



**Facultad de Ciencias**

**Departamento de Química Orgánica**

**Ampliando el alcance estructural de la reacción 1,3-dipolar  
catalítica asimétrica de iluros de azometino: procesos  
intramoleculares y empleo de dipolos y dipolarófilos no  
convencionales**

**Ana Pascual Escudero**

Directores: Dr. Juan Carlos Carretero González

Catedrático (UAM)

Dr. Javier Adrio Sevilla

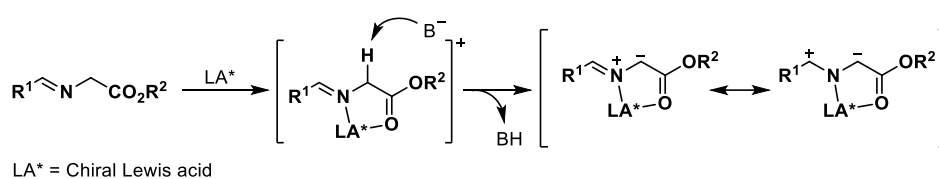
Profesor Titular (UAM)

Madrid, 2017

## Summary:

The pyrrolidine ring is a structural motif widely present in a myriad of natural products and biologically active compounds. In addition, it is an important building block extensively used in the preparation of natural products, pharmaceuticals and chiral ligands.<sup>20</sup> More specifically,  $\alpha$ -quaternary proline analogues are of great interest in peptidomimetic chemistry due to their ability to restrict the conformation and limit torsional angles of the peptide backbone.

Among the current methods for the asymmetric synthesis of pyrrolidines, the enantioselective metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides has emerged as one of the most convenient. The great effectiveness of this methodology is due to the generation of a 5-membered metalocycle, which facilitates the deprotonation at  $\alpha$  position of the iminoester and the asymmetric induction from the chiral ligand (Scheme 1).



Scheme 1

However, although a great progress has been recently achieved in this field,<sup>19</sup> the structural scope of this enantioselective cycloaddition is usually restricted to the use of Schiff bases of amino acid esters or related imines as dipole precursors, as well as highly activated olefins as dipolarophiles. These limitations determine that only certain types of pyrrolidine substitution patterns are available (mainly pyrrolidines with an ester moiety at C-1, an electron withdrawing group at C-4 and an aryl or alkenyl group at C-5).

The recent studies of our research group have allowed to extend the scope of the reaction by developing a new set of versatile dipolarophiles and azomethine ylide precursors that enable the formation of pyrrolidines with no conventional substitution patterns.

For instance, regarding the use of new dipolarophiles, vinylsulfones,<sup>36a,b</sup> bis(sulfonyl)ethylenes,<sup>36c</sup> sulfonylacrylates,<sup>36d</sup> enones<sup>34b</sup> and azalactones<sup>49</sup> has proved to be very efficient (Scheme 2).

<sup>20</sup> a) P. Saraswat, G. Jeyabalan, M. Z. Hassan, M. U. Rahman, N. K. Nyola, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1643.

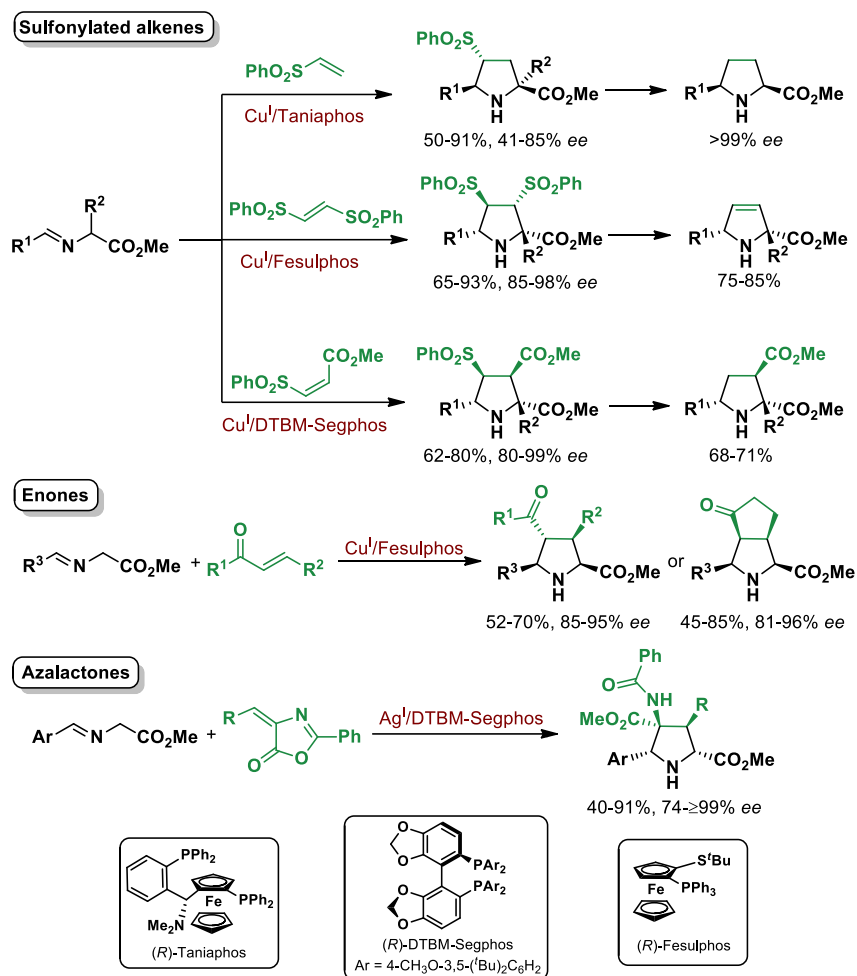
b) X. C. Liu, D. Lai, Q. Z. Liu, L. Zhou, Q. Liu, Z. L. Liu, *Molecules* **2016**, *21*, 1665.

<sup>19</sup> a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. b) M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603. c) H. A. Döndas, M. d. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis* **2017**, *49*, 2819. d) B. Bdiri, B. Zhao, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 876.

<sup>36</sup> a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084. d) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

<sup>34</sup> b) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

<sup>49</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4649.



**Scheme 2**

Concerning the development of novel types of azomethine ylide precursors, our research group has reported the use of  $\alpha$ -iminonitriles,<sup>40</sup>  $\alpha$ -iminopyridines,<sup>42</sup>  $\alpha$ -silylimines,<sup>44a</sup>  $\alpha$ -iminoamides<sup>43</sup> and  $\alpha$ -trifluoromethylimines<sup>45</sup> (Scheme 3).

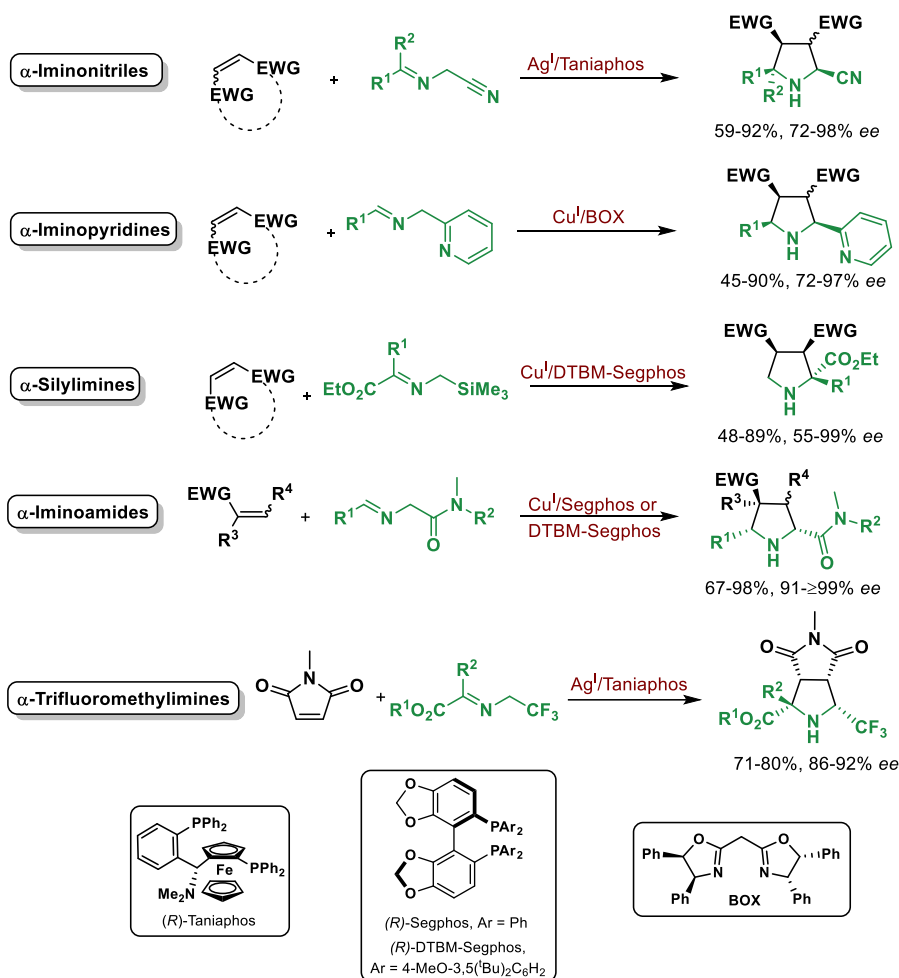
<sup>40</sup> R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.

<sup>45</sup> A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952.



**Scheme 3**

In this context, the general aim of this Doctoral Thesis is the development of novel strategies for catalytic asymmetric [3+2] dipolar cycloadditions of azomethine ylides based on unexplored dipolarophiles and dipole precursors in order to provide pyrrolidines with new substitution patterns.

*The present work is structured in five chapters:*

## 1. Introduction

In this chapter, a general introduction about the interest of catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions is presented, as well as the recent progress of our research group in this field.

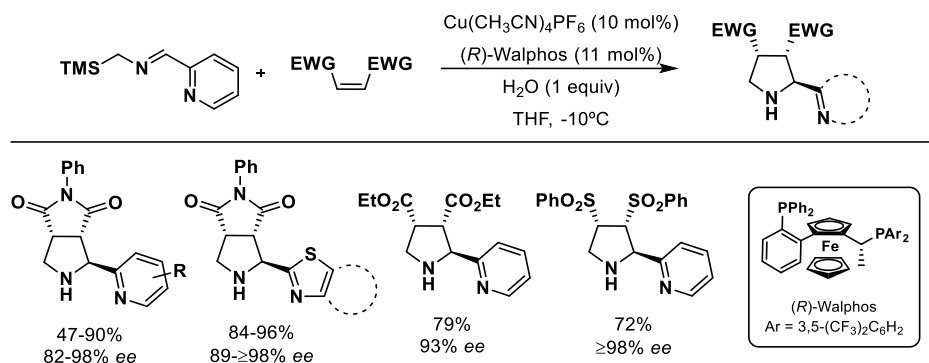
## 2. Catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of α-heteroarylsilylimines and activated olefins<sup>1</sup>

Our research group has recently reported an enantioselective procedure for the preparation of 5-unsubstituted proline derivatives by [3+2] cycloaddition of

<sup>1</sup> A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

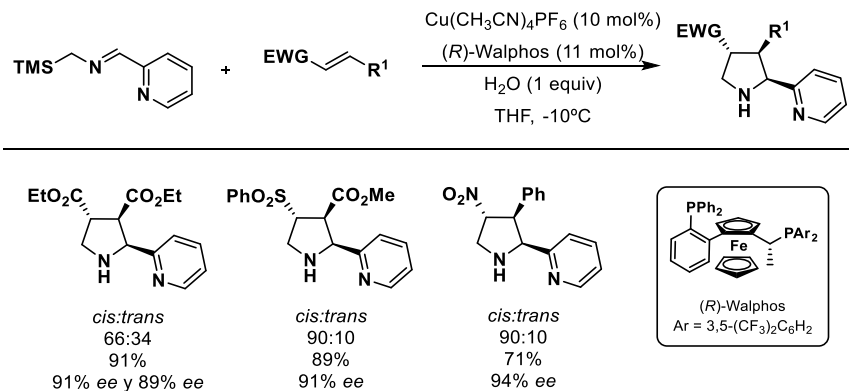
*N*-(trimethylsilyl)methylimines derived from  $\alpha$ -ketoesters and azomethine ylides.<sup>44a</sup> With these results in mind, we envisaged that the use of a potentially coordinating heterocyclic moiety at the silylimine unit could act as an activating group, generating a presumed *N,N*-chelated chiral metalodipole that would lead to the desired 5-unsubstituted  $\alpha$ -heteroarylpyrrolidines.

In the presence of  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*(R)*-Walphos as catalytic system, the cycloaddition with *N*-phenylmaleimide provides enantioenriched *trans*  $\alpha$ -heteroarylpyrrolidines in good yields and excellent diastereo and enantioselectivities. The reaction showed a wide scope with regard to the substitution at the silylimine. Also, the reaction was compatible with the use of other *Z*-disubstituted olefins such as maleate or bisulfonylethylene (Scheme 4).



**Scheme 4**

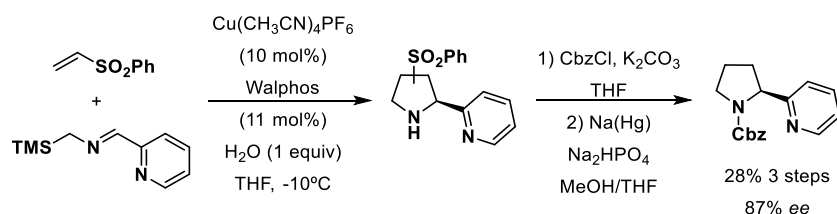
The cycloaddition with diethyl fumarate took place with high enantioselectivity, albeit lower diastereoselectivity (*cis/trans* 66/34). Other *trans* alkenes such as,  $\beta$ -sulfonylethylene or  $\beta$ -nitrostyrene afforded the corresponding *cis*-adducts with high yields, diastereo and enantioselectivities (Scheme 5).



**Scheme 5**

The synthetic relevance of this methodology was highlighted by the formal synthesis of  $\alpha$ -nicotine. Thus, the enantioenriched nicotine precursor was prepared following a three steps sequence with 28% yield (Scheme 5).

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

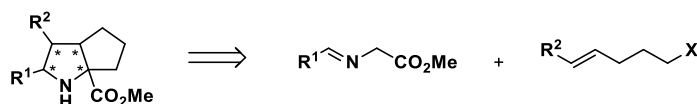


Scheme 6

### 3. Catalytic asymmetric synthesis of azabicycles by 1,3-dipolar cycloaddition/intramolecular alkylation<sup>2</sup>

The intramolecular version of the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides has been extensively studied and has been applied to the synthesis of several natural products and biological active compounds.<sup>84c</sup> In contrast, only a few examples of the catalytic asymmetric version of this reaction have been reported.<sup>3</sup>

This lack of precedents encouraged us to study the first procedure for the catalytic enantioselective synthesis of bicycloproline derivatives using a 1,3-dipolar cycloaddition/intramolecular alkylation sequence. This approach would afford a straightforward access to highly enantioenriched bicycloproline derivatives from readily available starting materials (Scheme 7).



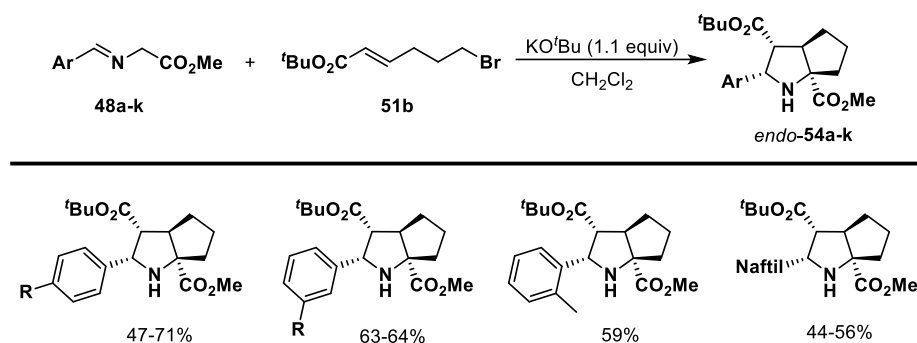
Scheme 7

The reaction of *N*-benzylidene glycine methyl ester with (*E*)-*tert*-butyl 6-bromo-2-hexenoate under basic conditions (1 equiv of KO<sup>t</sup>Bu in dichloromethane) afforded the bicycloproline **39a** with good yield and excellent *endo*-diastereoselectivity. The methodology was compatible with a variety of different aryliminoesters, regardless of the electronic and steric nature of the substituents (Scheme 8).

<sup>2</sup> E. M. Arpa, M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6128.

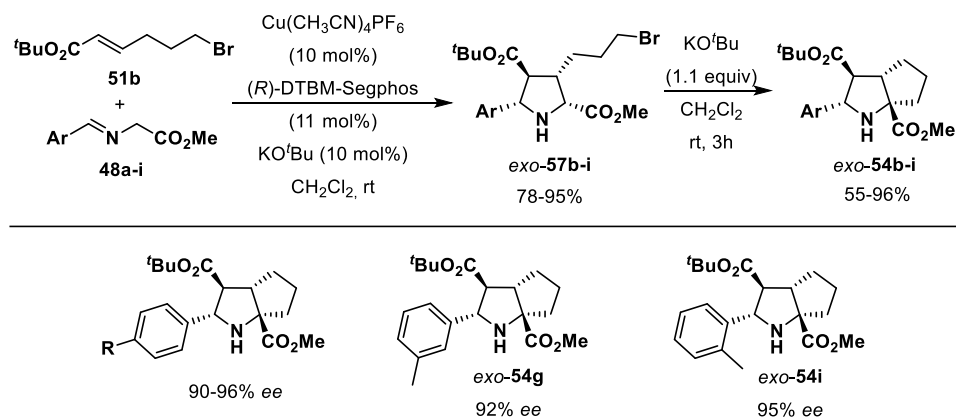
<sup>84</sup> c) G. C. M. Kondaiah, M. Vivekanandareddy, L. A. Reddy, S. V. Anurkar, V. M. Gurav, M. Ravikumar, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1186.

<sup>3</sup> a) Ref. 68: R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, *9*, 1431. b) Ref. 90: N. Li, J. Song, X. Tu, B. Liu, X. Chen, L. Gong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2016. c) Ref. 91: Y. Oderaotoshi, H. Miyata, S. Minakata, M. Komatsu, *Heterocycles* **2006**, *68*, 2465. d) Ref. 92: S. R. Vidadala, C. Golz, C. Strohmam, C. Daniliuc, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 651.



**Scheme 8**

The enantioselective version of this process was achieved in two steps by a Cu<sup>I</sup>/*(R)*-DTBM-Segphos catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition system followed by a base (KO<sup>t</sup>Bu) promoted intramolecular alkylation. Following this procedure a variety of different substituted bicyclopiperidines was prepared with high enantioselectivity (90-96% ee, Scheme 9)



**Scheme 9**

#### 4. Alkenylarenes as dipolarophiles in catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides<sup>4</sup>

The Michael acceptor character of vinyl-substituted  $\pi$ -deficient aromatic and heteroaromatic compounds has long been documented.<sup>110</sup> However, its use in the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides has been barely studied.<sup>109</sup> Therefore, we decided to investigate whether vinylarenes and vinylheteroarenes would be suitable partners in this process, which would enable practical enantioselective access to enantioenriched 4-arylsubstituted pyrrolidines.

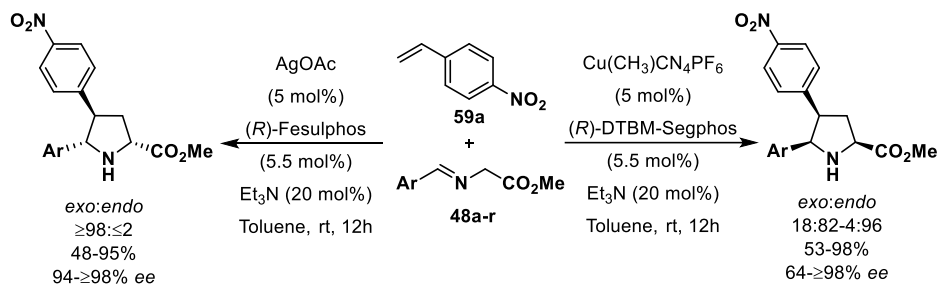
At starting point, we studied the reaction of iminoesters with *p*-nitrostyrene under different catalytic conditions. Depending on the catalytic system used (Cu(I)/*(R)*-DTBM-segphos

<sup>4</sup> A. Pascual-Escudero, A. Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.

<sup>110</sup> a) A. Hoffman, M. W. Farlow, R. C. Fuson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2000. b) M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martín-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358. c) D. A. Klumpp, *Synlett* **2012**, *23*, 1590.

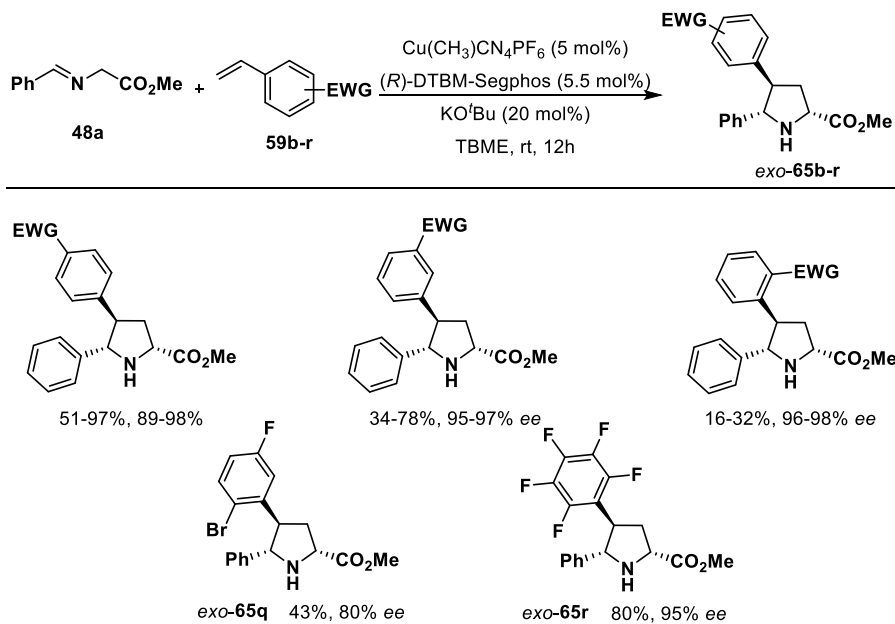
<sup>109</sup> K. Liu, Y. Xiong, Z. Wang, H. Tao, C. Wang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 9458.

or AgOAc/(*R*)-Fesulphos) either the *exo* or the *endo* 4-aryl substituted pyrrolidine was obtained with high diastereoselectivity and excellent enantiocontrol (Scheme 10).



Scheme 10

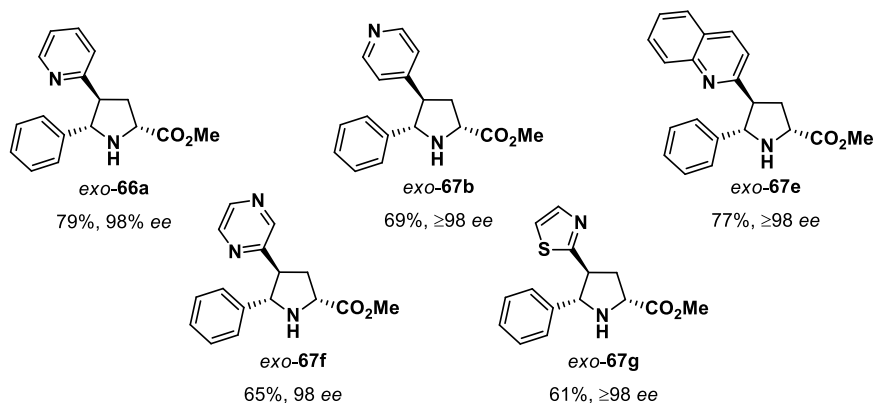
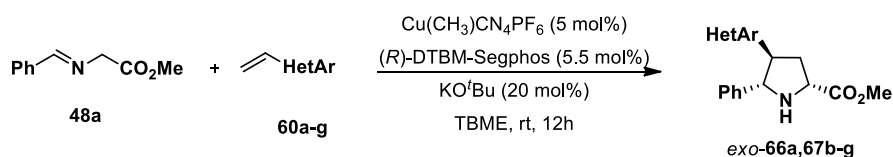
We next studied the reaction with differently substituted styrenes (Scheme 11). Under the optimized conditions leading to the *exo* adduct (Cu/(*R*)-DTBM-Segphos as catalytic complex, KO<sup>t</sup>Bu as base in TBME at room temperature) excellent diastereo and enantioselectivity was observed for a variety of *para*-substituted electron-poor styrenes. *meta* and *ortho*-substituted styrenes proved to be less reactive, albeit high levels of diastereo and enantioselectivity were achieved. As a general trend, the higher electron-withdrawing character of the *para*-substituent, the higher efficiency of the process.



Scheme 11

We also explored the 1,3-dipolar cycloaddition with vinylheteroarenes (Scheme 12). Under the optimized conditions, dipolarophiles bearing 2-pyridyl, 4-pyridyl, 2-quinolyl, 2-pyrimidyl, or 2-thiazolyl moieties proved to be suitable partners in the cycloaddition. The corresponding *exo* pyrrolidines were obtained with complete diastereoselectivity and excellent enantioselectivity.





**Scheme 12**

To gain some insight into the reaction mechanism of this cycloaddition, computational DFT studies has been carried out by Dr. de Cózar and Prof. Cossío (Universidad de País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea). These computational results are compatible with the blockage of one prochiral face of the 1,3-dipole, as well as with the efficient transmission of electrophilicity towards the terminal carbon atom of the dipolarophile. These studies also showed how this polarization results in a change from a concerted to a stepwise mechanism.

## 5. Experimental section

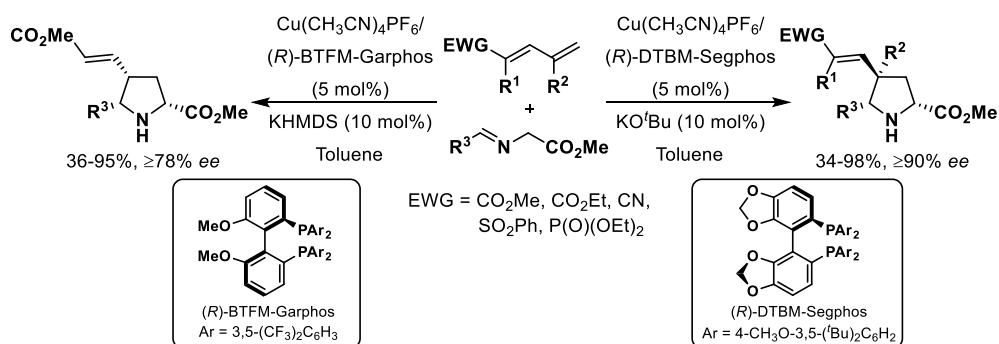
This chapter describes in detail the experimental procedures and characterization data for all the new compounds prepared in chapters 2, 3 and 4. The NMR and HPLC spectra, X-ray reports and computational data are included in the CD.

### Annex I

This annex shows the participation in two projects carried out in the context of the collaboration with other parallel Doctoral Theses developed in our research group.

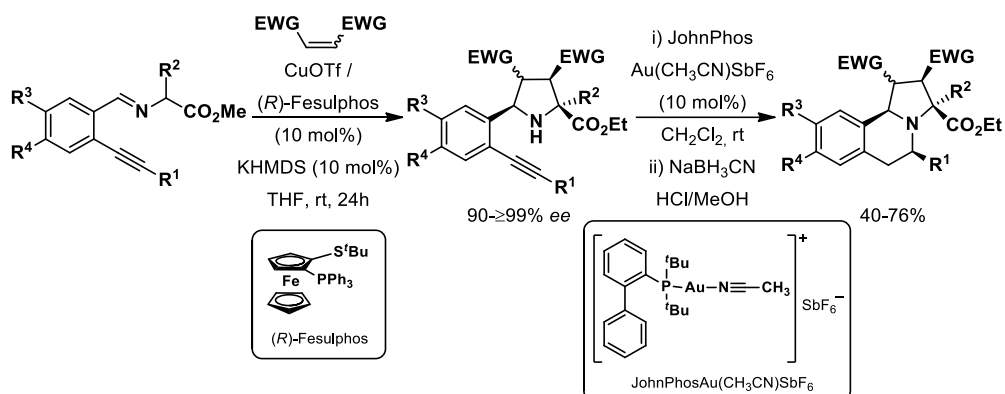
On one hand, we developed a general, regioselective and diastereoselective procedure for the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of activated 1,3-dienes with azomethine ylides. Efficient catalytic systems were developed either for the selective and enantioselective synthesis of the *endo* or *exo* diastereoisomer (Scheme 13). These results are described in detail in the publication *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.<sup>5</sup>

<sup>5</sup> Doctoral Thesis of María González Esguevillas: *Iminoamidas, azalactonas y 1,3-dienos como nuevos sustratos en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica de iluros de azometino*, **2014**, Universidad Autónoma de Madrid.



**Scheme 13**

On the other hand, we developed an asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition from alkynyl substituted dipole precursors and further intramolecular gold-catalysed hydroamination to provide tetrahydroisoquinolines in good yields and excellent enantioselectivity (Scheme 14). These results are described in detail in the publication *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11238.<sup>6</sup>



**Scheme 14**

<sup>6</sup> Doctoral Thesis of Alba Molina Ceberio, in process, Universidad Autónoma de Madrid.

Esta Tesis Doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid, bajo la dirección del Prof. Juan Carlos Carretero González y del Prof. Javier Adrio Sevilla.

La financiación de este trabajo ha provenido del Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, CTQ2012-35790 y MINECO/FEDER, CTQ2015-66954P) y de la Consejería de Educación de la Comunidad de Madrid (programa AVANCAT, S2009/PPQ-1634). Durante la realización de esta Tesis he disfrutado de una beca predoctoral del MINECO (BES-2013-066022, 2013 - 2017).

## Abreviaturas empleadas

Para esta memoria se han utilizado las abreviaturas y acrónimos comunes en química orgánica y organometálica siguiendo las recomendaciones de *Guidelines for Authors J. Org. Chem.* 2007, 72, 13A.

Ac:	Acilo
AL*:	Ácido de Lewis quirál
Ar:	Grupo aromático
B <sup>-</sup> :	Base
BINAP:	2,3'-Bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo
Boc:	<i>tert</i> -Butiloxicarbonil
BOX:	Bisoxazolina
Cbz:	Carbobenciloxi
Chiraphos:	Bis(difenilfosfino)butano
DBU:	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCC:	<i>N,N</i> -Diciclohexilcarbodiimida
DCE:	1,2-Dicloroetano
DIBAL-H:	Hidruro de diisobutilaluminio
Difluorophos:	5,5'-Bis(difenilfosfino)-2,2,2',2'-tetrafluoro-4,4'-bi-1,3-benzodioxol
DIPEA:	Diisopropiletilamina
DMA:	Dimetilacetamida
DMAP:	4-Dimetilaminopiridina
DMF:	Dimetilformamida
DMSO:	Dimetil sulfóxido
dppf	1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno
<sup>i</sup> Pr-Du-Phos	1,2-Bis(2,5-diisopropilfosfolano)benzeno
E <sup>+</sup> :	Electrófilo
ECA:	Enzima convertidor de angiotensina
EDC:	1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
<i>ee</i> :	Exceso enantiomérico
EHA:	Ácido etilhexanoico
Equiv:	Equivalente(s)
EWG:	Grupo atractor de electrones

Fesulphos:	Sulfenilfosfinoferroceno
BTFM-Garphos:	2,2'-Bis[bis(3,5-trifluorometilfenil)fosfino]-4,4',6,6'-tetrametoxibifenil
HetAr:	Grupo heteroaromático
HMDS:	Hexametildisilazano
HMPA:	Hexametilfosforamida
HPLC:	Cromatografía líquida de alta presión
Josiphos:	2-(Difenilfosfino)ferroceniletildiciclohexilfosfina
L*:	Ligando quiral
LDA:	Diisopropilamiduro de litio
M:	Metal
[M]:	Complejo metálico
MeOBiPhep:	2,2'-Bis(difenilfosfino)-6,6'-dimetoxi-1,1'-bifenil
Monophos:	(3,5-Dioxa-4-fosfaciclohepta[2,1-a:3,4-a']dinaftalen-4-il)dimetilamina
nOe:	Efecto nuclear Overhauser
Phosferrox:	2-(Difenilfosfino)ferrocenil]-4-isopropiloxazolina
PHOX:	2-[2-(Di(2-tolil)fosfino)fenil]-4,5-dihidro-5,5-difenil-4-(1-metiletil)-oxazol
Pin:	Pinacolato
PMDETA:	Pentametildietilentriamina
Py:	Piridina
Rdto:	Rendimiento
RMN:	Resonancia magnética nuclear
SAMP:	(S)-1-Amino-2-metoximetilpirrolidina
Segphos:	4,4'-Bis-1,3-benzodioxol)-5,5'-diil-bis(difenilfosfina)
DTBM-Segphos:	5,5'-Bis[di(3,5-di- <i>terc</i> -butil-4-metoxifenil)fosfino]-4,4'-bi-1,3-benzodioxolo
ta:	Temperatura ambiente
Taniaphos:	1-[Dimetilamino[2-(difenilfosfino)fenil]metil]-2-(difenilfosfino)ferroceno
TBDMS:	<i>terc</i> -Butildimetilsililo
TBHP:	Hidroperóxido de <i>terc</i> -butilo
TBME:	<i>terc</i> -Butil metil éter
<sup>t</sup> Bu:	<i>terc</i> -Butil
TFA:	Ácido trifluoroacético

THF:	Tetrahidrofurano
TMS:	Trimetilsililo
Tol:	Tolilo
Ts:	<i>p</i> -Toluensulfonilo
Walphos:	2-[2-(Difenilfosfino)fenil]ferroceniletildifenilfosfino

# Índice

<b>Capítulo 1: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.....</b>	<b>1</b>
1.1. Importancia de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica.....	3
1.2. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales.....	7
1.3. Antecedentes de nuestro grupo investigador .....	13
1.3.1. Desarrollo de nuevos dipolarófilos .....	14
1.3.2. Desarrollo de nuevos dipolos .....	17
1.4. Objetivos generales de esta Tesis Doctoral .....	21
<b>Capítulo 2: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre <math>\alpha</math>-sililiminopiridinas y olefinas activadas .....</b>	<b>23</b>
2.1. Cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino .....	25
2.1.1. Antecedentes: utilización de $\alpha$ -sililiminas como precursores de iluros de azometino. ....	27
2.1.2. Antecedentes: Utilización de $\alpha$ -iminoheterociclos como precursores de iluros de azometino .....	31
2.2. Antecedentes de nuestro grupo de investigación, planteamiento y objetivos .....	34
2.3. Cicloadición 1,3-dipolar con $\alpha$ -sililiminopiridinas.....	37
2.3.1. Síntesis de las iminas de partida.....	37
2.3.2. Síntesis de dipolarófilos.....	39
2.3.3. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción.....	39
2.3.4. Alcance estructural de la reacción entre $\alpha$ -sililiminopiridinas y <i>N</i> -fenilmaleimida .....	42
2.3.5. Alcance estructural de la reacción entre $\alpha$ -sililiminopiridina y olefinas activadas .....	45
2.4. Cicloadición 1,3-dipolar entre sililiminopiridinas $\alpha$ -sustituídas y <i>N</i> -metilmaleimida .....	48
2.5. Aplicaciones sintéticas .....	49
2.6. Análisis configuracional .....	51
2.6.1. Determinación de la configuración absoluta de los aductos <i>trans</i> - <b>32</b> y <i>cis</i> - <b>33</b> mediante difracción de rayos X .....	51
2.6.2. Determinación de la configuración relativa de cicloaductos derivados de <i>N</i> -fenilmaleimida .....	52
2.6.1. Determinación de la configuración relativa de cicloaductos derivados de dipolarófilos <i>Z</i> y <i>E</i> .....	53
2.6.2. Determinación de la configuración relativa de los cicloaductos <b>23</b> .....	54
2.6.3. Determinación de la configuración relativa de los cicloaductos <b>28</b> .....	54
2.6.4. Determinación de la configuración relativa del cicloaducto <b>29</b> .....	54
2.7. Interpretación mecánica.....	55

2.8. Síntesis de ligandos pirrolidínicos para su uso en reacciones de oxidación catalíticas asimétricas .....	59
2.8.1. Introducción: utilización de ligandos nitrogenados en química organometálica .....	59
2.8.2. Síntesis de ligandos nitrogenados utilizando $\alpha$ -sililiminoésteres como precursores de dipolos .....	63
2.8.3. Aplicación del ligando <b>42a</b> en epoxidaciones asimétricas.....	67
2.9. Conclusiones .....	70
<b>Capítulo 3: Síntesis de azabiciclos mediante cicloadición 1,3-dipolar .....</b>	<b>75</b>
3.1. Introducción.....	77
3.1.1. Importancia biológica de azabiciclos.....	77
3.1.2. Antecedentes en la síntesis de bicicloprolinas enantioenriquecidas .....	78
3.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar intramolecular .....	79
3.2. Planteamiento y objetivos .....	81
3.3. Síntesis de bicicloprolinas mediante cicloadición 1,3-dipolar.....	82
3.3.1. Síntesis de los iminoésteres de partida.....	82
3.3.2. Cicloadición 1,3-dipolar intramolecular. Optimización de las condiciones de reacción ....	83
3.3.3. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y 6-bromo-2-hexenoato de <i>tert</i> -butilo .....	88
3.3.4. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. Optimización de la reacción modelo .....	90
3.3.5. Alquilación intramolecular de los productos de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica .....	93
3.3.6. Alcance estructural de la secuencia cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica/alquilación .....	93
3.4. Determinación estructural.....	96
3.5. Conclusiones.....	98
<b>Capítulo 4: Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenilarenos .....</b>	<b>101</b>
4.1. Alquenilarenos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar .....	103
4.2. Planteamiento y objetivos .....	107
4.3. Cicloadición 1,3-dipolar con estirenos sustituidos.....	108
4.3.1. Síntesis de los iminoésteres de partida.....	108
4.3.2. Síntesis de los alquenilarenos de partida.....	110
4.3.3. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción para el cicloducto <i>exo</i> 113	
4.3.4. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y <i>p</i> -nitroestireno .....	115
4.3.5. Alcance estructural de la reacción con respecto al alquenilareno .....	117
4.3.6. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y 2-vinilpiridina .....	120



4.3.7. Alcance estructural de la reacción con respecto al vinilheteroareno .....	123
4.3.8. Alcance estructural de la reacción. Vinilarenos disustituidos.....	124
4.3.9. Alcance estructural de la reacción. Dipolarófilos conjugados .....	126
4.3.10. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención del cicloadducto <i>endo</i> .....	127
4.3.11. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y <i>p</i> -nitroestireno. Serie <i>endo</i> ....	130
4.3.12. Alcance estructural de la reacción con respecto al alquenilareno. Serie <i>endo</i> .....	131
4.4. Análisis configuracional .....	133
4.5. Interpretación mecanística: cálculos computacionales.....	134
4.5.1. Reacción de cicloadición <i>exo</i> -selectiva .....	134
4.5.2. Reacción de cicloadición <i>endo</i> -selectiva.....	138
4.6. Conclusiones .....	140
<b>Capítulo 5: Experimental section.....</b>	<b>143</b>
5.1. Methods and materials .....	145
5.1.1. General methods .....	145
5.1.2. Solvents, reagents and reaction conditions.....	146
5.2. Catalytic asymmetric 1,3 dipolar cycloaddition of $\alpha$ -heteroarylsilylimines and activated olefins .....	147
5.2.1. Synthesis of $\alpha$ -silylimines.....	147
5.2.2. Synthesis of the dipolarophiles .....	155
5.2.3. General procedure for the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -silylimines and activated olefins .....	156
5.2.4. Procedure for the 1,3-dipolar cycloaddition of imine <b>4</b> with <i>N</i> -methylmaleimide.....	171
5.2.5. Procedure for the synthesis of $\alpha$ -nicotine precursor.....	172
5.2.6. Synthesis of tetranitrogenated ligands by asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition.....	174
5.3. Catalytic asymmetric synthesis of azabicycles by 1,3-dipolar cycloaddition/intramolecular alkylation.....	180
5.3.1. General procedure for the synthesis of $\alpha$ -iminoesters.....	180
5.3.1. Procedure for the alkylation/1,3-dipolar cycloaddition of imine <b>48a</b> with 5-bromo-1-pentene .....	184
5.3.2. General procedure for the synthesis of bromoalkenes .....	185
5.3.3. General procedure for the synthesis of azabicycles base mediated.....	186
5.3.4. General procedure for the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and activated bromoalkenes.....	192
5.3.5. General procedure for the intramolecular alkylation of bromocycloadducts <i>exo</i> - <b>57</b> .....	197
5.3.6. Procedure for the selective hydrolysis of azabicyclo <i>exo</i> - <b>54b</b> .....	201

5.4. Alkenylarenes as dipolarophiles in catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides .....	202
5.4.1. Synthesis of $\alpha$ -iminoesters .....	202
5.4.2. Synthesis of alkenylarenes .....	208
5.4.3. General procedure for the asymmetric <i>exo</i> -selective 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and <i>p</i> -nitrostyrene .....	217
5.4.4. General procedure for the asymmetric <i>exo</i> -selective 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and alkenylarenes .....	223
5.4.5. General procedure for the asymmetric <i>endo</i> -selective 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and <i>p</i> -nitrostyrene .....	241
5.4.6. General procedure for the asymmetric <i>endo</i> -selective 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and alkenylarenes .....	247
5.4.7. General procedure for the tosylation of pyrrolidines .....	250
<b>Summary and conclusions .....</b>	<b>253</b>
<b>Anexo I .....</b>	<b>267</b>
Apartado I: 1,3-Dienos activados en reacciones de cicloadición [3+2] catalítica asimétrica .....	271
Apartado II: Síntesis de derivados de pirroloisoquinolina .....	283
<b>Anexo II: Publicaciones .....</b>	<b>297</b>

El CD adjunto incluye los siguientes anexos:

**Anexo III: X-Ray Diffraction**

**Anexo IV: HPLC Chromatograms**

**Anexo V: NMR Spectra**

**Anexo VI: Computational methods**

# **Capítulo 1:** Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino

### 1.1. Importancia de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica

La importante demanda de productos enantioméricamente puros en sectores como el farmacéutico, agrícola, cosmético, en materiales poliméricos o cristales líquidos ha hecho que la síntesis asimétrica se configure como un área prioritaria.<sup>1</sup> Actualmente el 50% de los medicamentos comercializados en el mundo son quirales, cifra que va en aumento año tras año.<sup>2</sup>

En este contexto, la catálisis asimétrica<sup>3</sup> se ha convertido en una herramienta extremadamente atractiva y eficiente debido a que permite transformar un sustrato proquiral en un producto quiral en presencia de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral. En comparación con procesos tradicionales basados en el empleo de cantidades estequiométricas de auxiliares quirales, la catálisis asimétrica supone un importante aumento de la efectividad química, tanto si consideramos la reducción en el número de etapas como el principio de economía atómica. El hecho de que una molécula de catalizador quiral pueda inducir quiralidad en la síntesis de miles de moléculas de producto, unido a la disminución de la cantidad de residuos químicos generados, se traduce en una notable mejora de los costes energéticos y medioambientales, haciendo de esta estrategia una de las más atractivas para la industria.<sup>4</sup>

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar permiten la formación de varios enlaces y estereocentros en una única etapa de reacción, por lo que constituyen una de las aproximaciones más útiles y de mayor economía atómica para la preparación de heterociclos de cinco miembros con un elevado grado de funcionalización y control estereoquímico.<sup>5</sup> La versión asimétrica tiene gran interés sintético ya que permite generar, en una única operación sintética, dos nuevos enlaces y hasta cuatro centros estereogénicos de forma estereocontrolada.

---

<sup>1</sup> a) R. Gawley, J. Aube, *Principles of Asymmetric Synthesis*, Elsevier, **2012**. b) G. L. D. Krupadanam, *Fundamentals of Asymmetric Synthesis*, CRC Press, Taylor and Francis Group, **2014**.

<sup>2</sup> a) B. S. Sekhon, *J. Mod. Med. Chem.* **2013**, *1*, 10. b) S. Mane, *Anal. Methods* **2016**, *8*, 7567.

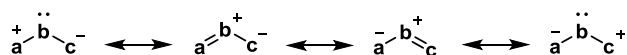
<sup>3</sup> a) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3290. b) C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 2736. c) A. J. Neel, M. J. Hilton, M. S. Sigman, F. D. Toste, *Nature* **2017**, *543*, 637. d) S. Krautwald, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5627.

<sup>4</sup> a) G. G. Wu, F. X. Chen, K. Yong, *Comprehensive Chirality* **2012**, *9*, 147. b) J. Tan, N. Yasuda, *Org. Process Res. Dev.* **2015**, *19*, 1731. c) I. Atodiresei, C. Vila, M. Rueping, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1972.

<sup>5</sup> A. Padwa, W. H. Pearson, *Synthetic Applications of 1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry Towards Heterocycles and Natural Products*, Wiley: New York **2003**.

La primera reacción de cicloadición 1,3-dipolar fue descrita por Buchner en 1888.<sup>6</sup> Sin embargo, fue Huisgen quien acuñó en 1960 el término *cicloadición 1,3-dipolar*, definiendo un 1,3-dipolo como una especie que se puede representar a través de estructuras resonantes zwitteriónicas de tipo anión alilo o anión propargilo.<sup>7</sup>

Estructuras resonantes alilo:



Estructuras resonantes propargilo:



**Esquema 1.1**

El desarrollo de versiones asimétricas de este tipo de reacciones se ha llevado a cabo empleando diferentes estrategias gracias al uso de:

- Un auxiliar quiral en el dipolo o en el dipolarófilo.
- Un ácido de Lewis quiral coordinado al dipolo o al dipolarófilo (o a ambos).
- Un organocatalizador quiral capaz de activar el dipolo o el dipolarófilo.

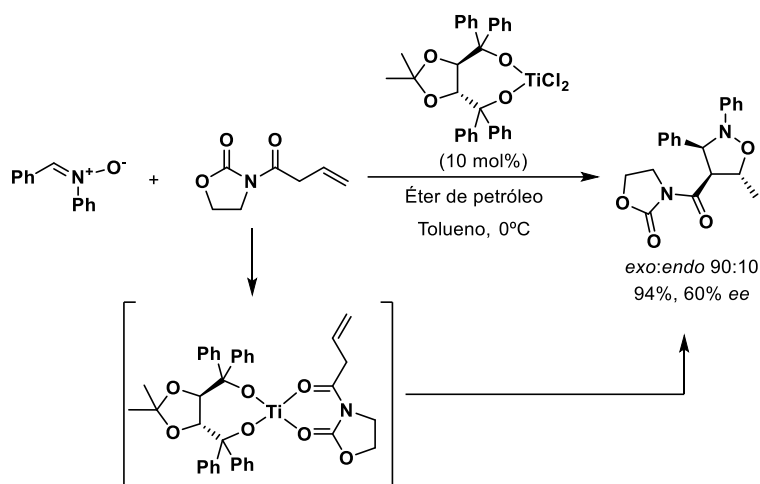
La primera estrategia mencionada requiere una etapa adicional para la introducción del auxiliar quiral y otra para su eliminación, además del uso de dicho auxiliar en cantidades estequiométricas. Por ello, la utilización de un ácido de Lewis o un organocatalizador en cantidades catalíticas es la metodología más atractiva sintéticamente.

