.4 (CH<sub>2</sub>), 27.5 (CH<sub>2</sub>), 30.7 (CH<sub>2</sub>), 34.9 (CH<sub>2</sub>), 41.3 (CH<sub>2</sub>), 49.6 (CH<sub>2</sub>), 82.2 (C), 187.2 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 237 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 237.0678 (C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 237.0674).

**5,5-Dióxido de 6a-alilooctahidro-1H-benzo[*c*]pirrolo[1,2-*b*][1,2,5]tiadiazol [*rac*-(271)]**



A una disolución del compuesto ***rac*-268** (13.5 mg, 0.063 mmol) en DCM seco (0.63 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade una disolución de cloruro

de alilmagnesio 2.0 M en THF (50  $\mu$ L, 0.09 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **rac-271** (12.5 mg, 0.049 mmol, 78%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 127 – 128 °C.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.38 (1H, dddd,  $J = 3.1, 3.1, 10.0, 13.1$  Hz), 1.46 (1H, dddd,  $J = 4.7, 4.7, 8.7, 13.1$  Hz), 1.51 – 1.60 (3H, m), 1.66 (1H, dddd,  $J = 3.2, 3.2, 8.8, 12.0$  Hz), 1.69 (1H, dddd,  $J = 4.0, 7.6, 11.6, 11.6$  Hz), 1.91 – 2.02 (2H, m), 2.03 – 2.19 (3H, m), 2.32 (1H, dd,  $J = 8.0, 13.7$  Hz), 2.47 (1H, dddd,  $J = 1.1, 1.1, 6.3, 13.6$  Hz), 3.21 (1H, ddd,  $J = 5.0, 8.5, 11.7$  Hz), 3.70 (1H, ddd,  $J = 6.3, 8.2, 12.0$  Hz), 4.43 (1H, sa), 5.17 (1H, dq,  $J = 3 \times 1.1, 17.0$  Hz), 5.20 (1H, dq,  $J = 3 \times 1.1, 10.0$  Hz), 5.83 (1H, dddd,  $J = 6.5, 8.0, 10.2, 16.9$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.4 ( $\text{CH}_2$ ), 21.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.1 ( $\text{CH}_2$ ), 31.6 ( $\text{CH}_2$ ), 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 34.0 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 62.8 (C), 78.6 (C), 119.9 ( $\text{CH}_2$ ), 132.2 (CH).

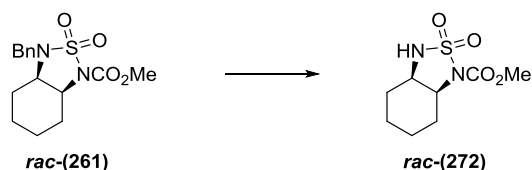
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 279 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 279.1144 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{SO}_2\text{Na}$ , 279.1143).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3337, 2943, 1453, 1301, 1161, 1147  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{SO}_2$ : C, 56.22; H, 7.86; N, 10.93; S, 12.51. Encontrado: C, 56.30; H, 7.69; N, 10.96; S, 12.40.

**2,2-Dióxido de hexahidrobenczo[*c*][1,2,5]tiadiazol-1(3*H*)-carboxilato de metilo [*rac*-(272)]**



A una disolución del compuesto *rac*-**261** (276 mg, 0.85 mmol) en THF (17 mL) se le añade Pd/C al 10% (28 mg, 10% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 48 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto *rac*-**272** (183 mg, 0.78 mmol, 92%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 166 – 167 °C.

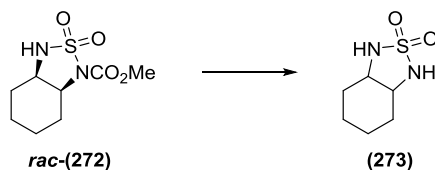
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.22 (1H, qt, *J* = 2.7, 2.7, 3 x 13.0 Hz), 1.35 (1H, qt, *J* = 3.2, 3.2, 3 x 13.0 Hz), 1.59 (1H, dddd, *J* = 3.5, 11.0, 13.6, 13.6 Hz), 1.67 – 1.81 (3H, m), 2.08 (1H, dddd, *J* = 3.5, 3.5, 5.5, 14.8 Hz), 2.28 (1H, dddd, *J* = 3 x 3.5, 13.5 Hz), 3.87 (3H, s), 3.95 – 3.97 (1H, m), 4.17 (1H, ddd, *J* = 5.4, 5.4, 11.1 Hz), 4.87 (1H, d, *J* = 10.7 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 19.2 (CH<sub>2</sub>), 22.2 (CH<sub>2</sub>), 26.0 (CH<sub>2</sub>), 26.6 (CH<sub>2</sub>), 51.4 (CH), 54.0 (CH<sub>3</sub>), 60.0 (CH), 150.9 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 257 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 257.0578 (C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>Na, 257.0572).

**2,2-Dióxido de octahidrobenczo[*c*][1,2,5]tiadiazol (273)**



Partiendo del compuesto **rac-272** (122 mg, 0.52 mmol), y siguiendo el procedimiento general 5, se obtiene la sulfamida **273** (83 mg, 0.47 mmol, 90%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 65 – 66 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.37 – 1.44 (2H, m), 1.55 – 1.62 (2H, m), 1.78 – 1.85 (2H, m), 1.89 – 1.96 (2H, m), 3.77 – 3.81 (2H, m), 4.50 (2H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 20.9 (2 x CH<sub>2</sub>), 27.2 (2 x CH<sub>2</sub>), 57.7 (2 x CH).

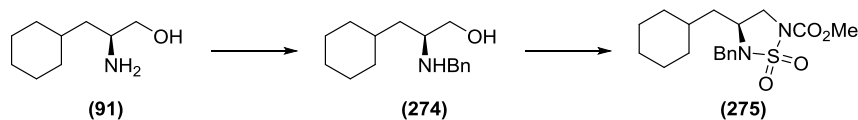
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 199 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 199.0518 (C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Na, 199.0517).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3347, 3271, 2946, 1451, 1396, 1324, 1165 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>: C, 40.89; H, 6.86; N, 15.90; S, 18.19. Encontrado: C, 40.91; H, 6.87; N, 16.00; S, 18.05.

**1,1-Dióxido de (S)-5-bencil-4-(ciclohexilmetil)-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (275)**



A una disolución de aminoalcohol **91** (862 mg, 4.45 mmol) en MeOH seco (6.7 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade benzaldehído (0.68 mL, 6.67 mmol) y Et<sub>3</sub>N (0.68 mL, 4.89 mmol). La mezcla de reacción se agita a 0 °C



durante 3 horas, se añade  $\text{NaBH}_4$  (168 mg, 4.45 mmol) y se mantiene la agitación a  $0\text{ }^\circ\text{C}$  durante 6 horas más. Se acidifica la mezcla con  $\text{HCl}$  diluido y se concentra a vacío. El residuo se disuelve en agua, se basifica con  $\text{NaOH}$  diluido y se extrae con  $\text{AcOEt}$ . La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano: $\text{AcOEt}$  40:60).

Partiendo del compuesto **274** (513 mg, 2.08 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene la sulfamida **275** (401 mg, 1.10 mmol, 53%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano: $\text{AcOEt}$ .

Punto de fusión:  $120 - 121\text{ }^\circ\text{C}$ .  $[\alpha]_{\text{D}} = -3.0^\circ$  ( $c = 0.17$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.70 (1H, qd,  $J = 3.3$ , 3 x 12.2 Hz), 0.83 (1H, qd,  $J = 3.2$ , 3 x 11.6 Hz), 1.07 – 1.25 (4H, m), 1.36 (1H, ddd,  $J = 5.1$ , 9.0, 13.9 Hz), 1.42 – 1.54 (2H, m), 1.60 – 1.63 (3H, m), 1.66 (1H, ddd,  $J = 5.1$ , 8.5, 13.7 Hz), 3.51 (1H, dddd,  $J = 5.2$ , 5.2, 6.2, 14.4 Hz), 3.55 (1H, dd,  $J = 5.2$ , 9.5 Hz), 3.90 (1H, dd,  $J = 6.2$ , 9.5 Hz), 3.92 (3H, s), 4.23 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 4.39 (1H, d,  $J = 14.9$  Hz), 7.32 – 7.41 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  25.8 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.5 ( $\text{CH}_2$ ), 33.7 ( $\text{CH}_2$ ), 33.8 (CH), 39.0 ( $\text{CH}_2$ ), 48.7 ( $\text{CH}_2$ ), 49.3 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 (CH), 54.3 ( $\text{CH}_3$ ), 128.2 (CH), 128.67 (2 x CH), 128.73 (2 x CH), 134.9 (C), 151.3 (C).

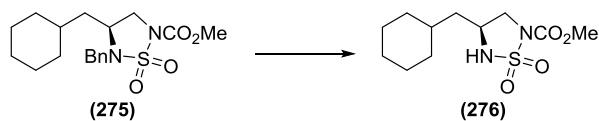
**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 389 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 389.1498 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 389.1511).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  2927, 1738, 1444, 1329, 1161  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{SO}_4$ : C, 58.99; H, 7.15; N, 7.64; S, 8.75. Encontrado: C, 58.91; H, 7.26; N, 7.47; S, 8.94.