Las primeras reacciones descritas que utilizan esta estrategia se basan en el uso de ácidos de Lewis mediante una coordinación con el dipolarófilo. En concreto, en el año 1994, el grupo de Jørgensen describió la reacción entre nitronas y compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados empleando un complejo de titanio como catalizador.<sup>8</sup> La estrategia de activación del dipolarófilo mediante el uso de este ácido de Lewis permitió la síntesis de *exo*-isoxazolidinas con buenas enantioselectividades (Esquema 1.2).

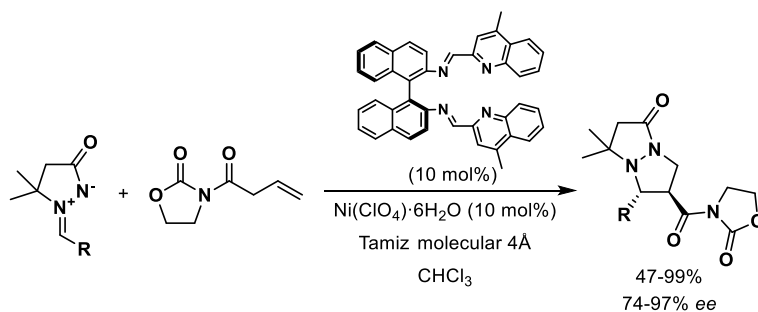
<sup>6</sup> E. Buchner, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1888**, 21, 2637.

<sup>7</sup> a) R. Huisgen, *Proc. Chem. Soc.* **1961**, 357. b) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, 2, 633.

<sup>8</sup> K. V. Gothelf, K. A. Joergensen, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5687.



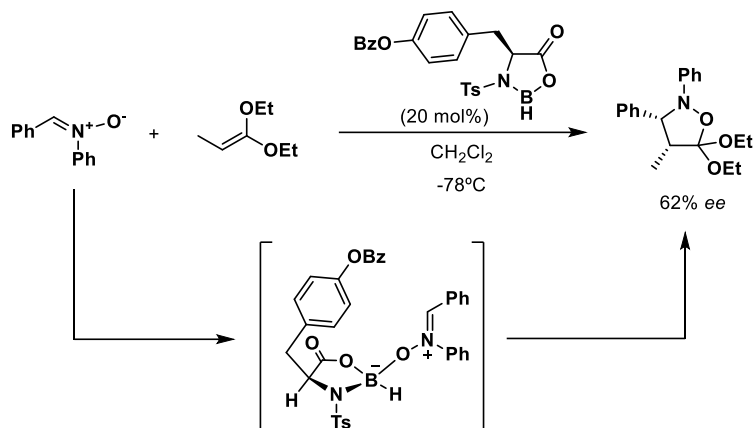
Este método de activación del dipolarófilo se ha extendido a la reacción con otros dipolos. Un ejemplo del uso de iminas de azometino para la formación de pirazolidinas fue descrito por Suga y colaboradores en 2007.<sup>9</sup> La reacción con alquenos activados en presencia de un complejo de níquel proporcionó los aductos deseados con buenos rendimientos y enantioselectividades (74-97% *ee*) (Esquema 1.3).



Por otro lado, también se han empleado ácidos de Lewis para activar el dipolo. Por ejemplo, Scheeren y colaboradores describieron en 1994 la primera reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica de demanda inversa, consiguiendo llevar a cabo la reacción entre una nitrona y 1,1-dietoxipropeno catalizada por una oxazaborolidina.<sup>10</sup> La isoxazolidina formada se obtuvo con un 62% *ee* (Esquema 1.4).

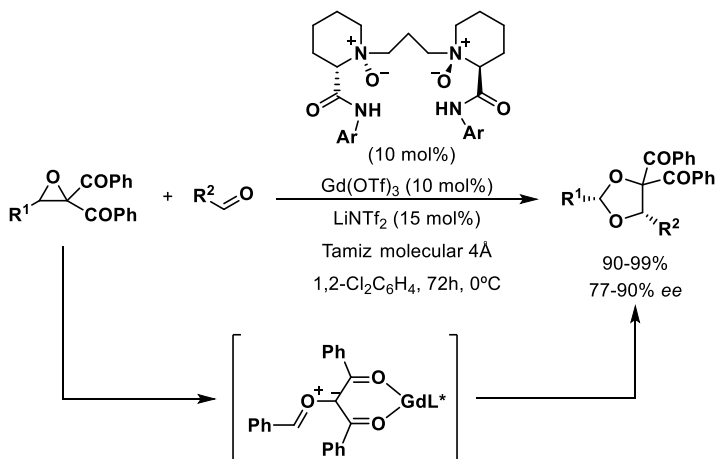
<sup>9</sup> H. Suga, A. Funyu, A. Kakehi, *Org. Lett.* **2007**, 9, 97.

<sup>10</sup> J. G. Seerden, Schotte op Reimer, A W A, H. W. Scheeren, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4419.



Esquema 1.4

En 2014, Feng y colaboradores describieron el uso de iluros de carbonilo generados *in situ* a partir de epóxidos en cicloadiciones con aldehídos. La utilización de un complejo quiral de gadolinio como catalizador, que activa el iluro de carbonilo e induce quiralidad a la reacción, condujo a los cicloaductos esperados con altos valores de enantioselectividad (77-90% ee, Esquema 1.5).<sup>11</sup>



Esquema 1.5

En los últimos años, la cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por complejos metálicos quirales se ha convertido en un importante campo de

<sup>11</sup> W. Chen, L. Lin, Y. Cai, Y. Xia, W. Cao, X. Liu, X. Feng, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2161.

investigación. Además de nitronas,<sup>12</sup> iminas de azometino<sup>13</sup> e iluros de carbonilo,<sup>14</sup> otros dipolos como óxidos de nitrilo,<sup>15</sup> diazoalcanos,<sup>16</sup> nitrilimas<sup>17</sup> y azidas<sup>18</sup> han sido muy utilizados en este tipo de transformaciones.

## 1.2. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino catalizada por ácidos de Lewis quirales

Entre los diferentes dipolos utilizados en cicloadiciones 1,3-dipolares, los iluros de azometino<sup>19</sup> han adquirido un papel destacado debido a que conducen a la formación de pirrolidinas, un motivo estructural que se encuentra presente en numerosos productos naturales y con actividad biológica.<sup>20</sup> Por otra parte, los derivados de prolina enantiopuros han despertado un gran interés por su aplicación como organocatalizadores quirales en diversas transformaciones asimétricas.<sup>21</sup>

Pese a la existencia de numerosos métodos para la preparación de pirrolidinas,<sup>22</sup> el desarrollo de nuevos procedimientos más eficaces, con mayor

<sup>12</sup> a) D. Carmona, F. Viguri, A. Asenjo, P. Lamata, F. J. Lahoz, P. García-Orduña, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, *27*, 454. b) L. Wei, L. Yao, Z. Wang, H. Li, H. Tao, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3748. c) X. Yang, F. Cheng, Y. Kou, S. Pang, Y. Shen, Y. Huang, N. Shibata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1510.

<sup>13</sup> a) C. Yin, L. Lin, D. Zhang, J. Feng, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 9691. b) L. Wei, Z. Wang, L. Yao, G. Qiu, H. Tao, H. Li, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3955.

<sup>14</sup> a) H. Suga, K. Itoh, R. Takezawa, S. Yasumura, A. Kakehi, Y. Hashimoto, *J. Org. Chem.* **2013**, *23*, 10840. b) H. Suga, Y. Sekikawa, S. Misawa, D. Kinugawa, R. Oda, K. Itoh, Y. Toda, R. Kiyono, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6687.

<sup>15</sup> a) Y. Brinkmann, R. J. Madhushaw, R. Jassar, G. Bernardinelli, E. P. Kündig, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8413. b) X. Lian, S. Guo, G. Wang, L. Lin, X. Liu, X. Feng, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7703.

<sup>16</sup> a) A. K. Swenson, K. E. Higgins, M. G. Brewer, W. W. Brennessel, M. G. Coleman, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 7483. b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2013**, *86*, 1217.

<sup>17</sup> a) A. L. Gerten, M. C. Slade, K. M. Pugh, L. M. Stanley, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 7834. b) G. Wang, X. Liu, T. Huang, Y. Kuang, L. Lin, X. Feng, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 76.

<sup>18</sup> a) M. Chen, T. Song, Z. Zheng, Z. Xu, Y. Cui, L. Xu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 58698. b) W. D. G. Brittain, B. R. Buckley, J. S. Fossey, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3629.

<sup>19</sup> a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. b) M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603. c) H. A. Döndas, M. d. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis* **2017**, *49*, 2819. d) B. Bdiri, B. Zhao, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 876.

<sup>20</sup> a) P. Saraswat, G. Jeyabalan, M. Z. Hassan, M. U. Rahman, N. K. Nyola, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1643. b) X. C. Liu, D. Lai, Q. Z. Liu, L. Zhou, Q. Liu, Z. L. Liu, *Molecules* **2016**, *21*, 1665.

<sup>21</sup> J. Liu, L. Wang, *Synthesis* **2017**, *49*, 960.

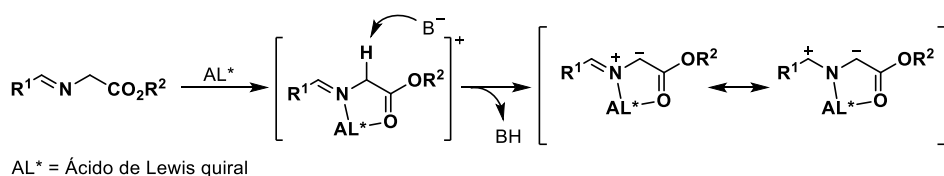
<sup>22</sup> a) D. P. Affron, O. A. Davis, J. A. Bull, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4956. b) A. Soler, X. Garrabou, K. Hernández, M. L. Gutiérrez, E. Busto, J. Bujons, T. Parella, J. Joglar, P. Clapés, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3007. c) A. Galván, J. Calleja, F. J. Fañanás, F. Rodríguez, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*,



generalidad estructural y control estereoquímico continúa siendo un desafío. La cicloadición 1,3-dipolar entre iluros de azometino y olefinas activadas catalizada por ácidos de Lewis quirales se ha consolidado como uno de los métodos más eficaces y, por tanto, más utilizados para la síntesis de pirrolidinas enantioenriquecidas.<sup>19</sup>

Los iluros de azometino son, en general, especies inestables que deben ser preparados *in situ* en el medio de reacción. El procedimiento más empleado para su formación se basa en la metalación de  $\alpha$ -iminoésteres. La efectividad del proceso viene dada por la formación de un metalodipolo mediante coordinación del ión metálico al átomo de nitrógeno y al carbonilo del iminoéster, que permite la desprotonación en condiciones suaves de reacción. Por otra parte, el metalodipolo presenta una gran restricción conformacional, lo que favorece el control estereoquímico de la reacción (Esquema 1.6).

Uno de los requisitos necesarios para el desarrollo de las versiones catalíticas asimétricas es que la coordinación del metal con el ligando quiral sea más fuerte que con el 1,3-dipolo y que su interacción con la pirrolidina final sea más débil, de modo que permita la regeneración del catalizador quiral. Otro aspecto importante es la estructura tridimensional del metalodipolo, que debe posibilitar de manera eficaz la diferenciación de las dos caras del 1,3-dipolo durante la aproximación del dipolarófilo.



Esquema 1.6

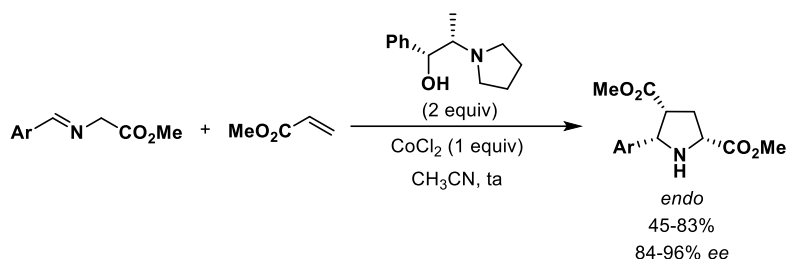
El primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino promovida por ácidos de Lewis quirales fue descrito en 1991 por Grigg y Allway, empleando cantidades estequiométricas de  $\text{CoCl}_2$  o  $\text{MnBr}_2$  y de un derivado de efedrina que actúa como ligando quiral.<sup>23</sup> La reacción de  $\alpha$ -iminoésteres aromáticos con acrilato de metilo proporcionó las correspondientes pirrolidinas de configuración *endo* con buena selectividad. Los mejores resultados de reactividad y

3409. d) A. Smolobochkin, A. Gazizov, A. Buriylov, M. Pudovik, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, 52, 753. e) C. Le Guen, M. Tran Do, A. Chardon, C. Lebargy, J. Lohier, E. Pfund, T. Lequeux, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 6714.

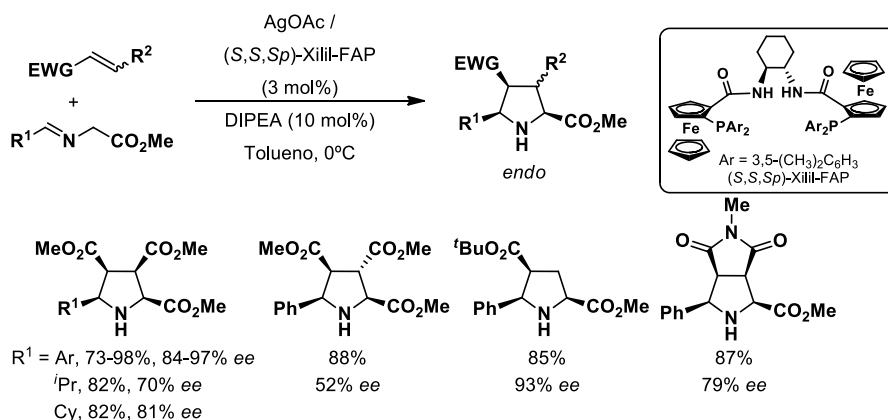
<sup>19</sup> a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 12434. b) M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **2016**, 72, 1603. c) H. A. Döndas, M. d. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis* **2017**, 49, 2819. d) B. Bdiri, B. Zhao, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, 28, 876.

<sup>23</sup> P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 5817.

enantioselectividad se obtuvieron empleando  $\text{CoCl}_2$  en acetonitrilo como disolvente, alcanzándose inducciones asimétricas de hasta el 96% *ee* (Esquema 1.7). Este trabajo, fundamental para el desarrollo posterior de esta metodología, no recoge el empleo de otros dipolarófilos, así como tampoco la utilización de cantidades catalíticas de los ácidos de Lewis quirales.

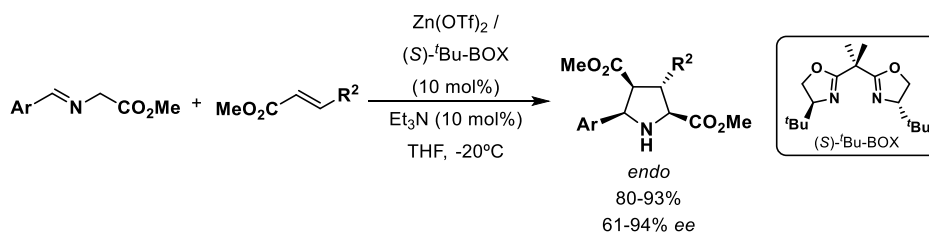


En 2002 los grupos de Zhang y Jørgensen publicaron las primeras variantes catalíticas asimétricas del proceso. El grupo de Zhang desarrolló una metodología basada en la utilización de  $\text{AgOAc}$  en combinación con el ligando Xilil-FAP. La reacción entre el iminoéster derivado del glicinato de metilo y maleato proporcionó selectivamente los aductos *endo* con elevada enantioselectividad (Esquema 1.8).<sup>24</sup> Los iminoésteres derivados de aldehídos alifáticos condujeron a las correspondientes pirrolidinas con buenos excesos enantioméricos, aunque fueron necesarios prolongados tiempos de reacción y mayores temperaturas. Este procedimiento fue aplicado a dipolarófilos con estructura de acrilato, fumarato y maleimida.



<sup>24</sup> J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.

Prácticamente de manera simultánea, Jørgensen y colaboradores describieron la cicloadición entre iminoésteres aromáticos y acrilato o fumarato de metilo.<sup>25</sup> El empleo de un 10 mol% de Zn(OTf)<sub>2</sub> con un ligando bisoxazolina como sistema catalítico proporcionó las pirrolidinas *endo* con buena enantioselectividad (88-94% ee) (Esquema 1.9).



Esquema 1.9

Desde la publicación de estos primeros precedentes se han descrito numerosos sistemas catalíticos cada vez más generales y eficaces basados en el empleo de complejos quirales, formados a partir de una combinación de sales metálicas (Zn,<sup>26</sup> Ag,<sup>27</sup> Cu,<sup>28</sup> Ni,<sup>29</sup> Ca,<sup>30</sup> Fe<sup>31</sup> y Au<sup>32</sup>) con una amplia variedad de ligandos mono, bi y tetradentados. En la Figura 1.1 se muestran algunos de los ligandos más

<sup>25</sup> A. S. Gothelf, K. V. Gothelf, R. G. Hazell, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4236.

<sup>26</sup> O. Dogan, H. Koyuncu, P. Garner, A. Bulut, W. J. Youngs, M. Panzner, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4687.

<sup>27</sup> a) X. Bai, T. Song, Z. Xu, C. Xia, W. Huang, L. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5255. b) Hélène Pellissier, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14868. c) M. Kimura, Y. Matsuda, A. Koizumi, C. Tokumitsu, Y. Tokoro, S. Fukuzawa, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2666. d) H. Liu, H. Tao, H. Cong, C. Wang, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 3752. e) I. Chabour, L. M. Castelló, J. Mancebo-Aracil, M. Martín-Rodríguez, M. de Gracia Retamosa, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 1423.

<sup>28</sup> a) W. Yang, F. Tang, F. He, C. Li, X. Yu, W. Deng, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4822. b) L. Tang, B. Zhao, L. Dai, M. Zhang, Z. Zhou, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 2470. c) A. L. Gerten, L. M. Stanley, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 339. d) B. Xu, Z. Zhang, B. Liu, S. Xu, L. Zhou, J. Zhang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 8152. e) B. Bdiri, L. Dai, Z. Zhou, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2475. f) F. Li, G. Cao, Y. Gao, D. Teng, *RSC Adv.* **2017**, *7*, 10816.

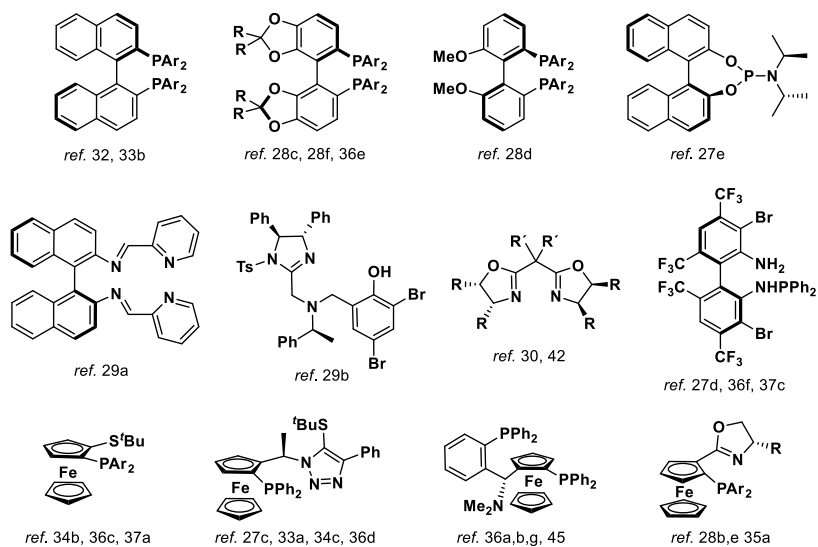
<sup>29</sup> a) J. Shi, M. Zhao, Z. Lei, M. Shi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 305. b) T. Arai, N. Yokoyama, A. Mishiro, H. Sato, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7895.

<sup>30</sup> a) S. Saito, T. Tsubogo, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5364. b) T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321.

<sup>31</sup> H. Wu, B. Wang, H. Liu, L. Wang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1210.

<sup>32</sup> a) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, F. Wu, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1184. b) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224. c) M. Martín-Rodríguez, L. M. Castelló, C. Nájera, J. M. Sansano, O. Larrañaga, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2422.

utilizados como inductores quirales en este tipo de reacciones, con coordinación P, P-P, P-N, P-S y N-N.



**Figura 1.1**

Estos sistemas catalíticos han permitido aumentar significativamente la generalidad estructural de la reacción. En lo que respecta al dipolarófilo, la variedad de sustratos compatibles con la reacción ha pasado de los tradicionales derivados de

ácido carboxílico<sup>33</sup> a una gran variedad de alquenos activados como enonas,<sup>34</sup> nitroalquenos,<sup>35</sup> sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas,<sup>36</sup> quinonas<sup>37</sup> o fulerenos.<sup>38</sup>

De igual manera, se ha podido ampliar el uso de los precursores de iluros de azometino de los iminoésteres clásicos a nuevos sustratos, tales como azalactonas,<sup>39</sup>  $\alpha$ -iminonitrilos,<sup>40</sup>  $\alpha$ -iminofosfonatos,<sup>41</sup>  $\alpha$ -iminopiridinas,<sup>42</sup>  $\alpha$ -iminoamidas,<sup>43</sup>  $\alpha$ -sililiminas<sup>44</sup> y  $\alpha$ -trifluorometiliminas.<sup>45</sup> Paralelamente, en los últimos años se han

---

<sup>33</sup> a) K. Shimizu, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5068. b) Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4893. c) Z. Xue, Y. Xiong, C. Wang, *Synlett* **2014**, *25*, 2733. d) X. Bai, J. Zhang, C. Xia, J. Xu, L. Xu, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 2690.

<sup>34</sup> a) R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475. b) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393. c) I. Oura, K. Shimizu, K. Ogata, S. Fukuzawa, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1752. d) C. Zhang, S. Yu, X. Hu, D. Wang, Z. Zheng, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5542. e) Z. Zhang, B. Xu, S. Xu, H. Wu, J. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6324.

<sup>35</sup> a) Ref. 27a: X. Bai, T. Song, Z. Xu, C. Xia, W. Huang, L. Xu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5255. b) L. Dai, D. Xu, X. Dong, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 350. c) Ref. 28c: A. L. Gerten, L. M. Stanley, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 339.

<sup>36</sup> a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084. d) S. Fukuzawa, H. Oki, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1747. e) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340. f) G. Liang, M. Tong, C. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 3101. g) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. C. d. Lima, A. G. Dias, *Synlett* **2010**, 962.

<sup>37</sup> a) M. Potowski, M. Schürmann, H. Preut, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2012**, *8*, 428. b) Z. He, T. Liu, H. Tao, C. Wang, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6230. c) K. Liu, H. Teng, L. Yao, H. Tao, C. Wang, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2250.

<sup>38</sup> a) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2660. b) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suárez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cózar, F. P. Cossío, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705. c) M. Suárez, A. Ruiz, L. Almagro, J. Coro, E. E. Maroto, S. Filippone, D. Molero, R. Martínez-Álvarez, N. Martín, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 4654.

<sup>39</sup> a) A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638. b) A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517. c) M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Synlett* **2012**, 2012, 62.

<sup>40</sup> R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

<sup>41</sup> Y. Yamashita, X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2149.

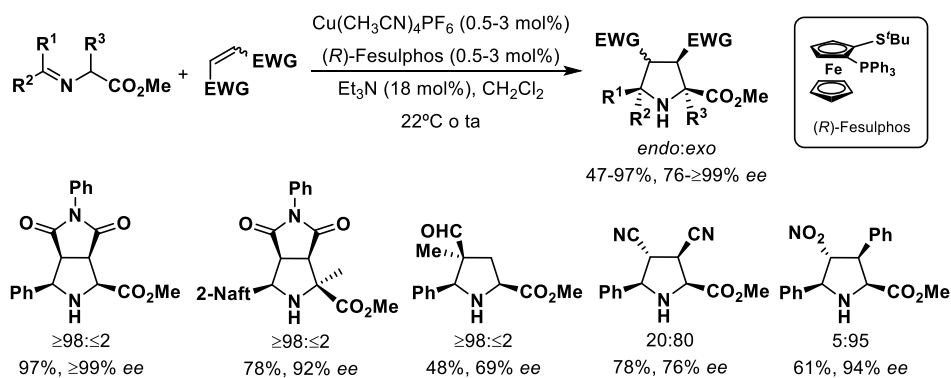
<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854. b) N. Kesava-Reddy, C. Golz, C. Strohmman, K. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18373.

<sup>45</sup> A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952.

descrito diversas versiones organocatalíticas de la cicloadición 1,3-dipolar enantioselectiva con iluros de azometino.<sup>46</sup>

### 1.3. Antecedentes de nuestro grupo investigador

En el año 2005 nuestro grupo de investigación describió los primeros resultados en esta área de investigación,<sup>47</sup> encontrando que la combinación del ligando (*R*)-Fesulphos con una sal de cobre (I) permitía obtener con elevada enantioselectividad los cicloadductos de configuración *endo* a partir de dipolarófilos de configuración *cis*, así como acrilatos y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Complementariamente, los dipolarófilos de configuración *trans*, como nitroestireno y fumaronitrilo, proporcionaron las pirrolidinas de manera *exo*-selectiva (Esquema 1.10).



Esquema 1.10

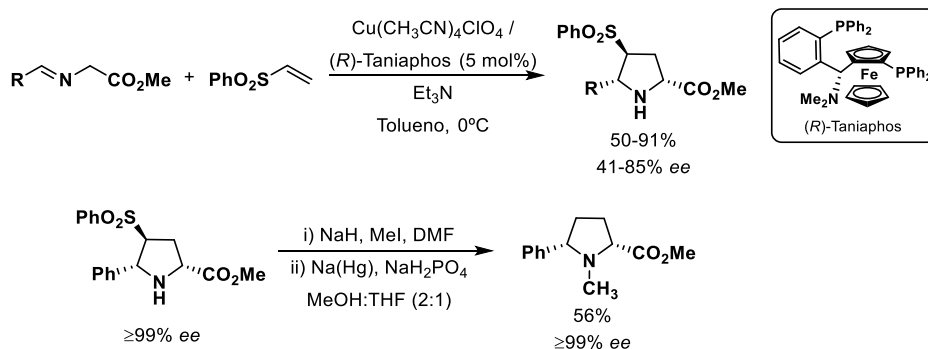
A partir de estos primeros resultados, nuestro grupo de investigación se embarcó en un proyecto general encaminado a ampliar la generalidad estructural de esta reacción a la utilización de dipolos y dipolarófilos no explorados hasta ahora en catálisis asimétrica, que permitiesen el acceso a pirrolidinas enantioenriquecidas con muy distintos patrones de sustitución.

<sup>46</sup> a) M. Han, J. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 784. b) K. Jiang, Y. Chen, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2049.

<sup>47</sup> a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. b) S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587. c) B. Martín-Matute, S. I. Pereira, E. Peña-Cabrera, J. Adrio, A. M. S. Silva, J. C. Carretero, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1714.

### 1.3.1. Desarrollo de nuevos dipolarófilos

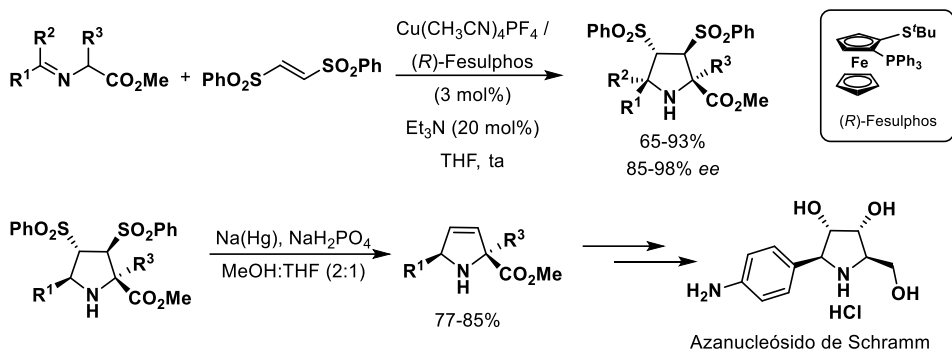
En 2006 nuestro grupo describió la utilización de sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas como dipolarófilos.<sup>36a,b</sup> La cicloadición catalizada por una sal de cobre ( $\text{CuClO}_4$ ) y el ligando quiral (*R*)-Taniaphos transcurrió con completa *exo*-selectividad. La reacción fue compatible con iminoésteres de diferente naturaleza electrónica, obteniéndose los aductos correspondientes con moderadas enantioselectividades (41-85% *ee*). La posterior desulfonilación reductora permitió el acceso a derivados de prolina 2,5-disustituídos (Esquema 1.11).



Esquema 1.11

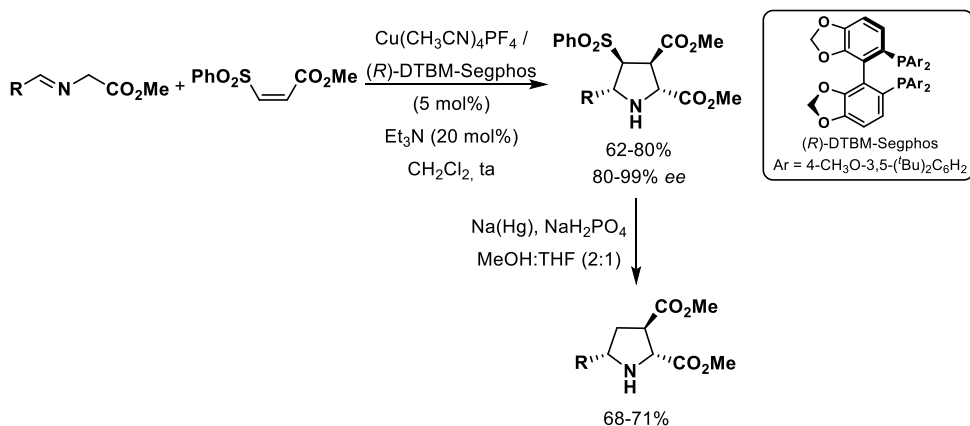
En años posteriores, dando continuidad a este trabajo inicial, se extendió el alcance estructural de la reacción a otros dipolarófilos sulfonilados más reactivos. El empleo del sistema catalítico  $\text{Cu(I)}/(\text{R})$ -Fesulphos permitió llevar a cabo la reacción entre iminoésteres y (*E*)-1,2-bissulfoniletileno para dar lugar a bissulfonilpirrolidinas de configuración *exo* con excelente enantioselectividad (85-98% *ee*).<sup>36c</sup> La reacción fue compatible con una amplia variedad de iminoésteres con sustitución aromática, heteroaromática y alquénica (Esquema 1.12). El posterior tratamiento de los aductos con amalgama de sodio proporcionó las correspondientes 3-pirrolinas con buenos rendimientos. En esta secuencia cicloadición/desulfonilación el (*E*)-1,2-bissulfoniletileno actúa como equivalente sintético del acetileno. Las 3-pirrolinas ópticamente puras son intermediarios sintéticos muy interesantes para la preparación de polihidroxipirrolinas enantiopuras, como se demostró mediante la preparación del azanucleósido de Schramm (inhibidor de la hidrolasa tripanosómica).

<sup>36</sup> a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.



Esquema 1.12

En 2009 se describió el primer ejemplo de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y dipolarófilos diactivados sulfonilados no simétricos. La combinación de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y el ligando quiral (*R*)-DTBM-Segphos resultó ser un excelente sistema catalítico para la reacción entre iminoésteres y (*Z*)-sulfonilacrilatos, obteniéndose las pirrolidinas *exo* con altas reactividades y enantioselectividades (Esquema 1.13).<sup>36e</sup> El grupo sulfonilo fue determinante en el control de la regioselectividad de la reacción. Tras desulfonilación, este control permitió acceder a pirrolidinas 2,3,5-trisustituidas, en lugar de los regioisómeros 2,4,5-trisustituidos que se obtienen al utilizar acrilatos convencionales.



Esquema 1.13

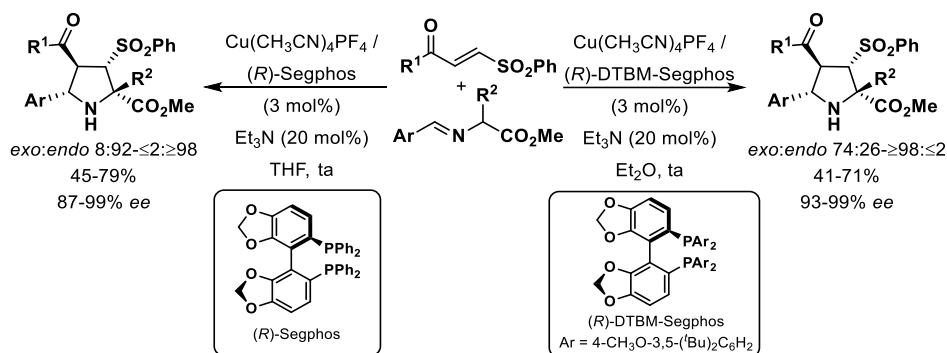
En 2010 el estudio se amplió a  $\beta$ -fenilsulfonilenoas.<sup>48</sup> El sistema catalítico formado por la combinación de sales de cobre y ligandos de la familia Segphos proporcionó los mejores resultados. En todos los casos estudiados se obtuvo

<sup>36e</sup> A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew, Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

<sup>48</sup> R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233.

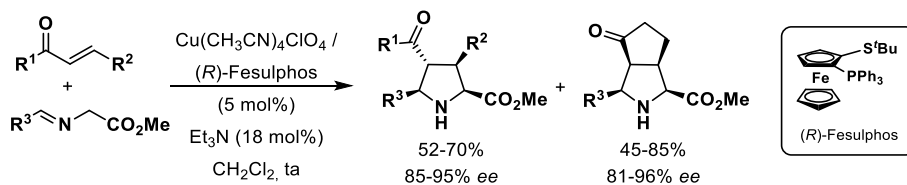


mayoritariamente el aducto resultante del control regioquímico por parte del grupo carbonilo. El ligando voluminoso (*R*)-DTBM-Segphos proporcionó los cicloaductos de configuración *exo* con excelente enantioselectividad (93-99% *ee*), mientras que un ligando de menor congestión estérica, (*R*)-Segphos, favoreció la formación de los cicloaductos *endo* (79-99% *ee*) (Esquema 1.14).



Esquema 1.14

Nuestro grupo investigador también describió los primeros ejemplos de utilización de enonas sencillas en esta reacción de cicloadición enantioselectiva. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando el sistema catalítico  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{ClO}_4/(\text{R})\text{-Fesulphos}$ .<sup>34b</sup> La diastereoselectividad observada es muy dependiente de la estereoquímica *E/Z* de la enona utilizada, obteniéndose cicloaductos de configuración *endo* al utilizar enonas cíclicas y cicloaductos de configuración *exo* al utilizar enonas acíclicas (Esquema 1.15). Con ambos tipos de enonas se obtuvieron elevadas enantioselectividades.



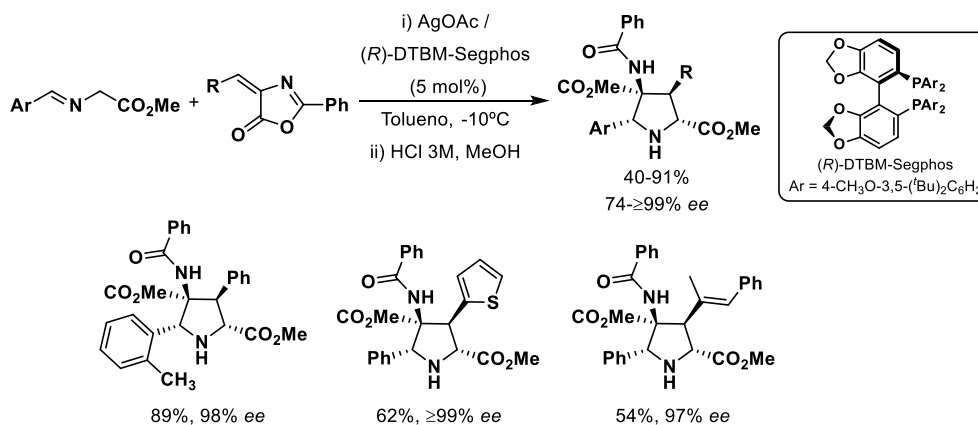
Esquema 1.15

Posteriormente se estudió la cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -iminoésteres y alquilidenazalactonas.<sup>49</sup> La combinación de  $\text{AgOAc}$  y el ligando (*R*)-DTBM-Segphos como sistema catalítico, seguido de un tratamiento ácido con  $\text{HCl}$ , permitió la obtención de las correspondientes 4-amido-2,4-dicarboxilatopirrolidinas de configuración 2,5-*cis* (74- $\geq$ 99% *ee*). Las condiciones de reacción fueron compatibles

<sup>34</sup> b) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

<sup>49</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4649.

con el empleo de sustituyentes de diferente naturaleza electrónica y estérica, tanto en el dipolo como en el dipolarófilo (Esquema 1.16).



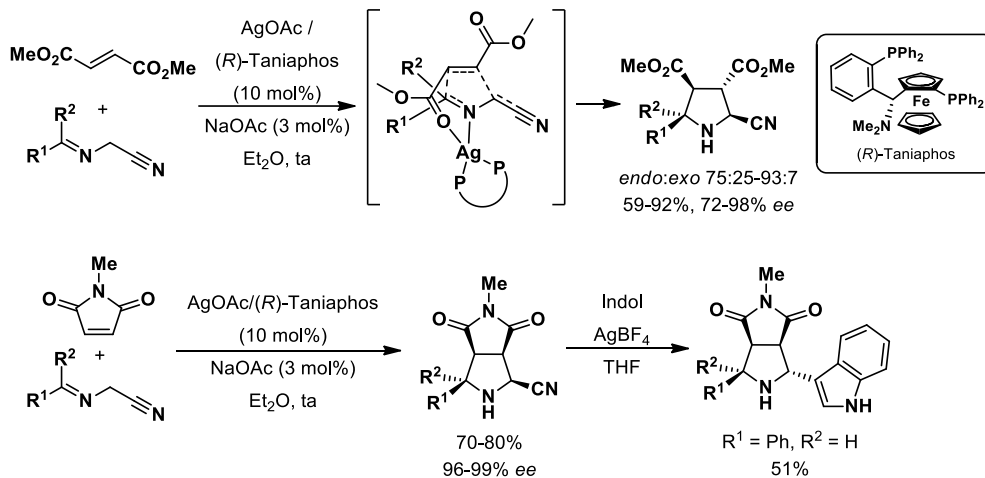
Esquema 1.16

### 1.3.2. Desarrollo de nuevos dipolos

Con gran diferencia, los  $\alpha$ -iminoésteres derivados de la glicina son los precursores de iluros de azometino más utilizados en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica, lo que conduce a pirrolidinas con sustitución éster en la posición 2. Nuestro grupo ha estudiado en los últimos años la utilización de otros precursores de iluros de azometino que permiten aumentar la generalidad estructural de las pirrolidinas sintetizadas.

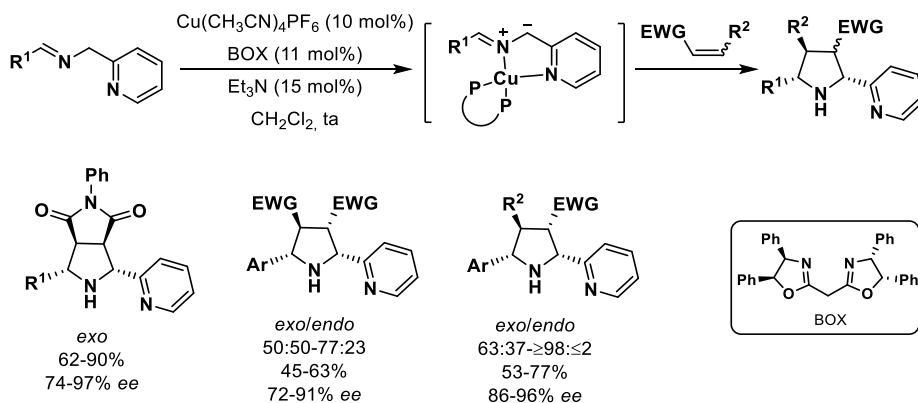
En 2010 se describió la cicloadición entre  $\alpha$ -iminonitrilos y alquenos activados en presencia del sistema catalítico AgOAc/(R)-Taniaphos.<sup>40</sup> Las 2-cianopirrolidinas resultantes se obtuvieron con buenos rendimientos, diastereo y enantioselectividades. Estudios de difracción de rayos X y cálculos teóricos DFT sugieren que la coordinación entre el complejo metálico y el iminonitrilo tiene lugar únicamente por el nitrógeno imínico, generándose un 1,3-dipolo de configuración *sin*. Además, esta metodología permitió la preparación de pirrolidinas diferentemente sustituidas en la posición 2 mediante posterior reacción de sustitución nucleófila del grupo ciano (Esquema 1.17).

<sup>40</sup> R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.



Esquema 1.17

También se abordó la cicloadición entre  $\alpha$ -iminopiridinas y olefinas activadas, utilizando Cu (I)/Bisoxazolona como sistema catalítico óptimo.<sup>42</sup> La coordinación del complejo metálico a los nitrógenos imínico y piridínico permitió la formación de un metalodipolo altamente reactivo y con buena discriminación estereoquímica en la cicloadición con el dipolarófilo. La reacción con *N*-fenilmaleimida transcurrió de manera totalmente *exo*-selectiva. La reacción con dipolarófilos de configuración *trans* fue menos diastereoselectiva aunque manteniéndose la elevada enantioselectividad (72-96% *ee*) (Esquema 1.18).



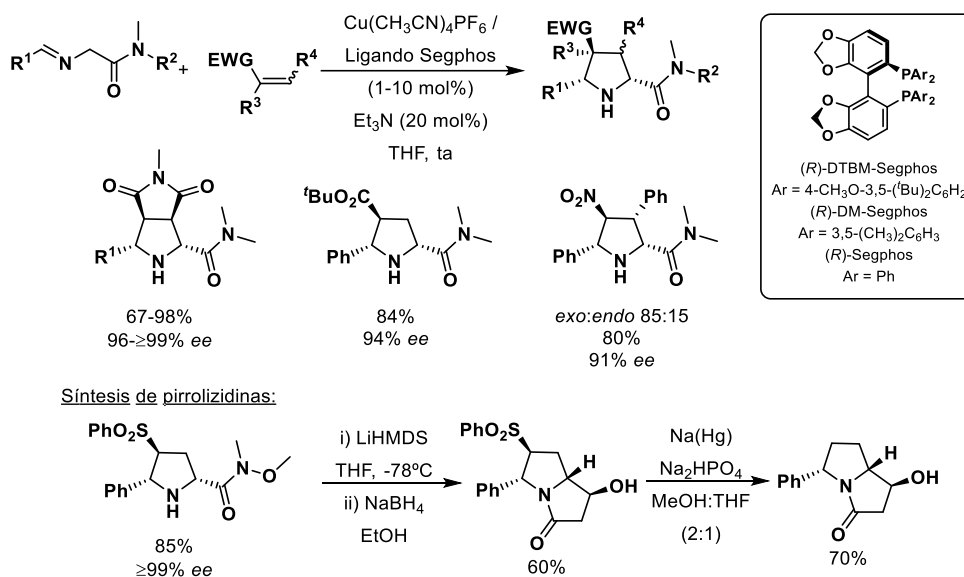
Esquema 1.18

Posteriormente se estudió la cicloadición utilizando  $\alpha$ -iminoamidas como precursores de iluros de azometino en lugar de los habituales  $\alpha$ -iminoésteres.<sup>43</sup> La

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.

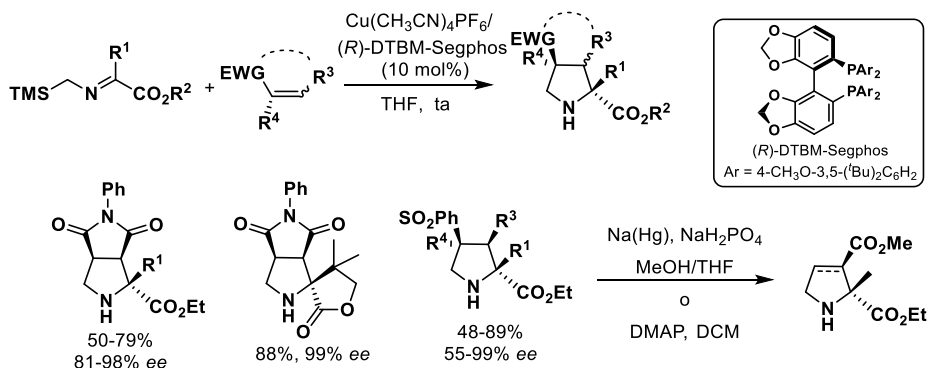
reacción con una amplia variedad de dipolarófilos proporcionó las correspondientes 2-amidopirrolidinas con altas enantioselectividades en presencia del sistema catalítico formado por  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  y ligandos de la familia Segphos (Esquema 1.19). La metodología presentó una amplia generalidad estructural, siendo compatible con dipolarófilos diactivados y monoactivados, así como con  $\alpha$ -iminoamidas de diferente naturaleza electrónica. Estos aductos se aplicaron a la síntesis de pirrolidinas enantiopuras.



Esquema 1.19

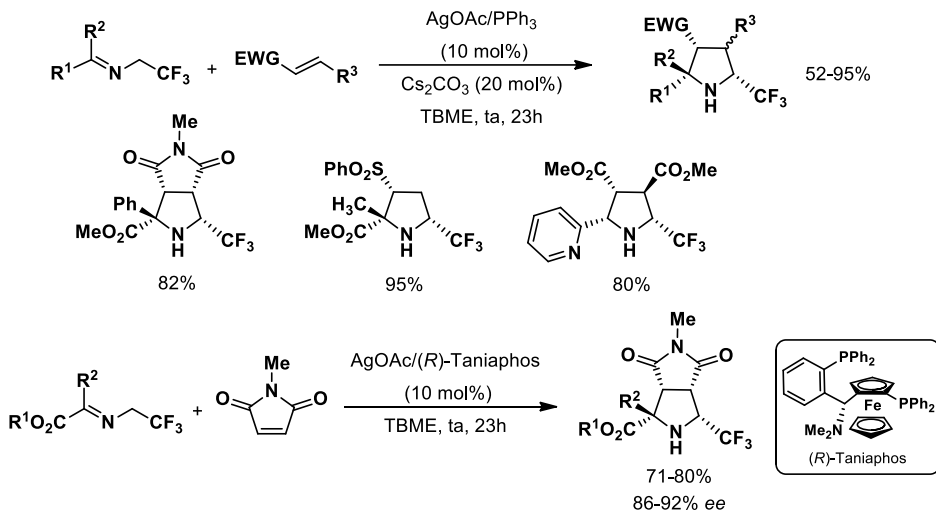
La primera versión catalítica asimétrica del empleo de  $\alpha$ -sililiminoésteres como precursores de dipolos fue descrita en 2012. Una gran variedad de prolina con un centro cuaternario en posición 2 y sin sustitución en posición 5 pudieron ser sintetizadas utilizando  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*(R)*-DTBM-Segphos como sistema catalítico.<sup>44a</sup> El empleo de maleimida proporcionó las pirrolidinas de configuración *trans* con buenos rendimientos (50-88%) y enantioselectividades (81-98% ee). Derivados de prolina se prepararon de manera enantioselectiva mediante cicloadición entre  $\alpha$ -sililiminoésteres y sulfonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, seguida de una desulfonilación en condiciones reductoras o básicas (Esquema 1.20).

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.



Esquema 1.20

Las pirrolidinas trifluorometiladas presentan un gran interés en química médica debido a sus especiales propiedades biológicas. Recientemente nuestro grupo de investigación ha descrito la cicloadición 1,3-dipolar entre trifluorometiliminas y olefinas activadas.<sup>45</sup> La presencia de un grupo coordinante en el carbono imínico (éster o piridina) proporciona la activación necesaria de la imina para que la reacción tenga lugar. Los mejores resultados asimétricos se obtuvieron utilizando el sistema catalítico AgOAc/(*R*)-Taniaphos (86-92% *ee*) (Esquema 1.21).



Esquema 1.21

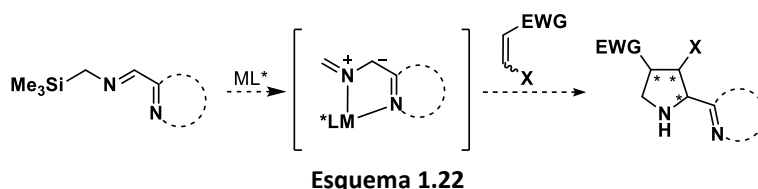
<sup>45</sup> A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952.

#### 1.4. Objetivos generales de esta Tesis Doctoral

Esta Tesis Doctoral se enmarca en el desarrollo de nuevas variantes catalíticas asimétricas de la cicloaddición 1,3-dipolar con iluros de azometino a partir de nuevos dipolos y dipolarófilos que permitan aumentar la variedad estructural de las pirrolidinas obtenidas y, por tanto, la aplicabilidad sintética del proceso.

Objetivo 1: Cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre  $\alpha$ -sililiminopiridinas y olefinas activadas<sup>50</sup>

El empleo de precursores de iluros de azometino diferentes a  $\alpha$ -iminoésteres en la cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica ha sido poco estudiada. Nuestro grupo de investigación demostró que los  $\alpha$ -sililiminoésteres permiten el acceso a pirrolidinas no sustituidas en posición 5.<sup>44a</sup> Como primer objetivo de esta Tesis Doctoral nos planteamos la utilización de  $\alpha$ -heteroarilsililiminas como precursores de iluros de azometino, que podría permitir el acceso directo a pirrolidinas enantioenriquecidas con un grupo heteroaromático en posición 2 y sin sustitución en posición 5 (Esquema 1.22). Este tipo de patrón estructural es muy frecuente en compuestos naturales.



Objetivo 2: Síntesis de azabiciclos mediante reacción de cicloaddición 1,3-dipolar<sup>51</sup>

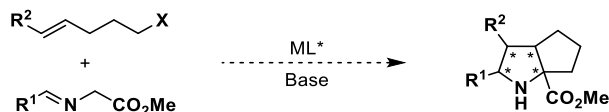
A pesar de los grandes avances conseguidos en la cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica, el desarrollo de métodos intramoleculares ha sido muy poco estudiado hasta el momento. Sin embargo, las estructuras azabicíclicas resultantes de esta transformación presentan un gran interés sintético.

<sup>50</sup> Proyecto llevado a cabo en colaboración con María Gonzalez Esguevillas y Silvia Padilla Olivas.

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

<sup>51</sup> Proyecto llevado a cabo en colaboración con Enrique Manuel Arpa González y María Gonzalez Esguevillas.

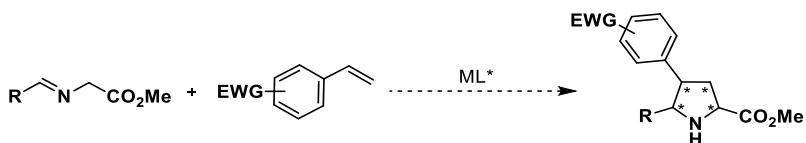
En este objetivo nos proponemos la preparación enantioselectiva del esqueleto de hexahidrociclopenta[*b*]pirrol mediante cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica (Esquema 1.23).



Esquema 1.23

**Objetivo 3:** Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenilarenos

Los aril y heteroarilalquenos activados con grupos atractores de electrones han sido ampliamente estudiados como aceptores de Michael. Por el contrario, no existía ningún precedente de su uso en la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino. El desarrollo de este objetivo se describe en el Capítulo 4 de esta Tesis Doctoral (Esquema 1.24). En caso de encontrar un sistema catalítico adecuado, esta estrategia permitiría el acceso directo y enantioselectivo a pirrolidinas con sustitución arílica en la posición 4, un patrón de sustitución hasta ahora no accesible mediante métodos catalíticos asimétricos.



Esquema 1.24

### Anexo I:

Además del trabajo recogido en esta memoria, se ha participado colateralmente en otros proyectos relacionados con la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. En el Anexo I se recoge un pequeño resumen de estos estudios, así como las publicaciones a las que han dado lugar.

# **Capítulo 2:** Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre $\alpha$ -sililiminopiridinas y olefinas activadas



## 2.1. Cicloaddición 1,3-dipolar de iluros de azometino

Como se ha expuesto en el capítulo 1, la reacción de cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas representa uno de los métodos más eficaces para la preparación enantioselectiva de pirrolidinas. El intenso estudio de la reacción, llevado a cabo en las últimas décadas por numerosos grupos de investigación, ha conducido al desarrollo de una variedad de sistemas catalíticos que han permitido aumentar significativamente la generalidad estructural de la reacción. Sin embargo, aún existen importantes restricciones en cuanto al patrón de sustitución en la pirrolidina resultante, en especial en lo que respecta al precursor del iluro de azometino, lo que ha limitado significativamente la versatilidad sintética de esta metodología. En consecuencia, el desarrollo de nuevas variantes que impliquen la utilización de nuevos *N*-metalodipolos presenta un extraordinario interés.

En lo que respecta al dipolo, los iluros de azometino se pueden clasificar en tres categorías: (a) no estabilizados, (b) estabilizados no metalados y (c) estabilizados metalados (Esquema 2.1). Entre los métodos de generación de dipolos de tipo azometino podemos destacar la apertura de aziridinas,<sup>52</sup> la desililación de derivados de sililamina,<sup>53</sup> la condensación de aminoácidos con aldehídos y cetonas seguida de descarboxilación,<sup>54</sup> la desprotonación de sales de iminio o *N*-óxidos<sup>55</sup> y las transformaciones de  $\alpha$ -iminoésteres (1,2-prototopía en condiciones térmicas<sup>56</sup> o metalación en presencia de una base<sup>57</sup>).

---

<sup>52</sup> B. R. Henke, A. J. Kouklis, C. H. Heathcock, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7056.

<sup>53</sup> a) A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 235. b) G. Pandey, G. Lakshmaiah, G. Kumaraswamy, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1313.

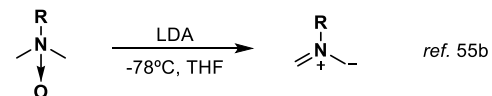
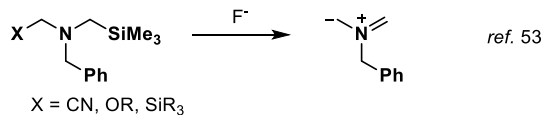
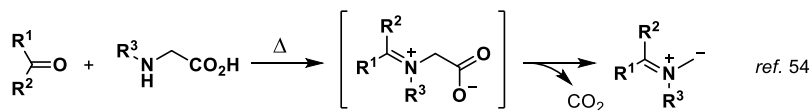
<sup>54</sup> G. P. Rizzi, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2069.

<sup>55</sup> a) J. A. Deyrup, W. A. Szabo, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2048. b) R. Beugelmans, G. Negron, G. Roussi, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 31.

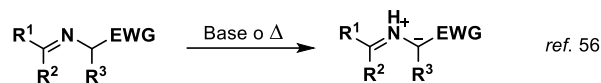
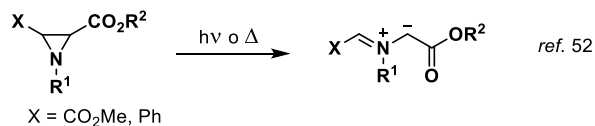
<sup>56</sup> M. Joucla, J. Hamelin, *Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 2885.

<sup>57</sup> R. Grigg, V. Sridharan, *Adv. Cycloadd.* **1993**, *3*, 161.

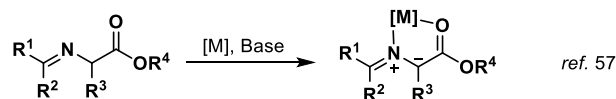
a) Iluros de azometino no estabilizados



b) Iluros de azometino estabilizados no metalados

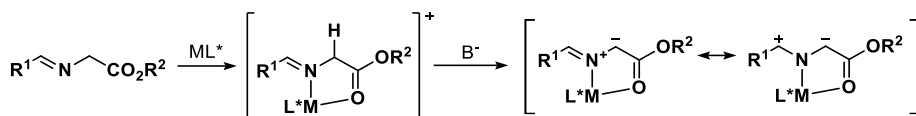


c) Iluros de azometino estabilizados N-metalados



Esquema 2.1

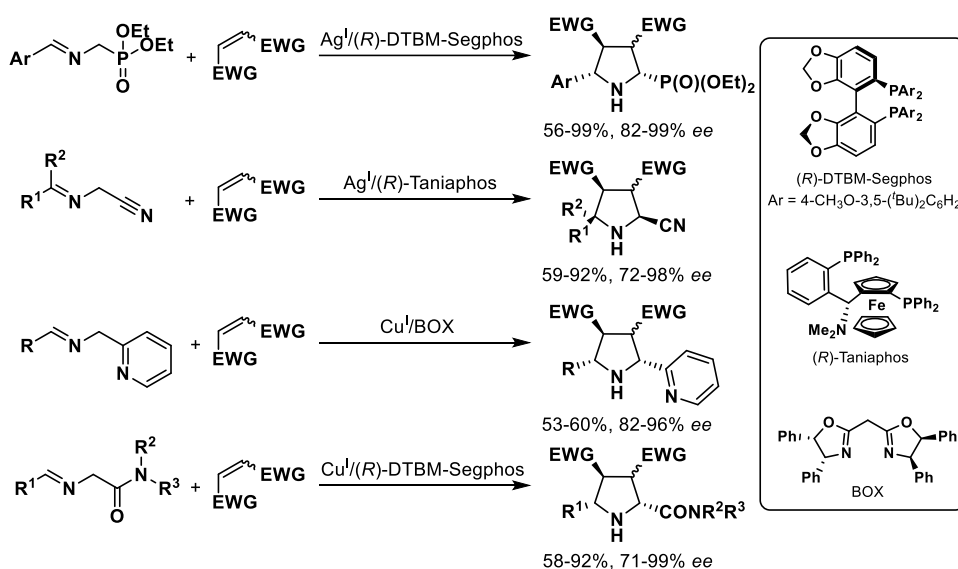
Sin embargo, los precursores de iluros de azometino más utilizados, especialmente en procesos catalíticos asimétricos, son los α-iminoésteres. El correspondiente iluro de azometino se genera mediante desprotonación en posición α asistida por una sal metálica. La gran efectividad de esta metodología se basa en la coordinación del ácido de Lewis quiral al átomo de nitrógeno y al carbonilo del éster, lo que genera un complejo muy restringido conformacionalmente. Este complejo facilita la desprotonación del iminoéster en presencia de una base débil y favorece la inducción asimétrica a través de la diferenciación de ambas caras enantiotópicas en el proceso de cicloadición (Esquema 2.2).



Esquema 2.2

Como se ha indicado anteriormente, el hecho de que la mayoría de los procesos enantioselectivos de cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino se basen en la utilización de  $\alpha$ -iminoésteres ha limitado la aplicabilidad sintética de esta reacción al conducir necesariamente a pirrolidinas con un grupo carboxilato en la posición 2 y un sustituyente, generalmente aromático, en posición 5.

Concretamente, cuando se inició esta Tesis Doctoral sólo existían cuatro precedentes sobre la utilización de precursores de iluros de azometino sin estructura de  $\alpha$ -iminoéster en procesos catalíticos asimétricos:  $\alpha$ -iminofosfonatos,<sup>41</sup>  $\alpha$ -iminonitrilos,<sup>40</sup>  $\alpha$ -iminopiridinas<sup>42</sup> y  $\alpha$ -iminoamidas.<sup>43</sup> Los tres últimos fueron desarrollados por nuestro grupo de investigación (Esquema 2.3).



### 2.1.1. Antecedentes: utilización de $\alpha$ -sililiminas como precursores de iluros de azometino.

Una estrategia que permitiría ampliar el espectro estructural de las pirrolidinas obtenidas sería la utilización de  $\alpha$ -sililiminas como precursores de iluros de azometino, lo que conduciría a pirrolidinas sin sustitución en posición 5.

<sup>41</sup> Y. Yamashita, X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.

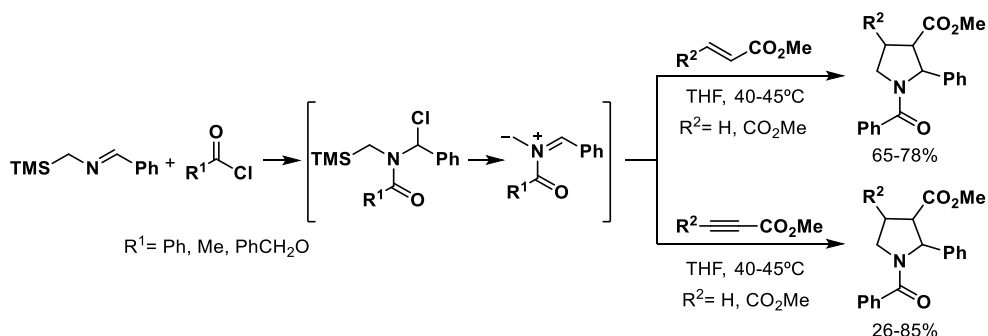
<sup>40</sup> R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.

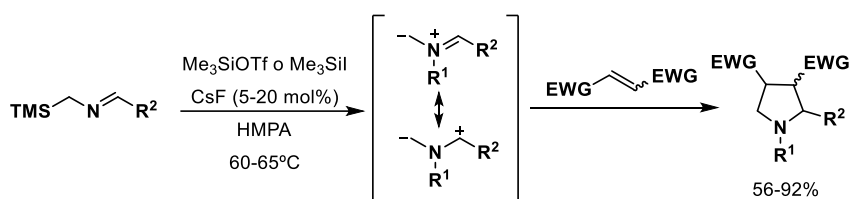
A continuación se recoge una selección de los antecedentes de la versión racémica de esta reacción descritos hasta el momento.

En 1981 Achiwa y Sekiya describieron el primer ejemplo de cicloadición entre *N*-(trimetilsililmetil)imina y diferentes dipolarófilos.<sup>58</sup> En presencia de cloruro de acilo, la imina da lugar al correspondiente precursor de iluro de azometino que, tras reaccionar con un alqueno o alquino activado, conduce a las pirrolidinas o pirrolinas con buenos rendimientos pero pobres diastereoselectividades (Esquema 2.4).



Esquema 2.4

En 1982, el mismo grupo de investigación desarrolló un método catalítico para la formación de iluros de azometino mediante alquilación de la imina con triflato de trimetilsililo<sup>59a,b</sup> o yoduro de trimetilsililo<sup>59b</sup> y ruptura del enlace carbono-silicio con fluoruro de cesio (Esquema 2.5). Los resultados fueron similares a los obtenidos anteriormente cuando se utilizó cloruro de acilo en cantidad estequiométrica para generar el iluro de azometino.



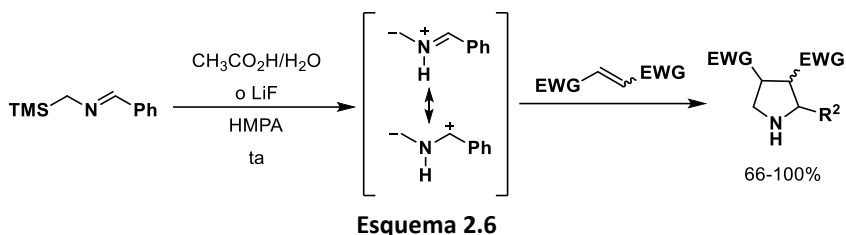
Esquema 2.5

Posteriormente se describieron otros métodos para promover la ruptura del enlace carbono-silicio basados en la utilización de ácido acético/agua<sup>59c</sup> o fluoruro

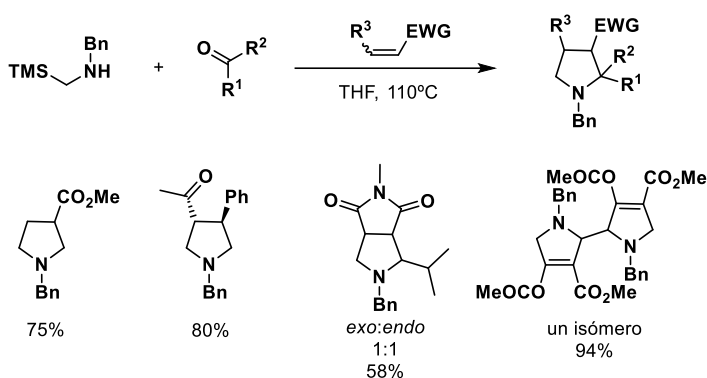
<sup>58</sup> K. Achiwa, M. Sekiya, *Chem. Lett.* **1981**, 10, 1213.

<sup>59</sup> a) K. Achiwa, M. Sekiya, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2589. b) A. Hosomi, Y. Sakata, H. Sakurai, *Chem. Lett.* **1984**, 13, 1117. c) O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2537. d) Ref. 53a: A. Padwa, W. Dent, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 235. e) A. Padwa, W. Dent, *Org. Synth.* **1989**, 67, 133.

de litio.<sup>59d,e</sup> La ventaja de estas metodologías reside en que son compatibles con una mayor variedad de dipolarófilos y con el empleo de condiciones suaves de reacción, lo que permite mejorar el rendimiento y versatilidad de la reacción (Esquema 2.6).



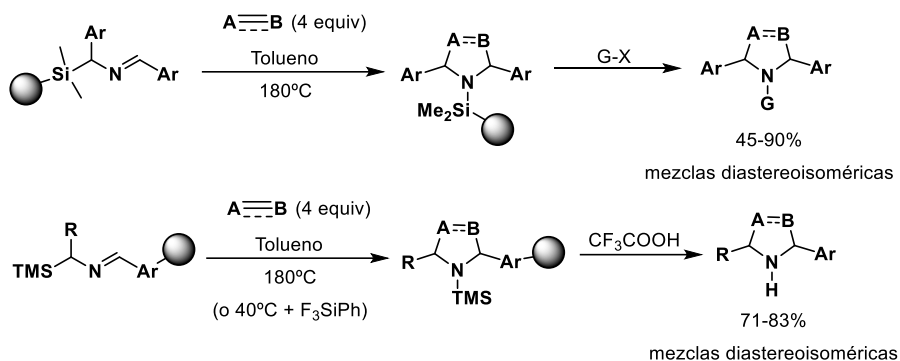
En 1996 se desarrolló la primera cicloadición 1,3-dipolar utilizando sililiminas sin que fuera necesario añadir un aditivo para promover la ruptura del enlace carbono-silicio.<sup>60</sup> Las sililiminas, preparadas *in situ* a partir de la *N*-bencil-1-(trimetilsilil)metilamina y el aldehído o cetona correspondiente, reaccionaron a 70°C con una amplia gama de dipolarófilos para dar lugar a los aductos esperados con buenos rendimientos (Esquema 2.7).



En 2002, Komatsu y colaboradores pusieron a punto una metodología basada en la utilización de  $\alpha$ -sililiminas unidas a un polímero, lo que permitió mejorar la versatilidad de la reacción y facilitó la purificación de las pirrolidinas obtenidas (Esquema 2.8).<sup>61</sup> En este trabajo, los autores sugieren que la generación del 1,3-dipolo transcurre mediante una transposición 1,2 del grupo sililo hacia el nitrógeno de la imina.

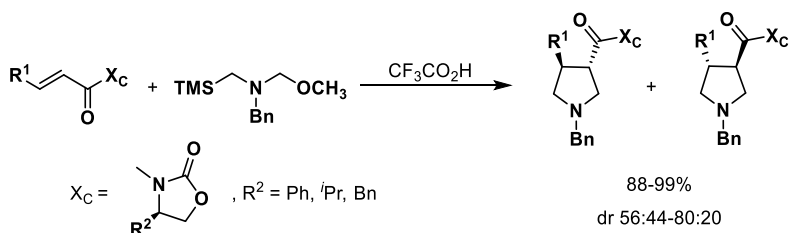
<sup>60</sup> S. Torii, H. Okumoto, A. Genba, *Chem. Lett.* **1996**, 747.

<sup>61</sup> a) M. Komatsu, H. Okada, T. Akaki, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, *Org. Lett.* **2002**, 4, 3505. b) H. Okada, T. Akaki, Y. Oderaotoshi, S. Minakata, M. Komatsu, *Tetrahedron* **2003**, 59, 197.



**Esquema 2.8**

Las primeras versiones asimétricas de cicloadición entre sililimininas y alquenos activados fueron descritas por Chu en 1997 utilizando auxiliares quirales unidos al dipolarófilo. La utilización de una amida  $\alpha,\beta$ -insaturada derivada de una oxazolidinona quiral y catálisis ácido condujo a los aductos con buenos rendimientos pero bajas diastereoselectividades (Esquema 2.9).<sup>62</sup>

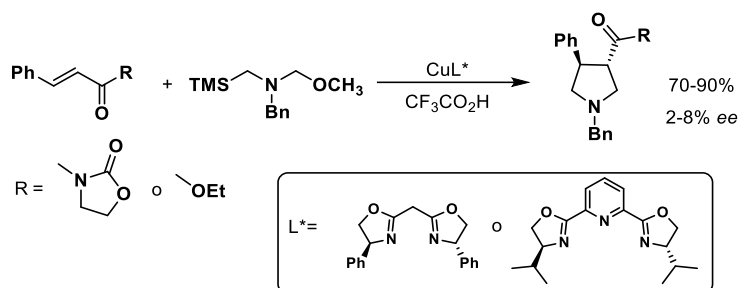


**Esquema 2.9**

También se estudió esta reacción de cicloadición de alquenciloxazolidinonas en presencia de bisoxazolininas quirales y catálisis por cobre ( $\text{Cu}(\text{OTf})_2$  o  $\text{Cu}(\text{SbF}_6)_2$ ).<sup>63</sup> Sin embargo, la enantioselectividad de la reacción fue muy pobre (2-8% ee) (Esquema 2.10).

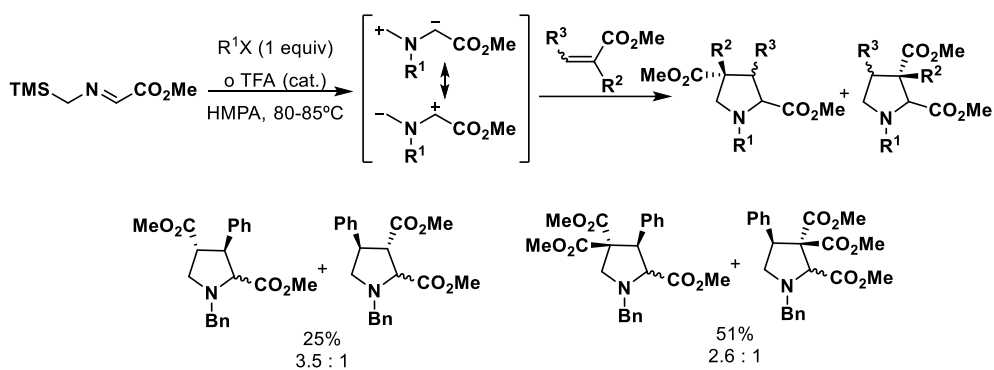
<sup>62</sup> a) Z. Ma, S. Wang, C. S. Cooper, A. K. L. Fung, J. K. Lynch, F. Plagge, D. T. W. Chu, *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 883. b) S. Karlsson, H. Högborg, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1977.

<sup>63</sup> S. Karlsson, F. Han, H. Högborg, P. Caldirola, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2605.



Esquema 2.10

La primera utilización de  $\alpha$ -sililiminoésteres como precursores de iluros de azometino se describió en 1985, al estudiar la cicloadición 1,3-dipolar entre sililiminoésteres y olefinas activadas promovida por haluros de alquilo o por ácido trifluoroacético.<sup>64</sup> En este caso la reacción conduce a las pirrolidinas correspondientes con rendimientos moderados y bajas regio y diastereoselectividades (Esquema 2.11).

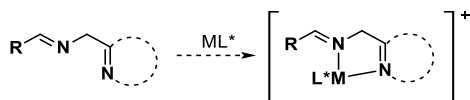


Esquema 2.11

### 2.1.2. Antecedentes: Utilización de $\alpha$ -iminoheterociclos como precursores de iluros de azometino

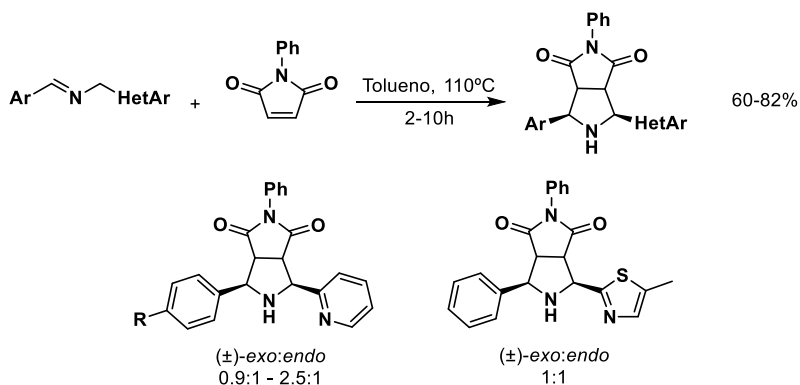
Como se ha indicado anteriormente, la gran efectividad de la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica utilizando  $\alpha$ -iminoésteres se basa en la formación de un metalociclo de cinco eslabones con coordinación bidentada. Por analogía estructural, una de las estrategias utilizadas para la obtención de pirrolidinas con diferente patrón de sustitución en la posición 2 ha sido la sustitución del grupo éster por un heterociclo potencialmente coordinante (Esquema 2.12).

<sup>64</sup> a) N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa, *Heterocycles* **1985**, *23*, 1107. b) N. Imai, Y. Terao, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 2085.



Esquema 2.12

El primer ejemplo del uso de iminas con grupos heteroarilos como precursores de iluros de azometino fue descrito por Grigg en 1983.<sup>65</sup> En concreto, la reacción entre  $\alpha$ -sililiminopiridinas y *N*-fenilmaleimida en ausencia de catalizador y a altas temperaturas proporcionó las pirrolidinas racémicas con bajas diastereoselectividades (Esquema 2.13).



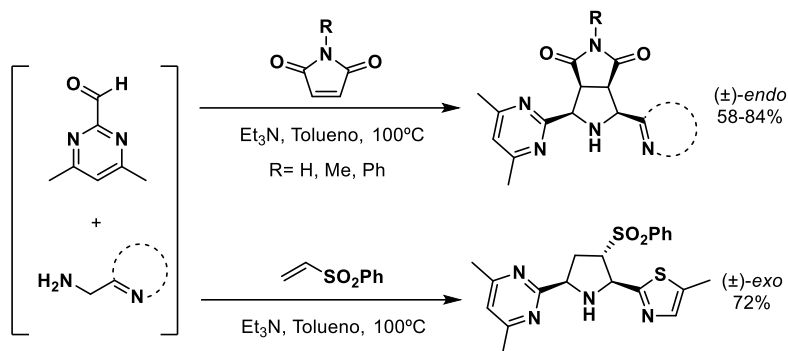
Esquema 2.13

En 2011, este mismo grupo investigador amplió el alcance estructural de la reacción a la utilización de  $\alpha$ -pirimidiliminas.<sup>66</sup> El empleo de maleimida como dipolarófilo dio lugar a pirimidilpirrolidinas de configuración *endo*. Por el contrario, la reacción transcurrió de manera *exo*-selectiva al utilizar fenil vinil sulfona (Esquema 2.14).

<sup>65</sup> R. Grigg, H. Q. N. Gunaratne, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, M. Tute, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4363.

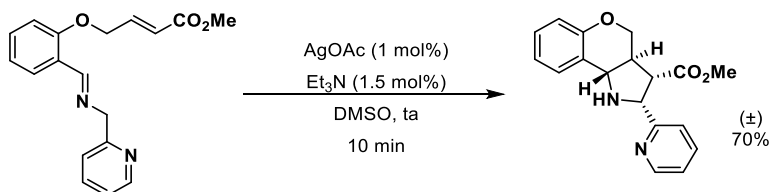
<sup>66</sup> E. E. Elboray, R. Grigg, C. W. G. Fishwick, C. Kilner, M. A. B. Sarker, M. F. Aly, H. H. Abbas-Temirek, *Tetrahedron* **2011**, 67, 5700.





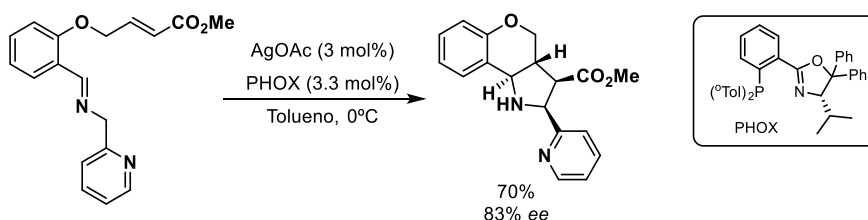
Esquema 2.14

El grupo de Grigg describió igualmente la versión intramolecular de la reacción.<sup>67</sup> En este caso, la utilización de una sal de plata como catalizador condujo al tricyclo correspondiente con buen rendimiento (Esquema 2.15).



Esquema 2.15

En el año 2005, Pfaltz y colaboradores describieron la versión catalítica asimétrica de esta cicloadición intramolecular.<sup>68</sup> En presencia de acetato de plata y el ligando PHOX como sistema catalítico se obtuvo el tricyclo final con un rendimiento del 70% y un exceso enantiomérico del 83% (Esquema 2.16).



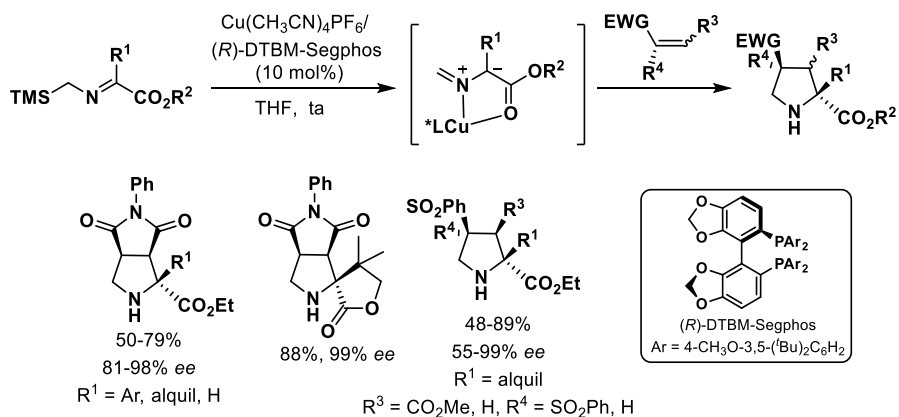
Esquema 2.16

<sup>67</sup> R. Grigg, G. Donegan, H. Q. N. Gunaratne, D. A. Kennedy, J. F. Malone, V. Sridharan, S. Thianpatanagul, *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1723.

<sup>68</sup> R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, *9*, 1431.

## 2.2. Antecedentes de nuestro grupo de investigación, planteamiento y objetivos

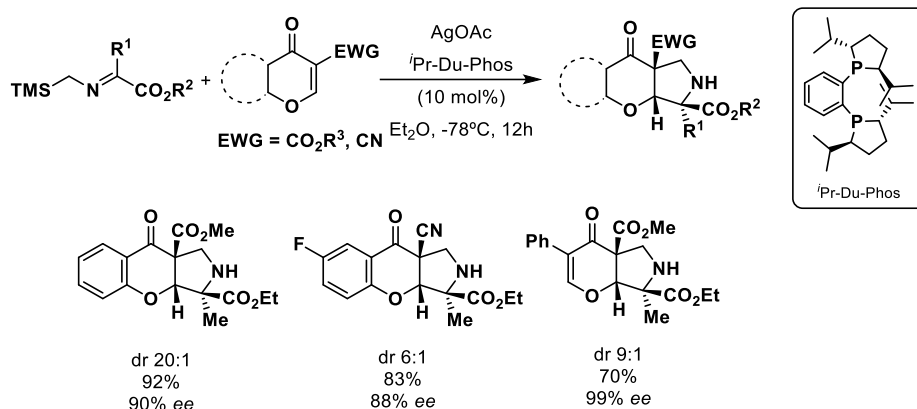
En 2012 nuestro grupo de investigación desarrolló la primera cicloadición catalítica asimétrica utilizando  $\alpha$ -sililiminoésteres como precursores de iluros de azometino.<sup>44a</sup> La utilización del complejo Cu(I)/(*R*)-DTBM-Segphos como sistema catalítico permitió la formación de una gran variedad de pirrolidinas enantioenriquecidas con un centro cuaternario en posición 2. El empleo de maleimida como dipolarófilo proporcionó los aductos correspondientes con buenos rendimientos y enantioselectividades (81-98% *ee*). También se obtuvieron excelentes resultados cuando se utilizaron dipolarófilos sulfonilados que facilitaron, previa reacción de desulfonilación, la preparación de derivados de prolina con un centro cuaternario en C-2. La presencia de un grupo coordinante (éster) en la sililimina, que permite la formación de un metalodipolo de 5 miembros, es imprescindible para que la reacción tenga lugar (Esquema 2.17).



**Esquema 2.17**

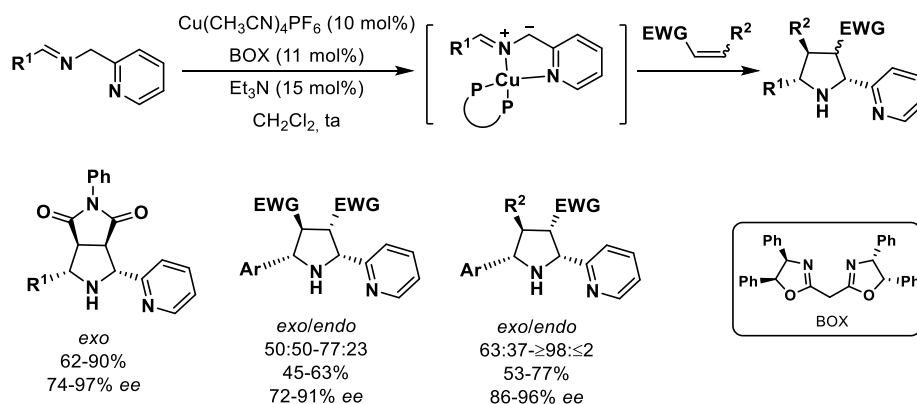
En 2016, posteriormente a la publicación del trabajo explicado en este capítulo, Kumar y colaboradores describieron la aplicación de esta metodología al uso de pironas y benzopironas como dipolarófilos.<sup>44b</sup> La utilización del complejo catalítico AgOAc/*i*Pr-Du-Phos dio lugar a los aductos bicíclicos y tricíclicos esperados con excelentes rendimientos, diastereo y enantioselectividades (Esquema 2.18). Los aductos obtenidos sirvieron como productos de partida para la síntesis de estructuras tetracíclicas asimétricas más complejas.

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854. b) N. Kesava-Reddy, C. Golz, C. Strohmam, K. Kumar, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18373.



Esquema 2.18

Por otra parte, en 2010 nuestro grupo desarrolló la primera versión intermolecular de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica utilizando  $\alpha$ -iminopiridinas como precursores de iluros de azometino.<sup>42</sup> Los mejores resultados se obtuvieron empleando el complejo catalítico Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/BOX (10 mol%), que condujo a las pirrolidinas deseadas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos. La reacción con *N*-fenilmaleimida transcurrió de manera totalmente *exo*-selectiva. El uso de dipolarófilos diactivados acíclicos o monoactivados produjo un descenso de la diastereoselectividad, manteniendo buenos valores de rendimiento (45-77%) y enantioselectividad (72-96% ee) (Esquema 2.19).

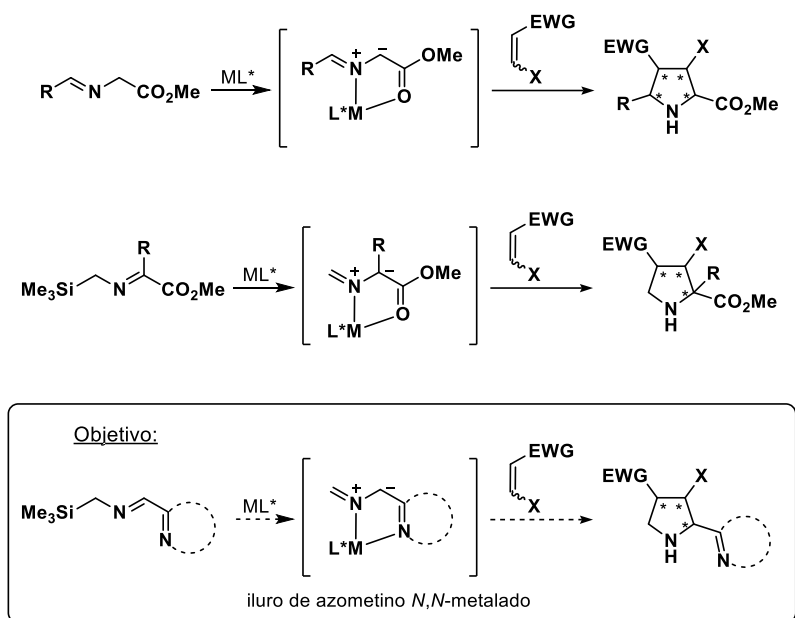


Esquema 2.19

Teniendo en cuenta estos resultados previos, nos planteamos como objetivo del presente capítulo de esta Tesis Doctoral el desarrollo de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre  $\alpha$ -heteroarilsililiminas y olefinas activadas, que facilitaría el acceso a pirrolidinas con un grupo heteroaromático en la posición 2 y sin

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

sustitución en la posición 5 (Esquema 2.20). Este patrón de sustitución se encuentra presente en numerosos productos naturales y de interés biológico,<sup>69</sup> no siendo accesible hasta el momento mediante reacciones de cicloadición 1,3-dipolar enantioselectivas.



Esquema 2.20

En primer lugar se llevará a cabo un barrido de fuentes metálicas, ligandos quirales y aditivos (agentes desililantes) para encontrar las condiciones óptimas que nos permitan obtener buena reactividad, diastereoselectividad y enantioselectividad. A continuación se evaluará el alcance estructural de la reacción tanto en el dipolo como en el dipolarófilo. Por último, se valorará la posibilidad de aplicar la metodología desarrollada a la preparación de productos naturales y de interés biológico.

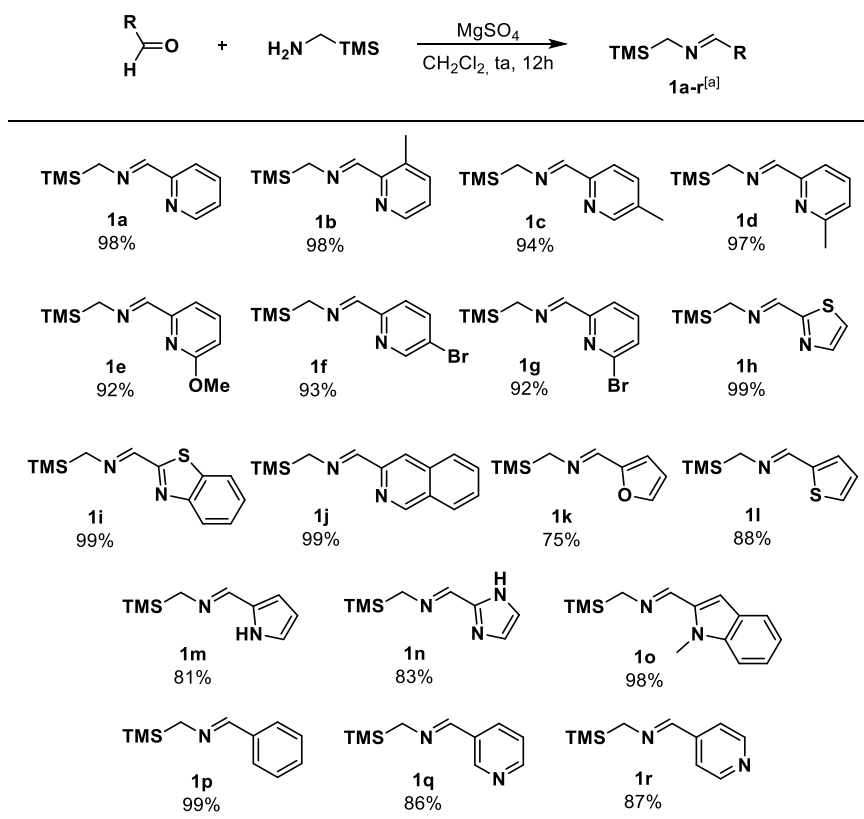
<sup>69</sup> a) F. Bellina, R. Rossi, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7213. b) C. Galliford, K. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748. c) X. Cheng, Q. Wang, H. Fang, W. Xu, *Curr. Med. Chem.* **2008**, *15*, 374.

## 2.3. Cicloaddición 1,3-dipolar con $\alpha$ -sililiminopiridinas

### 2.3.1. Síntesis de las iminas de partida

En primer lugar, para poder evaluar el alcance estructural de la reacción se necesitaba disponer de una amplia colección de  $\alpha$ -sililiminas de distinta naturaleza electrónica y estérica.

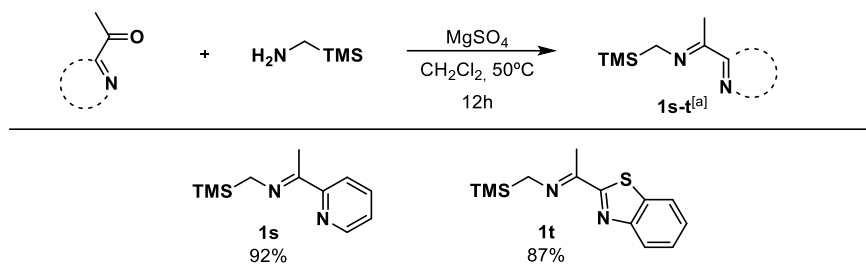
La síntesis se llevó a cabo mediante condensación entre trimetilsililmetilamina y los aldehídos o cetonas correspondientes, empleando sulfato magnésico como agente desecante a temperatura ambiente durante 12h. La reacción transcurrió con excelentes rendimientos cuando se utilizaron aldehídos heteroaromáticos (Esquema 2.21). Como es habitual con este tipo de productos, estas iminas son lábiles, no pueden purificarse por cromatografía en columna y, una vez aisladas, deben emplearse a la mayor brevedad posible en la reacción de cicloaddición. No obstante, pueden conservarse en el congelador a  $-20^{\circ}\text{C}$  durante varios días.



[a] Rendimiento del crudo de reacción.

Esquema 2.21

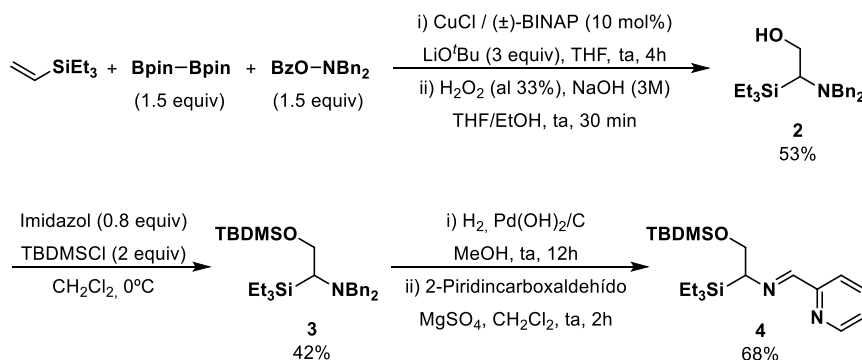
Sin embargo, cuando se llevó a cabo la reacción en las mismas condiciones pero utilizando cetonas se obtuvieron mezclas de cetona:imina aproximadamente en proporciones 1:1. Por ello se tuvo que aumentar la temperatura a 50°C para obtener las  $\alpha$ -silylchetiminas **1s** y **1t** con buenos rendimientos (Esquema 2.22).



[a] Rendimiento del crudo de reacción.

**Esquema 2.22**

Para la síntesis de la imina **4**, portadora de un sustituyente alquílico en posición  $\alpha$  con respecto al nitrógeno imínico, fue necesaria una ruta más compleja. En primer lugar se preparó el aminoalcohol **2** siguiendo la secuencia sintética descrita en la bibliografía.<sup>70</sup> Así, la aminoborilación de viniltrietilsilano seguida de una oxidación utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ , dio lugar al compuesto **2** con un 53% de rendimiento. Posteriormente, la protección del grupo hidroxilo con cloruro de *tert*-butildimetilsilano proporcionó el derivado **3** con un rendimiento del 42%. Finalmente, la desbencilación reductora permitió obtener la amina primaria que se hizo reaccionar sin purificación previa con 2-piridincarboxaldehído para obtener la sililimina deseada **4** (68%) (Esquema 2.23).



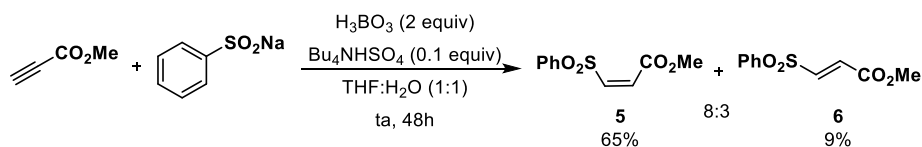
**Esquema 2.23**

<sup>70</sup> K. Kato, K. Hirano, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14400.

### 2.3.2. Síntesis de dipolarófilos

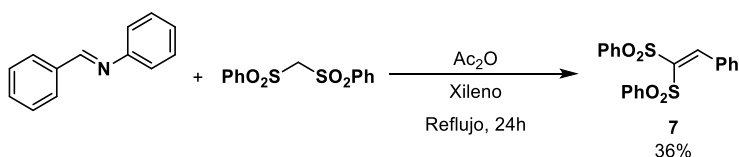
Para estudiar el alcance estructural de la reacción de cicloadición se utilizaron numerosas olefinas activadas comerciales, así como otras no comerciales. A continuación se describe el procedimiento sintético para las que tuvieron que ser preparadas en el laboratorio.