**1,1-Dióxido de (S)-4-(ciclohexilmetil)-1,2,5-tiadiazolidina-2-carboxilato de metilo (276)**



Partiendo del compuesto **275** (151 mg, 0.41 mmol), y siguiendo el procedimiento general 4, se obtiene la sulfamida **276** (103 mg, 0.37 mmol, 91%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = + 35.6^\circ$  ( $c = 0.17$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

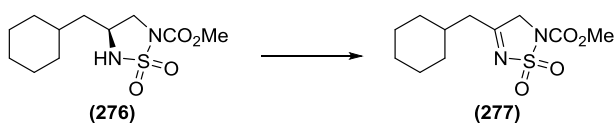
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.88 – 1.00 (2H, m), 1.15 (1H, qt,  $J = 3.2, 3.2, 3 \times 12.2$  Hz), 1.22 – 1.30 (2H, m), 1.39 (1H, dddd,  $J = 3.2, 3.2, 7.2, 10.6$  Hz), 1.48 (1H, ddd,  $J = 6.5, 6.5, 13.8$  Hz), 1.64 (1H, ddd,  $J = 6.8, 7.5, 14.5$  Hz), 1.67 – 1.75 (5H, m), 3.50 (1H, dd,  $J = 9.6, 9.6$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.03 (1H, dd,  $J = 5.9, 9.7$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  25.91 ( $\text{CH}_2$ ), 25.94 ( $\text{CH}_2$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 32.9 ( $\text{CH}_2$ ), 33.2 ( $\text{CH}_2$ ), 34.3 (CH), 39.9 ( $\text{CH}_2$ ), 50.1 (CH), 53.9 ( $\text{CH}_2$ ), 54.2 ( $\text{CH}_3$ ), 151.2 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 299 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 299.1038 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{SO}_4\text{Na}$ , 299.1041).

**1,1-Dióxido de 4-(ciclohexilmetil)-1,2,5-tiadiazol-2(3H)-carboxilato de metilo (277)**



Partiendo del compuesto **276** (35 mg, 0.13 mmol), y siguiendo el procedimiento general 6, se obtiene la imina **277** (22.2 mg, 0.081 mmol, 64%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 120 – 121 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.04 (2H, qd, *J* = 3.0, 3 x 12.0 Hz), 1.17 (1H, qt, *J* = 3.0, 3.0, 3 x 12.4 Hz), 1.29 (2H, qt, *J* = 4.0, 4.0, 3 x 12.9 Hz), 1.66 – 1.79 (5H, m), 1.86 (1H, dtdd, *J* = 3.2, 7.0, 2 x 10.6, 14.0 Hz), 2.49 (2H, d, *J* = 7.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.58 (2H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 25.8 (CH<sub>2</sub>), 25.9 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (3 x CH<sub>2</sub>), 35.6 (CH), 41.0 (CH<sub>2</sub>), 54.6 (CH<sub>3</sub>), 56.0 (CH<sub>2</sub>), 150.4 (C), 180.7 (C).

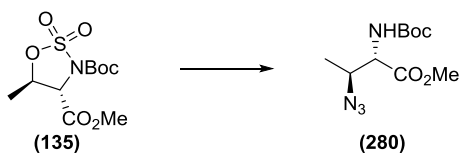
**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 338 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 338.1139 (C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>Na, 338.1150).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2928, 1745, 1629, 1445, 1371, 1341, 1182 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>11</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>: C, 48.16; H, 6.61; N, 10.21; S, 11.69. Encontrado: C, 48.35; H, 6.54; N, 9.90; S, 11.90.

**(2*S*,3*S*)-3-Azido-2-[(*tert*-butoxicarbonil)amino]butanoato de metilo (**280**)<sup>262</sup>**



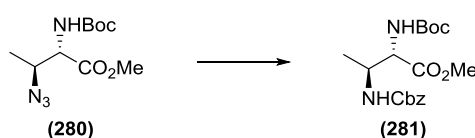
A una disolución del compuesto **135** (1.72 g, 5.85 mmol) en DMF seca (25 mL), bajo atmósfera de nitrógeno, se le añade NaN<sub>3</sub> (1.14 g, 17.5 mmol) y se calienta a 80 °C durante 4.5 horas. Luego se deja enfriar a temperatura ambiente y se añade una disolución saturada de ácido cítrico (32 mL). La mezcla resultante se agita a

<sup>262</sup> V. S. Sudhir, N. Y. P. Kumar, R. B. N. Baig, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7588–7591.

temperatura ambiente durante 4 horas, se concentra a vacío y el residuo que se obtiene se extrae de agua con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto **280** (821 mg, 3.18 mmol, 54%) como un aceite incoloro.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.36 (3H, d, *J* = 6.9 Hz), 1.47 (9H, s), 3.78 – 3.87 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.42 – 4.44 (1H, m), 5.32 (1H, sa).

**(2*S*,3*S*)-3-(Benciloxicarbonilamino)-2-(*tert*-butoxicarbonilamino)butanoato de metilo (281)**<sup>263</sup>



A una disolución del compuesto **280** (404 mg, 1.57 mmol) en AcOEt (16 mL) se le añade Pd/C al 10% (40 mg, 10% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 2 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío.

A una disolución del crudo obtenido en THF (2 mL) y agua (2 mL) se le añade Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (808 mg, 3.14 mmol) y CbzCl (0.31 mL, 3.14 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante una hora, se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **281** (487 mg, 1.33 mmol, 85%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 87 – 88 °C. [α]<sub>D</sub> = – 6.6° (*c* = 0.20; CHCl<sub>3</sub>).

<sup>263</sup> Descripción del enantiómero: K. Makino, S. Kubota, S. Hara, M. Sakaguchi, A. Hamajima, Y. Hamada, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 65, 9468–9473.

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, 70 °C,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.16 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.47 (9H, s), 3.76 (3H, s), 4.20 (1H, dqd,  $J = 3.8, 3 \times 6.6, 8.5$  Hz), 4.48 (1H, dd,  $J = 3.8, 8.2$  Hz), 5.14 (2H, s), 5.18 (1H, sa), 5.25 (1H, sa), 7.29 – 7.38 (5H, m).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  16.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.2 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 49.1 (CH), 52.5 ( $\text{CH}_3$ ), 57.4 (CH), 66.8 ( $\text{CH}_2$ ), 80.4 (C), 128.09 (2 x CH), 128.13 (2 x CH), 128.5 (CH), 136.4 (C), 155.9 (2 x C), 171.1 (C).

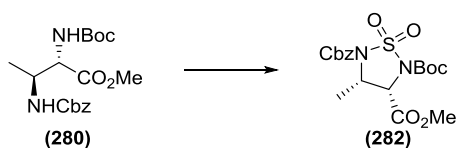
**EM ( $\text{IES}^+$ )  $m/z$  (%)** 389 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 389.1685 ( $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ , 389.1689).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3436, 2985, 1715, 1506, 1162  $\text{cm}^{-1}$ .

**Análisis:** Calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_6$ : C, 59.00; H, 7.15; N, 7.65. Encontrado: C, 58.96; H, 7.26; N, 7.71.

**1,1-Dióxido de (3*S*,4*S*)-4-metil-1,2,5-tiadiazolidina-2,3,5-tricarboxilato de 5-bencilo-2-*tert*-butilo-3-metilo (282)**



A una disolución del compuesto **280** (1.12 g, 3.07 mmol),  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.85 mL, 6.14 mmol) y DMAP (561 mg, 4.60 mmol) en DCM seco (30.7 mL), bajo atmósfera de nitrógeno y a 0 °C, se le añade gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (0.34 mL, 4.60 mmol). Se mantiene a 0 °C durante 15 minutos, y luego se agita a temperatura ambiente durante 15 horas, se vierte la mezcla de reacción sobre agua y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío.

A una disolución del residuo obtenido (1.22 g, 2.97 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) a 0 °C se le añade  $\text{NaIO}_4$  (700 mg, 3.27 mmol),  $\text{RuO}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  (12.2 mg, 1% w/w) y agua (20 mL). La mezcla de reacción se agita a 0 °C durante 10 minutos, y luego a temperatura ambiente durante 24 horas. Se filtra con celita, lavando con  $\text{AcOEt}$ , y

se concentra a vacío hasta reducir el volumen a la mitad. Luego se vierte sobre agua y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto **282** (922 mg, 2.15 mmol, 70%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 113 – 114 °C.  $[\alpha]_D = -25.5^\circ$  ( $c = 0.20$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.40 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.56 (9H, s), 3.82 (3H, s), 4.60 (1H, dddd,  $J = 6.6, 6.6, 6.6, 7.6$  Hz), 4.73 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 5.31 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 5.38 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 7.33 – 7.43 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 15.5 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 49.7 (CH), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 58.2 (CH), 69.5 (CH<sub>2</sub>), 86.5 (C), 128.0 (CH), 128.6 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 134.4 (C), 149.0 (C), 149.7 (C), 166.1 (C).