Las olefinas **5** y **6** fueron sintetizadas en una única etapa mediante adición de fenilsulfonato sódico sobre propiolato de metilo, en presencia de ácido bórico e hidrogenosulfato amónico,<sup>71</sup> obteniéndose los sulfonilacrilatos *cis* y *trans* con rendimientos del 65% y 9% respectivamente, tras purificación cromatográfica (Esquema 2.24).



Esquema 2.24

Por otro lado, el alqueno trisustituido **7** se preparó mediante condensación de Knoevenagel entre la bencilidenanilina y bis(fenilsulfonil)metano con un rendimiento del 36% (Esquema 2.25).<sup>72</sup>



Esquema 2.25

### 2.3.3. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción

Para evaluar la viabilidad de la cicloadición catalítica asimétrica entre  $\alpha$ -sililiminopiridinas y olefinas activadas tomamos como modelo la reacción entre la sililimina **1a** y *N*-fenilmaleimida. Como punto de partida utilizamos las condiciones de reacción previamente optimizadas por nuestro grupo de investigación para la

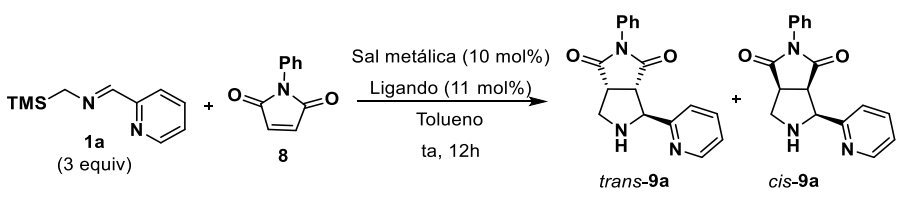
<sup>71</sup> G. C. Hirst, P. J. Parsons, *Organic Synthesis Coll.* Vol. 8, 458; Vol. 69, 169.

<sup>72</sup> Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B: *Anorganische Chemie, Organische Chemie* **1975**, *30B*, 755.

cicloadición de  $\alpha$ -sililiminoésteres:<sup>44a</sup>  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  como fuente metálica, (*R*)-DTBM-Segphos como ligando quiral, 3 equivalentes de  $\alpha$ -sililimina en tolueno a temperatura ambiente. La reactividad fue buena (70% de rendimiento), pero desgraciadamente tanto la diastereoselectividad como enantioselectividad fueron prácticamente nulas.

Para intentar mejorar estos resultados se realizó un estudio de diferentes fuentes metálicas y ligandos quirales. Como se puede observar en la Tabla 2.1, la utilización de una sal de plata en lugar de una de cobre (I) no condujo a una mejora significativa de la selectividad, disminuyendo la reactividad (entrada 2). El empleo de otros ligandos con quiralidad axial y menor impedimento estérico se tradujo en una mejora de la diastereoselectividad, obteniéndose únicamente el aducto *trans*. Sin embargo, la enantioselectividad fue muy pobre ( $\leq 20\%$  *ee*, entradas 3-5). Cuando se utilizaron ligandos de naturaleza ferrocénica se observó que el empleo de (*R*)-Walphos condujo a una mezcla 1:1 de los dos diastereoisómeros con un prometedor 75% *ee* para el isómero *trans* (entrada 7).

**Tabla 2.1. Efecto de la sal metálica y del ligando**

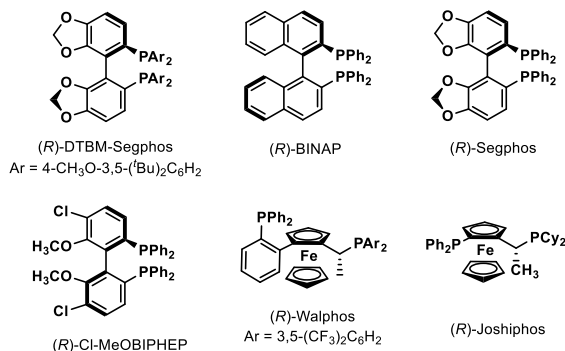


Entrada	Sal metálica	Ligando	<i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	50:50	70	$\leq 2$
2	AgOAc	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	60:40	39	$\leq 2$
3	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	( <i>R</i> )-BINAP	$\geq 98$ : $\leq 2$	47	20
4	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	( <i>R</i> )-Segphos	$\geq 98$ : $\leq 2$	78	$\leq 2$
5	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	( <i>R</i> )-Cl-MeOBIPHEP	$\geq 98$ : $\leq 2$	65	$\leq 2$
6	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	( <i>R</i> )-Josiphos	60:40	47	$\leq 2$
7	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	( <i>R</i> )-Walphos	50:50	72	75

[a] Determinado por  $^1\text{H}$ -RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento global de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC para el diastereoisómero *trans*.

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.



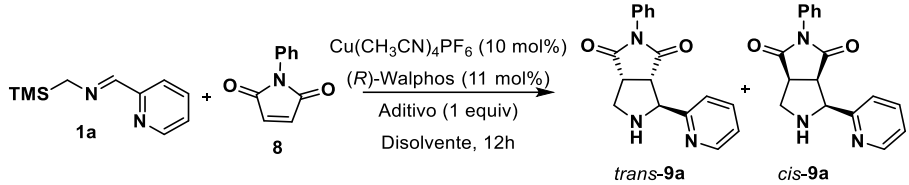


A continuación, para intentar mejorar los resultados obtenidos en la reacción catalizada por el complejo metálico Cu<sup>I</sup>/(*R*)-Walphos se estudió el efecto del disolvente, la temperatura y distintos aditivos (Tabla 2.2).

Cuando se utilizó THF como disolvente no se observó una mejora de la diastereoselectividad, pero el exceso enantiomérico aumentó hasta un 85% (entrada 2). Cuando se bajó la temperatura a -10°C se obtuvo una diastereoselectividad 70:30 a favor del diastereoisómero *trans* y una enantioselectividad del 95% (entrada 3).

Se obtuvieron resultados muy interesantes al emplear bases de Lewis como aditivos, lo que permitió reducir la cantidad de sililimina **1a** de 3 a 1.5 equivalentes, observándose a su vez una mejora significativa de la diastereoselectividad. En presencia de bases orgánicas nitrogenadas (trietilamina, DMAP, DMF y 2,6-lutidina) se obtuvo únicamente el diastereoisómero *trans* con buenos rendimientos (65-79%) y enantioselectividades entre el 81% y el 96% (entradas 4-7). El uso de fluoruro de cesio como agente desililante produjo una disminución en el rendimiento (54%) (entrada 8). Los mejores valores de rendimiento (87%) y enantioselectividad (96% *ee*) se obtuvieron utilizando simplemente agua como aditivo, aunque ello conllevó una ligera disminución de la diastereoselectividad (88:11) (entrada 9). Finalmente, la disminución de la carga catalítica al 5 mol% se tradujo en un descenso significativo tanto del rendimiento como del exceso enantiomérico (entrada 10).

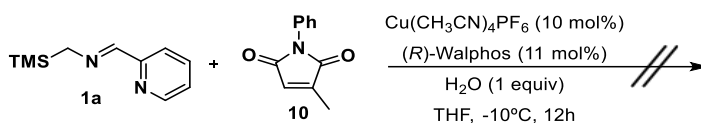
**Tabla 2.2. Efecto del disolvente, temperatura, aditivo y carga catalítica**



Entrada	Disolvente	Temperatura	Aditivo	<i>trans</i> : <i>cis</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ta	--[d]	50:50	63	79
2	THF	ta	--[d]	50:50	84	85
3	THF	-10°C	--[d]	70:30	62	95
4	THF	-10°C	Et <sub>3</sub> N <sup>[e]</sup>	≥98:≤2	75	81
5	THF	-10°C	DMAP <sup>[e]</sup>	≥98:≤2	65	93
6	THF	-10°C	DMF <sup>[e]</sup>	≥98:≤2	77	84
7	THF	-10°C	2,6-Lutidina <sup>[e]</sup>	≥98:≤2	79	96
8	THF	-10°C	C <sub>5</sub> F <sup>[e]</sup>	98:2	54	83
9	THF	-10°C	H <sub>2</sub> O <sup>[e]</sup>	88:12	87	96
10 <sup>[f]</sup>	THF	-10°C	H <sub>2</sub> O <sup>[e]</sup>	88:12	74	76

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento global de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC para el diastereoisómero *trans*. [d] 3 equivalentes de **1a**. [e] 1.5 equivalentes de **1a**. [f] 5 mol% de catalizador.

Desafortunadamente, cuando se llevó a cabo la reacción con *N*-fenil-3-metilmaleimida, que conduciría a la formación de un centro cuaternario en la posición 3 ó 4 de la pirrolidina, no se observó producto de reacción, posiblemente debido a la mayor congestión estérica de esta olefina trisustituida (Esquema 2.26).



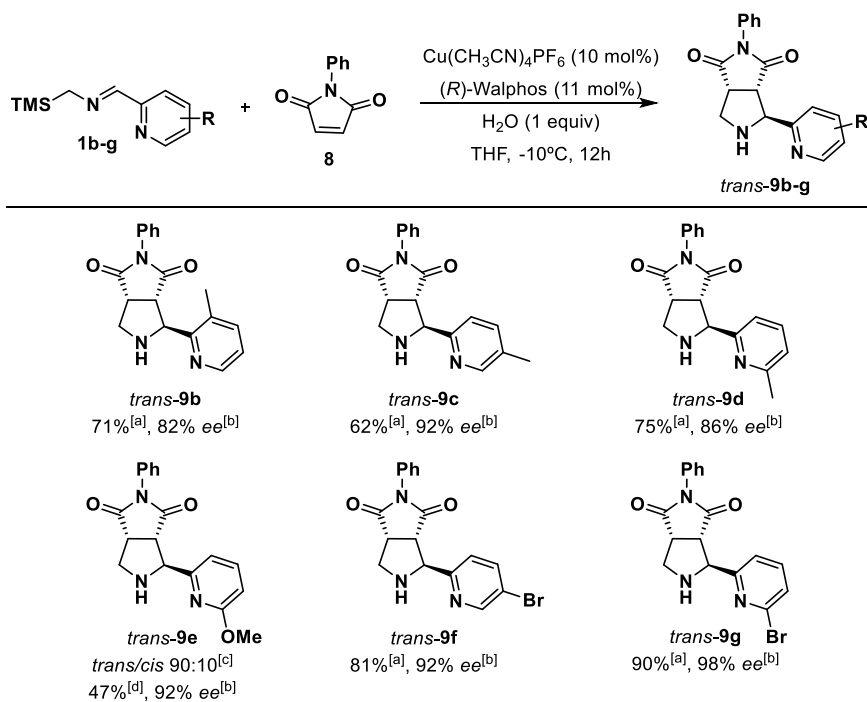
**Esquema 2.26**

### 2.3.4. Alcance estructural de la reacción entre $\alpha$ -silyliminopiridinas y *N*-fenilmaleimida

Una vez optimizadas las condiciones de reacción (Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/(*R*)-Walphos (10 mol%) y 1 equivalente de H<sub>2</sub>O en THF a -10°C) se procedió a estudiar el alcance

estructural del proceso empleando sililiminas de diferente naturaleza electrónica y estérica (Esquema 2.27).

La reacción es compatible con la presencia de sustituyentes muy variados en prácticamente todas las posiciones del anillo de piridina. Así, cuando se llevó a cabo la reacción utilizando iminas con anillos de piridina sustituidos con un metilo en diferentes posiciones (**1b-d**), los aductos correspondientes (*trans*-**9b-d**) se obtuvieron con buenos rendimientos (62-75%) y enantioselectividades (82-92% *ee*). Al emplear una sililimina con un grupo metoxi en posición contigua al nitrógeno pirrolidínico (**1e**) se observó una ligera disminución de la diastereoselectividad (*trans*:*cis* 90:10), manteniéndose una excelente enantioselectividad (92% *ee*). La presencia de un átomo de bromo en el anillo de piridina, ya sea en posición 5 ó 6, también condujo a las correspondientes pirrolidinas *trans*-**9f-g** (81-90% rdt) con diastereoselectividades prácticamente completas y excelentes enantioselectividades (92-98% *ee*).

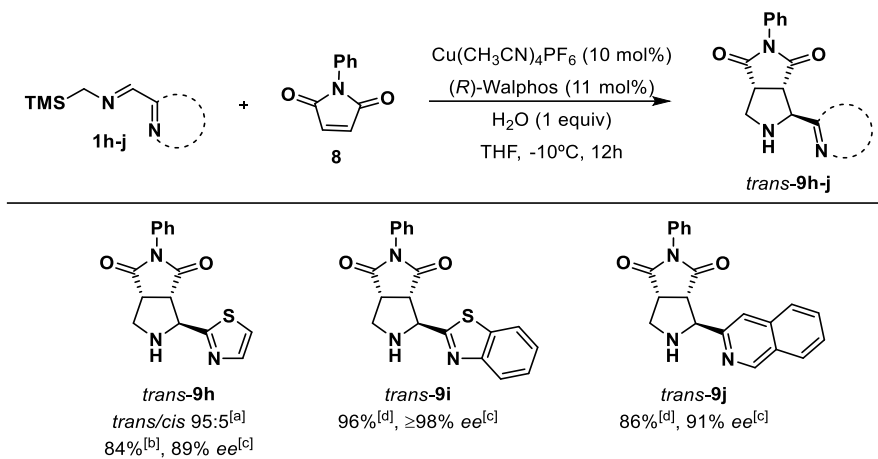


[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico del diastereoisómero *trans* determinado por HPLC. [c] Determinado por  $^1\text{H}$ -RMN en el crudo de reacción. [d] Rendimiento global de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica.

### Esquema 2.27

Igualmente, se emplearon  $\alpha$ -sililiminas con otro tipo de heterociclos nitrogenados fuertemente coordinantes (Esquema 2.28). A partir de la  $\alpha$ -sililimina

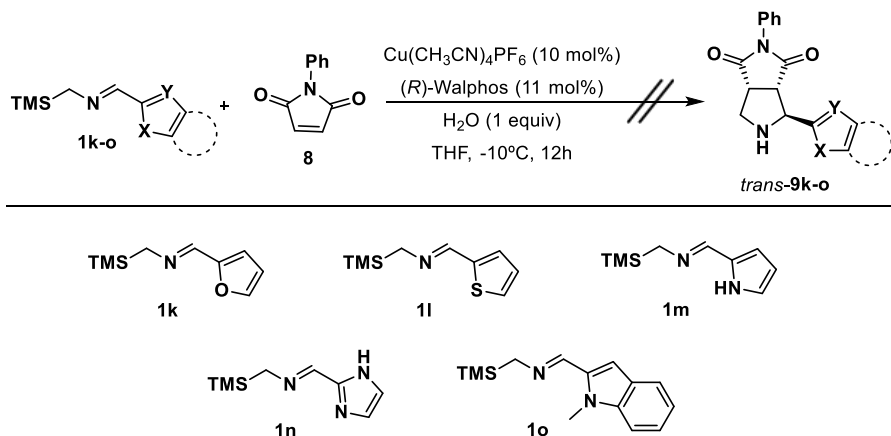
portadora del grupo tiazol se obtuvo la pirrolidina *trans*-**9h** con una diastereoselectividad 95:5 y 89% *ee*. En el caso de las iminas sustituidas con grupos benzotiazol y quinolina las cicloadiciones transcurrieron con completa selectividad *trans* y excelente inducción simétrica ( $\geq 98\%$  *ee* y 91% *ee* respectivamente).



[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento global de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Exceso enantiomérico del diastereoisómero *trans* determinado por HPLC. [d] Rendimiento tras columna cromatográfica.

### Esquema 2.28

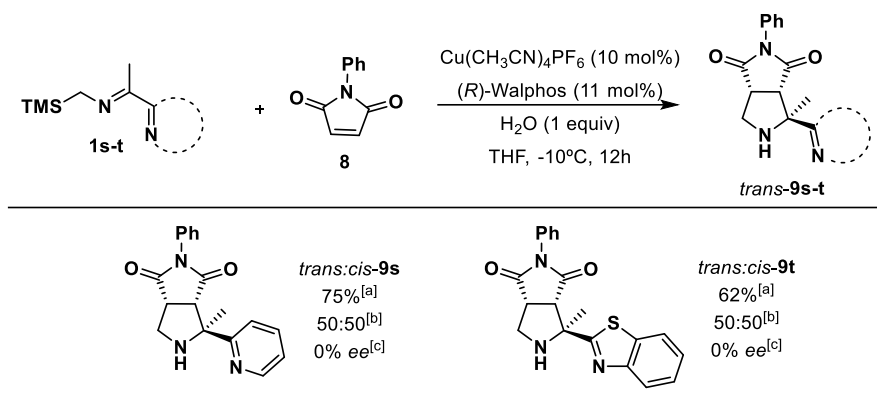
Sin embargo, los iminoésteres sustituidos con grupos furilo y tiofenilo no dieron lugar a los aductos deseados, recuperándose el dipolarófilo de partida inalterado (Esquema 2.29). Tampoco el uso de otros heterociclos nitrogenados como pirrol, imidazol o *N*-metilindol condujo en ningún caso a los productos deseados.



### Esquema 2.29

Por último se utilizaron  $\alpha$ -silyliminopiridinas derivadas de cetonas con el objetivo de conseguir pirrolidinas con un centro cuaternario en la posición 2. Sin

embargo, aunque la reacción tuvo lugar con buenos rendimientos, la diastereoselectividad y la enantioselectividad fueron nulas (Esquema 2.30).



[a] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [b] Determinado por  $^1\text{H}$ -RMN en el crudo de reacción. [c] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

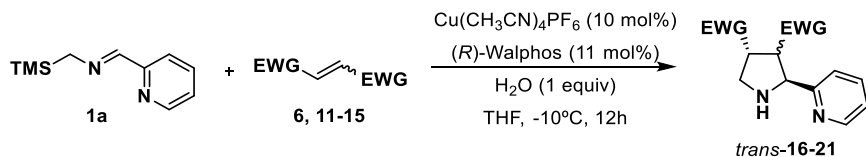
Esquema 2.30

### 2.3.5. Alcance estructural de la reacción entre $\alpha$ -sililiminopiridina y olefinas activadas

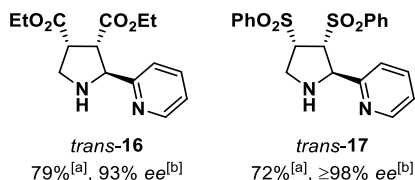
Posteriormente, se estudió la generalidad de la reacción con respecto al dipolarófilo. Para ello se llevó a cabo la reacción con una amplia gama de olefinas diactivadas (de configuración *E* y *Z*) y monoactivadas.

En el Esquema 2.31 se recogen los resultados obtenidos al utilizar dipolarófilos diactivados. La utilización de olefinas de configuración *Z* como el maleato de dietilo o el *cis*-bis(fenilsulfonil)etileno dio lugar exclusivamente a las pirrolidinas de configuración *trans* con buenos rendimientos (79% y 72% respectivamente) y excelente inducción asimétrica (93% ee y  $\geq 98\%$  ee respectivamente).

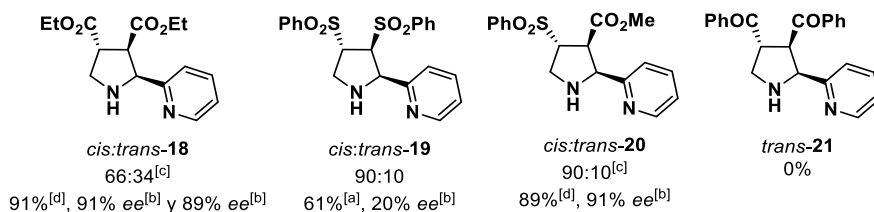
El empleo de dipolarófilos de configuración *E* condujo en general a una disminución de la diastereoselectividad, aunque los rendimientos y enantioselectividades fueron buenos, salvo en el caso del *trans*-bis(fenilsulfonil)etileno, cuya cicloadición transcurrió con baja enantioselectividad (20% ee). Sorprendentemente, al utilizar *trans*-1,2-dibenzoiletieno no se observó la formación del aducto esperado, recuperándose el alqueno de partida inalterado.



Dipolarófilos diactivados Z



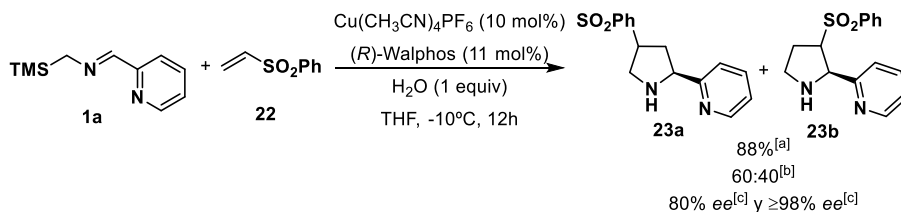
Dipolarófilos diactivados E



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC para el diastereoisómero mayoritario. [c] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [d] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica.

**Esquema 2.31**

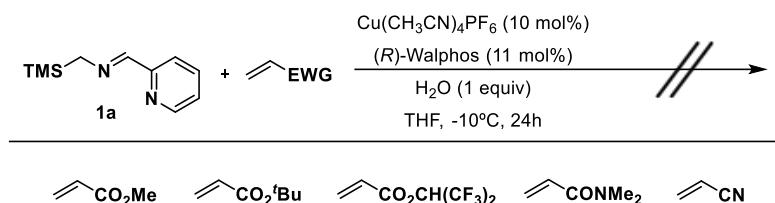
Por otro lado, el empleo de un dipolarófilo monoactivado como la fenil vinil sulfona dio lugar a una mezcla 60:40 de regioisómeros con buena enantioselectividad (80% *ee* y ≥98% *ee*, Esquema 2.32). La asignación estereoquímica de ambos aductos **23a** y **23b** no ha podido determinarse inequívocamente mediante experimentos de RMN.



[a] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

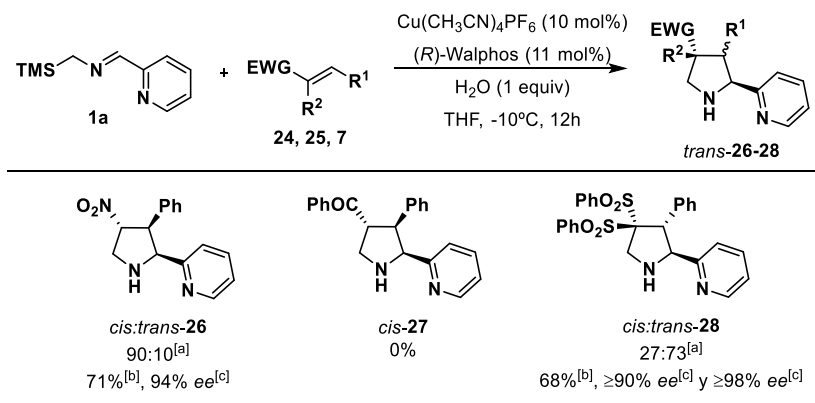
**Esquema 2.32**

También se probaron otras olefinas monoactivadas comunes, tales como acrilatos, *N,N*-dimetilacrilamida o acrilonitrilo. Sin embargo, no proporcionaron en ningún caso los aductos deseados, observándose en el crudo de reacción los productos de partida inalterados (Esquema 2.33).



Esquema 2.33

También se evaluó el comportamiento de olefinas monoactivadas sustituidas en posición  $\beta$ . Al utilizar nitroestireno (**24**) se obtuvo mayoritariamente el aducto *cis* con buen rendimiento y excelente enantioselectividad (94% *ee*). El empleo de fenilchalcona (**25**) no dio lugar al producto esperado, observándose en el crudo de reacción el alqueno de partida inalterado (Esquema 2.34). Cuando se utilizó la bisulfona **7** como dipolarófilo se obtuvo una mezcla 27:73 de los aductos *cis:trans*-**28** (68% de rendimiento) con excelente enantioselectividad ( $\geq 90\%$  *ee* y  $\geq 98\%$  *ee* respectivamente).

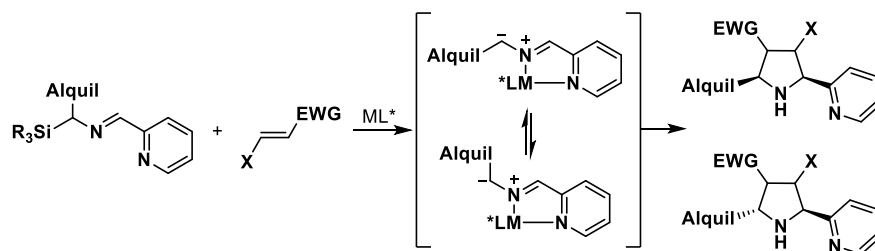


[a] Determinado por  $^1\text{H-RMN}$  en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Esquema 2.34

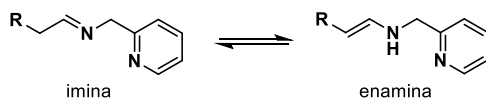
## 2.4. Cicloadición 1,3-dipolar entre sililiminopiridinas $\alpha$ -sustituídas y *N*-metilmaleimida

Finalmente, dada la excelente reactividad observada en este proceso, en los últimos meses del trabajo experimental de la presente Tesis Doctoral nos planteamos evaluar el comportamiento de sililiminopiridinas  $\alpha$ -alquilsustituídas. El iluro de azometino formado podría dar lugar, tras la cicloadición con un dipolarófilo, a pirrolidinas con patrón de sustitución 2,5-*cis* o 2,5-*trans* dependiendo de la configuración adoptada por el metalociclo intermedio (Esquema 2.35).



Esquema 2.35

Esta aproximación podría facilitar además la preparación de pirrolidinas sustituidas con un grupo alquílico en posición 5. Es importante destacar que este tipo de pirrolidinas no podría prepararse a partir de  $\alpha$ -iminopiridinas no sililadas debido al fácil equilibrio imina-enamina (Esquema 2.36).<sup>73</sup>



Esquema 2.36

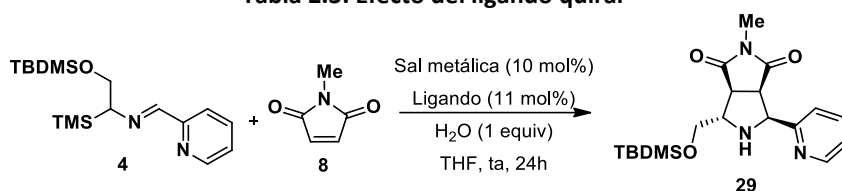
Para comenzar a explorar esta reacción se llevó a cabo la cicloadición de la imina **4** con *N*-metilmaleimida. Cuando se utilizaron las condiciones optimizadas anteriormente ( $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*R*-Walphos (10 mol%), 1 equivalente de  $\text{H}_2\text{O}$ , en THF como disolvente) se observó la formación del aducto con configuración 2,5-*trans* **29** (28%) con nulo exceso enantiomérico (Tabla 2.3, entrada 1). Como se puede observar en la Tabla 2.3, la utilización de varios ligandos de diferente naturaleza electrónica no condujo a una mejora de los resultados iniciales, no observándose en ningún caso inducción asimétrica. En ausencia de ligando no se observó cicloadición (entrada 6).

<sup>73</sup> a) Ref. 33b: Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4893.

b) P. Garner, L. Weerasinghe, W. Youngs, B. Wright, D. Wilson, D. Jacobs, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1326. c) R. Joseph, C. Murray, P. Garner, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1550.

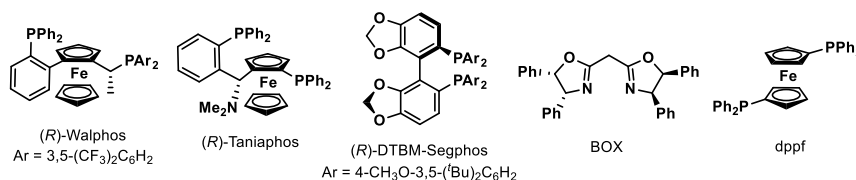


Tabla 2.3. Efecto del ligando quiral



Entrada	Sal metálica	Ligando	Rdto (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) <sup>[b]</sup>
1	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	( <i>R</i> )-Walphos	28	≤2
2	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	( <i>R</i> )-Taniaphos	27	≤2
3	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	22	≤2
4	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	BOX	0	--
5	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	dppf	30	--
6	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	--	0	--

[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Determinado por HPLC.



## 2.5. Aplicaciones sintéticas

Como se ha indicado en la introducción, la estructura de pirrolidina se encuentra con frecuencia en numerosos productos naturales y de interés farmacológico. Concretamente, el esqueleto de  $\alpha$ -heteroarilpirrolidina está presente en productos naturales como los derivados de nicotina, (*R*)-harmicina y BIRZ-227 (compuesto activo frente a desórdenes inflamatorios como asma, artritis, psoriasis o enfermedad inflamatoria intestinal).<sup>74</sup>

<sup>74</sup> N. K. Yee, L. J. Nummy, D. P. Byrne, L. L. Smith, G. P. Roth, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 326.

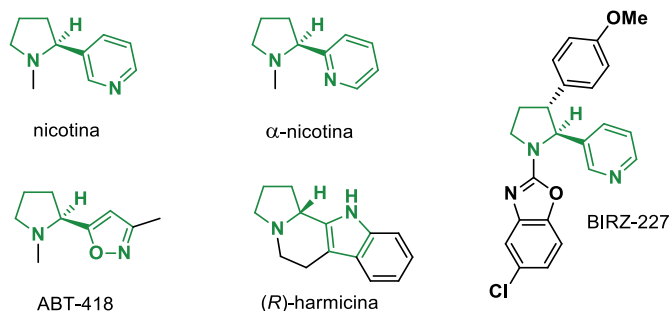
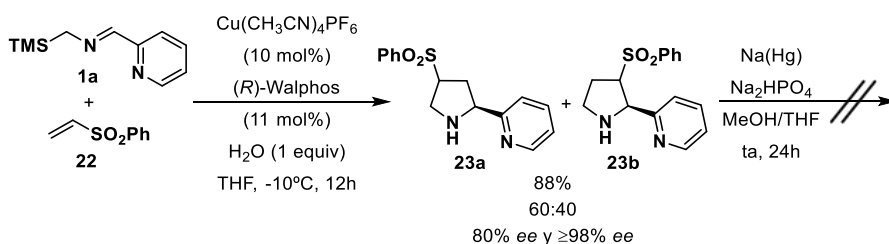


Figura 2.1

Para poner de manifiesto la utilidad sintética de esta metodología nos planteamos aplicar la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -sililiminopiridinas y fenil vinil sulfona como etapa clave en la síntesis de  $\alpha$ -nicotina.

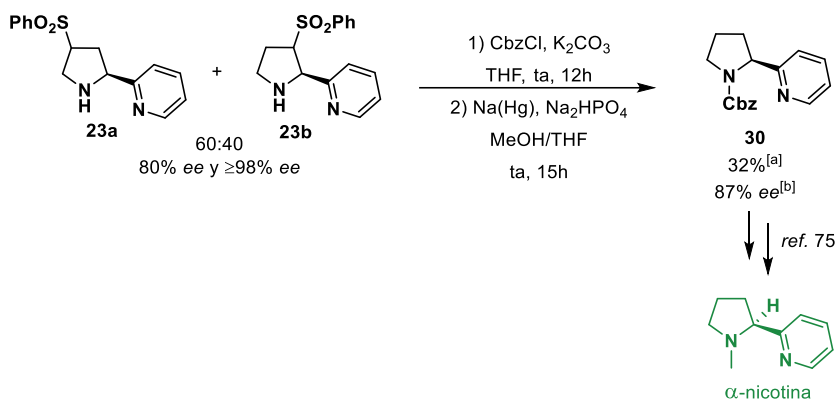
Como se indicó anteriormente, la reacción entre la sililimina **1a** y fenil vinil sulfona (**22**) da lugar a una mezcla 60:40 de los isómeros **23a** (80% *ee*) y **23b** ( $\geq 98\%$  *ee*) con un 88% de rendimiento. La desulfonilación reductora de la mezcla utilizando condiciones habituales (Na(Hg), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> en una mezcla metanol/THF) no dio lugar al producto deseado, observándose una mezcla compleja del crudo de reacción.



Esquema 2.37

Dada la dificultad que suele presentar trabajar con grupos NH libres en este tipo de reacciones se procedió a la protección del mismo con un grupo Cbz. La posterior reacción de desulfonilación en las condiciones anteriores dio como resultado un único producto **30** con un rendimiento global del 32% y 87% *ee*. La preparación de  $\alpha$ -nicotina a partir de **30** fue descrita por Giacomelli y colaboradores en 1990, mediante desprotección del nitrógeno en medio ácido (HCl 6N a reflujo) y posterior metilación utilizando formaldehído en medio ácido.<sup>75</sup>

<sup>75</sup> G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli, *Synthesis* **1990**, 1121.



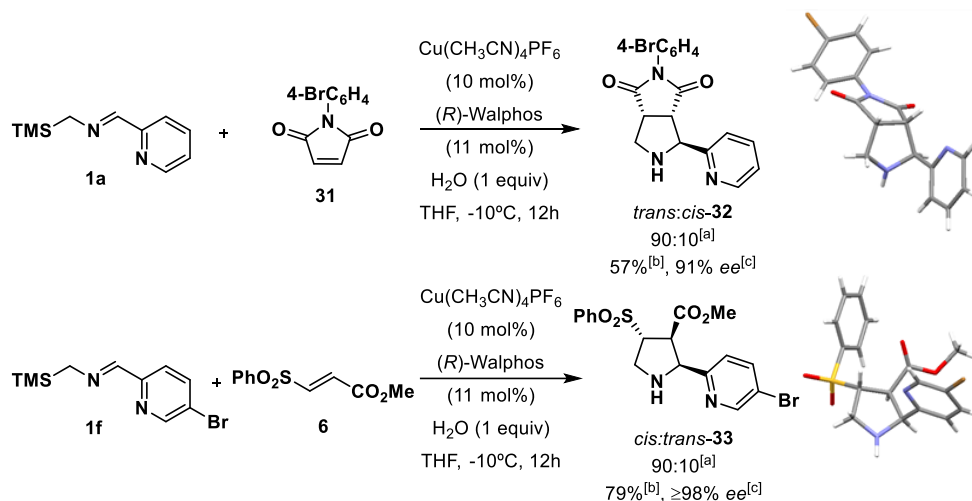
[a] Rendimiento global tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Esquema 2.38

## 2.6. Análisis configuracional

### 2.6.1. Determinación de la configuración absoluta de los aductos *trans*-32 y *cis*-33 mediante difracción de rayos X

Para poder determinar inequívocamente las configuraciones absolutas de las pirrolidinas obtenidas se sintetizaron dos aductos con un átomo de bromo en su estructura. Concretamente, se prepararon los aductos *trans*-32, mediante cicloaddición entre la 4-bromofenilmaleimida **31** y la sililimina **1a**, y *cis*-33, vía cicloaddición entre el *E*-sulfonilacrilato **6** y la sililimina **1a**. Ambas reacciones transcurrieron con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 2.39). La recrystalización de los aductos permitió la obtención de cristales de suficiente calidad para determinar su configuración relativa y absoluta mediante difracción de rayos X.



[a] Determinado por  $^1\text{H}$ -RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Exceso enantiomérico determinado por HPLC para el diastereoisómero mayoritario.

Esquema 2.39

### 2.6.2. Determinación de la configuración relativa de cicloaductos derivados de *N*-fenilmaleimida

Teniendo en cuenta que todas las cicloadiciones con *N*-fenilmaleimida dan lugar a un único diastereoisómero (compuestos *trans*-9a-j) se ha extrapolado que la reacción es completamente *trans*-selectiva en todos los casos. En concordancia con lo anterior, todos los aductos presentan un valor similar de la constante de acoplamiento  $J_{2,3}$  (Figura 2.2).

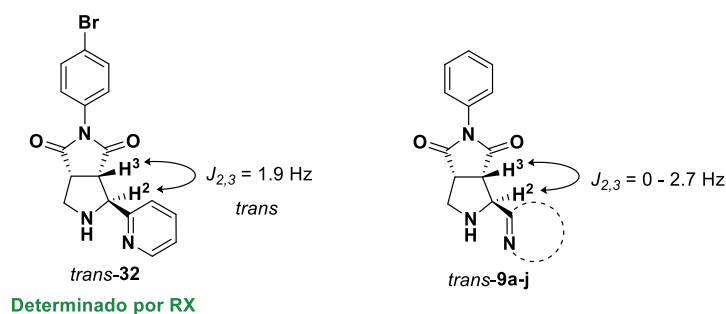


Figura 2.2

### 2.6.1. Determinación de la configuración relativa de cicloaductos derivados de dipolarófilos *Z* y *E*

La configuración relativa del resto de cicloaductos fue determinada mediante el estudio de espectros de  $^1\text{H}$ -RMN y de efectos nOe (Figura 2.3). Es conocido que las constantes de acoplamiento entre protones  $\text{H}_2$  y  $\text{H}_3$  de pirrolidinas presentan un valor mayor cuando estos protones se encuentran en disposición *cis* que cuando se encuentran en disposición *trans*.<sup>40,42</sup>

De acuerdo con esto, los cicloaductos obtenidos a partir de dipolarófilos *Z* (*trans*-**16** y *trans*-**17**) presentan valores de  $J_{2,3}$  de 6.6 y 4.5 Hz respectivamente. Los valores observados en los aductos obtenidos a partir de olefinas *E* (*cis*-**18**, *cis*-**19** y *cis*-**26**) son mayores, de 8.2, 6.4 y 8.1 Hz respectivamente.

Además, un experimento nOe sobre el compuesto *trans*-**17** muestra una baja correlación entre los protones  $\text{H}^2$  y  $\text{H}^3$  (0.52%), corroborando la disposición *trans* de los mismos. Por otro lado, los protones  $\text{H}^2$  y  $\text{H}^3$  del producto *cis*-**26** presentan una correlación en el espectro nOe de 1.8%, valor mucho mayor, concordando con una disposición relativa *cis* de estos protones.

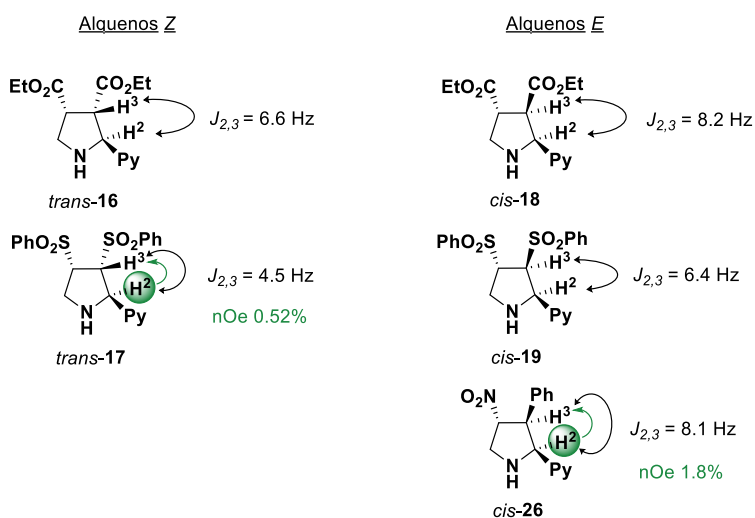


Figura 2.3

<sup>40</sup> R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

### 2.6.2. Determinación de la configuración relativa de los cicloaductos 23

Cuando se llevó a cabo el análisis por  $^1\text{H}$ -RMN de los aductos **23a** y **23b** se observó que el protón  $\text{H}^2$  presenta en el producto **23a** una multiplicidad triplete ( $J_{2,3}=7.1$  Hz). Por otro lado, la señal del protón  $\text{H}^2$  del compuesto **23b** aparece como un doblete con  $J_{2,3}=5.4$  Hz. Esto permite afirmar que los productos son regioisómeros entre sí (Figura 2.4). Sin embargo, la configuración relativa de ambos aductos no ha podido ser determinada inequívocamente.

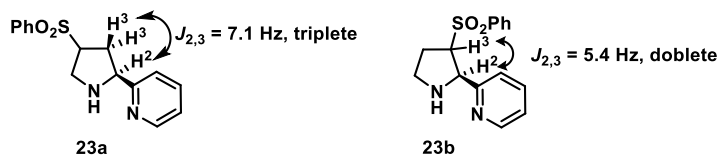


Figura 2.4

### 2.6.3. Determinación de la configuración relativa de los cicloaductos 28

Para analizar la configuración de los compuestos **28** se realizó un espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la mezcla de cicloaductos en benceno- $\text{d}_6$ , disolvente en el que se observa una buena separación y resolución de las señales. De esta manera, se pudieron medir las constantes de acoplamiento  $J_{2,3}$  de ambos isómeros, siendo de 14.0 Hz (asignada a una disposición *cis* de los protones) y 7.8 Hz (disposición *trans* de los protones) (Figura 2.5).

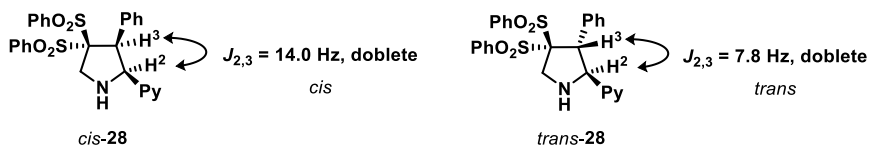


Figura 2.5

### 2.6.4. Determinación de la configuración relativa del cicloaducto 29

Las constantes de acoplamiento del espectro de  $^1\text{H}$ -RMN del producto **29** concuerdan con la estructura que presenta una disposición *trans* de los protones en posiciones 2 y 5 (Figura 2.6); los protones  $\text{H}^2$  y  $\text{H}^3$  dispuestos en *cis* presentan un valor alto de su constante de acoplamiento (8.8 Hz), mientras que los protones  $\text{H}^4$  y  $\text{H}^5$  dispuestos en *trans* presentan una constante de acoplamiento mucho menor (1.5 Hz).

Por otra parte, el estudio de efectos nOe sobre los protones H<sup>2</sup> y H<sup>4</sup> corrobora la misma configuración relativa de la molécula. Al irradiar sobre el protón H<sup>2</sup> se observa una correlación alta con el protón H<sup>3</sup> (3.16%), lo que indica una disposición *cis* de esos protones. La correlación observada con H<sup>5</sup> es del 0%, mientras que se observa cercanía entre H<sup>2</sup> y los protones de metileno contiguo al grupo OTBDMS (1.46%), lo que confirma la disposición *trans* de los protones H<sup>4</sup> y H<sup>5</sup>.

Al irradiar sobre H<sup>4</sup> también se observa que la correlación con H<sup>5</sup> (0.95%) es mucho menor que con los protones del metileno (1.92%), lo que deja clara la configuración relativa *trans* entre H<sup>4</sup> y H<sup>5</sup>.

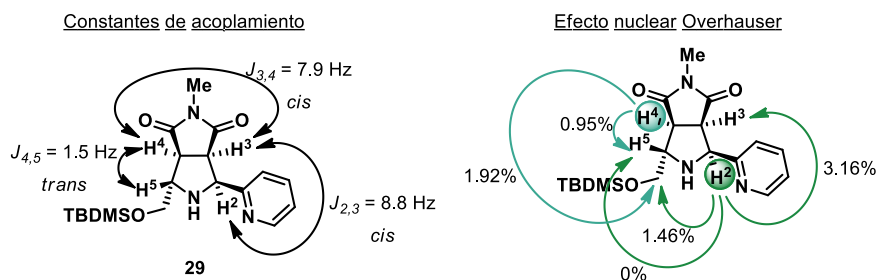
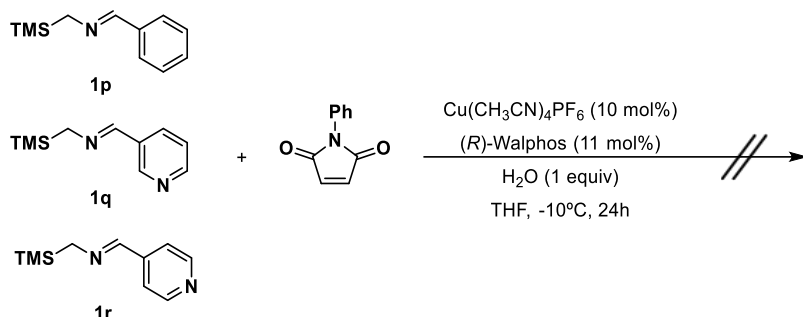


Figura 2.6

## 2.7. Interpretación mecánica

Con el objetivo de profundizar en el conocimiento del mecanismo de esta reacción se llevaron a cabo varios experimentos. Por un lado, no se observó reacción al tratar la *N*-fenilmaleimida con la imina derivada del benzaldehído **1p**, que no presenta átomo coordinante en su estructura, observando que la reacción no tenía lugar. Tampoco se observó cicloadición cuando se utilizaron las sililiminas con el átomo de nitrógeno en posiciones *meta* (**1q**) o *para* (**1r**) (Esquema 2.40). Como cabía esperar, tampoco se produjo reacción de cicloadición en ausencia de complejo metálico.

Estos resultados sugieren que, para que la reacción tenga lugar, es imprescindible la formación de un metalodipolo de cinco miembros en el que el nitrógeno piridínico se coordine al metal.



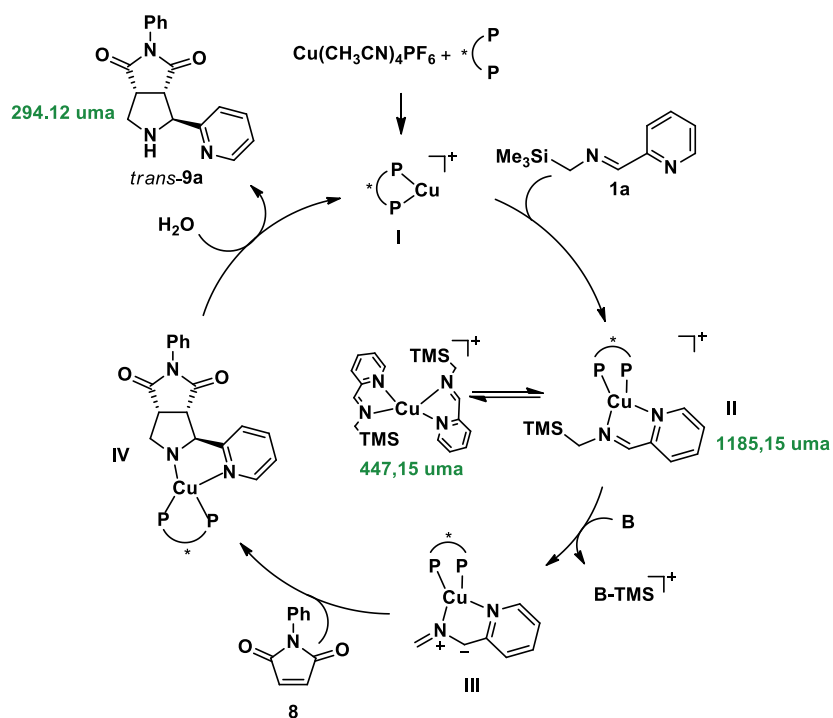
Esquema 2.40

Teniendo en cuenta estos resultados y tomando como referencia el mecanismo propuesto por nuestro grupo de investigación para la cicloadición de  $\alpha$ -iminoésteres,<sup>44a</sup> planteamos como posible mecanismo para la reacción el que se muestra en el Esquema 2.41.

El ciclo catalítico comenzaría por la formación del complejo Cu<sup>I</sup>/(*R*)-Walphos, que se coordinaría a la sililiminopiridina para formar el intermedio **II**. Posteriormente tendría lugar la etapa de desililación asistida por la base de Lewis (H<sub>2</sub>O), que conduciría a la formación del metalodipolo **III**. A continuación se produciría la cicloadición 1,3-dipolar con el dipolarófilo para formar el intermedio **IV**, seguida de la descoordinación del complejo metálico, formándose la pirrolidina final *trans*-**9a** y regenerándose el catalizador.

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.





Esquema 2.41

Para apoyar este mecanismo se realizó un seguimiento de la reacción modelo mediante espectrometría de masas. Se extrajeron alícuotas a distintos tiempos de reacción de manera que pudieron observarse picos significativos de intermedios de reacción. A los 8 minutos de reacción se observó el pico correspondiente a la coordinación de la  $\alpha$ -sililiminopiridina al complejo metálico (1185,15 uma), así como el correspondiente a la doble coordinación de la imina al metal (447,15 uma) (Figura 2.7).

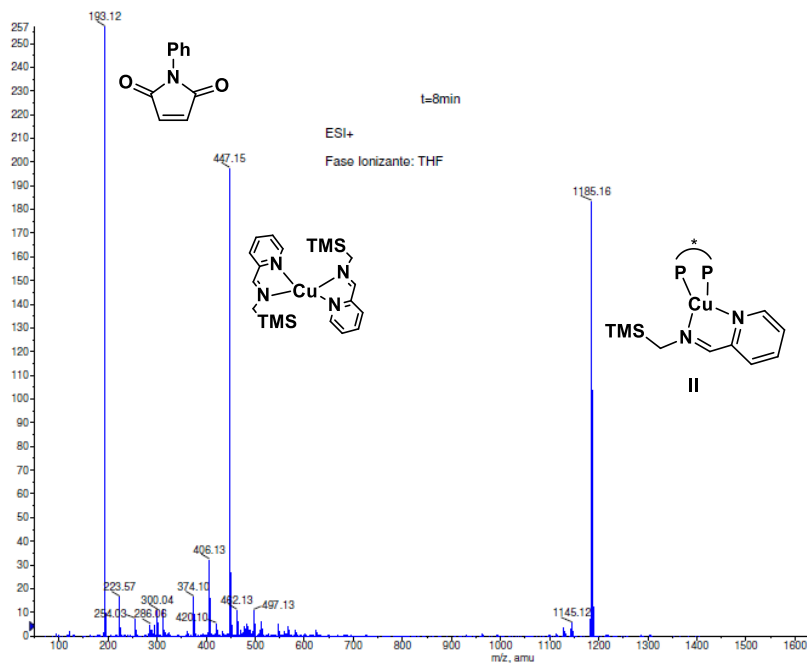


Figura 2.7

A las 25 horas de reacción se apreció una conversión completa con una señal muy intensa correspondiente al producto de cicloadición (Figura 2.8).

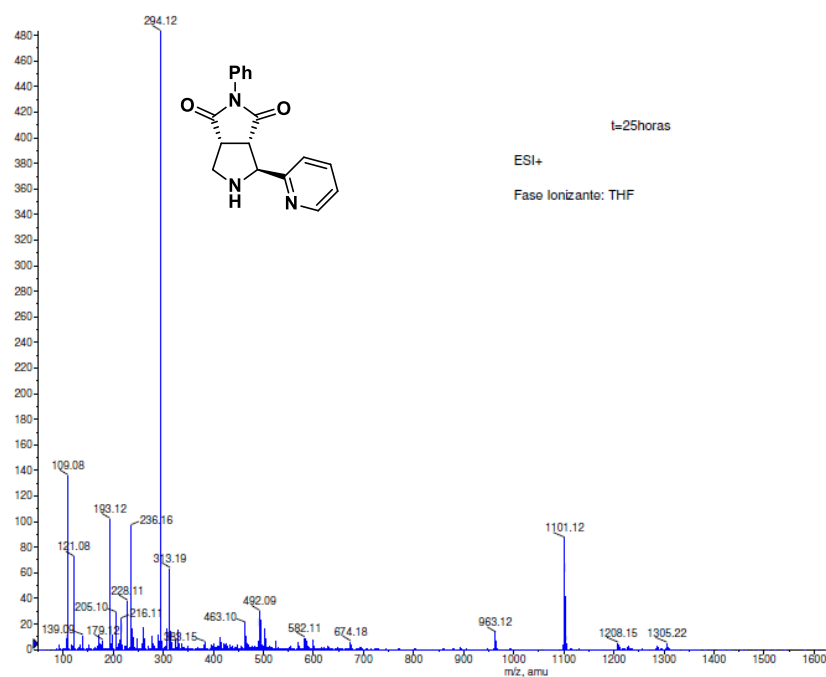
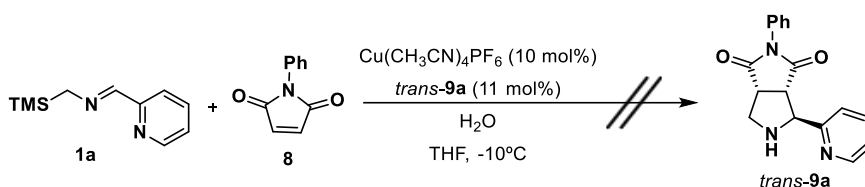


Figura 2.8

Finalmente, descartamos que la pirrolidina final pudiera actuar como catalizador de la reacción, según un proceso de autocatálisis. Así, se llevó a cabo un ensayo de cicloadición sustituyendo el ligando (*R*)-Walphos por una cantidad catalítica (10 mol%) de *trans*-**9a**, no observándose reacción de cicloadición, si no simplemente la aparición con el tiempo de productos de descomposición de la sililimina (Esquema 2.42).



Esquema 2.42

## 2.8. Síntesis de ligandos pirrolidínicos para su uso en reacciones de oxidación catalíticas asimétricas

### 2.8.1. Introducción: utilización de ligandos nitrogenados en química organometálica

Como se ha comentado en la introducción de esta Tesis Doctoral, la catálisis asimétrica es en la actualidad uno de los métodos más eficaces para la preparación de compuestos enantioenriquecidos.<sup>3</sup> En este campo, una de las áreas de investigación más activas es la que implica la utilización de catalizadores quirales de naturaleza organometálica, formados a partir de la combinación de una sal metálica y un ligando quiral. La versatilidad de esta aproximación ha permitido la formación enantioselectiva de enlaces C-C o C-X no accesibles mediante la utilización de reactivos orgánicos convencionales.<sup>76</sup>

Concretamente, el desarrollo de métodos catalíticos asimétricos de oxidación de enlaces C-H o C=C constituye un objetivo prioritario dentro de la química orgánica actual. En este campo está recibiendo una atención creciente el desarrollo de complejos metálicos “bioinspirados” que mimetizan la actividad de metaloenzimas

<sup>3</sup> a) E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 3290. b) C. Moberg, *Acc. Chem. Res.* **2016**, 49, 2736. c) A. J. Neel, M. J. Hilton, M. S. Sigman, F. D. Toste, *Nature* **2017**, 543, 637. d) S. Krautwald, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 5627.

<sup>76</sup> a) T. E. Schmid, S. Drissi-Amraoui, C. Crévisy, O. Baslé, M. Mauduit, *Beilstein J. Org. Chem.* **2015**, 11, 2418. b) M. M. Heravi, M. Dehghani, V. Zadsirjan, *Tetrahedron: Asymmetry* **2016**, 27, 513. c) C. Michon, M. Abadie, F. Medina, F. Agbossou-Niedercorn, *J. Organomet. Chem.* **2017**, 847, 13.

presentes en la naturaleza para la oxidación selectiva de compuestos orgánicos. Uno de los pilares básicos para el progreso en esta área de investigación es el desarrollo de ligandos quirales cada vez más eficaces y generales. Los ligandos unidos al metal, además de ser la fuente de inducción asimétrica, desempeñan un papel crítico en la reactividad del catalizador. Hasta el momento, uno de los criterios preponderantes a la hora de utilizar un ligando quiral ha sido su accesibilidad sintética. En consecuencia, ligandos potencialmente interesantes, aunque estructuralmente complejos, han sido descartados o poco utilizados. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas metodologías que facilitan el acceso a nuevas familias de ligandos quirales es un aspecto fundamental para el progreso de la catálisis asimétrica.

En este contexto, recientemente nuestro grupo de investigación ha iniciado una colaboración con el Prof. Miquel Costas (Universitat de Girona), que lidera uno de los grupos más activos en esta área de investigación,<sup>77</sup> con el objetivo de aplicar la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica para la preparación de ligandos con estructura de pirrolidina con potencial aplicación en reacciones de oxidación asimétrica. En concreto, los ligandos con estructura de aminopiridinas tetradentadas, que forman 3 metalociclos de 5 miembros tras coordinación con el metal, han sido frecuentemente empleados en reacciones de oxidación mediadas por hierro o manganeso (Figura 2.9).

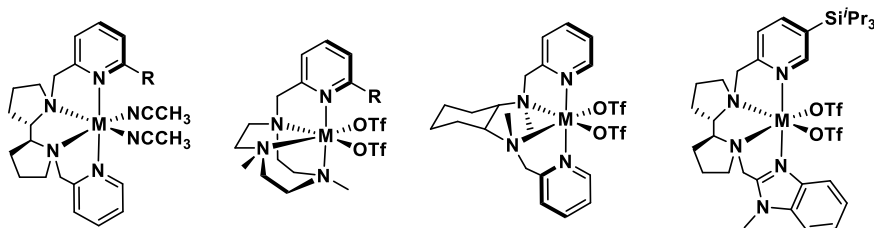


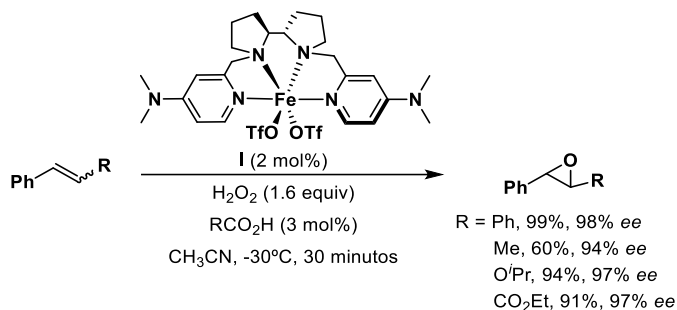
Figura 2.9

A continuación se presentan una selección de ejemplos representativos de la utilización de este tipo de complejos en reacciones de oxidación catalíticas asimétricas.

En 2013 Costas y colaboradores describieron el empleo de un complejo de hierro con estructura de biperidina-bipirrolidina (**I**) en la reacción de epoxidación

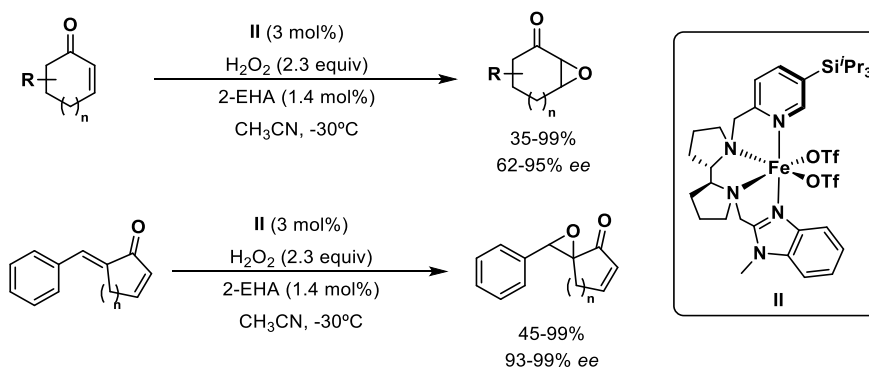
<sup>77</sup> a) Z. Codola, J. Lloret-Fillol, M. Costas, *Progress in Inorganic Chemistry* **2014**, *59*, 447. b) O. Cussó, X. Ribas, M. Costas, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14285. c) G. Olivo, O. Cussó, M. Costas, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 3148. d) G. Olivo, O. Cussó, M. Borrell, M. Costas, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2017**, *22*, 425.

enantioselectiva de olefinas utilizando  $\text{H}_2\text{O}_2$  como oxidante.<sup>78</sup> En este trabajo se demuestra que la presencia de cantidades catalíticas de un ácido carboxílico mejora la eficiencia de la ruptura del enlace O-O y favorece la quimio y enantioselectividad en la reacción, obteniéndose los productos deseados en tan solo 30 minutos de reacción (Esquema 2.43).



**Esquema 2.43**

Un ajuste fino de la estructura del ligando permitió extender esta metodología a la epoxidación enantioselectiva de enonas. Así, cuando se utilizó el complejo II se obtuvieron los epóxidos correspondientes con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades.<sup>79</sup> Este sistema catalítico permitió a su vez, epoxidar selectivamente olefinas exocíclicas frente a cicloalquenonas con buenos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 2.44).



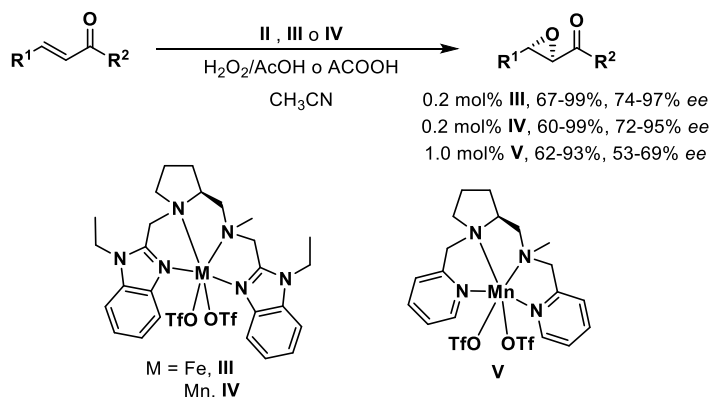
**Esquema 2.44**

Complejos metálicos con ligandos con estructura  $N,N,N,N$ -tetradentada referible pero portadores de un solo anillo de pirrolidina también han proporcionado

<sup>78</sup> O. Cussó, I. Garcia-Bosch, X. Ribas, J. Lloret-Fillol, M. Costas, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14871.

<sup>79</sup> O. Cusso, M. Cianfanelli, X. Ribas, Gebbink, R J M K, M. Costas, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 2732.

buenos resultados en reacciones de oxidación. En el año 2012, Sun y colaboradores utilizaron los complejos metálicos **III** y **IV** en la epoxidación enantioselectiva de chalconas.<sup>80</sup> La utilización del complejo de hierro o manganeso dio lugar a los epóxidos esperados con buenos rendimientos y excesos enantioméricos en la mayoría de los sustratos ensayados (Esquema 2.45). En ese mismo año también describieron la reacción en presencia de un complejo de manganeso con un nuevo ligando de la misma familia, pero con grupos piridina en lugar de benzimidazoles (**V**).<sup>81</sup> Este nuevo complejo proporcionó los productos de epoxidación con buenos rendimientos y enantioselectividades moderadas (Esquema 2.43).



Esquema 2.45

Teniendo en cuenta estos antecedentes, nos planteamos aplicar la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación a la síntesis de ligandos tetradentados con estructura de pirrolidina/piridina. En particular, nos propusimos estudiar el efecto del empleo de ligandos no centrosimétricos con un centro cuaternario en la posición dos de la pirrolidina. Este tipo de ligandos presenta mayor impedimento estérico entorno al centro reactivo que podría traducirse en una mejora de la inducción asimétrica. (Figura 2.10)

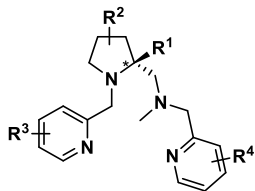
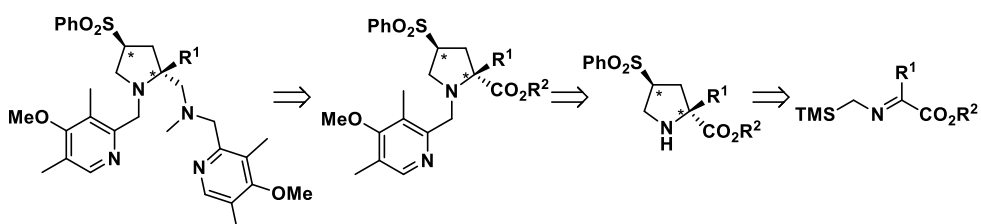


Figura 2.10

<sup>80</sup> a) B. Wang, C. Miao, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 6750. b) B. Wang, S. Wang, C. Xia, W. Sun, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 7332.

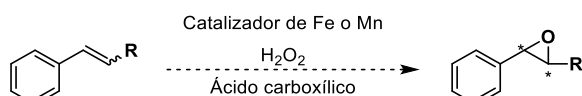
<sup>81</sup> B. Wang, C. Miao, S. Wang, F. E. Kühn, C. Xia, W. Sun, *J. Organomet. Chem.* **2012**, *715*, 9.

La cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino generados a partir de  $\alpha$ -sililiminas y olefinas activadas es una herramienta muy eficaz para la preparación de pirrolidinas enantioenriquecidas sin sustitución en la posición 5 del anillo y un centro cuaternario en la posición 2. Teniendo en mente la estructura de los ligandos nitrogenados comentados anteriormente nos planteamos su síntesis utilizando como etapa clave esta cicloaddición (Esquema 2.46).



Esquema 2.46

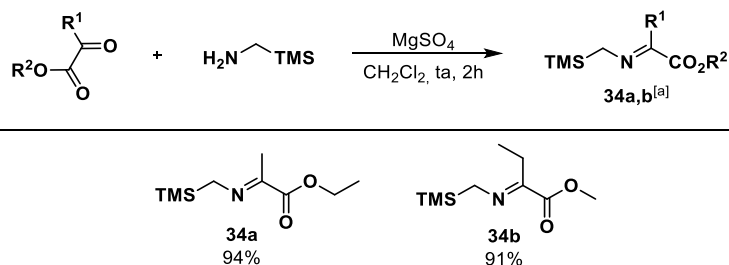
Una vez sintetizados estos ligandos tetradentados, el grupo de investigación del Prof. Miquel Costas llevaría a cabo experimentos para comprobar la eficacia de los complejos de Fe y Mn de estos ligandos en reacciones de epoxidación asimétrica de alquenos (Esquema 2.47).



Esquema 2.47

### 2.8.2. Síntesis de ligandos nitrogenados utilizando $\alpha$ -sililiminoésteres como precursores de dipolos

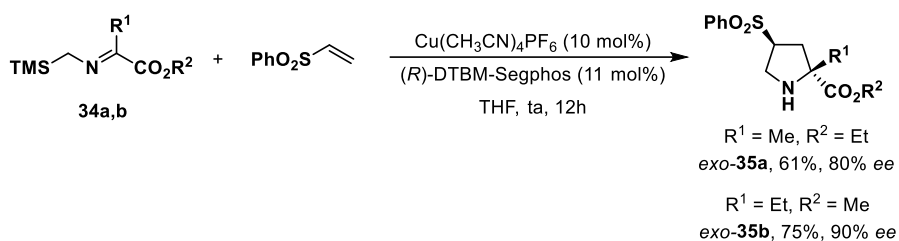
La preparación de los  $\alpha$ -sililiminoésteres de partida se llevó a cabo mediante condensación entre trimetilsililmetilamina y etilpiruvato o metil-2-oxobutanoato. Debido a la labilidad de estos compuestos, han de utilizarse sin purificación previa y a la mayor brevedad posible en la etapa de cicloaddición (Esquema 2.48).



[a] Rendimiento del crudo de reacción.

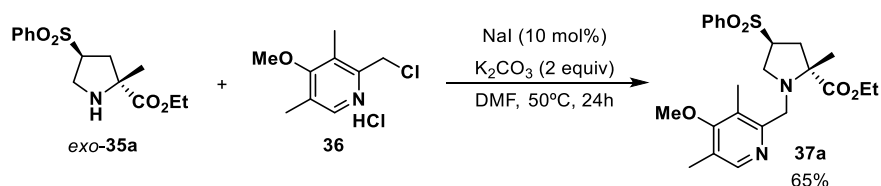
### Esquema 2.48

A continuación, siguiendo el procedimiento descrito anteriormente por nuestro grupo de investigación,<sup>44a</sup> se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar entre los  $\alpha$ -silyliminoésteres **34a** y **34b** y fenil vinil sulfona. Así, utilizando un 10 mol% del complejo  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$  se obtuvo el cicloaducto *exo*-**35a** con un rendimiento del 61% y un exceso-enantiomérico del 79%. El cicloaducto *exo*-**35b** ( $\text{R}^1 = \text{Et}$ ) se obtuvo de igual manera con un rendimiento del 75% y excelente enantioselectividad (90% *ee*, Esquema 2.49).



### Esquema 2.49

Para completar la síntesis del ligando deseado, en primer lugar se realizó la alquilación del nitrógeno pirrolidínico con la clorometilpiridina **36** (Esquema 2.50). El producto **37a** se obtuvo con un 65% de rendimiento utilizando  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  como base y  $\text{NaI}$  en cantidad catalítica en DMF a  $50^\circ\text{C}$ .

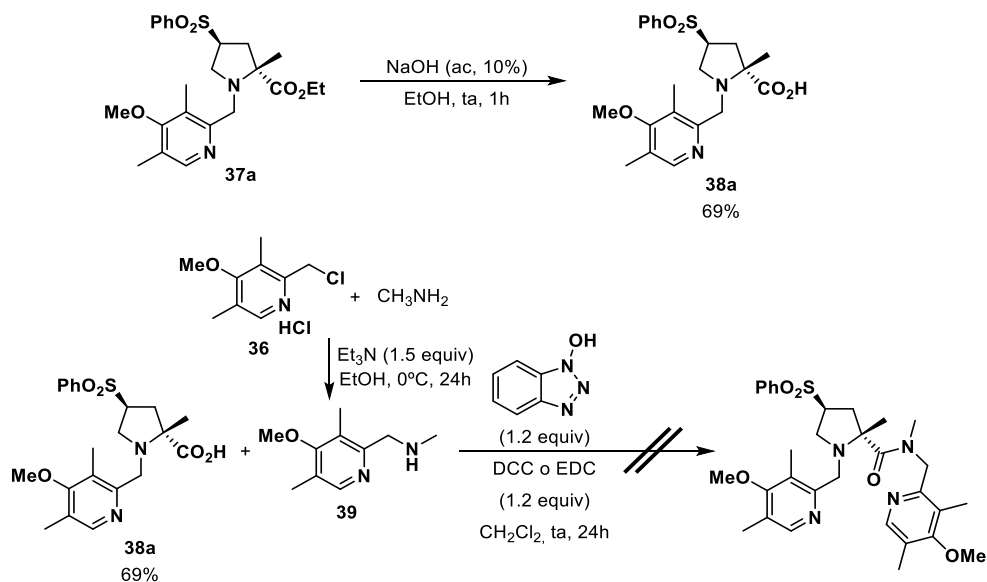


### Esquema 2.50

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

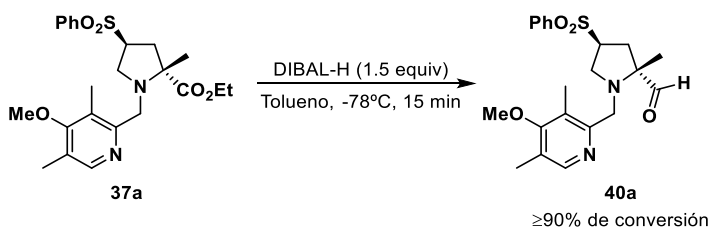


Posteriormente se intentó llevar a cabo la transformación del grupo éster en un grupo amida para posteriormente reducirlo a amina y obtener así el ligando deseado. Sin embargo, la formación de la amida entre el ácido **38a** y la amina **39** (preparada a partir de la clorometilpiridina **36**) no tuvo lugar empleando condiciones descritas para la formación de enlaces peptídicos (Esquema 2.51).<sup>82</sup>



Esquema 2.51

A continuación nos planteamos la reducción del grupo éster a aldehído con el objetivo de realizar una posterior aminación reductora. Para ello llevamos a cabo la reducción empleando DIBAL-H en tolueno a  $-78^\circ\text{C}$ . El aldehído **40a** se obtuvo con buena conversión y se utilizó sin purificación previa en el siguiente paso de reacción (Esquema 2.52).

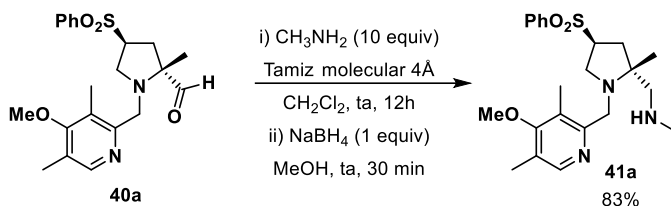


Esquema 2.52

Debido a que la aminación reductora directa entre **40a** y la amina secundaria **39** no tuvo lugar, nos planteamos la formación de la metilimina correspondiente para

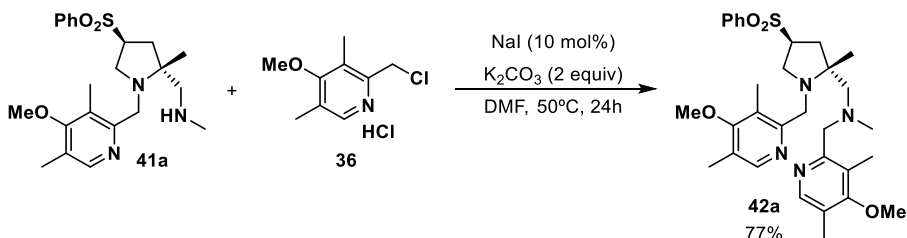
<sup>82</sup> a) T.V. Goud, A. M. Auberin, J. F. Biellmann, *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* **2008**, *27*, 495. b) M. C. White, A. S. Reed, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3316.

posteriormente reducirla y alquilarla. Cuando se utilizó exceso de metilamina y tamiz molecular como agente desecante, seguido de NaBH<sub>4</sub> en metanol, se obtuvo el compuesto **41a** con un rendimiento del 83% para las tres etapas (Esquema 2.53).



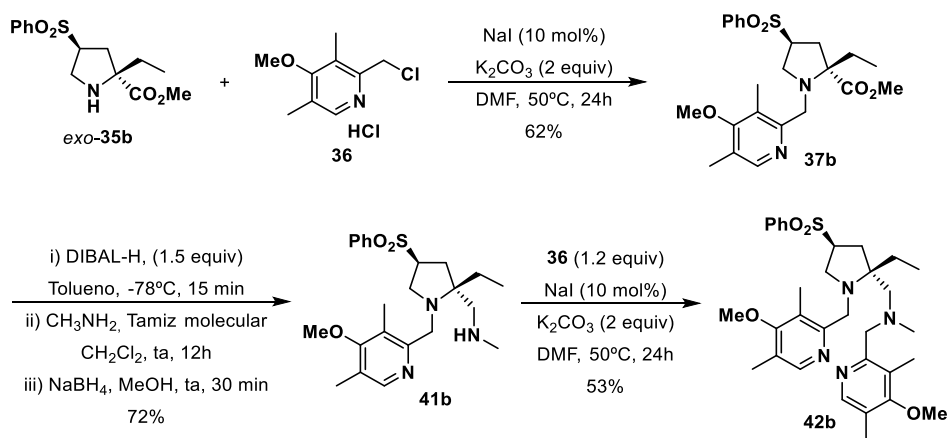
Esquema 2.53

La posterior alquilación del nitrógeno secundario con el mismo grupo metilpiridina utilizado anteriormente proporcionó el producto final con un rendimiento del 77% (Esquema 2.54).



Esquema 2.54

Esta misma ruta sintética se ha aplicado a la síntesis de un ligando con un grupo etilo en el carbono pirrolidínico cuaternario (**42b**). En el Esquema 2.55 se muestran los rendimientos de cada etapa.

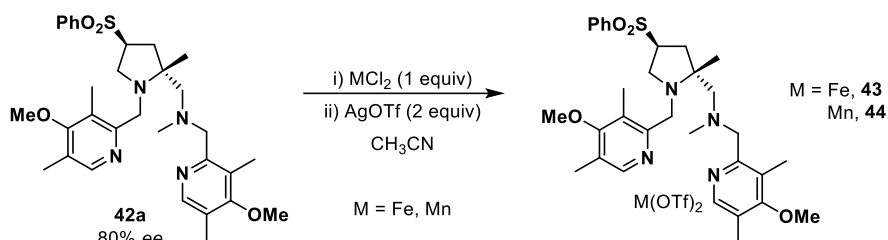


Esquema 2.55

### 2.8.3. Aplicación del ligando 42a en epoxidaciones asimétricas

La aplicación de los ligandos sintetizados en reacciones de epoxidación ha sido llevada a cabo por el Prof. Miquel Costas y Laia Vicens (Universitat de Girona).

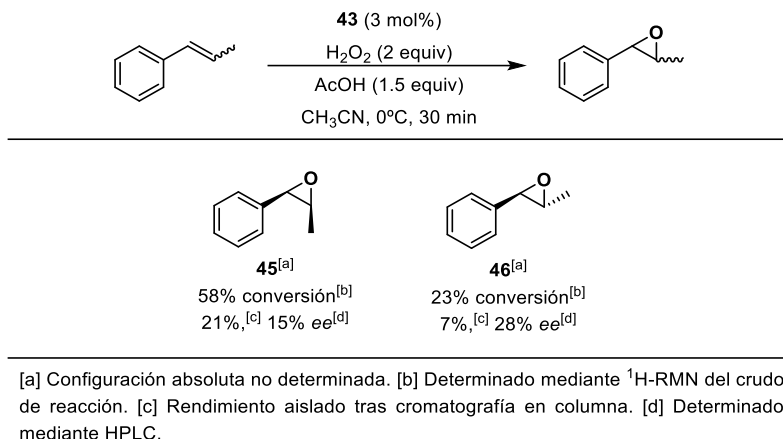
En primer lugar se sintetizaron los complejos metálicos deseados utilizando cloruro de hierro (II) o de manganeso (II), seguido de un tratamiento con AgOTf, utilizando acetonitrilo como disolvente (Esquema 2.56).



**Esquema 2.56**

Desafortunadamente, por el momento no se ha podido realizar una caracterización completa de estos complejos debido a la falta de cristales de suficiente calidad para llevar a cabo difracción de rayos X, por lo que no se ha podido determinar la estructura tridimensional en torno al metal.

Para evaluar la actividad catalítica de los complejos metálicos se eligió como reacción modelo la epoxidación del *cis*- $\beta$ -metilestireno y *trans*- $\beta$ -metilestireno. La epoxidación del alqueno *cis* utilizando condiciones habituales (3 mol% del complejo **43**, 2 equivalentes de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 1.5 equivalentes de ácido acético en acetonitrilo a 0°C durante 30 minutos) transcurrió con bajo rendimiento (58% de conversión, 21% de rendimiento) y escasa inducción asimétrica (15% *ee*) (Esquema 2.57). Cuando se empleó el alqueno *trans*, la reactividad disminuyó hasta un 23% de conversión, aunque se pudo observar una ligera mejora en la enantioselectividad (28% *ee*). En ningún caso se consiguieron mejorar los resultados mediante la adición lenta del ácido acético, que podría evitar la degradación del catalizador.



### Esquema 2.57

La actividad catalítica del complejo de manganeso **44** se probó en primer lugar en la reacción de epoxidación de estireno utilizando distintos ácidos carboxílicos como aditivos (Tabla 2.4). Cuando se utilizaron 1.5 equivalentes de ácido 2-etilhexanoico, la reactividad fue muy baja (9% conversión) y la enantioselectividad observada moderada (33% *ee*) (entrada 1). Con el objetivo de mejorar la reactividad de la reacción se aumentó la cantidad de ácido hasta 15 equivalentes. En estas condiciones la reactividad aumentó (50% conversión, 39% rendimiento), así como la enantioselectividad (55% *ee*) (entrada 2). Cuando se utilizó un ácido menos voluminoso (ácido acético) tanto la reactividad como la enantioselectividad disminuyeron notablemente (entrada 3), siendo más pronunciado este descenso al llevar a cabo una adición lenta del ácido (entrada 4).

**Tabla 2.4. Epoxidación de estireno**

---

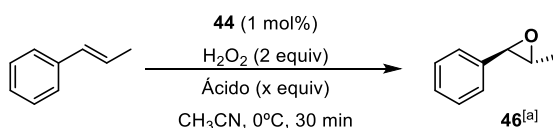
Entrada	Ácido	Conversión (%) <sup>[b]</sup>	Rdto(%) <sup>[c]</sup>	ee(%) <sup>[d]</sup>
1	2-EHA (1.5 equiv)	9	4	33
2	2-EHA (15 equiv)	50	39	55
3	AcOH (15 equiv)	29	15	31
4 <sup>[e]</sup>	AcOH (15 equiv)	16	8	23

[a] Configuración absoluta no determinada. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. [d] Determinado por HPLC. [e] Adición lenta de AcOH.

Las mismas condiciones de reacción se utilizaron en la reacción de epoxidación de *trans*- $\beta$ -metilestireno (Tabla 2.5). Al igual que en el caso anterior, la reactividad encontrada cuando se utilizaron 1.5 equivalentes de ácido 2-etilhexanoico fue muy baja, aunque la inducción asimétrica fue mucho mejor (entrada 1). Al emplear 15 equivalentes de ácido la reactividad aumentó ligeramente (14% rendimiento) así como la enantioselectividad (75% *ee*) (entrada 2). El empleo de ácido acético en lugar de ácido 2-etilhexanoico no condujo a mejoras de reactividad y enantioselectividad (entradas 3 y 4).

Es importante destacar la buena enantioselectividad obtenida al utilizar 15 equivalentes del ácido 2-etilhexanoico (75% *ee*), ya que este sustrato presenta gran dificultad frente a epoxidaciones enantioselectivas. De hecho, el mejor resultado descrito hasta el momento en la epoxidación enantioselectiva de *trans*- $\beta$ -metilestireno es del 67% *ee*.<sup>83</sup>

**Tabla 2.5. Epoxidación de *trans*- $\beta$ -metilestireno**



Entrada	Ácido	Conversión (%) <sup>[b]</sup>	Rdto(%) <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[d]</sup>
1	2-EHA (1.5 equiv)	8	3	69
2	2-EHA (15 equiv)	24	14	75
3	AcOH (15 equiv)	26	10	64
4 <sup>[e]</sup>	AcOH (15 equiv)	12	3	28

[a] Configuración absoluta no determinada. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. [d] Determinado por HPLC. [e] Adición lenta de AcOH.

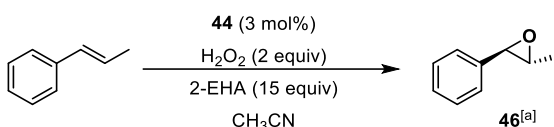
Posteriormente se procedió a modificar otros parámetros de reacción con el objetivo de mejorar el rendimiento de la reacción (Tabla 2.6). En primer lugar, se aumentó la cantidad de catalizador hasta un 3 mol%. Sin embargo, el rendimiento apenas aumentó (19%, entrada 1).

Esto parece indicar que se produce una degradación del catalizador, por lo que no se completa la reacción. Para evitarlo, se llevó a cabo la reacción disminuyendo la temperatura a -40<sup>o</sup>C, lo que se tradujo en una mejora del rendimiento (28%), y especialmente de la enantioselectividad (88% *ee*) (entrada 2).

<sup>83</sup> W. Dai, S. Shang, B. Chen, G. Li, L. Wang, L. Ren, S. Gao, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 6688.

A continuación se hizo un estudio del agente oxidante, modificando en primer lugar el tiempo de adición de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, hasta ahora fijado en 30 minutos. Una disminución de éste a 15 minutos proporcionó el producto con baja conversión (12%) (entrada 3). Por otra parte, una adición más lenta (aumentando el tiempo a 60 minutos) también empeoró el rendimiento de la reacción (10%) (entrada 4). Cuando se sustituyó el H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> por TBHP como agente oxidante, el rendimiento aumentó 53%, pero la enantioselectividad del proceso disminuyó (65% *ee*, entrada 5).

**Tabla 2.6. Epoxidación de *trans*-β-metilestireno, empleo de 3 mol% de 44**



Entrada	Temperatura (°C)	Tiempo de adición H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (min)	Conversión (%) <sup>[b]</sup>	Rdto (%) <sup>[c]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[d]</sup>
1	0	30	47	19	75
2	-40	30	41	28	88
3	-40	15	12	11	87
4	-40	60	26	10	83
5 <sup>[e]</sup>	-40	30	78	53	65

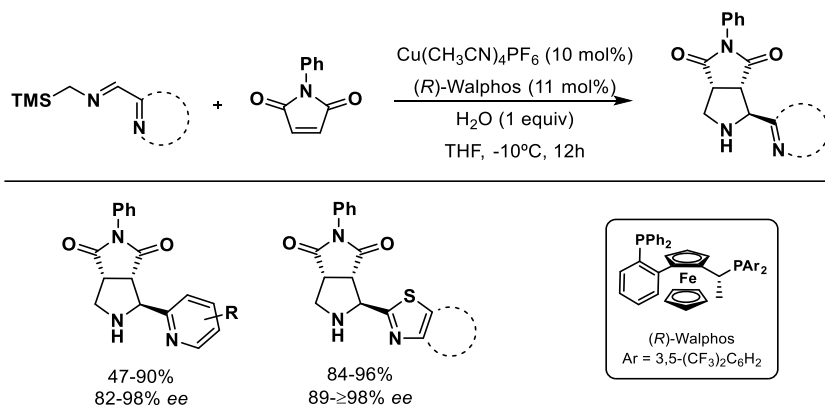
[a] Configuración absoluta no determinada. [b] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [c] Rendimiento del producto aislado tras columna cromatográfica. [d] Determinado por HPLC. [e] TBHP utilizado como oxidante.

Ante estos resultados preliminares, el grupo del Prof. Miquel Costas continúa con el estudio de las condiciones de reacción. En este sentido, la utilización del ligando **42b** en lugar de **42a** (sustitución de un grupo metilo por etilo en la posición 2 de la pirrolidina) podría conducir a mejoras en la selectividad del proceso. De igual manera, se pueden llevar a cabo otras modificaciones en los ligandos sintetizados, así como la síntesis de ligandos con diferente sustitución en los anillos de piridina siguiendo la misma ruta sintética descrita en este capítulo.

## 2.9. Conclusiones

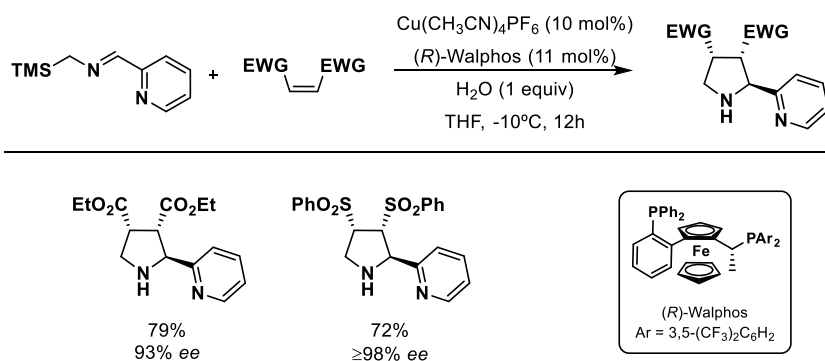
Se ha desarrollado un método catalítico asimétrico para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre α-sililiminopiridinas y olefinas activadas. El uso de Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/*(R)*-Walphos como sistema catalítico permite la síntesis de pirrolidinas enantioenriquecidas con buen rendimiento, diastereoselectividad y enantioselectividad.

1. La reacción de cicloadición utilizando *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo presenta gran generalidad con respecto a la sustitución en el anillo de piridina de la sililimina, independientemente de la naturaleza electrónica y posición del sustituyente. El uso de diferentes heterociclos con nitrógenos coordinantes (tiazol, benzotiazol y quinolina) permitió obtener igualmente las pirrolidinas *trans* con excelentes rendimientos (84-96%) y enantioselectividades (89- $\geq$ 98% *ee*).



Esquema 2.58

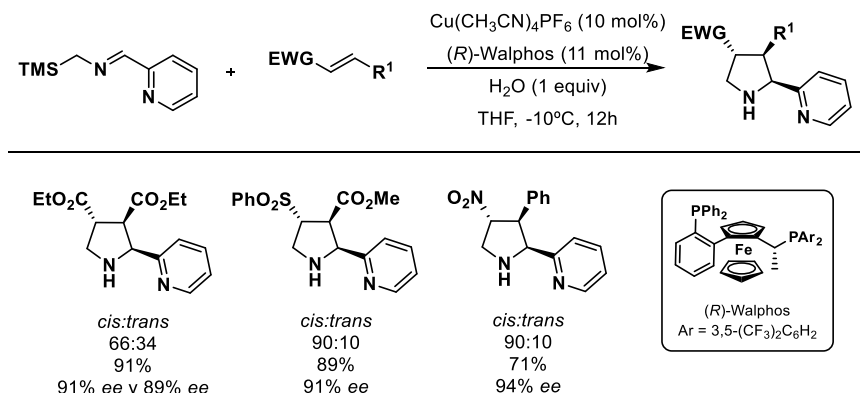
2. La cicloadición mostró una excelente generalidad estructural con respecto al dipolarófilo. El uso de otros dipolarófilos de configuración *Z* (maleato de dietilo y *cis*-bis(fenilsulfonil)etileno) dio lugar únicamente a los aductos de configuración *trans* con buen rendimiento y exceso enantiomérico (Esquema 2.59).



Esquema 2.59

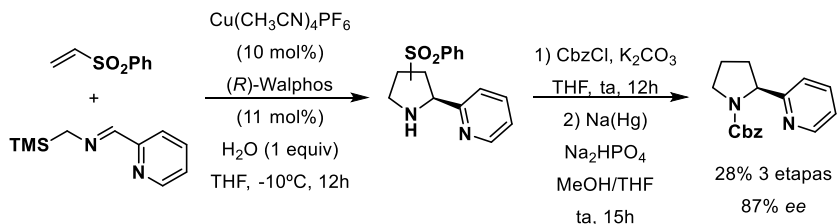
En empleo de dipolarófilos de configuración *E* (fumarato, *trans*-(fenilsulfonil)acrilato y *trans*-nitroestireno) también condujo a los cicloaductos

con excelentes enantioselectividades, aunque se observó un descenso de la diastereoselectividad.



Esquema 2.60

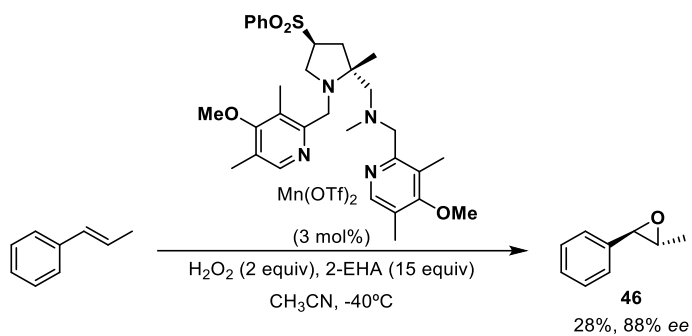
3. Se ha aplicado esta metodología a la síntesis formal de  $\alpha$ -nicotina utilizando como etapa clave de cicloadición 1,3-dipolar entre la sililimina **1a** y la fenil vinil sulfona.



Esquema 2.61

4. Así mismo, se ha utilizado la reacción 1,3-dipolar catalítica asimétrica con  $\alpha$ -sililiminas como etapa clave en la síntesis de ligandos quirales tetradentados. Los complejos de manganeso de estos ligandos han sido utilizados por el grupo del profesor Miquel Costas en la reacción de epoxidación asimétrica de alquenos. En concreto, la epoxidación de *trans*-metilestireno se ha llevado a cabo con la mayor enantioselectividad obtenida hasta ahora para este sustrato (88% ee) (Esquema 2.62).





**Esquema 2.62**

# **Capítulo 3: Síntesis de azabicyclos mediante cicloadición 1,3-dipolar**

### 3.1. Introducción

#### 3.1.1. Importancia biológica de azabiciclos

Como se ha comentado anteriormente, el anillo de pirrolidina es un motivo estructural presente en numerosos productos naturales y biológicamente activos. Entre ellos, la prolina, único aminoácido cíclico proteínogénico, ha sido ampliamente utilizada en la síntesis de péptidos y peptidomiméticos con actividad biológica. La restricción conformacional que introduce en las moléculas a las que se incorpora mejora generalmente su estabilidad metabólica y su actividad biológica. En este ámbito han suscitado especial interés los derivados bicíclicos de prolina que presentan una restricción conformacional adicional, por lo que resultan importantes unidades estructurales en la síntesis y estudio de nuevos peptidomiméticos.

Adicionalmente, la estructura de bicicloprolina se encuentra presente en compuestos naturales y biológicamente activos como *Ramipril*, *Caldaphnidine M* y *Kopsihainanine B* (Figura 3.1).

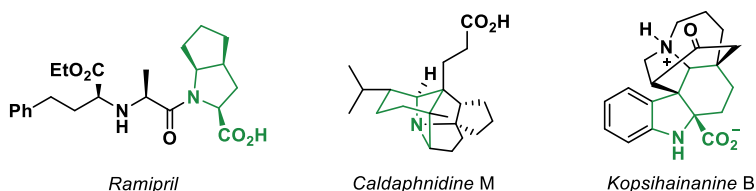


Figura 3.1

El *Ramipril*, fármaco que se encuentra actualmente en el mercado, es un inhibidor del enzima convertidor de angiotensina (IECA) que se utiliza para tratar problemas como la hipertensión o la insuficiencia cardiaca. Algunos estudios asocian estos compuestos inhibidores ECA con una disminución del riesgo de problemas cardiovasculares (por ejemplo, infartos) y con la prevención de los problemas causados por la diabetes.<sup>84</sup>

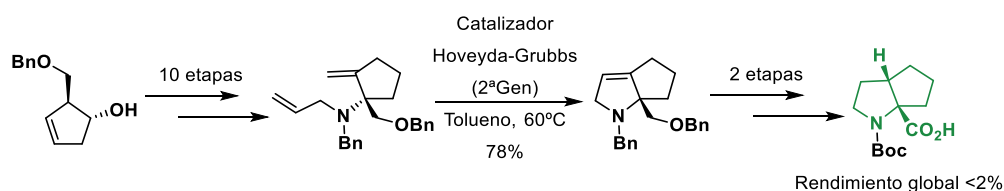
<sup>84</sup> a) S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue, J. Bosch, R. Davies, G. Dagenais, *N. Engl. J. Med.* **2000**, *342*, 145. b) L. Pilote, M. Abrahamowicz, M. Eisenberg, K. Humphries, H. Behloui, J. V. Tu, *CMAJ* **2008**, *178*, 1303. c) G. C. M. Kondaiah, M. Vivekanandareddy, L. A. Reddy, S. V. Anurkar, V. M. Gurav, M. Ravikumar, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1186.

Los compuestos *Caldaphnidine M*<sup>85</sup> y *Kopsihainanine B*<sup>86</sup> son alcaloides extraídos de las hojas de *Daphniphyllaceae* y de *Kopsia*, respectivamente. Tradicionalmente, las hojas de *Daphniphyllaceae* han sido usadas en la medicina tradicional china para el tratamiento de fiebre, inflamaciones y gripe. Algunos de los alcaloides extraídos de las hojas y semillas de este árbol han mostrado actividad citotóxica frente a células tumorales. De la planta *Kopsia* se han extraído también numerosos alcaloides que han demostrado ser agentes antitumorales, antimetabólicos, antileishmaniásicos y antitusivos.