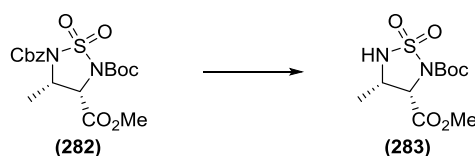
**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 451 [(M+Na)<sup>+</sup>, 61].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 451.1158 (C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>8</sub>Na, 451.1151).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2985, 1738, 1457, 1372, 1270, 1172 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>8</sub>: C, 50.46; H, 5.65; N, 6.54; S, 7.48. Encontrado: C, 50.62; H, 5.69; N, 6.60; S, 7.67.

### 1,1-Dióxido de (3*S*,4*S*)-4-metil-1,2,5-tiadiazolidina-2,3-dicarboxilato de 2-*terc*-butilo-3-metilo (**283**)



A una disolución del compuesto **282** (544 mg, 1.27 mmol) en AcOEt (25 mL) se le añade Pd/C al 10% (109 mg, 20% w/w). Se somete la mezcla de reacción a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 24

horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **283** (341 mg, 1.16 mmol, 91%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 134 – 135 °C.  $[\alpha]_D = +21.0^\circ$  ( $c = 0.33$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.32 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.53 (9H, s), 3.84 (3H, s), 4.07 (1H, dquin,  $J = 4 \times 6.6, 13.0$  Hz), 4.57 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 4.68 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  14.3 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 49.4 (CH), 52.7 (CH<sub>3</sub>), 64.6 (CH), 85.1 (C), 148.7 (C), 168.7 (C).

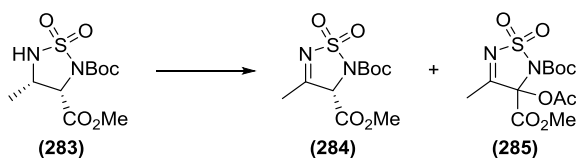
**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 317 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 317.0794 (C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na, 317.0783).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)**  $\nu_{\text{máx}}$  3295, 2986, 1727, 1414, 1338, 1178 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>: C, 40.81; H, 6.16; N, 9.52; S, 10.89. Encontrado: C, 41.05; H, 6.25; N, 9.39; S, 10.72.

### Oxidación del compuesto **283**



Procedimiento 1: A una disolución del compuesto **283** (46 mg, 0.16 mmol) en DCE (1.6 mL) se le añade DIB (201 mg, 0.62 mmol) y I<sub>2</sub> (40 mg, 0.16 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **284** (45.5 mg, 0.15 mmol, 100%).

Procedimiento 2: A una disolución del compuesto **283** (7 mg, 0.024 mmol) en DCE (0.24 mL) se le añade DIB (46 mg, 0.14 mmol) y I<sub>2</sub> (12 mg, 0.048 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente en oscuridad durante 24 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **284** (4.3 mg, 0.015 mmol, 61%) y el compuesto **285** (1.7 mg, 0.005 mmol, 20%).

**1,1-Dióxido de (S)-4-metil-1,2,5-tiadiazol-2,3(3H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo-3-metilo (284)**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -4.8^\circ$  ( $c = 0.17$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.56 (9H, s), 2.43 (3H, s), 3.89 (3H, s), 5.26 (1H, s).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 19.1 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (3 x CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH<sub>3</sub>), 69.2 (CH), 86.2 (C), 163.5 (C), 172.6 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 291 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 291.0654 (C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>, 291.0651).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 2987, 1744, 1643, 1374, 1342, 1186, 1148 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>: C, 41.09; H, 5.52; N, 9.58; S, 10.97. Encontrado: C, 41.13; H, 5.62; N, 9.47; S, 10.88.

**1,1-Dióxido de 3-acetoxi-4-metil-1,2,5-tiadiazol-2,3(3H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo-3-metilo (285)**

Aceite incoloro.



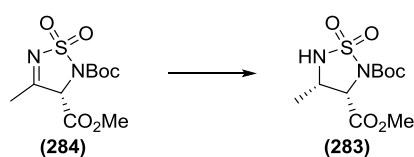
RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{H}}$  1.60 (9H, sa), 2.25 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.89 (3H, s).

RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta_{\text{C}}$  16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 20.6 ( $\text{CH}_3$ ), 27.8 (3 x  $\text{CH}_3$ ), 54.7 ( $\text{CH}_3$ ), 87.0 (C), 100.0 (C), 147.6 (C), 162.0 (C), 168.3 (C), 173.2 (C).

EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%) 373 [(M+Na) $^+$ , 100].

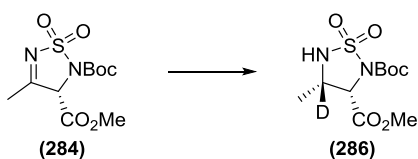
EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida) 373.0693 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{SO}_8\text{Na}$ , 373.0682).

### Reducción del compuesto **284**



A una disolución del compuesto **284** (45.5 mg, 0.16 mmol) en MeOH (0.8 mL) a 0 °C se le añade  $\text{NaBH}_4$  (8.9 mg, 0.23 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añade una disolución saturada de ácido cítrico hasta completa disolución del precipitado que se forma, se concentra a vacío y se extrae de agua con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **283** (27.7 mg, 0.094 mmol, 60%), de una mezcla de diastereómeros ( $dr = 9.7:1$ ), como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos anteriormente.

### 1,1-Dióxido de (3*S*,4*S*)-4-metil-1,2,5-tiadiazolidina-2,3-dicarboxilato-4-*d* de 2-*tert*-butilo-3-metilo (**286**)



A una disolución del compuesto **284** (45.5 mg, 0.16 mmol) en MeOH (0.8 mL) a 0 °C se le añade NaBD<sub>4</sub> (9.8 mg, 0.23 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añade una disolución saturada de ácido cítrico hasta completa disolución del precipitado que se forma, se concentra a vacío y se extrae de agua con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **286** (29 mg, 0.098 mmol, 63%), de una mezcla de diastereómeros (*dr* = 9.3:1), como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 126 – 127 °C.

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.33 (3H, s), 1.54 (9H, s), 3.85 (3H, s), 4.57 (1H, sa), 4.58 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 14.2 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (3 x CH<sub>3</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 64.5 (CH), 85.2 (C), 149.0 (C), 168.8 (C).

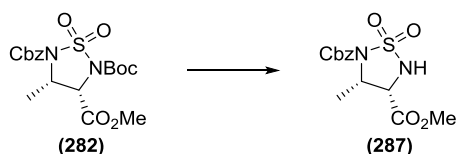
**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 294 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 294.0868 (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub><sup>2</sup>HN<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>, 294.0870).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3295, 2985, 1727, 1400, 1339, 1177, 1142 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>17</sub><sup>2</sup>HN<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>: C, 40.67; H, 6.48; N, 9.49; S, 10.86. Encontrado: C, 40.32; H, 6.35; N, 9.38; S, 10.90.

**1,1-Dióxido de (3*S*,4*S*)-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina-2,4-dicarboxilato de 2-bencilo-4-metilo (287)**



A una disolución del compuesto **282** (217 mg, 0.51 mmol) en DCM (5 mL) se le añade ácido trifluoroacético (0.39 mL, 5.1 mmol), se agita la mezcla de reacción durante 2.5 horas, se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **287** (163 mg, 0.50 mmol, 98%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -5.6^\circ$  ( $c = 0.27$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  1.27 (3H, d,  $J = 6.3$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.59 (1H, dd,  $J = 6.3, 10.5$  Hz), 4.64 (1H, quin,  $J = 4 \times 6.3$  Hz), 5.31 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 5.32 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 5.44 (1H, d,  $J = 10.2$  Hz), 7.32 – 7.43 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  14.5 (CH<sub>3</sub>), 53.4 (CH<sub>3</sub>), 56.1 (CH), 57.3 (CH), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 127.8 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 134.7 (C), 150.0 (C), 166.4 (C).

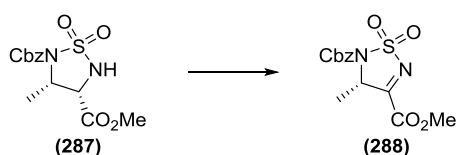
**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 392 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 392.0886 (C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>6</sub>Na, 392.0892).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  3304, 2959, 1736, 1444, 1370, 1316, 1177, 1138, 1076 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>: C, 47.56; H, 4.91; N, 8.53; S, 9.76. Encontrado: C, 47.48; H, 4.91; N, 8.80; S, 9.64.

**1,1-Dióxido de (S)-3-metil-1,2,5-tiadiazol-2,4(3H)-dicarboxilato de 2-bencilo-4-metilo (288)**



A una disolución del compuesto **287** (20 mg, 0.061 mmol) en DCE (0.61 mL) se le añade DIB (79 mg, 0.24 mmol) y I<sub>2</sub> (15 mg, 0.061 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 2 horas, se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **288** (19.9 mg, 0.061 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

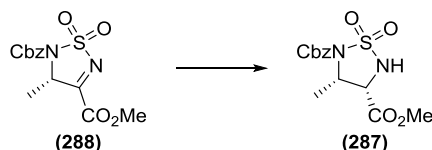
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.68 (3H, d, *J* = 7.0 Hz), 4.03 (3H, s), 5.22 (1H, ddd, *J* = 7.0, 7.0, 7.0 Hz), 5.34 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 5.40 (1H, d, *J* = 12.3 Hz), 7.34 – 7.45 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 17.3 (CH<sub>3</sub>), 54.3 (CH<sub>3</sub>), 61.6 (CH), 69.6 (CH<sub>2</sub>), 128.0 (CH), 128.7 (4 x CH), 134.3 (C), 149.1 (C), 159.1 (C), 169.1 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 349 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

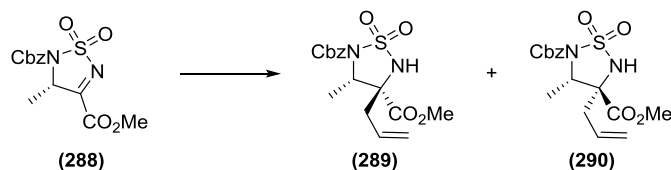
**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 349.0471 (C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na, 349.0470).

#### Reducción del compuesto **288**



A una disolución del compuesto **288** (35.9 mg, 0.11 mmol) en MeOH (0.55 mL) a 0 °C se le añade NaBH<sub>4</sub> (6.3 mg, 0.16 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 20 minutos, se añade una disolución saturada de ácido cítrico hasta completa disolución del precipitado que se forma, se concentra a vacío y se extrae de agua con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose el compuesto **287** (28 mg, 0.085 mmol, 78%), de una mezcla de diastereómeros (*dr* = 10:1), como un aceite incoloro, cuyos datos espectroscópicos coinciden con los descritos anteriormente.

**Adición de cloruro de alilzinc a la imina **288****



En un matraz de reacción previamente flameado se añade  $\text{ZnI}_2$  (281 mg, 0.88 mmol) y THF seco (3 mL), bajo atmósfera de argón. A esta mezcla se le añade una disolución de cloruro de alilmagnesio 2.0 M en THF (0.4 mL, 0.80 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos.

A una disolución del compuesto **288** (38 mg, 0.12 mmol) en THF seco (1.2 mL), bajo atmósfera de argón y a 0 °C, se le añade la mezcla previamente preparada de yoduro de alilzinc (2.0 mL, 0.48 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 horas, se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 70:30), obteniéndose los compuestos **289** y **290** (30.5 mg, 0.083 mmol, 69%,  $dr = 2.8:1$ ).

**1,1-Dióxido de (3S,4S)-4-alil-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina-2,4-dicarboxilato de 2-bencilo-4-metilo (**289**)**

Aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -57.3^\circ$  ( $c = 0.25$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.29 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 2.71 (1H, dddd,  $J = 1.3, 1.3, 1.3, 8.7, 13.7$  Hz), 3.05 (1H, dddd,  $J = 1.3, 1.3, 6.1, 14.0$  Hz), 3.85 (3H, s), 4.35 (1H, ddd,  $J = 6.5, 6.5, 6.5$  Hz), 5.19 (1H, dq,  $J = 3 \times 1.0, 10.4$  Hz), 5.20 (1H, dq,  $J = 3 \times 1.0, 17.0$  Hz), 5.31 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 5.34 (1H, d,  $J = 12.3$  Hz), 5.68 (1H, sa), 5.76 (1H, dddd,  $J = 6.0, 8.2, 10.4, 17.0$  Hz), 7.32 – 7.43 (5H, m).

**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 15.6 (CH<sub>3</sub>), 39.8 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>3</sub>), 62.4 (CH), 67.6 (C), 69.1 (CH<sub>2</sub>), 120.6 (CH<sub>2</sub>), 127.7 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.7 (2 x CH), 130.4 (CH), 134.7 (C), 150.1 (C), 168.6 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) m/z (%)** 391 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR m/z (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 391.0936 (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na, 391.0940).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3309, 2958, 1740, 1445, 1386, 1308, 1265, 1164 cm<sup>-1</sup>.

**Análisis:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>: C, 52.16; H, 5.47; N, 7.60; S, 8.70. Encontrado: C, 52.36; H, 5.68; N, 7.68; S, 8.41.

**1,1-Dióxido de (3*S*,4*R*)-4-alil-3-metil-1,2,5-tiadiazolidina-2,4-dicarboxilato de 2-bencilo-4-metilo (290)**

Aceite incoloro.

[α]<sub>D</sub> = - 16.9° (c = 0.17; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.52 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.58 (1H, ddt, J = 1.1, 1.1, 7.3, 13.9 Hz), 2.65 (1H, ddt, J = 1.1, 1.1, 6.9, 13.9 Hz), 3.84 (3H, s), 4.74 (1H, ddd, J = 6.6, 6.6, 6.6 Hz), 5.21 (1H, dq, J = 3 x 1.1, 16.4 Hz), 5.22 (1H, dq, J = 3 x 1.1, 10.4 Hz), 5.30 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.32 (1H, d, J = 12.6 Hz), 5.36 (1H, sa), 5.60 (1H, dddd, J = 7.2, 7.2, 10.8, 16 Hz), 7.32 – 7.42 (5H, m).

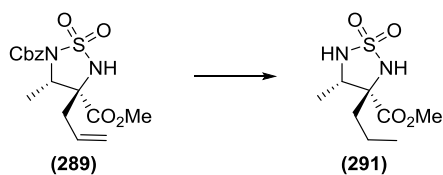
**RMN <sup>13</sup>C (125.7 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 14.5 (CH<sub>3</sub>), 37.5 (CH<sub>2</sub>), 53.8 (CH<sub>3</sub>), 59.2 (CH), 66.3 (C), 69.0 (CH<sub>2</sub>), 121.3 (CH<sub>2</sub>), 127.8 (CH), 128.5 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 129.6 (CH), 134.6 (C), 149.8 (C), 170.8 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) m/z (%)** 391 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR m/z (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 391.0930 (C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na, 391.0940).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)** ν<sub>máx</sub> 3300, 2958, 1742, 1455, 1393, 1308, 1180 cm<sup>-1</sup>.

**1,1-Dióxido de (3*S*,4*S*)-4-metil-3-propil-1,2,5-tiadiazolidina-3-carboxilato de metilo (291)**



A una disolución del compuesto **289** (41 mg, 0.11 mmol) en AcOEt (1.1 mL) se le añade Pd/C al 10% (4.1 mg, 10% w/w). La mezcla de reacción se somete a tres ciclos de vacío e H<sub>2</sub>, y finalmente se agita bajo atmósfera de H<sub>2</sub> (1 atm) durante 24 horas. Se filtra con celita, lavando con AcOEt, y se concentra a vacío, obteniéndose el compuesto **291** (26.2 mg, 0.11 mmol, 100%) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_D = -69.5^\circ$  ( $c = 0.26$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.94 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.09 – 1.24 (1H, m), 1.28 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.51 (1H, ddqd,  $J = 4.5, 3 \times 7.3, 12.0, 13.0$  Hz), 1.84 (1H, ddd,  $J = 4.5, 11.7, 13.6$  Hz), 1.98 (1H, ddd,  $J = 4.8, 11.5, 13.6$  Hz), 3.72 (1H, ddd,  $J = 6.8, 6.8, 6.8$  Hz), 3.84 (3H, s), 4.78 (1H, sa), 5.32 (1H, sa).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  13.8 (CH<sub>3</sub>), 16.1 (CH<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>), 38.7 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (CH<sub>3</sub>), 60.6 (CH), 74.2 (C), 171.0 (C).

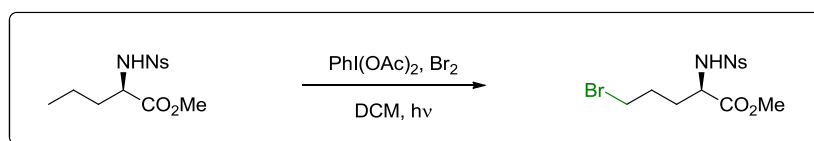
**EM (IES<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)** 300 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 300.0986 (C<sub>10</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>4</sub>Na, 300.0994).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  3325, 2965, 1741, 1455, 1380, 1305, 1258, 1170, 1138 cm<sup>-1</sup>.

# *PARTE EXPERIMENTAL*

## *CAPÍTULO 4*







**Procedimiento general 1: formación de ésteres de metilo.**

A una disolución de ácido carboxílico (1 mmol) en MeOH (4.5 mL), se le añade gota a gota  $\text{SOCl}_2$  (1.1 mmol). Se agita a temperatura ambiente 10 minutos y a reflujo (80 °C) durante 4 horas. Luego se deja enfriar y se concentra a vacío. El crudo obtenido se emplea directamente en la reacción siguiente.

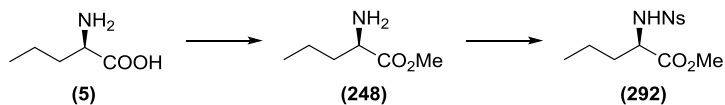
**Procedimiento general 2: preparación de *p*-nitrobencenosulfonamidas.**

A una disolución de amina (10 mmol) en THF seco (25 mL) se le añade  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.78 mL, 20 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno, y se agita a temperatura ambiente durante 10 minutos. Luego se enfría a 0 °C, se añade cloruro de nosilo (2.66 g, 12 mmol) y se agita durante 30 minutos a 0 °C, y a temperatura ambiente hasta que la reacción se complete, monitorizándola por cromatografía en capa fina. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución de HCl al 10% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se lava con una disolución saturada de  $\text{NaHCO}_3$ , se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice.