### 3.1.2. Antecedentes en la síntesis de bicicloprolinas enantioenriquecidas

La mayoría de los métodos empleados para la preparación de bicicloprolinas enantioenriquecidas se basan en el uso de secuencias multietapa a partir de productos de partida enantiopuros o en la utilización de auxiliares quirales. A continuación se comentan un par de ejemplos descritos en la bibliografía para ilustrar estas dos aproximaciones.

En 2009, del Valle y Ranatunga<sup>87</sup> describieron una secuencia sintética de 13 etapas para la preparación de bicicloprolinas a partir del (*R*)-benziloximetilciclopentenol, utilizando como etapa clave una reacción de metátesis intramolecular catalizada por el complejo Hoveyda-Grubbs de 2ª generación. El elevado número de etapas determina que el rendimiento global de la síntesis sea inferior al 2% (Esquema 3.1).



Esquema 3.1

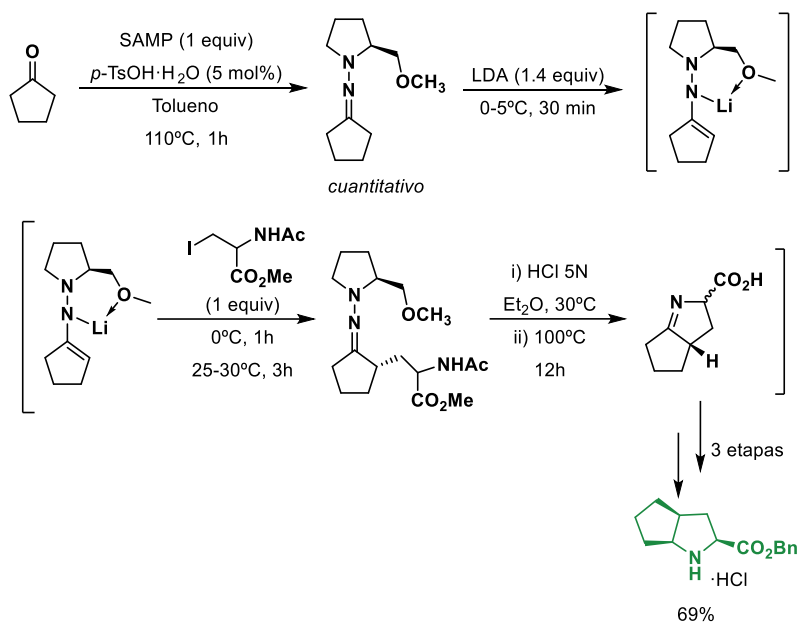
Dos años más tarde, Bandichhor y colaboradores describieron un procedimiento de 5 etapas para la preparación de bicicloprolinas enantioenriquecidas. Como etapa clave se utilizó la alquilación de hidrazonas

<sup>85</sup> a) Z. Zhan, C. Zhang, J. Yue, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11038. b) C. Zhang, S. Yang, J. Yue, *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 1663. c) J. Boudreault, F. Lévesque, G. Bélanger, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 9247.

<sup>86</sup> J. Chen, J. Chen, X. Yao, K. Gao, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 5334.

<sup>87</sup> S. Ranatunga, J. R. del Valle, *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2464.

mediada por el auxiliar quiral con estructura pirrolidínica (SAMP), desarrollado por Enders<sup>84c</sup> (Esquema 3.2).



### 3.1.3. Cicloadición 1,3-dipolar intramolecular

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar son una herramienta muy eficaz para la síntesis de heterociclos de cinco miembros. La versión intramolecular no asimétrica ha sido ampliamente estudiada y ha facilitado la obtención de una gran variedad de biciclos de gran complejidad estructural en función del dipolo utilizado. Entre ellos, la cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino permite la síntesis de azabiciclos o azatriciclos y ha sido frecuentemente aplicada a la preparación de compuestos racémicos de interés biológico.<sup>88</sup>

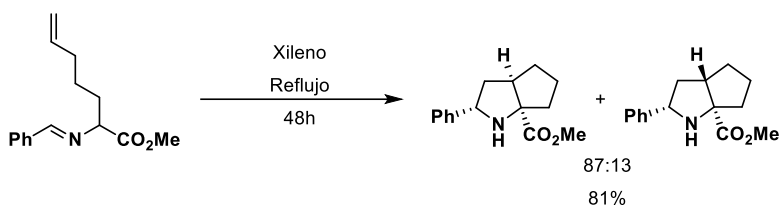
Entre los ejemplos descritos de este tipo de procesos cabe destacar, por su estrecha relación con el trabajo desarrollado en este capítulo, el descrito por Grigg y colaboradores en 1985,<sup>89</sup> donde se llevó a cabo la cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de iminoésteres sustituidos en posición 2 con un resto 2-pentilo. La

<sup>84</sup> c) G. C. M. Kondaiah, M. Vivekanandareddy, L. A. Reddy, S. V. Anurkar, V. M. Gurav, M. Ravikumar, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1186.

<sup>88</sup> I. Coldham, R. Hufton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765.

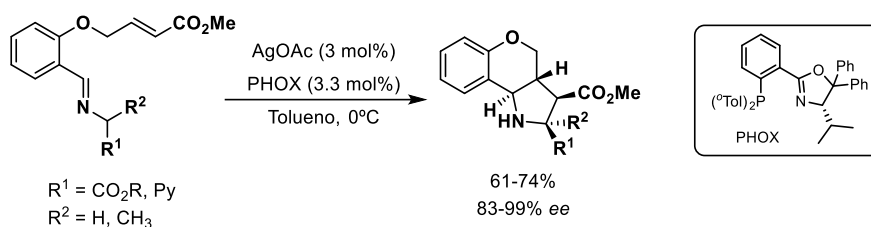
<sup>89</sup> P. Armstrong, R. Grigg, M. W. Jordan, J. F. Malone, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3547.

reacción a altas temperaturas condujo a la formación de una mezcla 87:13 de bicicloprolinas con un 81% de rendimiento (Esquema 3.3).



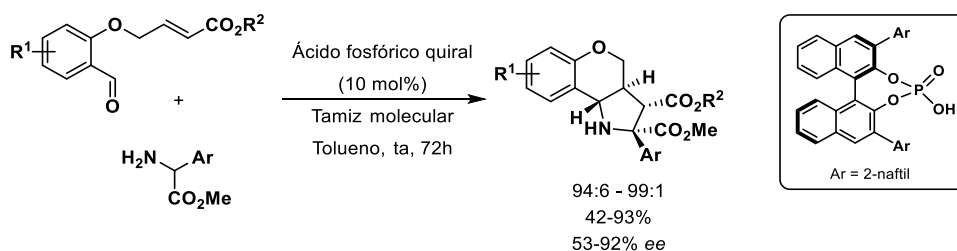
Esquema 3.3

Sin embargo, la variante catalítica asimétrica de esta reacción ha sido mucho menos estudiada. En 2005, Pfaltz describió los primeros ejemplos de la versión intramolecular de la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica de iluros de azometino.<sup>68</sup> La reacción de diferentes iminoésteres aromáticos, que presentaban olefinas activadas situadas estratégicamente en su estructura, catalizada por un complejo quiral de plata dio lugar a los triciclos correspondientes con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 3.4).



Esquema 3.4

En 2010, Gong y colaboradores publicaron una versión organocatalítica de esta misma cicloadición utilizando un ácido fosfórico quiral como catalizador.<sup>90</sup> Los aductos correspondientes se obtuvieron con excelente diastereoselectividad y moderada o buena enantioselectividad (Esquema 3.5).

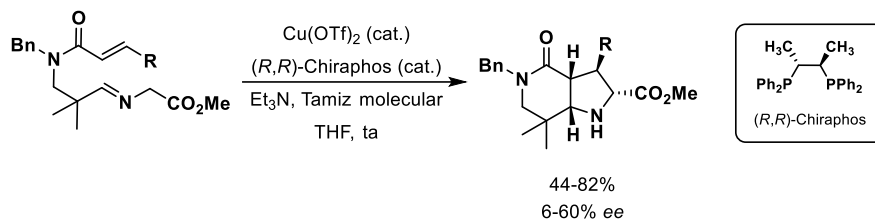


Esquema 3.5

<sup>68</sup> R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, 9, 1431.

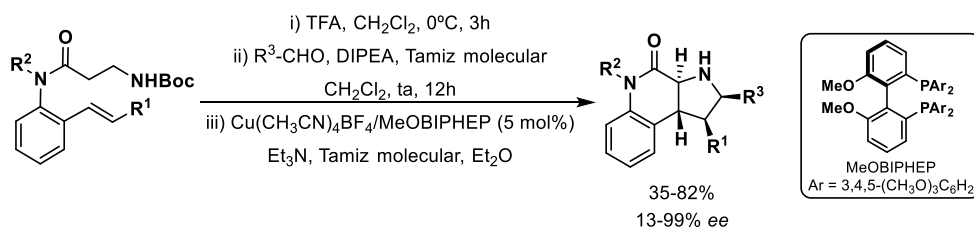
<sup>90</sup> N. Li, J. Song, X. Tu, B. Liu, X. Chen, L. Gong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2016.

En 2006, Komatsu y colaboradores describieron la cicloadición intramolecular de iminoamidas catalizada por un complejo quiral de cobre (II).<sup>91</sup> Los correspondientes azabiciclos se obtuvieron con completa diastereoselectividad y excesos enantioméricos entre bajos y moderados (Esquema 3.6).



Esquema 3.6

Más recientemente, en 2015, Waldman y colaboradores publicaron la preparación enantioselectiva de piperidinopirrolidinas mediante cicloadición 1,3-dipolar intramolecular de derivados de *orto*-alquenilanilinas (Esquema 3.7).<sup>92</sup> Los iminoésteres necesarios para la reacción se generaron *in situ* mediante desprotección del grupo Boc y condensación con el aldehído correspondiente. La utilización del sistema catalítico Cu<sup>I</sup>/MeOBIPHEP permitió la formación de los triciclos finales de manera totalmente diastereoselectiva y con excelentes excesos enantioméricos en la mayoría de los casos (hasta 99% ee).



Esquema 3.7

### 3.2. Planteamiento y objetivos

Como se puede concluir de los antecedentes expuestos previamente, a pesar de los avances conseguidos en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino, el desarrollo de métodos de reacción intramoleculares ha sido poco estudiado, lo que ha limitado la diversidad estructural de los azabiciclos que se pueden preparar utilizando esta metodología. Por ejemplo las síntesis descritas para

<sup>91</sup> Y. Oderaotoshi, H. Miyata, S. Minakata, M. Komatsu, *Heterocycles* **2006**, *68*, 2465.

<sup>92</sup> S. R. Vidadala, C. Golz, C. Strohmman, C. Daniliuc, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 651.

el esqueleto de hexahidrociclopenta[*b*]pirrol requieren secuencias multietapa partir de productos de partida enantioméricamente puros (véase Esquema 3.1), no habiéndose desarrollado hasta el momento una aproximación directa mediante cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica (Figura 3.2).

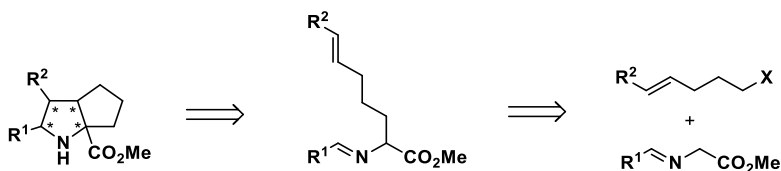


Figura 3.2

En este contexto, nos planteamos como uno de los objetivos de esta Tesis Doctoral la síntesis de bicicloprolinas enantioenriquecidas utilizando como etapa clave la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. En primer lugar se abordará la viabilidad de la reacción con un sustrato modelo, modificando las condiciones de reacción hasta encontrar aquellas que permitan obtener los productos deseados con buen rendimiento, diastereoselectividad y enantioselectividad. Posteriormente se llevará a cabo un estudio de la generalidad estructural de la reacción utilizando diferentes iluros de azometino.

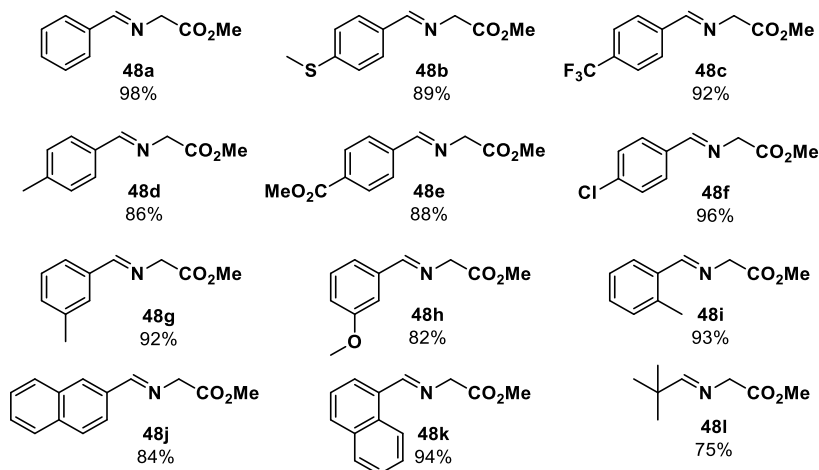
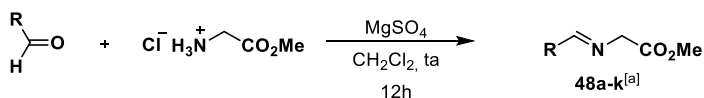
### 3.3. Síntesis de bicicloprolinas mediante cicloadición 1,3-dipolar

#### 3.3.1. Síntesis de los iminoésteres de partida

Para evaluar la generalidad estructural de la reacción se necesitaba disponer de una colección de iminoésteres de diferente naturaleza electrónica y estérica. Su preparación se llevó a cabo mediante condensación de glicinato de metilo con los aldehídos correspondientes.<sup>93</sup>

<sup>93</sup> a) D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791. b) C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. c) Ref. 47a: S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.



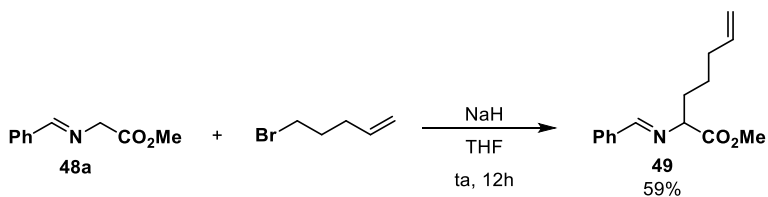


[a] Rendimiento del crudo de reacción.

**Esquema 3.8**

### 3.3.2. Cicloadición 1,3-dipolar intramolecular. Optimización de las condiciones de reacción

En primer lugar decidimos comprobar la viabilidad de nuestra hipótesis inicial utilizando como sustrato modelo el iminoéster **49**, que se preparó con un rendimiento del 59% mediante alquilación entre la imina **48a** y 5-bromo-1-penteno utilizando hidruro sódico como base en THF (Esquema 3.9).<sup>89</sup>



[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

**Esquema 3.9**

Comenzamos nuestro estudio utilizando como condiciones de reacción una combinación del ligando (*R*)-Segphos con varias sales metálicas, trietilamina como base (10 mol%) y THF como disolvente. Cuando se llevó a cabo la reacción a

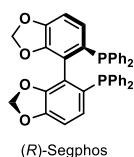
<sup>89</sup> P. Armstrong, R. Grigg, M. W. Jordan, J. F. Malone, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3547.

temperatura ambiente utilizando  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  o  $\text{AgOAc}$  no se observó reacción (Tabla 3.1, entradas 1 y 2). Únicamente cuando se aumentó la temperatura a  $80^\circ\text{C}$  comenzó a observarse la formación del biciclo **50**, aunque la enantioselectividad observada fue nula (entrada 4). El empleo de otras sales metálicas de  $\text{Cu}^{\text{II}}$  o  $\text{Zn}^{\text{II}}$  no condujo a una mejora de los resultados obtenidos previamente (entradas 5-8).

**Tabla 3.1. Efecto de la sal metálica**

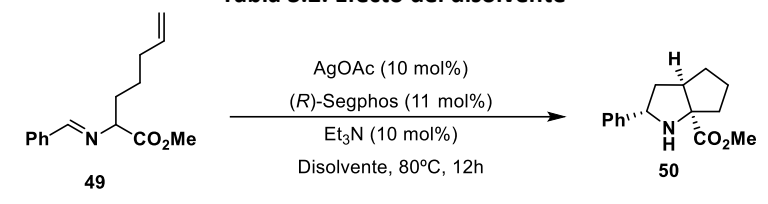
Entrada	Sal metálica	Temperatura	Conversión (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) <sup>[b]</sup>
1	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	ta	$\leq 2$	--
2	$\text{AgOAc}$	ta	$\leq 2$	--
3	$\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$	$80^\circ\text{C}$	$\leq 2$	--
4	$\text{AgOAc}$	$80^\circ\text{C}$	36	$\leq 2$
5	$\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{C}_6\text{H}_6$	$80^\circ\text{C}$	$\leq 2$	--
6	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	$80^\circ\text{C}$	$\leq 2$	--
7	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	$80^\circ\text{C}$	23	$\leq 2$
8	$\text{Zn}(\text{OAc})_2$	$80^\circ\text{C}$	25	$\leq 2$

[a] Determinado por  $^1\text{H}$ -RMN del crudo de reacción. [b] Determinado por HPLC.



A continuación, con el objetivo de mejorar la reactividad de la cicloadición, se llevó a cabo un estudio del efecto del disolvente (Tabla 3.2). El empleo de disolventes menos polares como tolueno o diclorometano no condujo a la formación del producto deseado (entradas 1 y 2). Por el contrario, la utilización de disolventes polares produjo una mejora significativa de la reactividad. Así, al llevar a cabo la reacción en acetonitrilo o metanol las conversiones fueron del 28% y 40% respectivamente (entradas 3 y 4), mientras que la utilización de DMF, DMSO o DMA condujo a conversiones completas (entradas 5-7). Desgraciadamente, en ningún caso se observó inducción asimétrica, obteniéndose el aducto bicíclico **37** con exceso enantiomérico prácticamente nulo.

Tabla 3.2. Efecto del disolvente



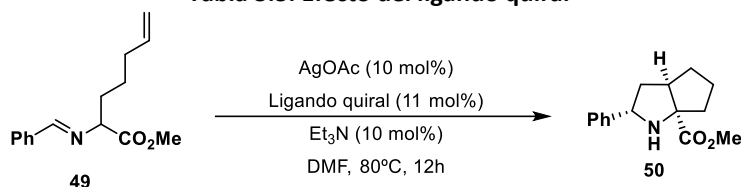
Entrada	Disolvente	Conversión (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) <sup>[b]</sup>
1	Tolueno	≤2	--
2	DCE	≤2	--
3	Acetonitrilo	28	≤2
4	MeOH	40	≤2
5	DMF	≥98	≤2
6	DMSO	≥98	≤2
7	DMA	≥98	≤2

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. [b] Determinado por HPLC.

Como se puede observar en la Tabla 3.3, la utilización de otros ligandos quirales de diferente naturaleza electrónica y estérica condujo a la formación del aducto **50** con rendimientos moderados pero, igualmente, con nula enantioselectividad. Los ensayos realizados a temperaturas más bajas (25-50°C) condujeron a conversiones muy bajas. Si tenemos en cuenta los resultados previamente descritos por Grigg y colaboradores,<sup>89</sup> que indicaban que la reacción tenía lugar a altas temperaturas en ausencia de metal, la falta de enantioselectividad observada podría deberse a que la reacción térmica transcurre sin necesidad de catalizador.

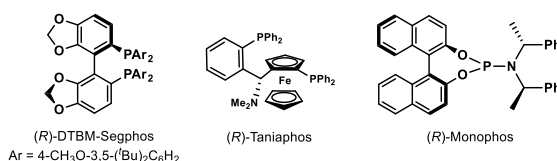
<sup>89</sup> P. Armstrong, R. Grigg, M. W. Jordan, J. F. Malone, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3547.

**Tabla 3.3. Efecto del ligando quiral**



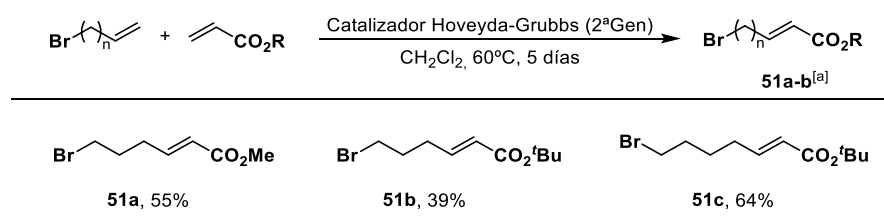
Entrada	Ligando quiral	Conversión (%) <sup>[a]</sup>	ee (%) <sup>[b]</sup>
1	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	50	≤2
2	( <i>R</i> )-Taniaphos	58	≤2
3	( <i>R</i> )-Monophos	72	≤2

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. [b] Determinado por HPLC.



Ante los resultados insatisfactorios obtenidos en la síntesis asimétrica del azabicyclo **50**, decidimos reorientar los esfuerzos hacia la utilización de otros productos de partida en los que el alqueno estuviera activado con un grupo atractor de electrones. Esta sustitución adicional debería aumentar la reactividad, lo que podría permitir llevar a cabo la reacción a temperaturas más bajas, incrementando a su vez la posibilidad de conseguir inducción asimétrica.

Los productos de partida necesarios se prepararon directamente mediante reacción de metátesis entre bromoalquenos terminales y acrilatos, ambos comerciales (Esquema 3.10).<sup>94</sup>

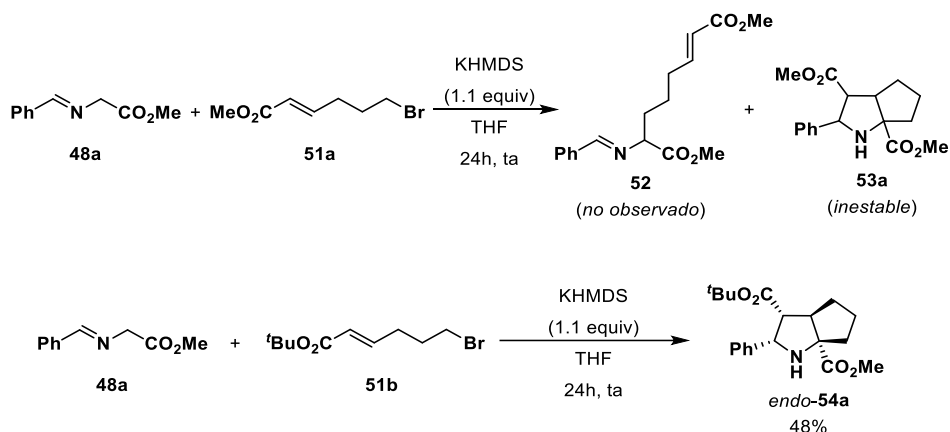


[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

**Esquema 3.10**

<sup>94</sup> S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

La posterior reacción entre el iminoéster **48a** y el bromoalqueno **51a** utilizando KHMDS como base no dio lugar al producto de alquilación esperado (**52**), sino que se observó únicamente la formación del biciclo **53a**, correspondiente a la cicloadición 1,3-dipolar. Sin embargo, la purificación de este aducto resultó problemática debido a su inestabilidad en todas las fases estacionarias probadas para su purificación por columna cromatográfica. Dada la difícil purificación de este compuesto, se procedió a llevar a cabo la reacción empleando el bromohexanoato de *tert*-butilo **51b**. En este caso, el aducto resultante *endo*-**54a** se obtuvo como único diastereoisómero con un rendimiento del 48% tras purificación estándar en columna cromatográfica (Esquema 3.11).

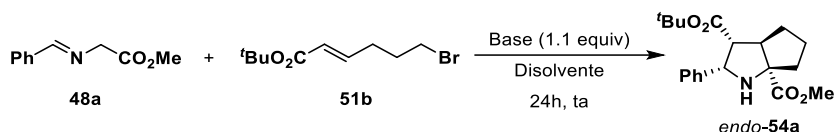


Esquema 3.11

Dado el interés sintético que presenta este proceso, que transcurre con la formación de tres enlaces C-C y consecuente formación de bicicloprolinas de manera completamente diastereoselectiva en un único paso de reacción, nos planteamos optimizar y evaluar la generalidad estructural de esta metodología.

En primer lugar estudiamos el efecto de la base en diclorometano o THF (Tabla 3.4). El empleo de hidruro sódico en THF permitió obtener el producto deseado con un rendimiento del 49% (entrada 1). Un resultado similar se obtuvo al utilizar LDA (43%, entrada 2). Cuando se llevó a cabo la reacción con KO<sup>t</sup>Bu se aisló el compuesto *endo*-**54a** con un rendimiento del 57%, que se pudo mejorar hasta el 71% al llevar a cabo la reacción en diclorometano (entradas 3 y 4). El empleo de KHMDS permitió la obtención del biciclo deseado con un rendimiento del 60%, mientras que con LiHMDS se observó una pérdida acusada de rendimiento (entradas 5 y 6). El empleo de bases más débiles, como el carbonato de cesio, se tradujo en conversiones muy bajas (entrada 7). Cuando se utilizaron bases orgánicas como 4-dimetilaminopiridina, DBU o trietilamina no se observó reacción, recuperándose el bromoalqueno de partida inalterado (entradas 8-10).

Tabla 3.4. Efecto de la base



Entrada	Base	Disolvente	Conversión (%) <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>
1	NaH	THF	≥98	49
2	LDA	THF	≥98	43
3	KO <sup>t</sup> Bu	THF	≥98	57
4	KO <sup>t</sup> Bu	DCM	≥98	71
5	KHMDS	DCM	70	60
6	LiHMDS	DCM	≥98	16
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	DCM	28	--
8	4-DMAP	DCM	0	--
9	DBU	DCM	0	--
10	Et <sub>3</sub> N	DCM	0	--

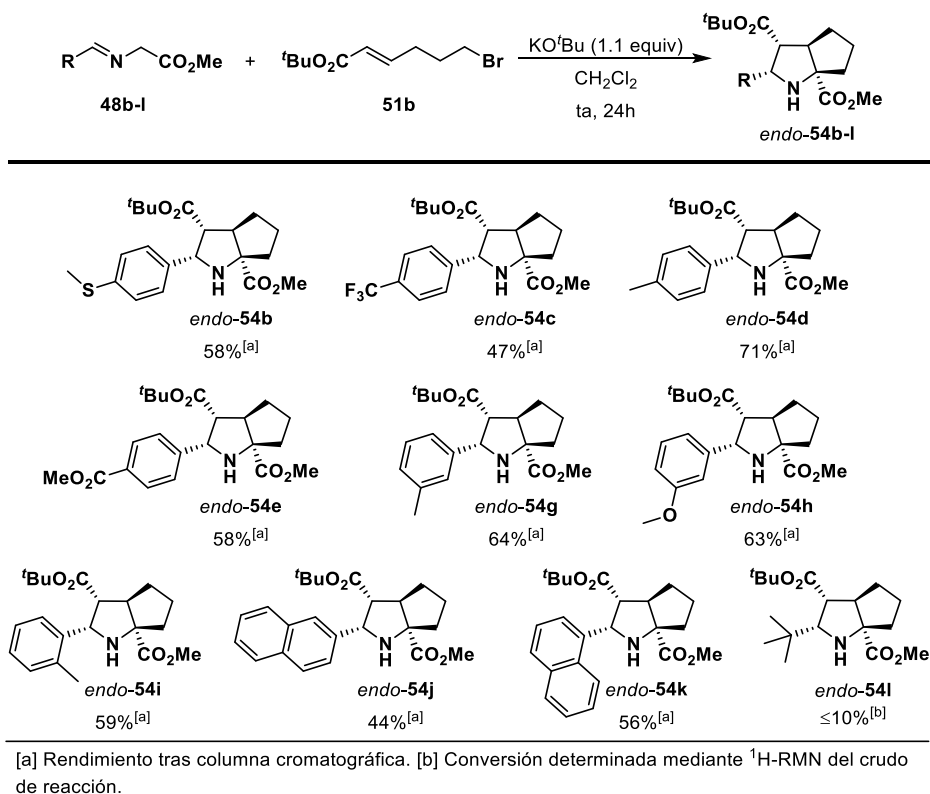
[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento tras cromatografía en columna.

### 3.3.3. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y 6-bromo-2-hexenoato de *tert*-butilo

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la síntesis de los azabiciclos de configuración *endo* se llevó a cabo el estudio del alcance estructural de la reacción (Esquema 3.12). Cuando se emplearon iminoésteres con grupos aromáticos sustituidos en posición *para* los rendimientos obtenidos fueron buenos independientemente de su naturaleza electrónica. El empleo de iminoésteres con grupos electrón-donadores, como metilo y SMe, proporcionó los biciclos *endo-54b* y *endo-54d* con rendimientos del 58% y 71% respectivamente. Los iminoésteres con grupos electrón-atradores mostraron un comportamiento similar (CF<sub>3</sub>, *endo-54c*, 47%; CO<sub>2</sub>Me, *endo-54e*, 58%).

Los iminoésteres aromáticos *meta* sustituidos **48g** (Me) y **48h** (OMe) también condujeron a la formación de los aductos deseados con buenos rendimientos (aductos *endo-54g* y *endo-54h*, 64% y 63% respectivamente).

La utilización del iminoéster sustituido con un grupo metilo en posición *orto* (**35i**) proporcionó satisfactoriamente el biciclo *endo*-**54i** (59%). Iluros de azometino con grupos aromáticos más voluminosos, como 2-naftilo y 1-naftilo, dieron lugar igualmente a los correspondientes cicloaductos *endo* (44% y 56% respectivamente). Por el contrario, no se observó prácticamente reacción a partir del *tert*-butiliminoéster **48I** ( $\leq 10\%$  de conversión).

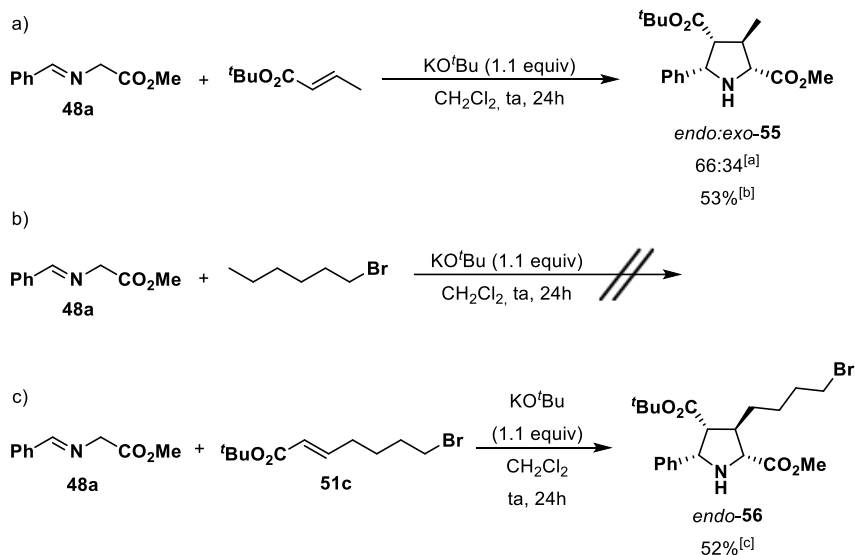


Esquema 3.12

También llevamos a cabo una serie de experimentos encaminados a esclarecer el mecanismo de reacción (Esquema 3.13). En primer lugar comprobamos que tenía lugar la cicloadición entre la imina **48a** y crotonato de *tert*-butilo en las condiciones optimizadas anteriormente, dando lugar a una mezcla de diastereoisómeros 66:34 del cicloaducto **55** (53%, reacción a).<sup>95</sup> Por el contrario, no se observó reacción de alquilación entre **48a** y el 1-bromohexano en las mismas condiciones básicas (reacción b). Es interesante destacar que cuando se utilizó el bromoheptenoato de

<sup>95</sup> Los ejemplos del uso de acrilatos  $\beta$ -sustituidos en cicloadiciones 1,3-dipolar son escasos, véase por ejemplo: a) C. Chem, X. Li, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10174. b) H. Y. Kim, H.-Y. Shih, W. E. Knabe, K. Oh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7420. c) Ref. 30b: T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321.

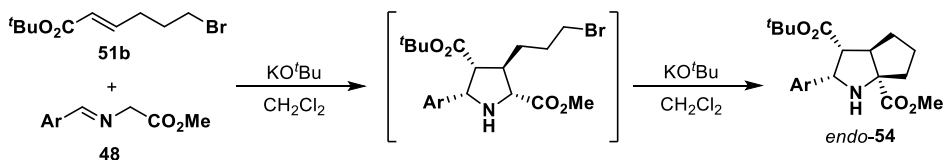
*tert*-butilo **51c** (en lugar del bromohexenoato **51b**) no se observó la formación del aducto bicíclico, sino que se aisló exclusiva y diastereoselectivamente el producto de cicloadición intramolecular (*endo*-**56**, 52%; reacción c).



[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN del crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Rendimiento tras columna cromatográfica.

**Esquema 3.13**

Estos resultados sugieren poderosamente que, en la síntesis de los azabiciclos *endo*-**54**, ocurre en primer lugar la cicloadición entre el iminoéster **48** y el bromohexeno **51b** y a continuación una reacción de alquilación intramolecular (Esquema 3.14).



**Esquema 3.14**

### 3.3.4. Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. Optimización de la reacción modelo

Una vez comprobada la viabilidad de la reacción en versión racémica, nos planteamos desarrollar su variante asimétrica utilizando catálisis metálica y ligandos quirales.



En primer lugar realizamos un barrido de sistemas catalíticos para la reacción modelo empleando AgOAc como sal metálica en combinación con diversos ligandos (Tabla 3.5). En todos los casos se utilizó KHMDS como base catalítica por los buenos resultados obtenidos en otros procesos de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con dipolarófilos no convencionales.<sup>41</sup> El resultado de la reacción fue muy dependiente del ligando quiral utilizado. Así, en presencia de (*R*)-Segphos no se observó prácticamente reactividad (entrada 1), mientras que el ligando (*R*)-Difluorophos condujo con excelente rendimiento (84%) y completa *endo*-selectividad a la pirrolidina *endo*-**57a**, resultante de la cicloadición intramolecular. Lamentablemente, esta reacción transcurrió sin inducción asimétrica (entrada 2).

Un resultado muy distinto se obtuvo al emplear el voluminoso ligando (*R*)-DTBM-Segphos. En este caso, en las mismas condiciones de reacción, se observó una inversión de la diastereoselectividad, obteniéndose una mezcla 33:67 de las pirrolidinas *endo*-**57a** y *exo*-**57a**. Adicionalmente, el aducto mayoritario *exo*-**57a** se aisló con moderada enantioselectividad (48% *ee*, entrada 3). Una *exo*-selectividad prácticamente completa se obtuvo al disminuir la cantidad de base hasta un 10 mol%, pero con un rendimiento inferior (entrada 4). El hecho de que el ligando (*R*)-DTBM-Segphos proporcione muy mayoritariamente el aducto *exo* coincide plenamente con los resultados descritos en la bibliografía,<sup>96</sup> ya que su gran volumen estérico dificulta especialmente la aproximación *endo* (habitualmente favorecida por razones electrónicas) del dipolarófilo al complejo metalodipolo-ligando.

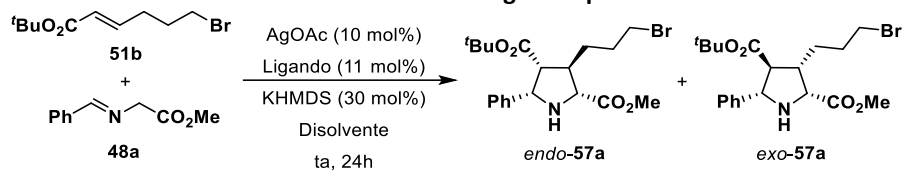
Por otra parte, al cambiar el disolvente por diclorometano se produjo una disminución de la diastereoselectividad (27:73) y del rendimiento (28%), pero una sustancial mejora de la enantioselectividad, llegando al 77% *ee* (entrada 5). Manteniendo estas condiciones y empleando *tert*-butóxido potásico en lugar de KHMDS se logró mejorar muy significativamente los resultados, aislándose el aducto *exo*-**57a** con un rendimiento del 89% y 73% *ee* (entrada 6).

---

<sup>41</sup> Y. Yamashita, X. Guo, R. Takashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3262.

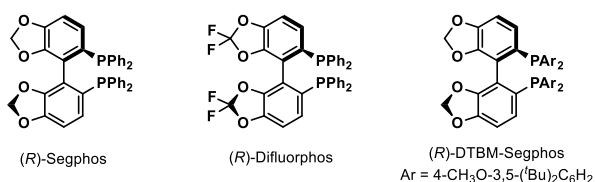
<sup>96</sup> a) Ref. 36e: A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340. b) Ref. 48: R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233. c) Ref. 44a: J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854. d) Ref. 43: M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149. e) M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.

**Tabla 3.5. Efecto del ligando quiral**



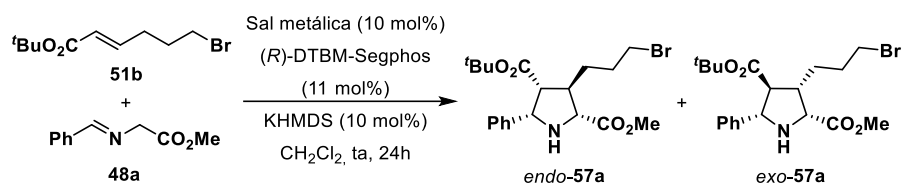
Entrada	Ligando	Disolvente	<i>endo:exo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	( <i>R</i> )-Segphos	THF	≥98:≤2	≤10	≤2:--
2	( <i>R</i> )-Difluorphos	THF	≥98:≤2	84	≤2:--
3	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	THF	33:67	48	≤2:48
4 <sup>[d]</sup>	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	THF	≤2:≥98	38	--:47
5 <sup>[d]</sup>	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	27:73	28	≤2:77
6 <sup>[e]</sup>	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	≤2:≥98	89	≤2:73

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla de productos aislados tras cromatografía en columna. [c] Exceso enantiomérico determinado por HPLC. [d] 10 mol% de KHMDS. [e] 10 mol% de KO<sup>t</sup>Bu como base.



Por último estudiamos la reacción empleando sales de cobre (I) en lugar de AgOAc (Tabla 3.6). En el caso de la utilización de Cu(OTf)C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> no se produjo reacción (entrada 1), pero resultó muy gratificante observar que al emplear Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> la reacción fue completamente *exo*-selectiva, aislándose el aducto *exo*-57a con un 93% de rendimiento y un excelente exceso enantiomérico (96% *ee*, entrada 2). La disminución de la carga catalítica (5 mol%) produjo un considerable descenso en el rendimiento de la reacción (70%, entrada 3).

Tabla 3.6. Efecto de la sal metálica

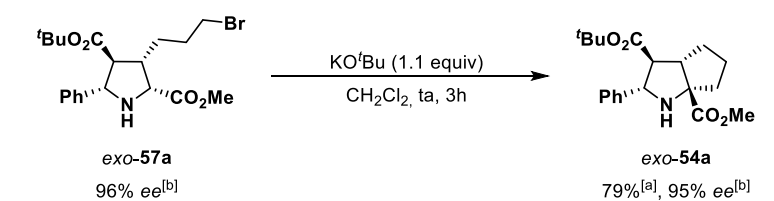


Entrada	Sal metálica	<i>endo:exo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	Cu(OTf)C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	--	≤2	--
2	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	≤2:≥98	93	96
3 <sup>[d]</sup>	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	≤2:≥98	70 <sup>[e]</sup>	--

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento tras cromatografía en columna. [c] Exceso enantiomérico del cicloaducto *exo* determinado por HPLC. [d] 5 mol% de catalizador. [e] 70% de conversión tras 5 días de reacción.

### 3.3.5. Alquilación intramolecular de los productos de cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica

Una vez optimizadas las condiciones para la síntesis enantioselectiva del cicloaducto *exo-57a*, abordamos el estudio de su alquilación intramolecular para la formación del azabiciclo deseado. Tras probar diferentes bases en cantidad estequiométrica se encontró que los mejores resultados se obtenían al emplear KO<sup>t</sup>Bu en diclorometano (Esquema 3.15). De esta manera, el producto *exo-54a* se obtuvo con buen rendimiento (79%) y, lógicamente, manteniéndose la pureza enantiomérica (95% *ee*).



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

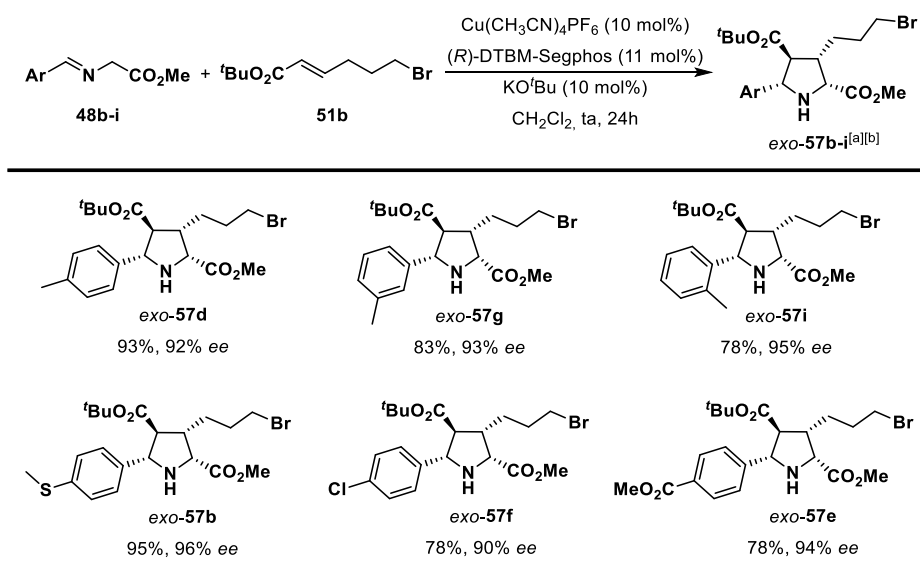
Esquema 3.15

### 3.3.6. Alcance estructural de la secuencia cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica/alquilación

Una vez optimizadas las condiciones para la síntesis asimétrica del compuesto *exo-57a* (10 mol% de Cu<sup>I</sup>/*R*)-DTBM-Segphos como sistema catalítico, KO<sup>t</sup>Bu como

base en diclorometano a temperatura ambiente), se procedió a comprobar la generalidad estructural de la reacción con respecto a la sustitución en el iminoéster aromático (Esquema 3.16). La reacción tuvo lugar con excelente rendimiento, diastereo y enantioselectividad independientemente de la posición del sustituyente. Así, los iminoésteres con un grupo metilo en posición *para*, *meta* y *orto* condujeron a los correspondientes aductos (*exo*-57d, *exo*-57g y *exo*-57i) con rendimientos del 78-93% y elevada enantioselectividad (92-95% *ee*).

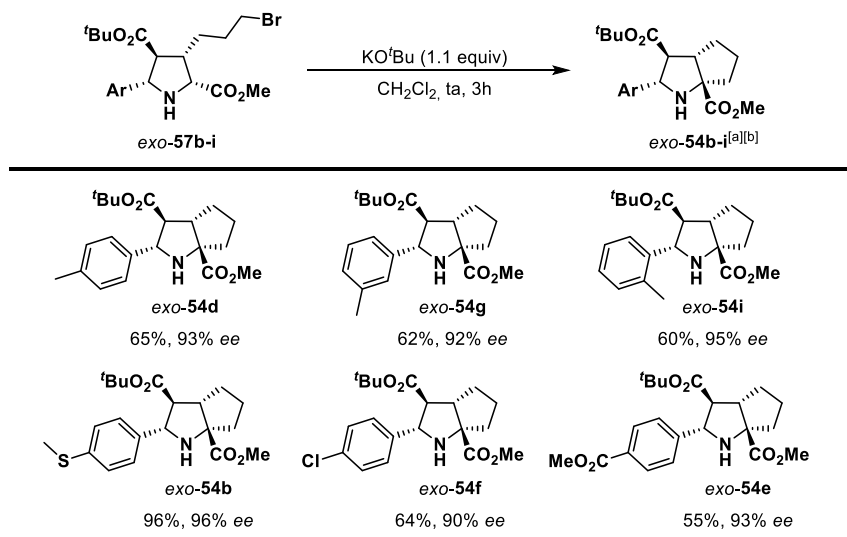
Un resultado similar se obtuvo a partir de un iminoéster con un grupo con mayor carácter electrón-donador en posición *para* (SMe, *exo*-57b, 96% *ee*). Sustituyentes electrón-atractores en el anillo aromático como Cl o CO<sub>2</sub>Me también proporcionaron excelentes resultados (*exo*-57f, 78%, 90% *ee*; *exo*-57g, 78%, 94% *ee*) (Esquema 3.16).



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Esquema 3.16

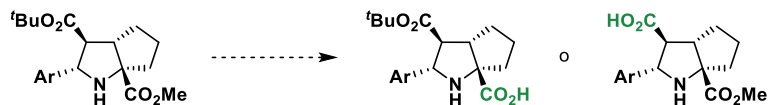
Una vez obtenidos con elevada pureza enantiomérica los cicloaductos deseados *exo*-57b-i, se llevaron a cabo las alquilaciones intramoleculares para la síntesis de los biciclos *exo*-54b-i (Esquema 3.17). La ciclación en presencia de una cantidad estequiométrica de KO<sup>t</sup>Bu tuvo lugar con buen rendimiento en todos los casos, independientemente de la posición y naturaleza electrónica y estérica de los sustituyentes, con formación de un único diastereoisómero.



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

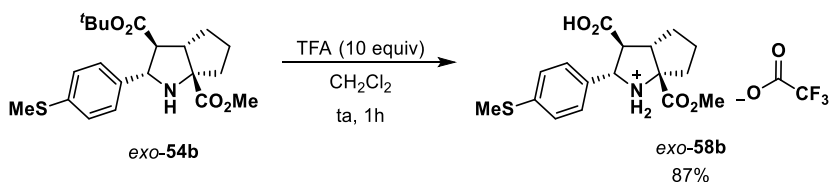
**Esquema 3.17**

Según se comentó en la introducción, parte del interés de estos productos reside en la posibilidad de incorporarlos a esqueletos peptídicos de interés biológico. Teniendo en cuenta que los azabícclos sintetizados presentan dos grupos éster, uno metílico y uno *terc*-butílico, nos planteamos la posibilidad de hidrolizar selectivamente cada uno de ellos, para generar los correspondientes aminoácidos (Figura 3.3).



**Figura 3.3**

Para desproteger selectivamente el éster *terc*-butílico realizamos un tratamiento en medio ácido no acuoso (10 equivalentes de ácido trifluoroacético). El aminoácido deseado se obtuvo en forma de trifluoroacetato con un rendimiento del 87% (Esquema 3.18).