**Procedimiento general 3: reacciones de bromación.**

A una disolución de *p*-nitrobencenosulfonamida (0.30 mmol) en DCM seco (10 mL), a temperatura ambiente y en oscuridad, se le añade  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (193 mg, 0.60 mmol) y una disolución 520 mg/mL de  $\text{Br}_2$  en DCM (0.18 mL, 0.60 mmol). La mezcla de reacción se agita en oscuridad durante 15 minutos, y luego 7 minutos bajo irradiación con seis lámparas LED verde. Se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía circular en cromatotrón.

**(2R)-2-[(4-Nitrofenilsulfonyl)amino]pentanoato de metilo (292)**



Partiendo de *D*-Norvalina **5** (420 mg, 3.59 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, y a continuación el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **292** (736 mg, 2.33 mmol, 65%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 116 – 117 °C.  $[\alpha]_D = -60.7^\circ$  ( $c = 0.17$ ; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_H$  0.89 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.36 (2H, sxt,  $J = 5 \times 7.5$  Hz), 1.64 (1H, dddd,  $J = 3 \times 7.5, 13.8$  Hz), 1.74 (1H, dddd,  $J = 5.6, 7.6, 7.6, 13.6$  Hz), 3.54 (3H, s), 4.01 (1H, ddd,  $J = 5.2, 7.8, 9.3$  Hz), 5.51 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.04 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 8.8$  Hz), 8.34 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 8.8$  Hz).

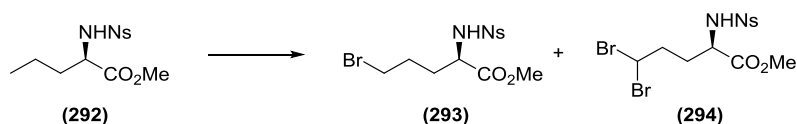
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta_C$  13.3 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (CH<sub>2</sub>), 35.3 (CH<sub>2</sub>), 52.5 (CH<sub>3</sub>), 55.7 (CH), 124.2 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 145.8 (C), 150.1 (C), 171.9 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>)  $m/z$  (%)** 315 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 315.0648 (C<sub>12</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>, 315.0651).

**IR (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$**  3347, 1741, 1534, 1351, 1170, 1141, 1093 cm<sup>-1</sup>.

**(2R)-5-Bromo-2-[(4-nitrofenilsulfonyl)amino]pentanoato de metilo (293)**



Partiendo de la sulfonamida **292** (32 mg, 0.10 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el compuesto **293** (28.8 mg, 0.073 mmol, 92%, 78% de conversión) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt, y el compuesto dibromado **294** (1.5 mg, 3.2  $\mu$ mol, 4%).

Compuesto **293**:

Punto de fusión: 114 – 115 °C.  $[\alpha]_D = -69.0^\circ$  ( $c = 0.21$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.76 – 1.84 (1H, m), 1.93 – 2.06 (3H, m), 3.43 (2H, dd,  $J = 6.1, 6.1$  Hz), 3.58 (3H, s), 4.02 (1H, ddd,  $J = 4.3, 8.7, 8.7$  Hz), 5.36 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.04 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 8.9$  Hz), 8.37 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 8.9$  Hz).

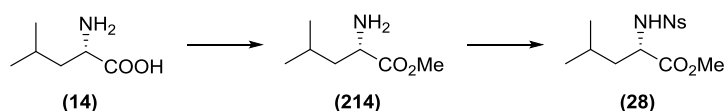
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  28.0 ( $\text{CH}_2$ ), 31.8 ( $\text{CH}_2$ ), 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ), 55.2 (CH), 124.3 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 145.5 (C), 150.3 (C), 171.4 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 417 [(M+Na) $^+$ , 95], 419 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 416.9733 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Na}^{79}\text{Br}$ , 416.9732), 418.9724 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Na}^{81}\text{Br}$ , 418.9711).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3341, 1742, 1535, 1351, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2S)-4-Metil-2-[(4-nitrofenilsulfonil)amino]pentanoato de metilo (28)**<sup>264</sup>



Partiendo de *L*-Leucina **14** (321 mg, 2.45 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, y a continuación el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **28** (496 mg, 1.50 mmol, 61%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 88 – 89 °C.  $[\alpha]_D = -5.0^\circ$  ( $c = 0.12$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.86 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 0.89 (3H, d,  $J = 7.1$  Hz), 1.52 (2H, ddd,  $J = 7.1, 7.1, 14.4$  Hz), 1.74 (1H, ddspt,  $J = 8 \times 6.6$  Hz), 3.49 (3H, s), 4.01 (1H, ddd,  $J = 7.2, 7.2, 9.8$  Hz), 5.66 (1H, sa), 8.04 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.33 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

<sup>264</sup> M. L. Di Gioia, A. Leggio, A. Le Pera, A. Liguori, A. Napoli, C. Siciliano, G. Sindona, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7416–7421.

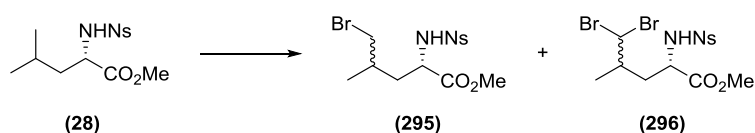
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  21.3 ( $\text{CH}_3$ ), 22.5 ( $\text{CH}_3$ ), 24.3 ( $\text{CH}$ ), 42.1 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 54.5 ( $\text{CH}$ ), 124.1 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.4 (2 x  $\text{CH}$ ), 145.8 (C), 150.1 (C), 172.3 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 329 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 329.0805 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_6$ , 329.0807).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3347, 2961, 1742, 1534, 1351, 1170  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2S)-5-Bromo-4-metil-2-[(4-nitrofenilsulfonil)amino]pentanoato de metilo (295)**



Partiendo de la sulfonamida **28** (49 mg, 0.15 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtienen los compuestos diastereoisoméricos **295** (43.7 mg, 0.11 mmol, 76%, 94% de conversión,  $dr = 1.1:1$ ), ambos como un aceite incoloro, y la mezcla de compuestos dibromados **296** (6.4 mg, 13  $\mu\text{mol}$ , 9%). La mezcla de diastereómeros **295** se separa por HPLC (hexano:AcOEt 80:20).

Compuesto **295** (menos polar):

$[\alpha]_{\text{D}} = +17.6^\circ$  ( $c = 0.34$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.09 (3H, d,  $J = 6.6$  Hz), 1.65 (1H, ddd,  $J = 4.3, 9.5, 14.0$  Hz), 1.81 (1H, ddd,  $J = 4.4, 10.4, 14.2$  Hz), 2.09 – 2.17 (1H, m), 3.34 (1H, dd,  $J = 5.8, 10.2$  Hz), 3.44 (1H, dd,  $J = 4.6, 10.2$  Hz), 3.52 (3H, s), 4.03 (1H, ddd,  $J = 4.3, 10.3, 10.3$  Hz), 5.21 (1H, d,  $J = 9.8$  Hz), 8.04 (2H, ddd,  $J = 1.9, 1.9, 8.5$  Hz), 8.36 (2H, ddd,  $J = 1.9, 1.9, 9.1$  Hz).

**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  17.9 ( $\text{CH}_3$ ), 31.4 ( $\text{CH}$ ), 38.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ), 54.2 ( $\text{CH}$ ), 124.3 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.6 (2 x  $\text{CH}$ ), 145.5 (C), 150.3 (C), 171.8 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 409 [(M-H)<sup>-</sup>, 88], 407 [(M-H)<sup>-</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 406.9902 (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>79</sup>Br, 406.9912), 408.9877 (C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>81</sup>Br, 408.9892).

**IR (CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub>** 3342, 1743, 1535, 1351, 1168 cm<sup>-1</sup>.

Compuesto **295** (más polar):

[α]<sub>D</sub> = + 43.4° (*c* = 0.68; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>H</sub>** 1.07 (3H, d, *J* = 6.6 Hz), 1.53 (1H, ddd, *J* = 5.6, 9.6, 14.9 Hz), 1.97 (1H, ddd, *J* = 5.0, 8.0, 14.0 Hz), 2.07 – 2.16 (1H, m), 3.43 (1H, dd, *J* = 3.9, 10.4 Hz), 3.51 (3H, s), 3.58 (1H, dd, *J* = 4.5, 10.5 Hz), 4.02 (1H, ddd, *J* = 5.0, 9.8, 9.8 Hz), 5.30 (1H, d, *J* = 9.9 Hz), 8.04 (2H, ddd, *J* = 1.9, 1.9, 8.8 Hz), 8.36 (2H, ddd, *J* = 1.9, 1.9, 8.8 Hz).