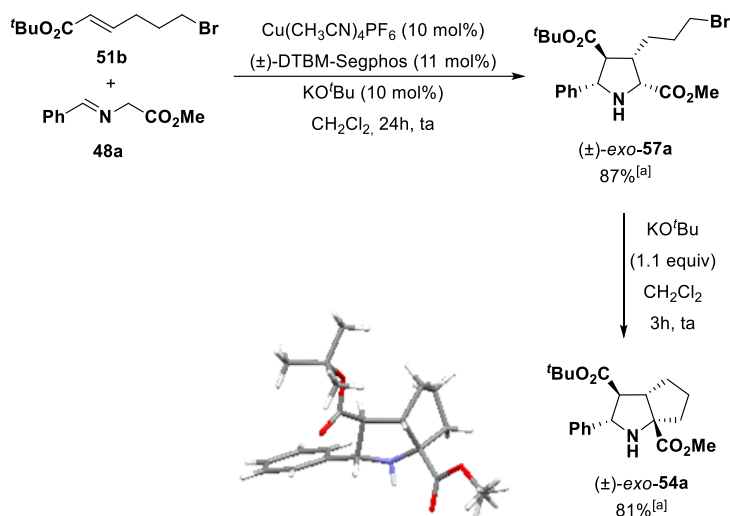


**Esquema 3.18**

Para intentar hidrolizar selectivamente el éster metílico se llevaron a cabo distintos ensayos en medio básico, no obteniéndose en ningún caso el producto deseado sino la formación de productos de descomposición. Por otro lado, el empleo de yoduro de litio<sup>97</sup> tampoco dio lugar al aminoácido deseado.

### 3.4. Determinación estructural

Todos los intentos para obtener cristales de una muestra enantioméricamente pura de los compuestos *exo*-**54** resultaron infructuosos. Sin embargo, fue posible la formación de cristales de suficiente calidad de una muestra del compuesto ( $\pm$ )-*exo*-**54a**, cuya resolución por difracción de rayos X permitió determinar inequívocamente su configuración relativa (Esquema 3.19).



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica.

Esquema 3.19

El resto de compuestos de la serie *exo* mostraron similares patrones de desplazamiento de los protones  $\text{H}^2$  y de constantes de acoplamiento entre  $\text{H}^2$  y  $\text{H}^3$  (Figura 3.4). Además, la asignación de estos productos pudo corroborarse mediante experimentos nOe del producto *exo*-**57a**. Así, se observó una notable correlación entre  $\text{H}^5$  y los protones  $\text{H}^2$  y  $\text{H}^3$  (1.07% y 1.45% respectivamente), lo que indica que se encuentran en disposición *cis*. Complementariamente, la correlación de este protón con  $\text{H}^4$  es menor a pesar de estar en carbonos contiguos, lo que indica que se

<sup>97</sup> E. Biron, H. Kessler, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5183.

encuentran en *trans*. Por último, H<sup>2</sup> también muestra una alta correlación con H<sup>3</sup> y baja con H<sup>4</sup>, lo que corrobora las asignaciones anteriores.

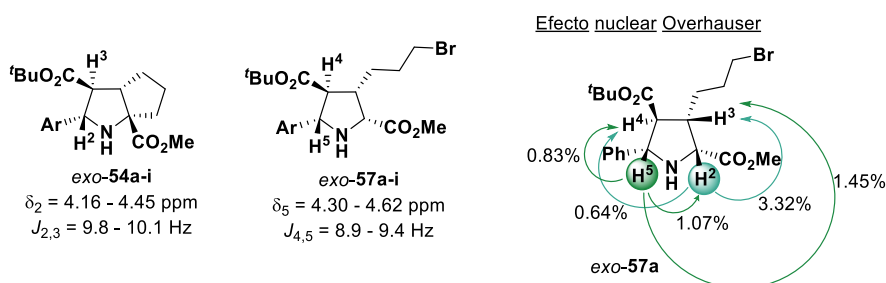


Figura 3.4

La configuración absoluta de los productos *exo-54a-i* y *exo-57a-i* se estableció por analogía con los resultados previos obtenidos por nuestro grupo investigador. El uso del sistema catalítico Cu<sup>I</sup>/(*R*)-DTBM-Segphos en la cicloadición entre iluros de azometino y diversos dipolarófilos activados siempre conduce a la formación de pirrolidinas de configuración 2*R*,5*S* como enantiómeros muy mayoritarios,<sup>96</sup> lo que nos ha permitido asignar la configuración absoluta de los cicloaductos.

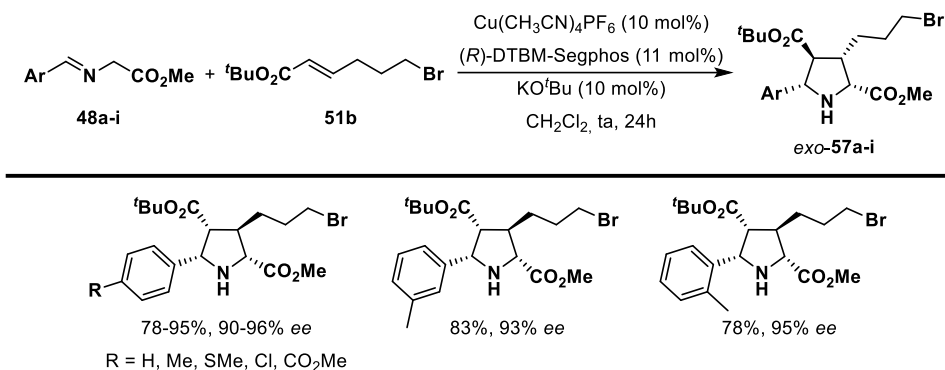
La estructura de los aductos *endo* tampoco pudo ser determinada mediante difracción de rayos X, por lo que su configuración fue determinada mediante análisis de <sup>1</sup>H-RMN y experimentos nOe (Figura 3.5). Entodos los casos se observó que los protones H<sup>2</sup> presentan un desplazamiento químico mayor que el correspondiente a la serie *exo* y, paralelamente, el valor de la constante de acoplamiento entre H<sup>2</sup> y H<sup>3</sup> es siempre significativamente inferior.

Esta asignación inicial se corroboró mediante experimentos nOe de *endo-54a*. Por ejemplo, se observó una correlación muy alta entre los protones H<sup>2</sup> y H<sup>3</sup> (2.88%), sugiriendo una configuración *cis* entre ellos, así como una correlación prácticamente nula entre H<sup>2</sup> y los protones del éster metílico (0.06%). También se apreciaron bajas correlaciones del protón H<sup>3a</sup> con H<sup>3</sup> y H<sup>2</sup>, lo que indica una configuración relativa *trans*. Este protón H<sup>3a</sup> también muestra una ligera correlación con el éster metílico (0.19%), correlación que difícilmente se daría si H<sup>3a</sup> y el grupo éster estuvieran en disposición *trans*.

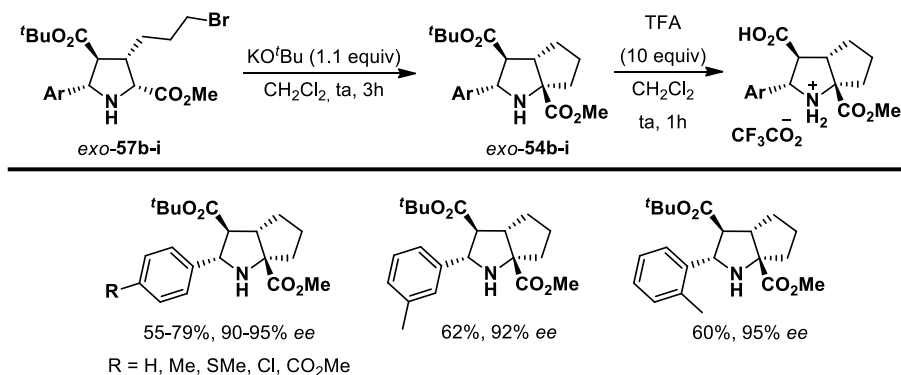
<sup>96</sup> a) Ref. 36e: A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340. b) Ref. 48: R. Robles-Machín, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233. c) Ref. 44a: J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854. d) Ref. 43: M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149. e) M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.






**Esquema 3.21**

3. La posterior reacción de alquilación intramolecular de las pirrolidinas enantioenriquecidas *exo-57*, en presencia de KO<sup>t</sup>Bu, condujo con buen rendimiento a las bicicloprolinas *exo-54* (Esquema 3.22). Adicionalmente, la desprotección selectiva del éster *terc*-butílico se llevó a cabo mediante tratamiento estándar con ácido trifluoroacético.


**Esquema 3.22**

# **Capítulo 4:** Cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y alquenilarenos

#### 4.1. Alquenilarenos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar

Como ha quedado reflejado en la introducción de esta Tesis Doctoral, la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica entre iluros de azometino y olefinas activadas es posiblemente la estrategia más convergente para la síntesis de pirrolidinas sustituidas. En los últimos años se ha conseguido ampliar significativamente el alcance estructural de la reacción con respecto al dipolarófilo. Sin embargo, la reacción está todavía limitada a la utilización de alquenos sustituidos con grupos fuertemente atractores de electrones como carbonilo,<sup>34a,b</sup> nitro,<sup>47a</sup> sulfonilo,<sup>36a</sup> ciano<sup>47b</sup> o fosfonato.<sup>98</sup>

En general, existen pocos ejemplos descritos del empleo de alquenilarenos como dipolarófilos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar. Algunos de ellos utilizan dipolos altamente reactivos como nitronas o iminas de azometino en procesos no asimétricos, para proporcionar heterociclos de cinco miembros como isoxazolininas,<sup>99</sup> isoxazolidinas<sup>100</sup> o pirazolidinonas.<sup>101</sup> En lo que respecta a la cicloadición con iluros de azometino, hasta donde nosotros conocemos está limitada a la utilización de iluros de azometino no estabilizados y en versión racémica.<sup>102</sup>

Los iluros de azometino no estabilizados con fuerte carácter iónico, como los formados a partir de bases de litio, han mostrado ser especialmente reactivos en estas transformaciones. El primer ejemplo fue descrito por Kauffman y colaboradores en 1970,<sup>103</sup> quienes llevaron a cabo que la cicloadición entre iluros de azometino no estabilizados, generados utilizando LDA como base, y el estireno daba lugar a trifenilpirrolidinas con buenos rendimientos (Esquema 4.1).

---

<sup>34</sup> a) R. Grigg, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2475. b) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

<sup>47</sup> a) S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. b) S. Cabrera, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, F. P. Cossío, J. C. Carretero, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 6587.

<sup>36</sup> a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795.

<sup>98</sup> G. Li, M. Wu, F. Liu, J. Jiang, *Synthesis* **2015**, *47*, 3783.

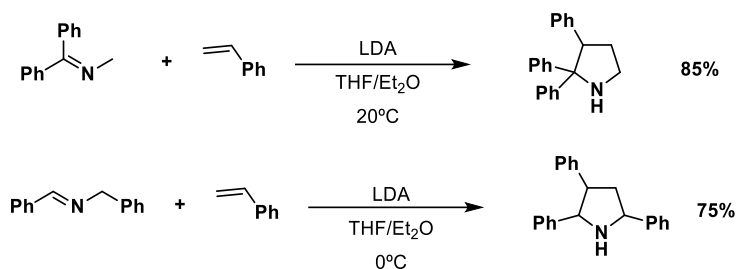
<sup>99</sup> R. A. Kunetsky, A. D. Dilman, S. L. Ioffe, M. I. Struchkova, Y. A. Strelenko, V. A. Tartakovsky, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4907.

<sup>100</sup> K. M. Partridge, M. E. Anzovino, T. P. Yoon, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2920.

<sup>101</sup> C. Clavette, W. Gan, A. Bongers, T. Markiewicz, A. B. Toderian, S. I. Gorelsky, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16111.

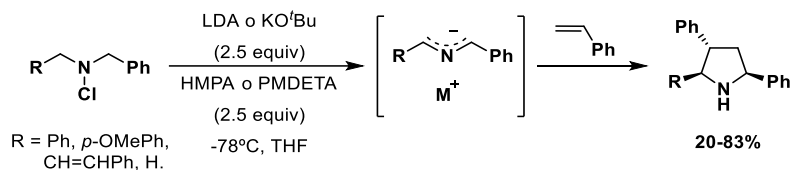
<sup>102</sup> J. Otero-Fraga, M. Montesinos-Magraner, A. Mendoza, *Synthesis* **2017**, *49*, 802.

<sup>103</sup> T. Kauffmann, H. Berg, E. Köppelmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1970**, *9*, 380.



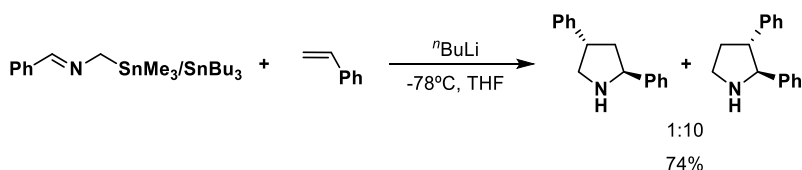
Esquema 4.1

En 2011, Lupton y colaboradores describieron el uso de *N*-cloroaminas como precursores de iluros de azometino.<sup>104</sup> Su tratamiento con una base fuerte (LDA o KO<sup>t</sup>Bu) conduce a la formación del dipolo. La posterior cicloadición utilizando estireno como dipolarófilo permitió obtener las pirrolidinas deseadas con rendimientos moderados (Esquema 4.2).



Esquema 4.2

Iluros de azometino generados a partir de  $\alpha$ -iminoestannanos por transmetalación con litio también han sido utilizados en la reacción con estirenos. El grupo de Pearson ha sido especialmente activo en esta área de investigación, habiendo descrito en 1992 el primer ejemplo de este tipo de cicloadiciones (Esquema 4.3).<sup>105</sup>

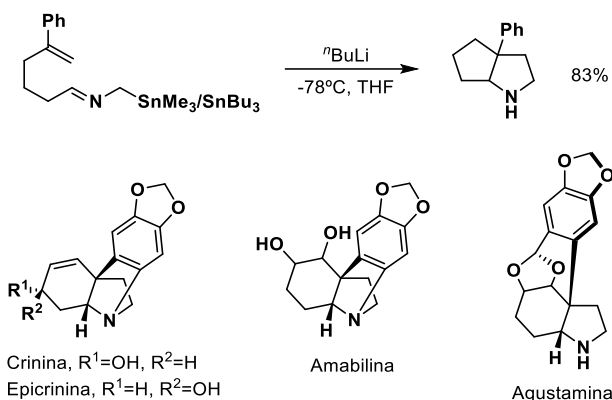


Esquema 4.3

<sup>104</sup> S. Pandiancherri, D. W. Lupton, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 671.

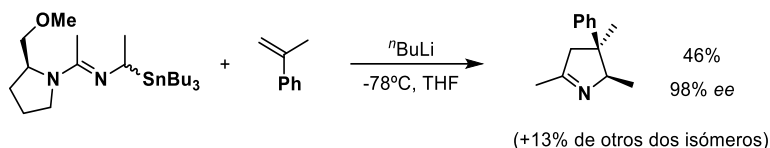
<sup>105</sup> a) W. H. Pearson, D. P. Szura, W. G. Harter, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 761. b) W. H. Person, D. P. Szura, M. J. Postich, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 1329. c) W. H. Pearson, E. P. Stevens, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 2641. d) W. H. Pearson, E. P. Stevens, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 9812.

Unos años más tarde se desarrolló la versión intramolecular de la reacción, que se aplicó a la síntesis de varios productos naturales como la Crinina, Epicrinina, Amabilina y Augustamina (Esquema 4.4).<sup>106</sup>



Esquema 4.4

En 2001 se describió la primera versión asimétrica de este tipo de procesos utilizando (*S*)-2-metoximetilpirrolidina como auxiliar quiral (Esquema 4.5).<sup>107</sup> El dihidropirrol correspondiente se obtuvo con un 46% de rendimiento y 98% *ee*.



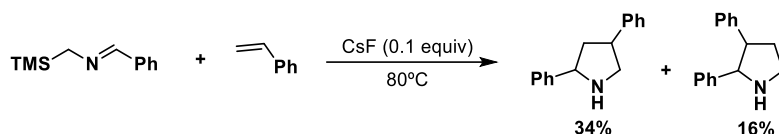
Esquema 4.5

Las sililiminas también han sido utilizadas como precursores de iluros de azometino en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar con alquenilarenos. En 1986 Matsuda y colaboradores publicaron la reacción de cicloadición entre sililiminas y estireno utilizando fluoruro de cesio en cantidad catalíticas como agente desililante. Este método permitió obtener mezclas de regioisómeros con rendimientos moderados, donde la configuración relativa de los aductos obtenidos no pudo ser determinada (Esquema 4.6).<sup>59c</sup>

<sup>106</sup> a) W. H. Pearson, F. E. Lovering, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 9173. b) W. H. Pearson, F. E. Lovering, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 12336. c) W. H. Pearson, F. E. Lovering, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 3607.

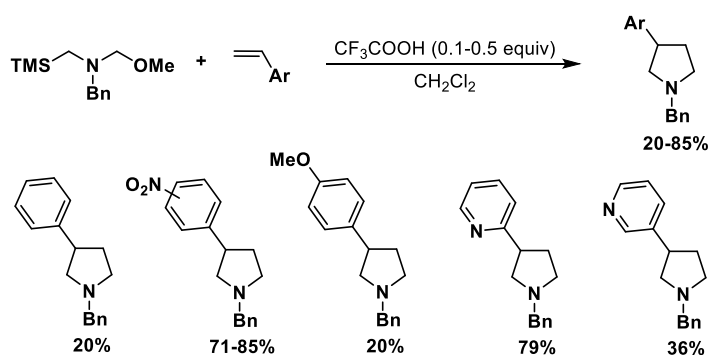
<sup>107</sup> W. H. Pearson, E. P. Stevens, A. Aponick, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7361.

<sup>59</sup> c) O. Tsuge, S. Kanemasa, A. Hatada, K. Matsuda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2537.



Esquema 4.6

Posteriormente, Laborde y colaboradores describieron el uso de *N*-bencil-*N*-metoximetil-*N*-trimetilsililmetilamina como precursor del iluro de azometino.<sup>108</sup> Alquenilarenos con distintas propiedades electrónicas y vinilpiridinas condujeron a las pirrolidinas deseadas con rendimientos muy variados. En general, se observó una mejora del rendimiento al utilizar anillos con grupos electrón-atradores, frente al uso de estirenos electrón-donadores (Esquema 4.7).

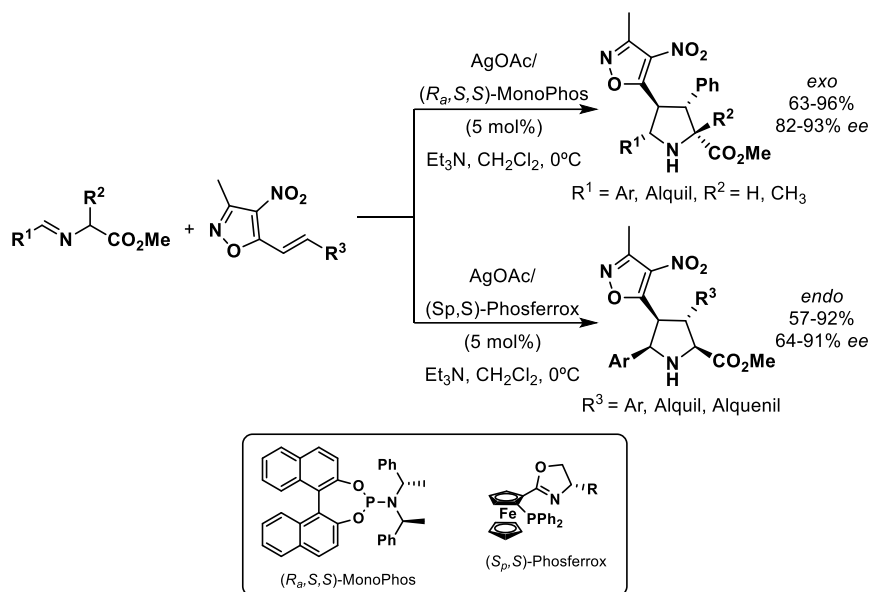


Esquema 4.7

En 2016, muy avanzado el trabajo experimental correspondiente a este capítulo, el grupo de investigación de Wang describió la utilización de 3-metil-4-nitro-5-estirilisoxazoles como olefinas activadas en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica con iluros de azometino.<sup>109</sup> En función del complejo quiral de plata utilizado se obtuvieron los cicloaductos *exo* o *endo* con total diastereoselectividad, buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (Esquema 4.8).

<sup>108</sup> E. Laborde, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 6607.

<sup>109</sup> K. Liu, Y. Xiong, Z. Wang, H. Tao, C. Wang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9458.



Esquema 4.8

## 4.2. Planteamiento y objetivos

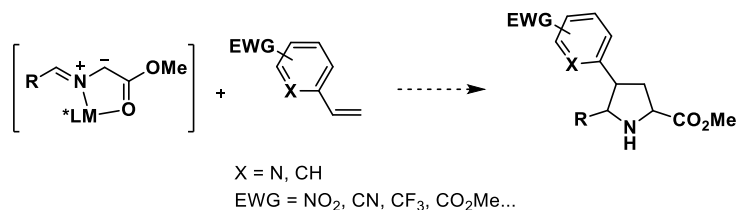
El comportamiento de aril y heteroarilalquenos activados como aceptores de Michael está bien documentado en la bibliografía,<sup>110</sup> incluyendo varios ejemplos de procesos catalíticos asimétricos.<sup>111</sup> Sin embargo, los precedentes existentes sobre el empleo de alquenilarenos en reacciones de cicloadición 1,3-dipolar son muy escasos, en especial en lo que respecta a procesos catalíticos asimétricos. De hecho, cuando se inició este trabajo experimental no existían ejemplos de cicloadiciones catalíticas asimétricas utilizando iluros de azometino. El desarrollo de esta metodología facilitaría el acceso a pirrolidinas 4-arisustituidas en una única operación sintética.

Por lo tanto, nos planteamos como objetivo de este capítulo estudiar la reactividad de vinilarenos en la cicloadición 1,3-dipolar con iluros de azometino. Se abordará inicialmente la cicloadición con estirenos sustituidos con grupos con fuerte carácter electrón-atractor para después determinar la activación mínima necesaria para que la reacción tenga lugar.

<sup>110</sup> a) A. Hoffman, M. W. Farlow, R. C. Fuson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2000. b) M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Martín-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358. c) D. A. Klumpp, *Synlett* **2012**, *23*, 1590.

<sup>111</sup> a) D. Best, H. W. Lam, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 831. b) R. P. Jumde, F. Lanza, M. J. Veenstra, S. R. Harutyunyan, *Science* **2016**, *352*, 433.

Para determinar la viabilidad de esta reacción se llevará a cabo un barrido de fuentes metálicas, ligandos quirales y bases con el objetivo de encontrar las condiciones óptimas que nos permitan obtener los mejores resultados en términos de reactividad, diastereo y enantioselectividad.



Esquema 4.9

### 4.3. Cicloadición 1,3-dipolar con estirenos sustituidos

#### 4.3.1. Síntesis de los iminoésteres de partida

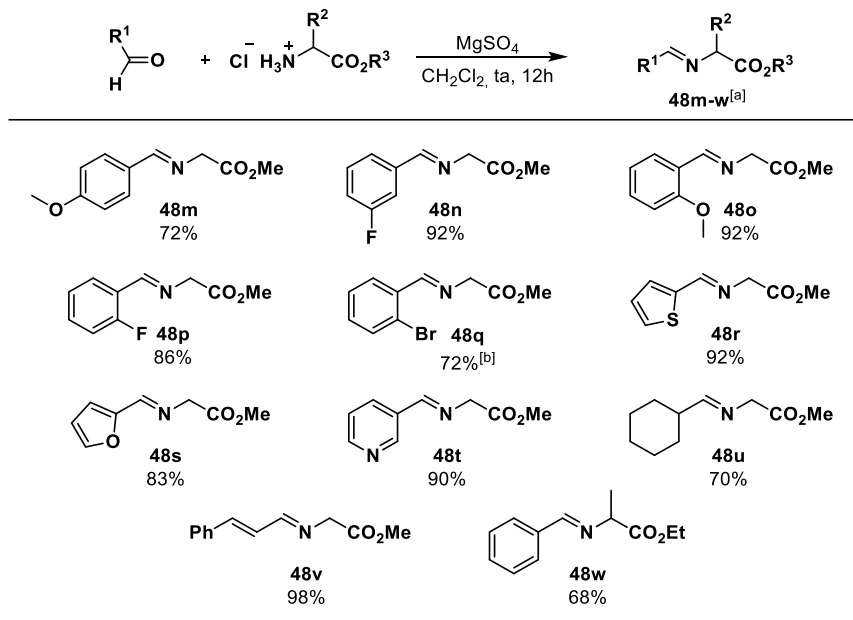
Para evaluar la generalidad estructural de la reacción se preparó una amplia gama de iminoésteres de diferente naturaleza electrónica y estérica. Los iminoésteres **48a-v** se obtuvieron con buenos rendimientos mediante condensación de glicinato de metilo con los aldehídos correspondientes, utilizando las condiciones previamente descritas en la bibliografía.<sup>93,112</sup> El compuesto **48w** se obtuvo utilizando las mismas condiciones a partir de alaninato de etilo. (Esquema 4.10). El iminoéster **48q** se preparó utilizando un método alternativo (sílice en metanol y bajo sonicación).<sup>96e</sup>

<sup>93</sup> a) D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791. b) C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. c) Ref. 47a: S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

<sup>112</sup> Los iminoésteres **48a-l**, no se indican en el Esquema 4.10 ya que se habían preparado en el capítulo anterior (Esquema 3.8).

<sup>96</sup> e) M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.

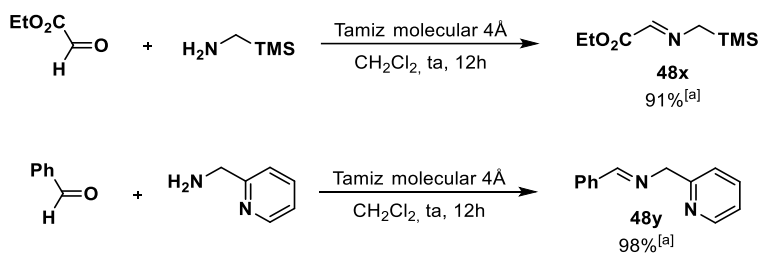




[a] Rendimiento del crudo de reacción. [b] Condiciones de reacción: Et<sub>3</sub>N, SiO<sub>2</sub> en MeOH bajo sonicación.

#### Esquema 4.10

Las iminas **48x**<sup>44a</sup> y **48y**<sup>42</sup> se prepararon con excelentes rendimientos mediante condensación de los correspondientes aldehídos con trimetilsililmetilamina y picolinamina respectivamente, utilizando tamiz molecular como agente desecante (Esquema 4.11).



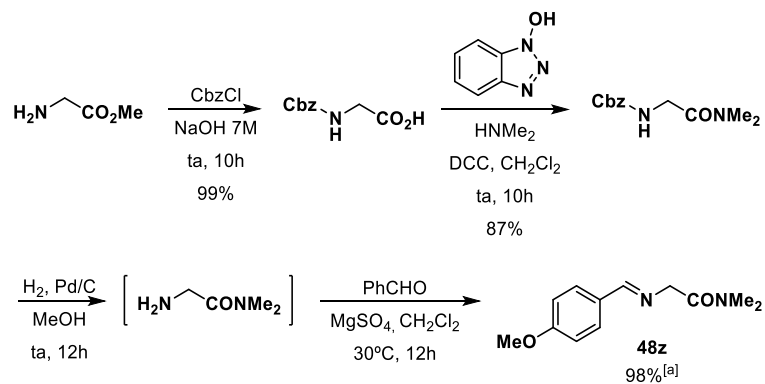
[a] Rendimiento del crudo de reacción.

#### Esquema 4.11

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

El  $\alpha$ -amidoéster **48z** se obtuvo por reacción de *p*-metoxibenzaldehído con 2-amino-*N,N*-dimetilacetamida, preparada a su vez a partir del glicinato de etilo siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 4.12).<sup>43</sup>



[a] Rendimiento del crudo de reacción.

Esquema 4.12

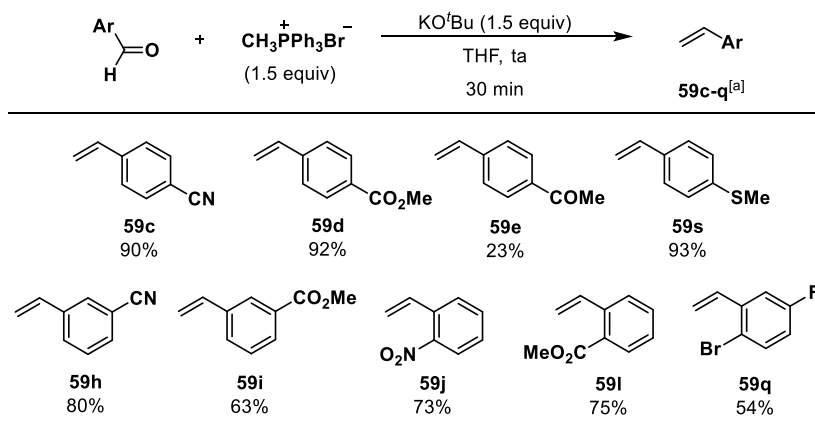
### 4.3.2. Síntesis de los alquenilarenos de partida

Para evaluar el alcance estructural de la reacción con respecto al dipolarófilo consideramos una amplia batería de vinilarenos y vinilheteroarenos.

Los vinilarenos que no eran comercialmente asequibles se sintetizaron mediante olefinación de Wittig entre bromuro de metiltrifenilfosfonio y los correspondientes aldehídos en presencia de KO<sup>t</sup>Bu como base (Esquema 4.13).<sup>113</sup>

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2149.

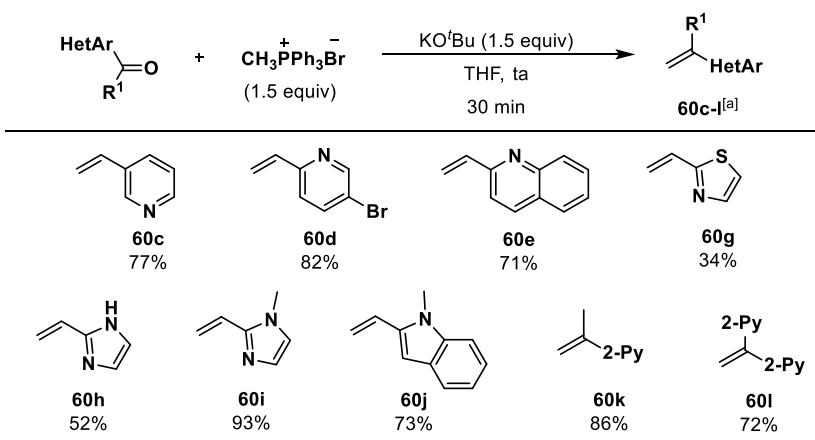
<sup>113</sup> a) D. S. Seferos, D. A. Banach, N. A. Alcantar, J. N. Israelachvili, G. C. Bazan, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1110. b) X. Wu, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 346. c) M. Schedler, D. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 2585. d) M. Schedler, N. E. Wurz, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Org. Lett.* **2014**, 16, 3134. e) N. S. Y. Loy, S. Kim, C. Park, *Org. Lett.* **2015**, 17, 395. f) S. Jana, A. Ashokan, S. Kumar, A. Verma, S. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, 13, 8411. g) J. Zhang, Y. Tang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, 358, 752.



[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

Esquema 4.13

Los vinilheteroarenos disustituidos **60k** y **60l** se prepararon de igual manera a partir de las correspondientes cetonas (Esquema 4.14).<sup>114</sup>

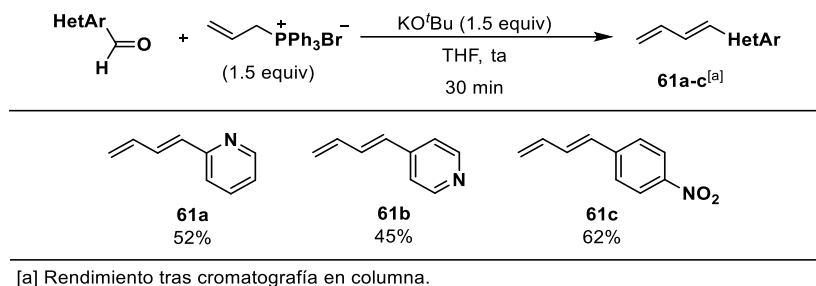


[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

Esquema 4.14

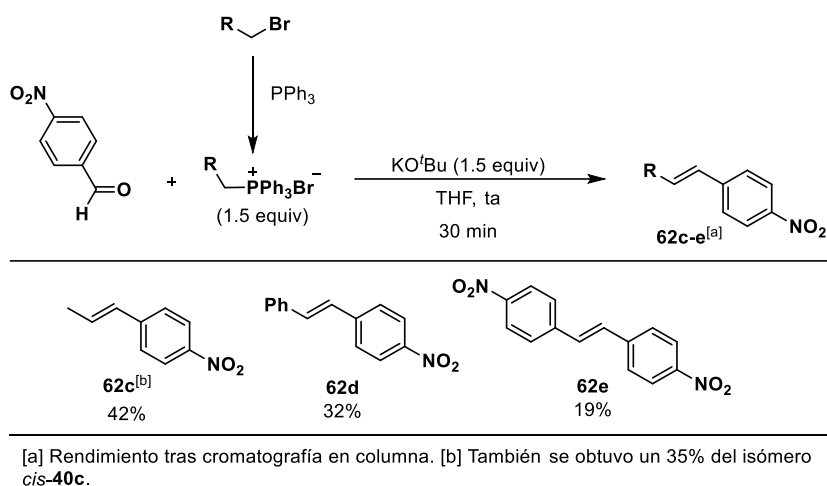
El mismo método fue empleado para la síntesis de los dienos **61a-c**, utilizando en este caso bromuro de trifenilvinilfosfonio (Esquema 4.15).

<sup>114</sup> a) C. Subramanyam, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9249. b) A. Nuñez, B. Abarca, A. M. Cuadro, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4166. c) J. M. Storvick, E. Ankoudinova, B. R. King, H. Van Epps, G. W. O'Neil, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5858. d) R. Flores-Noria, R. Vázquez, E. Arias, I. Moggio, M. Rodríguez, R. F. Ziolo, O. Rodríguez, D. R. Evans, C. Liebig, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 974.



**Esquema 4.15**

Los alquenos 1,2-disustituidos de configuración *trans* **62c-e** se prepararon mediante dos pasos de reacción: la síntesis de la sal de fosfonio correspondiente y la posterior olefinación en las mismas condiciones usadas anteriormente (19%-42%, Esquema 4.16).



**Esquema 4.16**

La sulfona **59f** se preparó con un rendimiento del 93% mediante oxidación del tioéter **59s** utilizando H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> y Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> en una mezcla THF/H<sub>2</sub>O.<sup>115</sup>

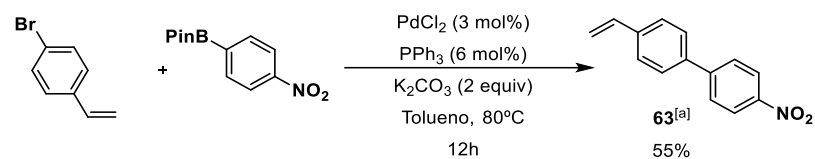


[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

**Esquema 4.17**

<sup>115</sup> F. Li, Z. Wang, L. Zhao, F. Xiong, Q. He, F. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1337.

El vinilbifenilo **63** fue sintetizado con un 55% de rendimiento mediante acoplamiento de Suzuki entre *p*-bromoestireno y el *p*-nitrofenilpinacolato de boro, utilizando condiciones habituales para este tipo de reacciones (PdCl<sub>2</sub> (3 mol%), PPh<sub>3</sub> (6 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv) en THF).



[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

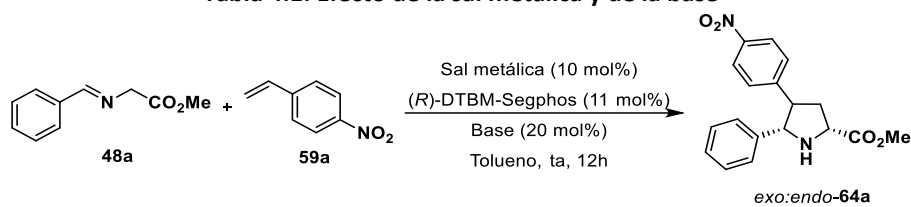
**Esquema 4.18**

#### 4.3.3. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción para el cicloaducto *exo*

Para evaluar la viabilidad del proceso elegimos como reacción modelo la cicloadición entre el iminoéster **48a** y *p*-nitroestireno (**59a**). Comenzamos el estudio tomando como punto de partida las condiciones de reacción que habían proporcionado buenos resultados previamente en nuestro grupo de investigación con sustratos poco reactivos (Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> o AgOAc como fuente metálica, (*R*)-DTBM-Segphos como ligando quiral y una base fuerte (KO<sup>t</sup>Bu) en tolueno como disolvente a temperatura ambiente). La reactividad observada fue muy buena en ambos casos. Sin embargo, la diastereoselectividad al utilizar la sal de plata fue pobre (51:49), mientras que al utilizar la sal de cobre (I) fue muy gratificante observar la exclusiva formación del cicloaducto *exo*. Los excesos enantioméricos en ambos casos fueron excelentes (90-98% *ee*) (Tabla 4.1, entradas 1 y 2).

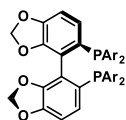
Dada la excelente reactividad encontrada, nos propusimos evaluar la posibilidad de utilizar una base más débil. Cuando se utilizó acetato sódico no se observó la formación del producto de cicloadición, recuperándose el *p*-nitroestireno de partida (entrada 3). La utilización de bases de naturaleza orgánica sí proporcionó resultados satisfactorios. Así, las tres aminas empleadas, Et<sub>3</sub>N, DIPEA y DBU (entradas 4-6) dieron lugar exclusivamente al diastereoisómero *exo* con altos rendimientos (96-98%) y excelentes enantioselectividades (≥98% *ee*). Teniendo en cuenta estos resultados elegimos emplear trietilamina como base en la optimización de las condiciones de reacción (entrada 4).

**Tabla 4.1. Efecto de la sal metálica y de la base**



Entrada	Sal metálica	Base	<i>exo:endo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	KO <sup>t</sup> Bu	≥98:≤2	98	98
2	AgOAc	KO <sup>t</sup> Bu	51:49	97	90/92
3	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	NaOAc	--	0	--
4	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	Et <sub>3</sub> N	≥98:≤2	98	≥98
5	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	DIPEA	≥98:≤2	98	98
6	Cu(CH <sub>3</sub> CN) <sub>4</sub> PF <sub>6</sub>	DBU	≥98:≤2	96	98

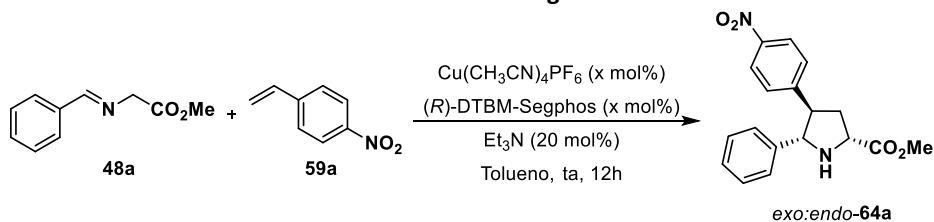
[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC.



(R)-DTBM-Segphos  
Ar = 4-CH<sub>3</sub>O-3,5-(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Una vez determinado el sistema catalítico óptimo, pasamos a evaluar el efecto de la disminución de la carga catalítica en la reacción. Los resultados obtenidos se resumen en la Tabla 4.2. La carga catalítica se pudo disminuir hasta 1 mol% sin que se vieran afectadas la diastereo y la enantioselectividad del proceso (entrada 3). Sin embargo, sí se observó una ligera disminución del rendimiento al utilizar una carga catalítica del 3 mol%, que fue mucho más significativa al reducirla al 1 mol% (entradas 2 y 3). Por lo tanto, tomamos como condiciones óptimas la utilización de 5 mol% de catalizador (92%, 98% *ee*; entrada 1).

**Tabla 4.2. Efecto de la carga catalítica**



Entrada	Carga catalítica (mol%)	<i>exo:endo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	5	≥98:≤2	92	98
2	3	≥98:≤2	85	98
3	1	≥98:≤2	34	98

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC.

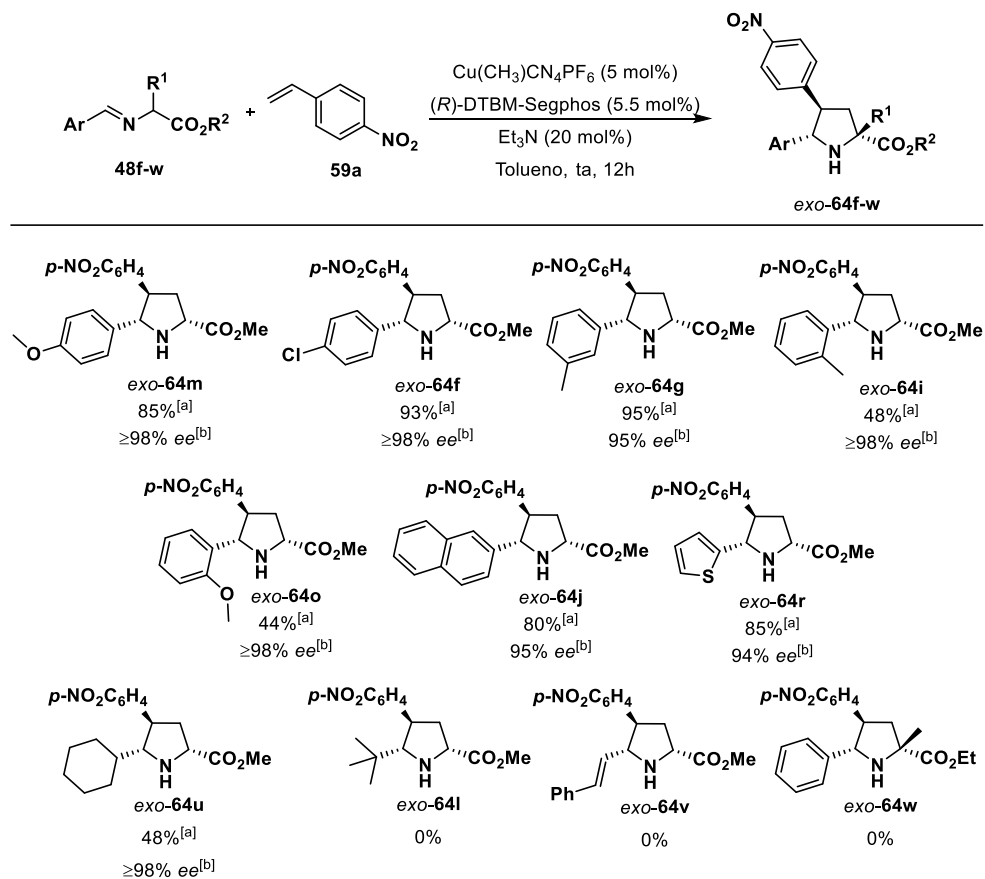
#### 4.3.4. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y *p*-nitroestireno

Una vez optimizadas las condiciones de reacción (Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>/(*R*)-DTBM-Segphos (5 mol%), 20 mol% de trietilamina, en tolueno a temperatura ambiente) se procedió a estudiar el alcance estructural de la misma empleando iminoésteres de distinta naturaleza electrónica y estérica (Esquema 4.19).

Cuando se llevó a cabo la reacción utilizando α-iminoésteres derivados de aldehídos aromáticos el proceso tuvo lugar con buen rendimiento, diastereo y enantioselectividad, independientemente de la naturaleza electrónica de los sustituyentes. Se obtuvieron excelentes resultados para los iminoésteres con sustituyentes tanto en posición *para* (*exo*-**64m**, 85%, ≥98% *ee*; *exo*-**64f**, 93%, ≥98% *ee*) como *meta* (*exo*-**64g**, 95%, 95% *ee*).

El uso de α-iminoésteres con mayor congestión estérica, como los sustituidos en posición *orto* del anillo aromático, repercutió en una disminución del rendimiento (compuestos *exo*-**64i,o**, 44-48%), si bien la enantioselectividad se mantuvo muy elevada (≥98% *ee*). También fue posible el uso de iminoésteres con un grupo naftilo, que dio lugar al cicloadducto *exo*-**64j** con buen rendimiento y enantioselectividad (80%, 95% *ee*), o con un grupo tiofeno (*exo*-**63r**, 85%, 94% *ee*).

El empleo de iminoésteres sustituidos con grupos alquilo, como el derivado del ciclohexilaldehído (**48u**), proporcionó el cicloadducto *exo*-**64u** con un rendimiento del 48% y excelente enantioselectividad (≥98% *ee*). Sin embargo, no tuvo lugar la reacción con un iminoéster más impedido, sustituido con un grupo *terc*-butilo (**48l**). Otros iminoésteres direfentemente sustituidos, como el derivado del cinamaldehído (**48v**) o un derivado de la alanina (**48w**), tampoco proporcionaron los productos de cicloaddición.



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

#### Esquema 4.19

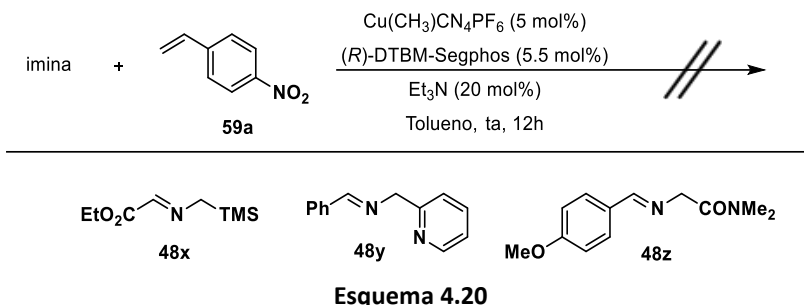
A continuación exploramos el comportamiento de otros precursores de iluros de azometino desarrollados previamente en nuestro grupo de investigación. La utilización de la  $\alpha$ -sililimina **48x**,<sup>44a</sup> la  $\alpha$ -iminopiridina **48y**<sup>42</sup> y la  $\alpha$ -iminoamida **48z**<sup>43</sup> no condujo en ningún caso a los productos de cicloadición deseados (Esquema 4.20).

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.



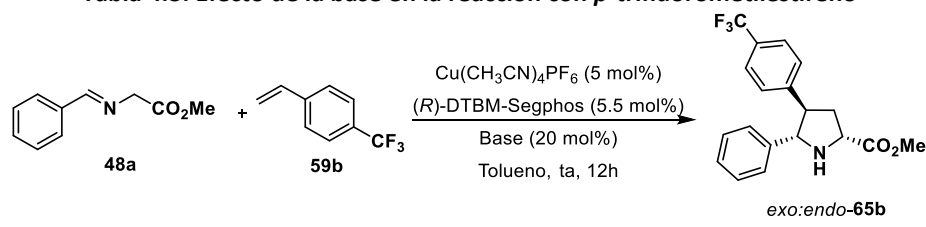


#### 4.3.5. Alcance estructural de la reacción con respecto al alquencilareno

Complementariamente, también abordamos el estudio de la generalidad estructural de la reacción respecto al dipolarófilo. Sorprendentemente, cuando se llevó a cabo la reacción con *p*-trifluorometilestireno, utilizando las condiciones de reacción optimizadas anteriormente, la reacción de cicloadición no tuvo lugar. Por lo tanto, decidimos llevar a cabo una nueva optimización de las condiciones de reacción, estudiando en primer lugar el efecto de la base (Tabla 4.3).