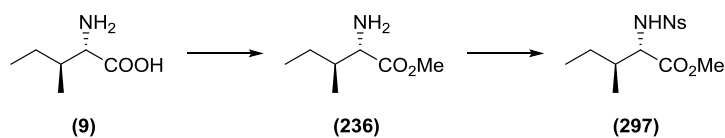
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ<sub>C</sub>** 19.0 (CH<sub>3</sub>), 30.6 (CH), 38.0 (CH<sub>2</sub>), 39.6 (CH<sub>2</sub>), 52.8 (CH<sub>3</sub>), 54.1 (CH), 124.3 (2 x CH), 128.5 (2 x CH), 145.3 (C), 150.3 (C), 171.7 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 431 [(M+Na)<sup>+</sup>, 97], 433 [(M+Na)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 430.9879 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na<sup>79</sup>Br, 430.9888), 432.9864 (C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub>Na<sup>81</sup>Br, 432.9868).

**IR (CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub>** 3340, 1742, 1535, 1351, 1168 cm<sup>-1</sup>.

**(2*S*,3*S*)-3-Metil-2-[(4-nitrofenilsulfonil)amino]pentanoato de metilo (297)**



Partiendo de *L*-Isoleucina **9** (500 mg, 3.82 mmol), y siguiendo el procedimiento general 1, y a continuación el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **297** (727 mg, 2.20 mmol, 58%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 95.6 – 95.8 °C. [α]<sub>D</sub> = + 18.9° (*c* = 0.16; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.85 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 0.89 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 1.14 (1H, ddq,  $J = 3 \times 7.3, 8.4, 14.3$  Hz), 1.38 (1H, dqd,  $J = 4.6, 3 \times 7.3, 14.0$  Hz), 1.76 – 1.86 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.87 (1H, dd,  $J = 5.3, 10.1$  Hz), 5.67 (1H, d,  $J = 10.1$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.32 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

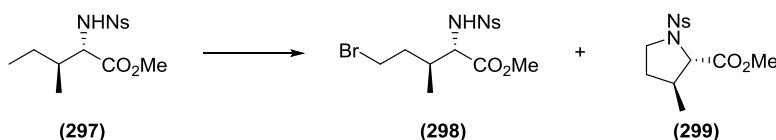
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  11.1 ( $\text{CH}_3$ ), 15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 24.6 ( $\text{CH}_2$ ), 38.2 (CH), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ), 60.4 (CH), 124.1 (2 x CH), 128.4 (2 x CH), 145.7 (C), 150.1 (C), 171.3 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 329 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 329.0807 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_6$ , 329.0807).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3346, 2970, 1738, 1534, 1351, 1171  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2S,3S)-5-Bromo-3-metil-2-[(4-nitrofenilsulfonil)amino]pentanoato de metilo (298)**



A una disolución del compuesto **297** (31.5 mg, 0.095 mmol) en DCM seco (3.2 mL), a temperatura ambiente y en oscuridad, se le añade  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (92 mg, 0.28 mmol) y una disolución 520 mg/mL de  $\text{Br}_2$  en DCM (87  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agita en oscuridad durante 15 minutos, y luego 7 minutos bajo irradiación con seis lámparas LED verde. Se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo obtenido se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose la pirrolidina **299** (4.3 mg, 0.013 mmol, 17%) y el compuesto **298** (22.7 mg, 0.055 mmol, 70%, 83% de conversión) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Compuesto **298**:

Punto de fusión: 110 – 111 °C.  $[\alpha]_D = +13.3^\circ$  ( $c = 0.30$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.98 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.71 (1H, dddd,  $J = 5.6, 5.6, 9.2, 14.6$  Hz), 1.90 (1H, dddd,  $J = 4.1, 6.4, 9.2, 14.3$  Hz), 2.21 (1H, dqt,  $J = 4.5, 4.5, 3 \times 6.9, 9.5$  Hz), 3.34 (1H, ddd,  $J = 5.9, 9.2, 10.2$  Hz), 3.50 (1H, ddd,  $J = 5.2, 6.5, 10.3$  Hz), 3.55 (3H, s), 3.92 (1H, dd,  $J = 5.0, 9.6$  Hz), 5.33 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 8.04 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 8.9$  Hz), 8.36 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 8.9$  Hz).

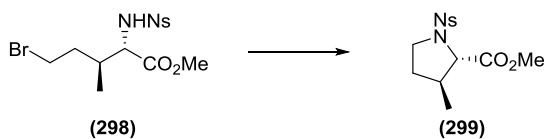
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  15.3 ( $\text{CH}_3$ ), 30.5 ( $\text{CH}_2$ ), 34.7 ( $\text{CH}_2$ ), 35.2 ( $\text{CH}$ ), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ), 60.3 ( $\text{CH}$ ), 124.3 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 145.5 (C), 150.3 (C), 170.9 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 487 [(M+Br) $^-$ , 51], 489 [(M+Br) $^-$ , 100], 491 [(M+Br) $^-$ , 57].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 486.9189 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_6^{79}\text{Br}_2$ , 486.9174), 488.9141 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_6^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ , 488.9154), 490.9118 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{SO}_6^{81}\text{Br}_2$ , 490.9133).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  3340, 1740, 1535, 1351, 1169  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2*S*,3*S*)-3-Metil-1-[(4-nitrofenilsulfonil)amino]-2-pirrolidincarboxilato de metilo (299)**



A una disolución del compuesto **298** (38.2 mg, 0.093 mmol) en THF (0.4 mL) se le añade diisopropiletilamina (50  $\mu\text{L}$ , 0.28 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente durante 12 horas, se vierte sobre una disolución de HCl al 5% y se extrae con AcOEt. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto **299** (27.5 mg, 0.084 mmol, 90%) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt.

Punto de fusión: 76.5 – 77 °C.  $[\alpha]_D = -82.1^\circ$  ( $c = 0.14$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).



**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  1.06 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 1.54 (1H, dddd,  $J = 6.5, 6.5, 7.6, 12.8$  Hz), 2.10 (1H, dddd,  $J = 5.8, 6.8, 6.8, 12.8$  Hz), 2.41 (1H, sxttd,  $J = 5.2, 5 \times 6.7$  Hz), 3.42 (1H, ddd,  $J = 7.1, 7.1, 9.5$  Hz), 3.56 (1H, ddd,  $J = 5.8, 7.6, 9.5$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.98 (1H, d,  $J = 5.3$  Hz), 8.08 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 9.1$  Hz), 8.37 (2H, ddd,  $J = 2.0, 2.0, 9.1$  Hz).

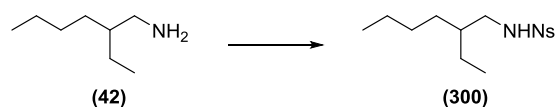
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  18.2 ( $\text{CH}_3$ ), 32.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 (CH), 47.4 ( $\text{CH}_2$ ), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ), 67.4 (CH), 124.1 (2 x CH), 128.6 (2 x CH), 144.7 (C), 150.1 (C), 171.9 (C).

**EM (IES $^+$ )  $m/z$  (%)** 351 [(M+Na) $^+$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 351.0625 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{SO}_6\text{Na}$ , 351.0627).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )**  $\nu_{\text{máx}}$  1745, 1533, 1351, 1167  $\text{cm}^{-1}$ .

***N*-(2-Etilhexil)-4-nitrobenzenosulfonamida (300)**



Partiendo de la amina **42** (695 mg, 5.39 mmol), y siguiendo el procedimiento general 2, se obtiene el compuesto **300** (1.61 g, 5.12 mmol, 95%) como un sólido blanco.

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  0.82 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 0.87 (3H, dd,  $J = 7.0, 7.0$  Hz), 1.13 – 1.34 (8H, m), 1.40 (1H, spt,  $J = 6 \times 6.1$  Hz), 2.93 (1H, ddd,  $J = 6.1, 6.1, 13.0$  Hz), 2.96 (1H, ddd,  $J = 6.1, 6.1, 13.0$  Hz), 4.50 (1H, dd,  $J = 6.1, 6.1$  Hz), 8.06 (2H, ddd,  $J = 2.1, 2.1, 9.0$  Hz), 8.38 (2H, ddd,  $J = 2.1, 2.1, 9.0$  Hz).

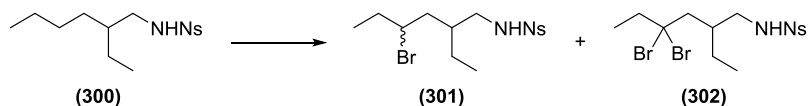
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  10.7 ( $\text{CH}_3$ ), 13.9 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 ( $\text{CH}_2$ ), 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_2$ ), 30.6 ( $\text{CH}_2$ ), 39.4 (CH), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 124.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 146.0 (C), 150.1 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 313 [(M-H) $^-$ , 100].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 313.1223 ( $C_{14}H_{21}N_2SO_4$ , 313.1222).

**IR ( $CHCl_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3387, 2963, 1534, 1350, 1166, 1094  $cm^{-1}$ .

***N*-(4-Bromo-2-etilhexil)-4-nitrobenzenosulfonamida (301)**



Partiendo del compuesto **300** (33.5 mg, 0.11 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtienen los compuestos diastereoisoméricos **301** (23.9 mg, 0.061 mmol, 65%, 88% de conversión,  $dr = 1:1$ ), ambos como un aceite incoloro, y el compuesto dibromado **302** (11.1 mg, 0.023 mmol, 25%).

Compuesto **301** (diastereómero 1):

**RMN  $^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_H$  0.87 (3H, dd,  $J = 7.4, 7.4$  Hz), 1.05 (3H, dd,  $J = 7.3, 7.3$  Hz), 1.30 (1H, ddq,  $J = 6.3, 3 \times 7.4, 13.8$  Hz), 1.37 (1H, ddq,  $J = 6.3, 3 \times 7.4, 13.8$  Hz), 1.69 – 1.74 (1H, m), 1.80 – 1.86 (4H, m), 2.98 (1H, ddd,  $J = 5.0, 5.0, 12.9$  Hz), 3.05 (1H, ddd,  $J = 5.4, 7.6, 12.9$  Hz), 4.00 (1H, dddd,  $J = 3.5, 5.0, 8.5, 10.7$  Hz), 4.59 (1H, dd,  $J = 6.5, 6.5$  Hz), 8.07 (2H, ddd,  $J = 2.2, 2.2, 9.1$  Hz), 8.39 (1H, ddd,  $J = 2.2, 2.2, 9.1$  Hz).

**RMN  $^{13}C$  (125.7 MHz,  $CDCl_3$ )**  $\delta_C$  10.9 ( $CH_3$ ), 12.0 ( $CH_3$ ), 24.7 ( $CH_2$ ), 32.8 ( $CH_2$ ), 37.7 (CH), 40.1 ( $CH_2$ ), 44.9 ( $CH_2$ ), 57.6 (CH), 124.5 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 145.8 (C), 150.1 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 471 [(M+Br) $^-$ , 55], 473 [(M+Br) $^-$ , 100], 475 [(M+Br) $^-$ , 59].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 470.9593 ( $C_{14}H_{21}N_2SO_4^{79}Br_2$ , 470.9589), 472.9566 ( $C_{14}H_{21}N_2SO_4^{79}Br^{81}Br$ , 472.9568), 474.9534 ( $C_{14}H_{21}N_2SO_4^{81}Br_2$ , 474.9548).

**IR ( $CHCl_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3383, 1534, 1350, 1166  $cm^{-1}$ .

Compuesto **301** (diastereómero 2):

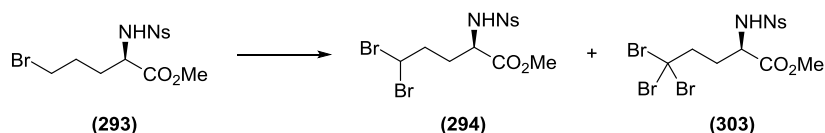
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 0.84 (3H, dd, *J* = 7.6, 7.6 Hz), 1.03 (3H, dd, *J* = 7.3, 7.3 Hz), 1.35 – 1.47 (2H, m), 1.74 – 1.87 (5H, m), 2.91 – 3.07 (2H, m), 3.94 (1H, dddd, *J* = 3.5, 5.3, 7.2, 10.5 Hz), 4.73 (1H, dd, *J* = 5.6, 5.6 Hz), 8.07 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.39 (2H, dd, *J* = 1.5, 8.8 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 10.2 (CH<sub>3</sub>), 12.0 (CH<sub>3</sub>), 23.1 (CH<sub>2</sub>), 32.9 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH), 40.6 (CH<sub>2</sub>), 46.2 (CH<sub>2</sub>), 57.8 (CH), 124.4 (2 x CH), 128.3 (2 x CH), 145.9 (C), 150.1 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 471 [(M+Br)<sup>-</sup>, 55], 473 [(M+Br)<sup>-</sup>, 100], 475 [(M+Br)<sup>-</sup>, 59].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 470.9605 (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>, 470.9589), 472.9574 (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br, 472.9568), 474.9544 (C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>, 474.9548).

**(2*R*)-5,5-Dibromo-2-[(4-nitrofenilsulfonyl)amino]pentanoato de metilo (294)**



Partiendo del compuesto **293** (11.0 mg, 0.028 mmol), y siguiendo el procedimiento general 3, se obtiene el compuesto **294** (9.9 mg, 0.021 mmol, 75%, 100% de conversión) como un sólido que cristaliza de *n*-hexano:AcOEt, y el compuesto tribromado **303** (2.9 mg, 5.2 μmol, 19%).

Compuesto **294**:

Punto de fusión: 114 – 115 °C. [α]<sub>D</sub> = – 80.5° (*c* = 0.13; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.89 – 1.97 (1H, m), 2.15 (1H, dddd, *J* = 4.7, 7.3, 8.8, 13.9 Hz), 2.50 (2H, ddd, *J* = 5.7, 7.9, 7.9 Hz), 3.60 (3H, s), 4.04 (1H, ddd, *J* = 4.7, 8.7, 8.7 Hz), 5.45 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 5.76 (1H, dd, *J* = 5.7, 5.7 Hz), 8.05 (2H, ddd, *J* = 2.0, 2.0, 8.8 Hz), 8.37 (2H, ddd, *J* = 2.0, 2.0, 8.8 Hz).

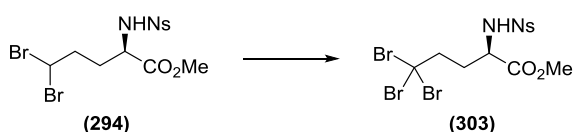
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  31.4 ( $\text{CH}_2$ ), 40.4 ( $\text{CH}_2$ ), 43.7 ( $\text{CH}$ ), 53.1 ( $\text{CH}_3$ ), 54.7 ( $\text{CH}$ ), 124.4 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 145.2 (C), 150.3 (C), 171.0 (C).

**EM (IES $^-$ )  $m/z$  (%)** 471 [(M-H) $^-$ , 55], 473 [(M-H) $^-$ , 100], 475 [(M-H) $^-$ , 56].

**EMAR  $m/z$  (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 470.8859 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{SO}_6^{79}\text{Br}_2$ , 470.8861), 472.8843 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{SO}_6^{79}\text{Br}^{81}\text{Br}$ , 472.8841), 474.8825 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{SO}_6^{81}\text{Br}_2$ , 474.8820).

**IR ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{máx}}$**  3339, 1743, 1535, 1351, 1169, 1092  $\text{cm}^{-1}$ .

**(2R)-5,5-Tribromo-2-[(4-nitrofenilsulfonil)amino]pentanoato de metilo (303)**



A una disolución del compuesto **294** (13 mg, 0.027 mmol) en DCM seco (0.9 mL), a temperatura ambiente y en oscuridad, se le añade  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (26 mg, 0.081 mmol) y una disolución 520 mg/mL de  $\text{Br}_2$  en DCM (25  $\mu\text{L}$ , 0.081 mmol). La mezcla de reacción se agita en oscuridad durante 15 minutos, y luego 20 minutos bajo irradiación con seis lámparas LED verde. Se vierte sobre una disolución saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose el compuesto **303** (10.5 mg, 0.019 mmol, 70%, 100% de conversión) como un aceite incoloro.

$[\alpha]_{\text{D}} = -78.1^\circ$  ( $c = 0.18$ ;  $\text{CHCl}_3$ ).

**RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{H}}$  2.13 (1H, dddd,  $J = 5.7, 8.5, 9.8, 14.0$  Hz), 2.35 (1H, dddd,  $J = 4.3, 7.3, 8.8, 13.8$  Hz), 3.10 (1H, dd,  $J = 8.7, 8.7$  Hz), 3.10 (1H, dd,  $J = 4.3, 9.9$  Hz), 3.63 (3H, s), 4.13 (1H, ddd,  $J = 4.4, 8.7, 8.7$  Hz), 5.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.06 (2H, ddd,  $J = 2.2, 2.2, 9.1$  Hz), 8.38 (2H, ddd,  $J = 2.2, 2.2, 9.1$  Hz).

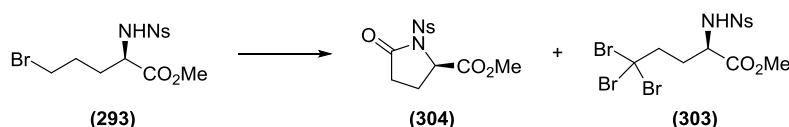
**RMN  $^{13}\text{C}$  (125.7 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta_{\text{C}}$  33.1 ( $\text{CH}_2$ ), 38.8 (C), 53.3 ( $\text{CH}_3$ ), 54.3 ( $\text{CH}$ ), 55.0 ( $\text{CH}_2$ ), 124.4 (2 x  $\text{CH}$ ), 128.5 (2 x  $\text{CH}$ ), 145.2 (C), 150.3 (C), 170.8 (C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 549 [(M-H)<sup>-</sup>, 31], 551 [(M-H)<sup>-</sup>, 95], 553 [(M-H)<sup>-</sup>, 100], 555 [(M-H)<sup>-</sup>, 36].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 548.7986 (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>79</sup>Br<sub>3</sub>, 548.7966), 550.7941 (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub><sup>81</sup>Br, 550.7946), 552.7939 (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>Br<sub>2</sub>, 552.7925), 554.7923 (C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>81</sup>Br<sub>3</sub>, 554.7905).

**IR (CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub>** 3328, 1743, 1351, 1170 cm<sup>-1</sup>.

**(2R)-1-(4-Nitrofenilsulfonyl)-5-oxo-2-pirrolidincarboxilato de metilo (304)**



A una disolución del compuesto **293** (31 mg, 0.078 mmol) en DCE (0.78 mL) se le añade I<sub>2</sub> (29.7 mg, 0.12 mmol). La mezcla de reacción se agita a temperatura ambiente, bajo irradiación con dos lámparas de luz de día, mientras se añade PhI(OAc)<sub>2</sub> (6.3 mg, 0.020 mmol) cada 15 minutos durante 4 horas. Se vierte la mezcla sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt gradiente 80:20 a 1:1), obteniéndose el compuesto **304** (13.5 mg, 0.041 mmol, 52%) como un aceite incoloro, y el tribromo **303** (7.0 mg, 0.013 mmol, 16%).

Compuesto **304**:

[α]<sub>D</sub> = + 19.2° (*c* = 0.32; CHCl<sub>3</sub>).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 2.12 – 2.23 (1H, m), 2.47 – 2.59 (3H, m), 3.83 (3H, s), 4.97 (1H, ddd, *J* = 2.3, 2.3, 6.9 Hz), 8.31 (2H, ddd, *J* = 2.2, 2.2, 9.1 Hz), 8.38 (2H, ddd, *J* = 2.2, 2.2, 9.2 Hz).

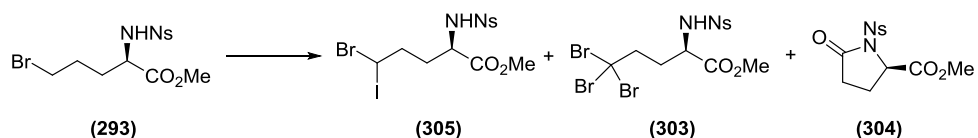
**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 23.4 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (CH<sub>3</sub>), 59.4 (CH), 123.7 (2 x CH), 130.7 (2 x CH), 143.1 (C), 151.0 (C), 171.0 (C), 172.6 (C).

**EM (IES<sup>+</sup>) *m/z* (%)** 392 [(M+Na+CH<sub>3</sub>CN)<sup>+</sup>, 100].

**EMAR *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida)** 392.0528 (C<sub>14</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>7</sub>Na, 392.0528).

**IR (CHCl<sub>3</sub>) *v*<sub>máx</sub>** 1753, 1536, 1368, 1351, 1175, 1142 cm<sup>-1</sup>.

**(2*R*)-5-Bromo-5-iodo-2-[(4-nitrofenilsulfonil)amino]pentanoato de metilo (305)**



A una disolución del compuesto **293** (30 mg, 0.076 mmol) en DCM seco (0.76 mL), bajo atmósfera de argón y a temperatura ambiente, se le añade PhI(OAc)<sub>2</sub> (73 mg, 0.23 mmol) y I<sub>2</sub> (19 mg, 0.076 mmol). La mezcla de reacción se agita en oscuridad durante 30 minutos, y bajo irradiación con 5 lámparas de luz de día durante una hora. Se vierte sobre una disolución saturada de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> y se extrae con DCM. La fase orgánica se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhidro y se concentra a vacío. El residuo se purifica por cromatografía circular en cromatotrón (hexano:AcOEt 80:20), obteniéndose la mezcla de compuestos diastereoisoméricos **305** (13.4 mg, 0.026 mmol, 42%, 81% de conversión) como un aceite amarillo, el compuesto tribromado **303** (6.0 mg, 0.011 mmol, 18%) y trazas de la pirrolidinona **304**.

Se describe la mezcla equimolecular de diastereómeros **305**.

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>H</sub> 1.83 – 1.93 (2H, m), 2.05 – 2.15 (2H, m), 2.44 – 2.52 (4H, m), 3.60 (3H, s), 3.61 (3H, s), 4.04 (2H, ddd, *J* = 4.8, 8.6, 8.6 Hz), 5.43 (2H, d, *J* = 9.0 Hz), 5.58 (1H, dd, *J* = 5.8, 5.8 Hz), 5.60 (1H, ddd, *J* = 5.8, 5.8 Hz), 8.05 (4H, ddd, *J* = 2.3, 2.3, 8.9 Hz), 8.37 (4H, ddd, *J* = 2.3, 2.3, 8.9 Hz).

**RMN <sup>13</sup>C (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ<sub>C</sub> 8.8 (CH), 9.0 (CH), 33.2 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH<sub>2</sub>), 42.10 (CH<sub>2</sub>), 42.14 (CH<sub>2</sub>), 53.1 (2 x CH<sub>3</sub>), 54.5 (CH), 54.6 (CH), 124.4 (4 x CH), 128.5 (4 x CH), 145.4 (2 x C), 150.3 (2 x C), 171.0 (2 x C).

**EM (IES<sup>-</sup>) *m/z* (%)** 599 [(M+Br)<sup>-</sup>, 62], 601 [(M+Br)<sup>-</sup>, 100], 603 [(M+Br)<sup>-</sup>, 52].

**EMAR** *m/z* (%) (fórmula molecular, masa requerida) 598.7962  
(C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>79</sup>Br<sub>2</sub>I, 598.7984), 600.7950 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>79</sup>Br<sup>81</sup>BrI, 600.7964),  
602.7937 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>SO<sub>6</sub><sup>81</sup>Br<sub>2</sub>I, 602.7943).

**IR** (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{\text{máx}}$  3337, 1744, 1535, 1351, 1169 cm<sup>-1</sup>.

*CONCLUSIONS*





The research described in these four chapters that constitutes this doctoral thesis, has led to the following conclusions.

We developed the functionalization of unactivated C(sp<sup>3</sup>)-H bonds, mainly from methyl groups, in nonconstrained molecules, to create new C(sp<sup>3</sup>)-N bonds. These aminations were conducted through 1,5 hydrogen atom transference to nitrogen centered radicals, generated by treatment with the reactive system PhI(OAc)<sub>2</sub>/I<sub>2</sub> under irradiation of several precursors such as sulfonamides, cyclic sulfamates and cyclic sulfamides.

All these precursors allowed the regio- and chemoselective synthesis of pyrrolidines and  $\gamma$ -lactams by functionalization of methyl groups. The use of cyclic sulfamates and sulfamides made these processes also diastereoselective. High concentrations and acids as additives led in general to pyrrolidines as major products, while low concentrations and addition of NaHCO<sub>3</sub> favored the formation of  $\gamma$ -lactams.

The oxidation to cyclic imines was a competitive reaction in all the conditions tested to perform the functionalization with cyclic sulfamates and sulfamides. These oxidations were optimized to isolate chemoselectively ketimines and aldimines as long as they were carried out in the darkness. The reactivity of these imines was explored, and nucleophilic additions of Grignard reagents as well as organocatalyzed Mannich reactions turned out to be promising to synthesize more complex sulfamates and sulfamides.

In order to improve the chemoselectivity control of those reactions, a mechanistic study became relevant to shed light on how different conditions favored one product or another. NMR monitorization and kinetic studies of the functionalizations and the oxidations to imines permitted us to detect several intermediates and propose a mechanistic pathway.

*N*-iodosulfonamides were found to be the immediate precursors to *N*-radicals, formed by reaction with AcOI, and we analyzed how the N-I bond may be broken depending on the irradiation source. Our mechanistic proposal implied that a

simple hydrogen atom transfer (SHAT), followed by cyclization of the alkyl iodide, would lead to pyrrolidines, while multiple hydrogen atom transfer (MHAT) and successive iodinations, would afford  $\gamma$ -lactams after cyclization.

Experimental evidence pointed out that the cyclization step of alkyl iodides to pyrrolidines was the key step involved in the control of the chemoselectivity. This cyclization may be triggered by an intramolecular SET oxidation of the alkyl iodide, promoted by the protonated *N*-iodosulfonamide. This oxidation would increase the nucleofugacity of the iodide, thus facilitating the nucleophilic attack by the sulfonamide.

Regarding the oxidations to imines, a 1,2 hydrogen atom transference to *N*-radical and subsequent oxidation of the *C*-radical was proposed under irradiation. On the other hand, kinetic studies suggested that two different mechanisms may operate in the darkness. At the beginning of the reaction,  $(\text{AcO})_3\text{I}$  may be generated and  $(\text{AcO})_2\text{I-NR}'\text{SO}_2\text{R}'$  intermediates would lead rapidly to the imines through a concerted pericyclic mechanism. A second sluggish process would take place by interaction of two *N*-iodosulfonamides, that would release the imine and the starting sulfonamide in a single step.

As an alternative to the obtention of nitrogen heterocycles, the employment of the reactive system  $\text{PhI}(\text{OAc})_2/\text{Br}_2$  was appropriate to afford bromoderivatives from a *N*-radical precursor by hydrogen atom transfer. Nosylamides were selected to perform the bromination of unactivated C–H bonds with high conversions and yields. The alkyl bromides were subjected to similar conditions to synthesize dibromides, which in turn let us obtain tribromoderivatives.