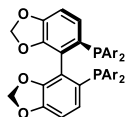
Cuando se utilizó KHMDS sí se aisló el producto de cicloadición *exo*-**65b** con un rendimiento del 52% y un 62% *ee* (entrada 2). El empleo de KO<sup>t</sup>Bu mejoró notablemente el rendimiento (95%) y la enantioselectividad (88% *ee*, entrada 3). Un posterior estudio del disolvente permitió obtener el cicloaducto *exo*-**65b** con un 97% de rendimiento y 89% *ee* cuando la reacción se llevó a cabo en TBME (entrada 4).

**Tabla 4.3. Efecto de la base en la reacción con *p*-trifluorometilestireno**



Entrada	Base	<i>exo:endo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	--	0	--
2	KHMDS	≥98:≤2	52	62
3	KO <sup>t</sup> Bu	≥98:≤2	95	88
4 <sup>[d]</sup>	KO <sup>t</sup> Bu	≥98:≤2	97	89

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC. [d] TBME como disolvente.

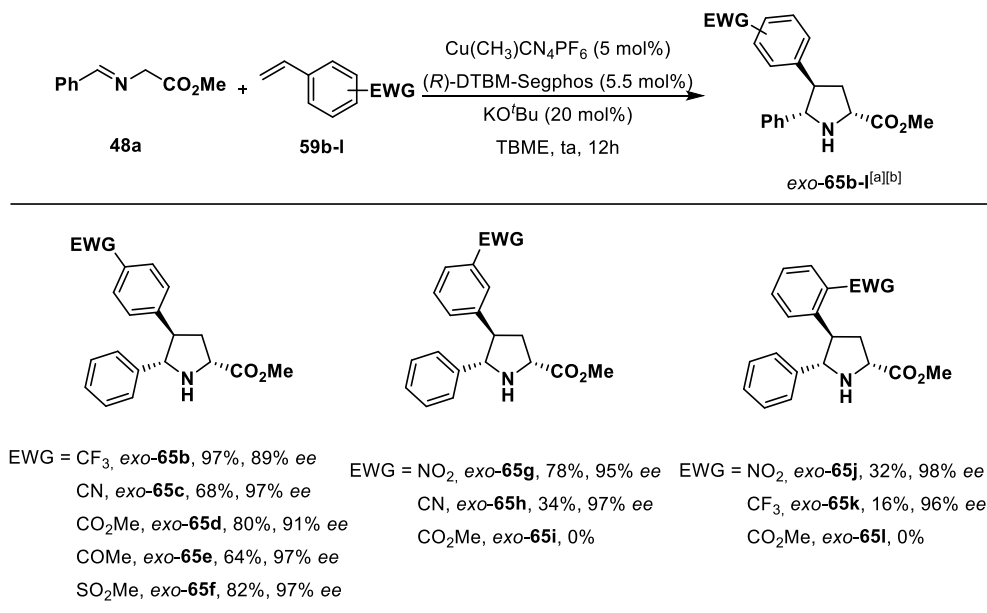


(*R*)-DTBM-Segphos  
Ar = 4-CH<sub>3</sub>O-3,5-(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>

Utilizando estas nuevas condiciones de reacción pasamos a estudiar la generalidad estructural con respecto al dipolarófilo (Esquema 4.21). La utilización de estirenos sustituidos en posición *para* con diferentes grupos electrón-atradores como ciano, éster, carbonilo o sulfonilo condujo a los cicloaductos *exo*-**65b-f** con buenos rendimientos (64-97%) y excelentes enantioselectividades (89-97% *ee*). Cabe destacar que se observó únicamente la formación del diastereoisómero *exo* en todos los casos.

Resultados semejantes se obtuvieron con el *meta*-nitroestireno, obteniéndose eficazmente el cicloaducto *exo*-**65g** (79%, 95% *ee*). Sin embargo, cuando se utilizaron iluros de azometino con otros grupos electrón-atradores en posición *meta* la reactividad disminuyó sustancialmente. El cicloaducto con un grupo CN *exo*-**65h** se aisló con un rendimiento del 34% (97% *ee*), mientras que no se observó reacción a partir del estireno **59i**, portador de un sustituyente éster.

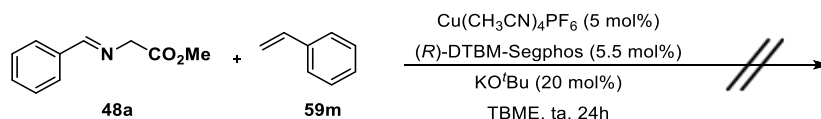
Se apreció un descenso muy significativo de la reactividad cuando se utilizaron estirenos sustituidos en posición *orto*. El iminoéster con un grupo nitro **59j** dio lugar al cicloaducto *exo*-**65j** con moderado rendimiento (32%), aunque manteniendo el excelente nivel de enantioselectividad (98% *ee*). De acuerdo con este patrón de reactividad, el uso de un iminoéster con un grupo trifluorometilo dio lugar al producto *exo*-**65k** con bajo rendimiento (16%) y no se observó reacción en el caso de estireno con sustitución éster (iminoéster **59l**).



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Excesos enantioméricos determinados por HPLC.

#### Esquema 4.21

De los resultados expuestos anteriormente se deduce que existe una clara correlación entre la capacidad electrón-atractora del sustituyente presente en el anillo aromático y la reactividad observada en la cicloadición, de forma que los mejores rendimientos se obtienen a partir de los estirenos más pobres en electrones. De acuerdo con esta tendencia, no resultó sorprendente que no se observara reacción en presencia de estireno (**59m**) como potencial dipolarófilo (Esquema 4.22).

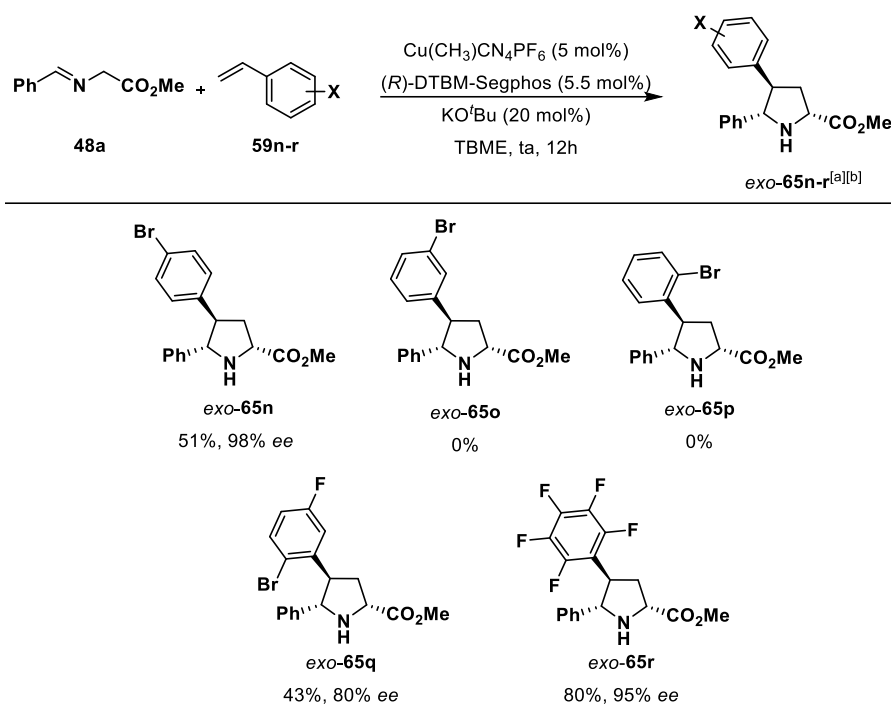


#### Esquema 4.22

A continuación, con el propósito de acotar la ventana reactiva del proceso, pasamos a evaluar el comportamiento de estirenos sustituidos con grupos halógenos (Esquema 4.23). Cuando se utilizaron estirenos sustituidos con un átomo de bromo en las distintas posiciones del anillo aromático se observó que únicamente el derivado con el bromo en posición *para* dio lugar al cicloadducto esperado (*exo*-**65n**) con rendimiento moderado (51%) y excelente inducción asimétrica (98% *ee*).

Como cabía esperar, la introducción de átomos de halógeno adicionales condujo a un aumento de la reactividad. Así, los estirenos polihalogenados **59q** y **59r** dieron lugar a los correspondientes cicloadductos (*exo*-**65q** y *exo*-**65r**) con

rendimientos del 43% y 80% y buenos excesos enantioméricos (80% *ee* y 95% *ee* respectivamente).

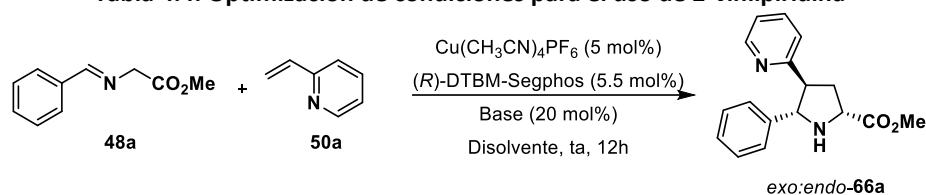


[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Excesos enantioméricos determinados por HPLC.

Esquema 4.23

### 4.3.6. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y 2-vinilpiridina

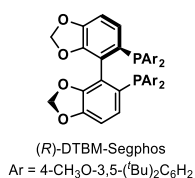
Dados los buenos resultados obtenidos al utilizar estirenos pobres en electrones, nos planteamos ampliar la generalidad estructural del método explorando la posibilidad de llevar a cabo la reacción con vinilheteroarenos. Para evaluar la viabilidad de esta reacción se eligió como sustrato modelo la 2-vinilpiridina. Cuando se utilizaron las condiciones de reacción optimizadas anteriormente para el *p*-nitroestireno ( $\text{Et}_3\text{N}$  como base en tolueno; Tabla 4.2, entrada 1) no se observó la formación de la pirrolidina esperada (Tabla 4.4, entrada 1). Sin embargo, cuando se utilizaron las condiciones optimizadas para estirenos menos activados ( $\text{KO}^t\text{Bu}$  como base, TBME como disolvente; Tabla 4.3, entrada 4) se obtuvo selectivamente el cicloaducto *exo*-66a con un 79% de rendimiento y una excelente enantioselectividad (98% *ee*; Tabla 4.4, entrada 2).

**Tabla 4.4. Optimización de condiciones para el uso de 2-vinilpiridina**

Entrada	Base	Disolvente	<i>exo:endo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	Et <sub>3</sub> N	Tolueno	--	0	--
2	KO <sup>t</sup> Bu	TBME	≥98:≤2	79	98

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento tras columna cromatográfica.

[c] Determinado por HPLC.

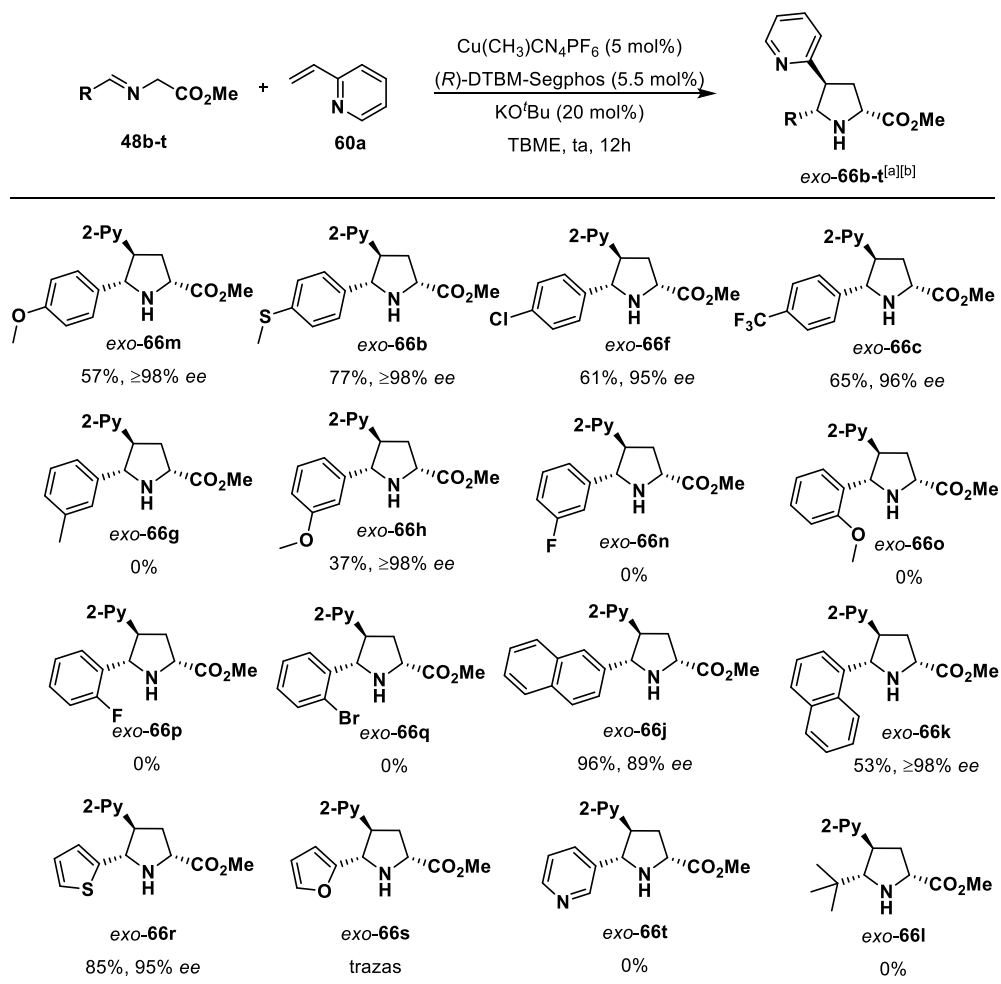


Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, pasamos a evaluar la generalidad estructural del proceso con respecto a la sustitución en el iminoéster (Esquema 4.24). Independientemente de su carácter electrónico, cuando se utilizaron iminoésteres sustituidos en la posición *para* del anillo aromático se obtuvieron buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades (≥95% *ee*) tanto con sustituyentes electrón-atradores (CF<sub>3</sub>, Cl; aductos *exo*-66c y *exo*-66f) como electrón-donadores (OMe, SMe; aductos *exo*-66m y *exo*-66b).

El empleo de sustituyentes electrón-donadores (OMe, SMe) proporcionó los cicloaductos *exo*-66m y *exo*-66b con rendimientos del 57% y 77% respectivamente y completas enantioselectividades. Resultados similares se obtuvieron al utilizar sustituyentes electrón-atradores (CF<sub>3</sub> y Cl), que dieron lugar a los cicloaductos *exo*-66c (65%, 96% *ee*) y *exo*-66f (61%, 95% *ee*).

Al emplear sustratos con sustituyentes en posición *meta* se produjo un descenso muy significativo de la reactividad, obteniéndose únicamente el cicloaducto esperado en el caso del iminoéster con un sustituyente metoxilo (*exo*-66h). Esta disminución de la reactividad se hace más evidente en el caso de la sustitución en posición *orto*, no observándose producto de reacción con ninguno de los sustratos ensayados (48o,p,q).

El iminoéster **48k**, portador de un grupo 1-naftilo, dio lugar al producto *exo*-**66k** con un rendimiento moderado (53%) y excelente enantioselectividad ( $\geq 98\%$  *ee*). Cuando se llevó a cabo la reacción con el iminoéster **48j** sustituido con un grupo 2-naftilo, con menor impedimento estérico, se obtuvo el producto *exo*-**66j** con un excelente rendimiento (96%, 89% *ee*). La utilización de iminoésteres con sustituyentes heteroaromáticos proporcionó resultados dispares. La pirrolidina *exo*-**66r**, con un grupo tiofeno en posición 5, se obtuvo con buen rendimiento (85%) y enantioselectividad (95% *ee*). Sin embargo, los iminoésteres **48s** y **48t**, con grupos 2-furilo y 3-piridilo, no dieron lugar a los cicloadductos esperados. Tampoco se observó reacción al utilizar un iminoéster con sustitución alquímica (iminoéster **48l**).



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Excesos enantioméricos determinados por HPLC.

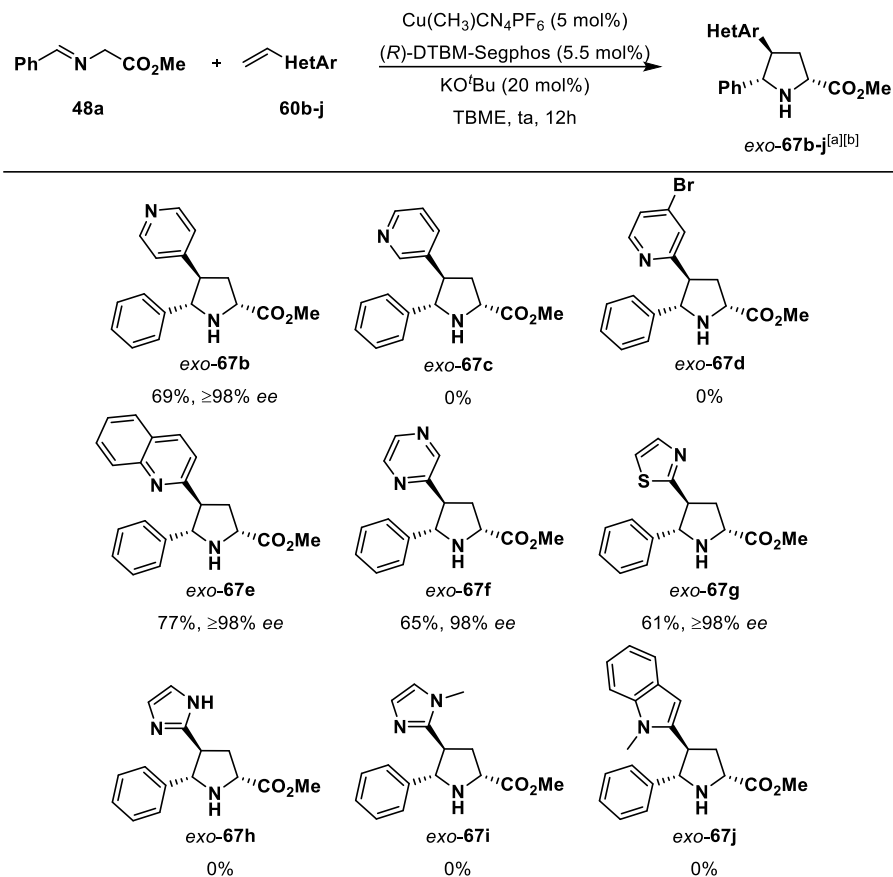
**Esquema 4.24**

#### 4.3.7. Alcance estructural de la reacción con respecto al vinilheteroareno

A continuación se llevó a cabo un estudio de la generalidad de la reacción con respecto al vinilheteroareno (Esquema 4.25). En primer lugar estudiamos el efecto en la reacción de la posición del nitrógeno piridínico. La utilización de 4-vinilpiridina condujo satisfactoriamente al aducto correspondiente (69%,  $\geq 98\%$  ee). Sin embargo, no se obtuvo producto de cicloadición a partir de las vinilpiridinas **60c** o **60d**, con el nitrógeno en posición 3 o con un átomo de bromo en posición 4.

La reacción fue compatible con el empleo de olefinas sustituidas con otros grupos heteroaromáticos. Cuando se utilizó un grupo quinolina se obtuvo el cicloaducto *exo*-**67e** con un rendimiento del 77% y completa enantioselectividad. De manera similar, la vinilpiracina **60f** y el viniltiazol **60g** proporcionaron con excelente enantioselectividad las correspondientes pirrolidinas *exo*-**67f** y *exo*-**67g** ( $\geq 98\%$  ee).

Sin embargo, el uso de otros heterociclos como imidazol, *N*-metilimidazol o *N*-metilindol no condujo a la obtención de los productos de cicloadición esperados, posiblemente debido a la falta de carácter electrón-atractor de estos anillos aromáticos.



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Excesos enantioméricos determinados por HPLC.

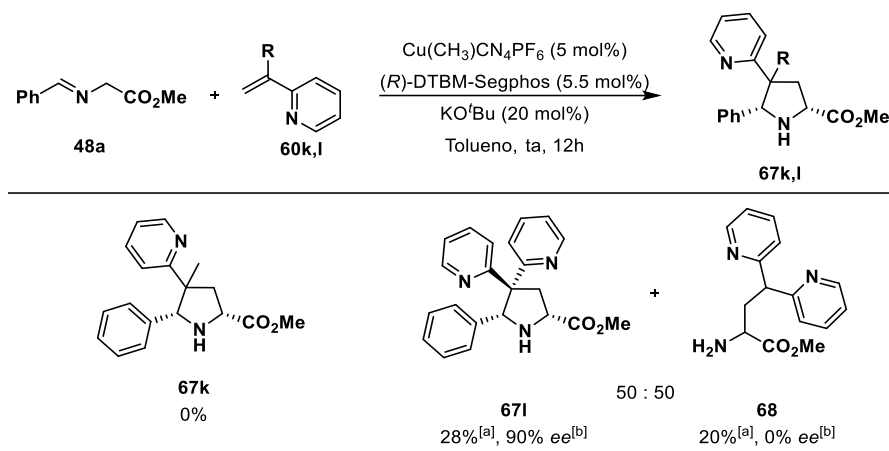
**Esquema 4.25**

### 4.3.8. Alcance estructural de la reacción. Vinilarenos disustituídos

A continuación nos propusimos aumentar la generalidad de la reacción evaluando el efecto de la introducción de un sustituyente adicional en diferentes posiciones del dipolarófilo.

Cuando se utilizó la 2-vinilpiridina sustituida en posición geminal con un grupo metilo (**60k**) no se observó cicloadición (Esquema 4.26). En cambio, el alqueno sustituido con otro grupo 2-piridina condujo a una mezcla 1:1 de los productos de cicloadición y de adición. La pirrolidina **67i** se obtuvo con un rendimiento del 28% y 90% ee, mientras que el producto de adición de Michael **68** se aisló, tras cromatografía en columna, con un 20% de rendimiento y nula enantioselectividad.

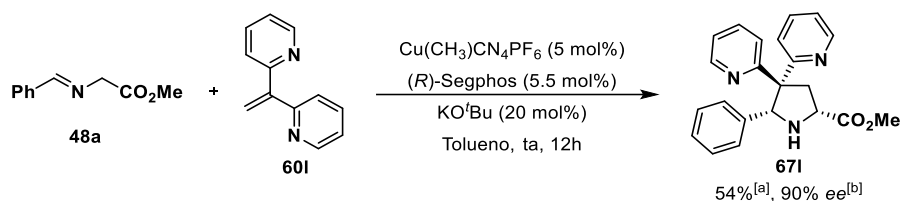




[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

#### Esquema 4.26

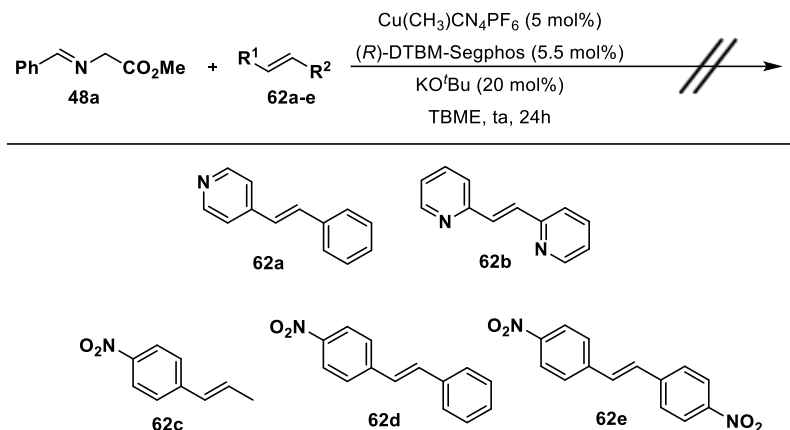
Debido a la baja conversión de la reacción hacia el producto de cicloadición **67l** nos planteamos una disminución del impedimento estérico del complejo catalítico. Efectivamente, el uso de un ligando de la misma familia que el  $(R)\text{-DTBM-Segphos}$  pero menos impedido estéricamente,  $(R)\text{-Segphos}$ , condujo al producto de cicloadición con mayor rendimiento (54%, 90% ee; Esquema 4.27).



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

#### Esquema 4.27

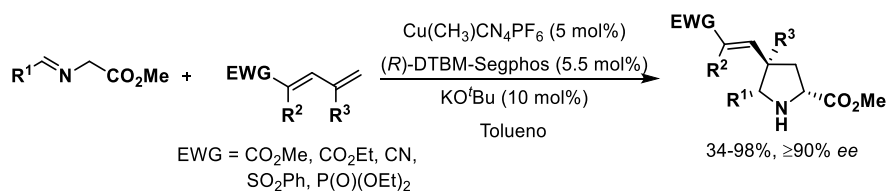
También se exploró la posibilidad de utilizar alquenos 1,2-disustituídos como dipolarófilos (Esquema 4.28). Sin embargo, ni la utilización de vinilpiridinas ni de  $p$ -nitroestirenos diferentemente sustituidos en posición  $\beta$  (**62a-e**) dio lugar a los cicloaductos deseados, recuperándose los dipolarófilos de partida inalterados.



Esquema 4.28

### 4.3.9. Alcance estructural de la reacción. Dipolarófilos conjugados

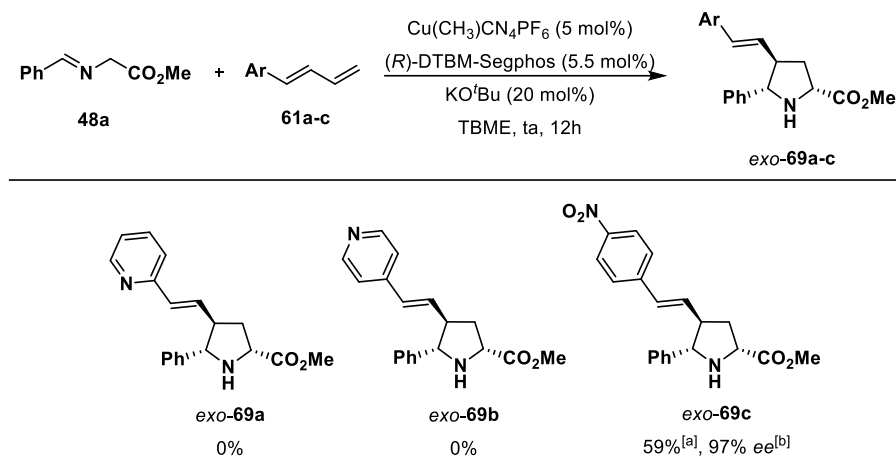
En el año 2015 nuestro grupo de investigación describió el uso de dienos activados como nuevos dipolarófilos en la cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica. La reacción transcurre selectivamente a través del doble enlace  $\gamma$ - $\delta$ , obteniéndose los aductos correspondientes con buen rendimiento y excelente diastereo y enantioselectividad (Esquema 4.29).<sup>96e</sup>



Esquema 4.29

Tomando como base este trabajo previo, estudiamos la reacción entre iluros de azometino y dienos con grupos heteroaromáticos. Así, al utilizar los dienos sustituidos con el grupo 2-piridilo o 4-piridilo no se obtuvo el producto deseado. Por el contrario, el uso del grupo fuertemente electrón-atractor *p*-nitrofenilo sí permitió obtener selectivamente la pirrolidina correspondiente a la cicloadición *exo* por el doble enlace  $\gamma$ - $\delta$  (*exo*-69c, 59%, 97% ee; Esquema 4.30).

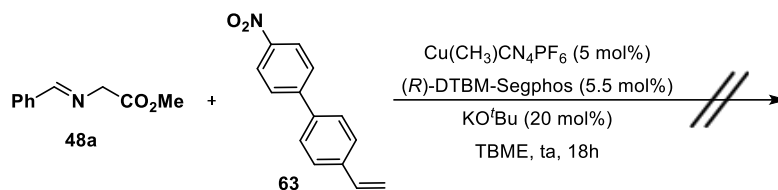
<sup>96</sup> e) M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.



[a] Rendimiento tras columna cromatográfica. [b] Exceso enantiomérico determinado por HPLC.

Esquema 4.30

Finalmente, también exploramos la reactividad de un alqueno portador de un bifenilo activado con un grupo nitro (**63**). Sin embargo, no se observó cicloadición tras 18 horas de reacción (Esquema 4.31).



Esquema 4.31

#### 4.3.10. Reacción modelo. Optimización de las condiciones de reacción para la obtención del cicloaducto *endo*

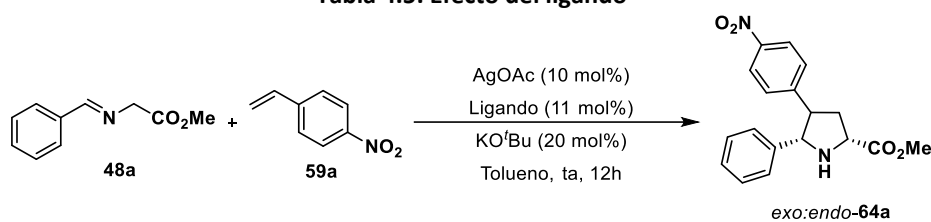
Cuando se llevó a cabo la optimización de la reacción de cicloadición con *p*-nitroestireno como dipolarófilo se observó que al utilizar acetato de plata como sal metálica se obtenía una mezcla casi equimolecular de los aductos *exo* y *endo* (Tabla 4.1, entrada 2). Este hecho nos hizo plantearnos la posibilidad de encontrar condiciones de reacción que nos permitieran obtener mayoritariamente el aducto *endo*.

Comenzamos nuestro estudio evaluando el efecto del ligando en la cicloadición catalizada por plata. En primer lugar, se sustituyó el ligando  $(R)$ -DTBM-Segphos por un ligando de menor tamaño,  $(R)$ -Segphos, observándose un aumento en la proporción de aducto *endo* (*exo:endo* 36:64) (Tabla 4.5, entrada 2). La utilización de otras fosfinas con quiralidad axial (entradas 3-5) permitió aumentar

la proporción del aducto *endo*. Se obtuvieron resultados especialmente buenos al emplear el ligando (*R*)-BTFM-Garphos, que proporcionó mayoritariamente el aducto *endo* (*exo:endo* 89:11) con buen rendimiento (98%) y enantioselectividad (93% *ee*) (entrada 5).

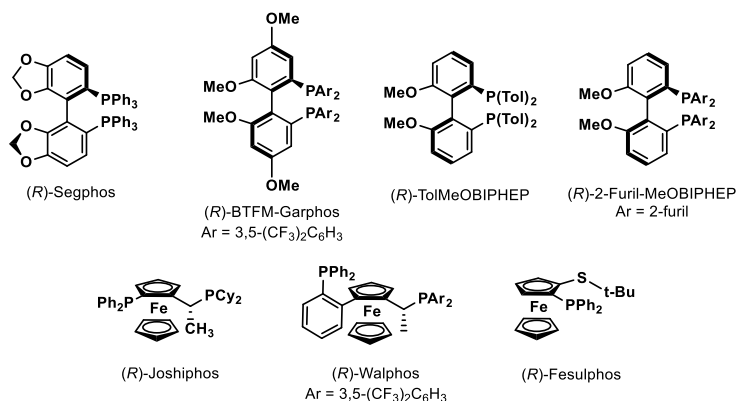
A continuación se evaluó el efecto del empleo de ligandos ferrocénicos. En primer lugar se llevó a cabo la reacción en presencia de (*R*)-Josiphos, obteniéndose el aducto *exo*-**64a** con una diastereoselectividad moderada (*exo:endo* 22:78) y 85% *ee* (entrada 6). Cuando se utilizó el ligando (*R*)-Walphos los resultados fueron similares, aunque se produjo una disminución de la enantioselectividad (74% *ee*, entrada 7). Muy satisfactoriamente, al emplear el ligando (*R*)-Fesulphos se observó una mejora de la diastereoselectividad (*exo:endo* 13:87) así como de la enantioselectividad (95% *ee*), manteniéndose el buen rendimiento de la reacción (79%, entrada 8).

Tabla 4.5. Efecto del ligando



Entrada	Ligando	<i>exo:endo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	( <i>R</i> )-DTBM-Segphos	51:49	97	90/92
2	( <i>R</i> )-Segphos	36:64	84	0/85
3	( <i>R</i> )-ToImeOBIPHEP	27:73	95	0/79
4	( <i>R</i> )-2-Furil-MeOBIPHEP	23:77	95	13/69
5	( <i>R</i> )-BTFM-Garphos	11:89	98	14/93
6	( <i>R</i> )-Josiphos	22:78	93	18/85
7	( <i>R</i> )-Walphos	21:79	96	14/74
8	( <i>R</i> )-Fesulphos	13:87	79	40/95

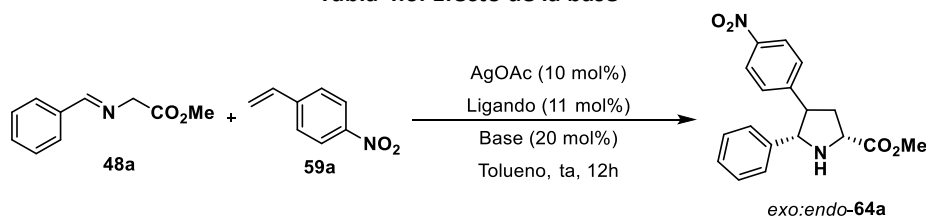
[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC para los aductos *exo/endo*.



A raíz de estos resultados elegimos los ligandos (*R*)-BTfM-Garphos y (*R*)-Fesulphos para continuar con la optimización del resto de parámetros de la reacción. Comenzamos estudiando el efecto de la base (Tabla 4.6).

El empleo de trietilamina no condujo a la formación del cicloadducto en presencia del sistema catalítico AgOAc/(*R*)-BTfM-Garphos (entrada 1). En cambio, cuando se empleó el ligando (*R*)-Fesulphos se obtuvo una excelente selectividad, mejorando significativamente los resultados obtenidos anteriormente al utilizar KO<sup>t</sup>Bu como base (*exo:endo* 8:92, ≥98% *ee*, entrada 2). La reacción también tuvo lugar en ausencia de base, aunque la diastereoselectividad y enantioselectividad fueron ligeramente inferiores (entrada 3). La utilización de otros disolventes (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, THF y TBME) no condujo a una mejora de los resultados obtenidos.

Tabla 4.6. Efecto de la base

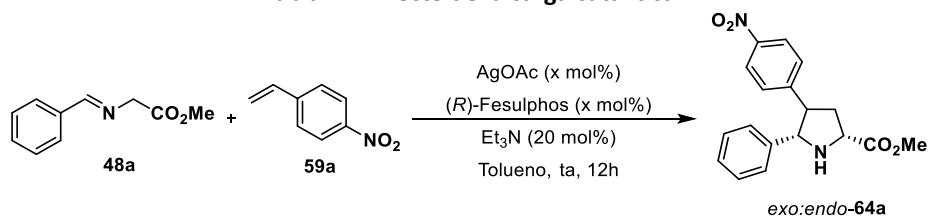


Entrada	Ligando	Base	<i>exo:endo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	( <i>R</i> )-BTfM-Garphos	Et <sub>3</sub> N	--	trazas	--
2	( <i>R</i> )-Fesulphos	Et <sub>3</sub> N	8:92	98	30/≥98
3	( <i>R</i> )-Fesulphos	sin base	10:90	98	30/95

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC para los aductos *exo/endo*.

Finalmente, la carga catalítica de la reacción se pudo reducir hasta un 5 mol% sin observar disminución ni en la reactividad ni en la selectividad del proceso (Tabla 4.7, entrada 1). Al ir disminuyendo la carga catalítica al 3 mol% y al 1% se observó una ligera y progresiva disminución de la reactividad y diastereoselectividad (entradas 2 y 3). Por tanto, elegimos como condiciones óptimas de reacción el uso de 5 mol% de AgOAc/(*R*)-Fesulphos y 20 mol% de trietilamina en tolueno a temperatura ambiente.

**Tabla 4.7. Efecto de la carga catalítica**



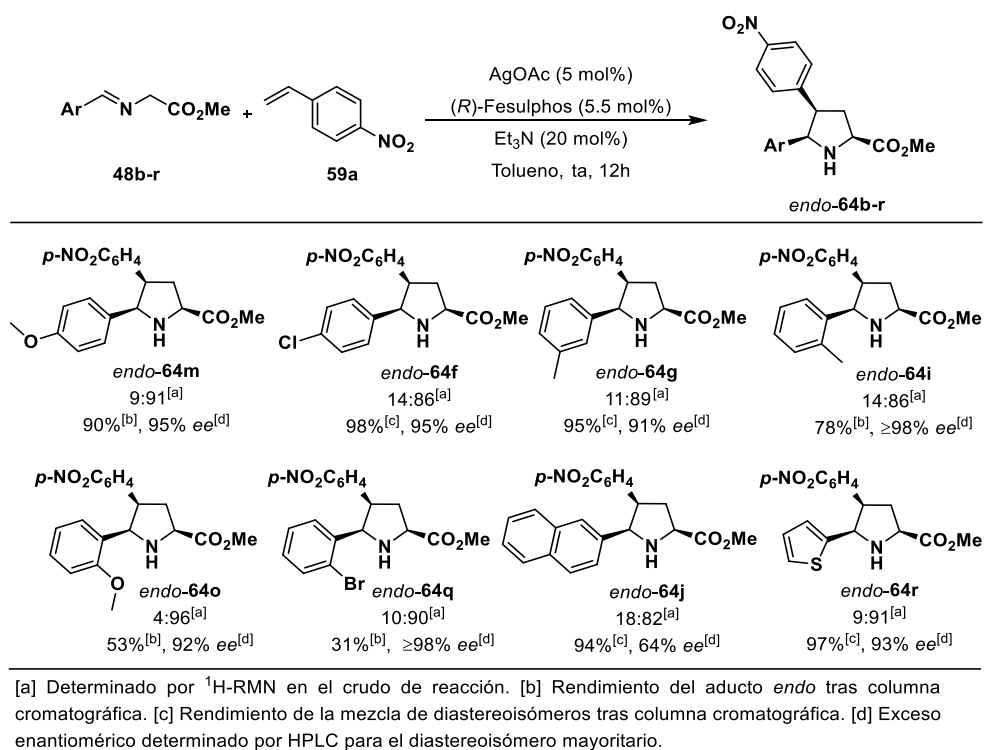
Entrada	Carga catalítica (mol %)	<i>exo:endo</i> <sup>[a]</sup>	Rdto(%) <sup>[b]</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>[c]</sup>
1	5	8:92	99	--/≥98
2	3	11:89	96	--/≥98
3	1	14:86	93	--/≥98

[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento global de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Determinado por HPLC.

#### 4.3.11. Alcance estructural de la reacción entre iminoésteres y *p*-nitroestireno. Serie *endo*

Una vez optimizadas las condiciones de reacción para la obtención del cicloadducto *endo*, se procedió a estudiar el alcance estructural de la misma empleando iminoésteres de diferente naturaleza electrónica y estérica (Esquema 4.32). A partir de los iminoésteres **48m** y **48f**, con un grupo metoxilo o cloruro en posición *para* se obtuvieron mayoritariamente los cicloadductos *endo* con excelente rendimiento (90% y 98% respectivamente) y enantioselectividad (95% *ee*). Un resultado similar se obtuvo al emplear el iminoéster **48g** con un grupo metilo en posición *meta* (aducto *endo-64g*, 95%, 91% *ee*). Sin embargo, se observó una disminución del rendimiento con iminoésteres sustituidos en posición *orto* (**48i,o,q**), aunque se mantuvieron similares niveles de diastereo y enantioselectividad. Así, la piperidina *endo-64i* se obtuvo con un 78% de rendimiento y 98% *ee*. El rendimiento disminuyó a partir de iminoésteres sustituidos con un grupo metoxilo (*endo-64o*, 53%, 92% *ee*) o un átomo de bromo (*endo-64q*, 31%, ≥98% *ee*).

Por último, se observó una excelente *endo*-selectividad en la reacción con los iminoésteres portadores de los sustituyentes 2-naftilo (*endo*-**64j**, 94%, 64% *ee*) y 2-tiofenilo (*endo*-**64r**, 97%, 93% *ee*).



Esquema 4.32

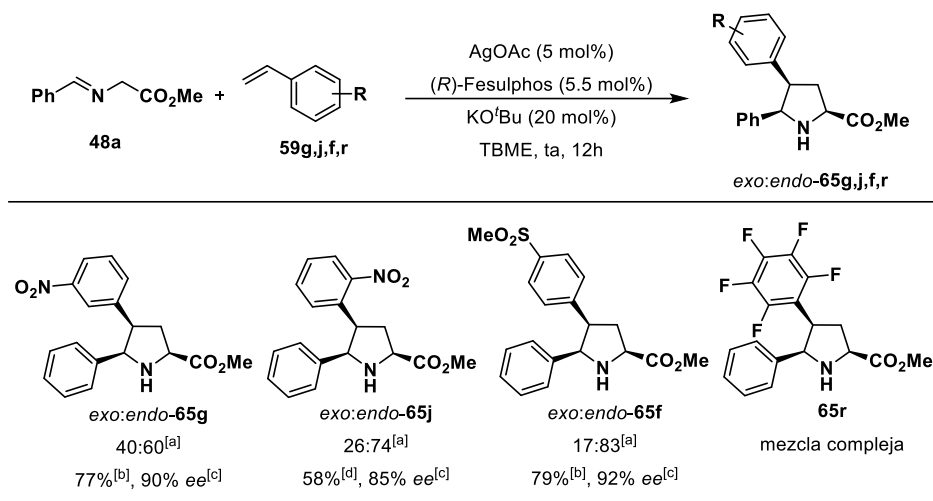
#### 4.3.12. Alcance estructural de la reacción con respecto al alquenilareno.

##### Serie *endo*

De forma complementaria también se evaluó la generalidad estructural de esta versión *endo*-selectiva con respecto a la sustitución en el dipolarófilo. En la cicloaddición con *m*-nitroestireno se observó que, al igual que ocurría en la síntesis de los cicloaductos *exo*, era necesario utilizar KO<sup>t</sup>Bu para que la reacción transcurriera satisfactoriamente. El cicloaducto *endo* se obtuvo con muy modesta diastereoselectividad (*exo:endo* = 40:60) y buena enantioselectividad (90% *ee*) (Esquema 4.33).

Mejores niveles de *endo*-selectividad se obtuvieron con los estirenos sustituidos con un grupo nitro en posición *orto* (**65j**, *exo:endo* = 26:74, 85% *ee*) o un grupo metilsulfonilo en posición *para* (**65f**, *exo:endo* = 17:83, 92% *ee*). En cambio, el

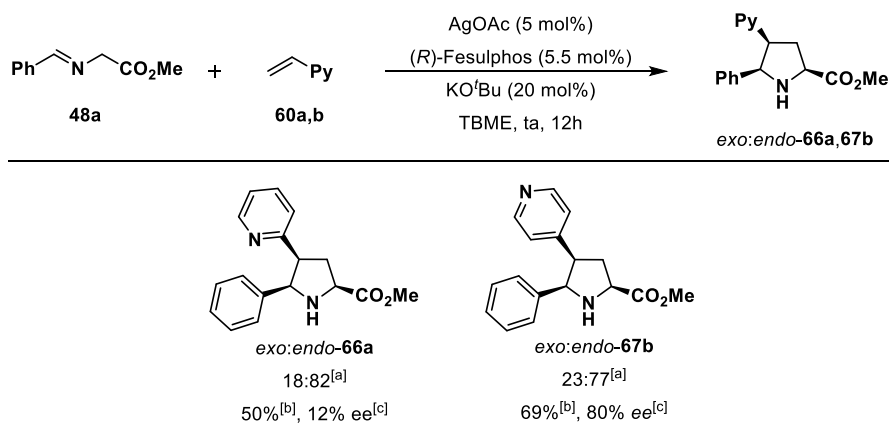
empleo de pentafluoroestireno dio lugar a una mezcla compleja de productos de reacción.



[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros tras columna cromatográfica. [c] Exceso enantiomérico determinado por HPLC para el diastereoisómero *endo*. [d] Rendimiento del aducto *endo* tras columna cromatográfica.

### Esquema 4.33

Por otro lado, también se comprobó la compatibilidad del método con la utilización de vinilpiridinas (Esquema 4.34). En la cicloadición con 2-vinilpiridina se obtuvo mayoritariamente el aducto *endo-66a* (*exo:endo* = 18:82) con bajo exceso enantiomérico (20% *ee*). La 4-vinilpiridina proporcionó mejores resultados, obteniéndose el cicloaducto *endo-67b* con un 80% *ee*.



[a] Determinado por <sup>1</sup>H-RMN en el crudo de reacción. [b] Rendimiento del diastereoisómero *endo* tras columna cromatográfica. [c] Exceso enantiomérico determinado por HPLC para el diastereoisómero *endo*.

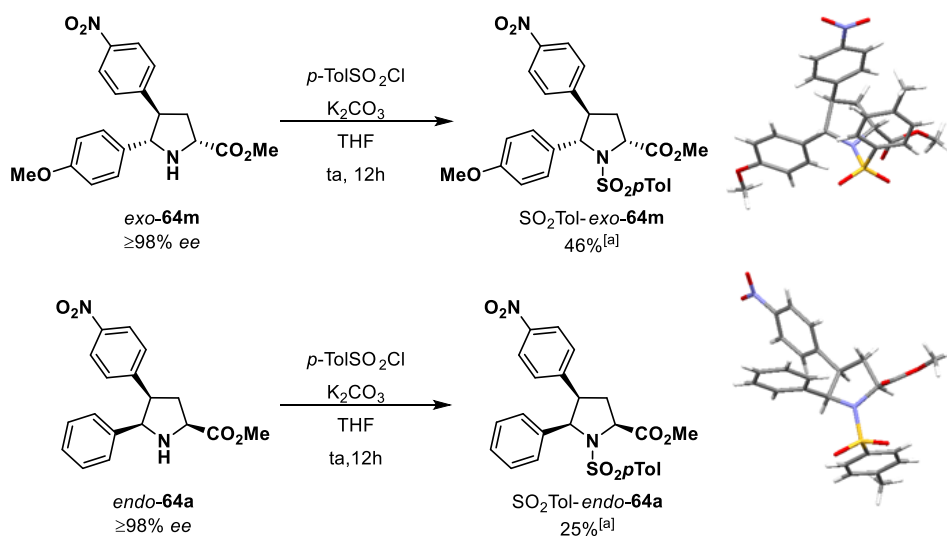
### Esquema 4.34



#### 4.4. Análisis configuracional

Aunque se intentó de forma reiterada, no se pudieron obtener cristales de calidad suficiente de las pirrolidinas **64** para resolver su estructura mediante difracción rayos X. Por ello, se llevó a cabo la tosilación del nitrógeno pirrolidínico de los compuestos *exo*-**64m** y *endo*-**64a**. Estas tosilamidas proporcionaron cristales de mayor tamaño y calidad.

Por tanto, la determinación de la configuración absoluta de los cicloaductos *exo*-**64m** y *endo*-**64a** se realizó mediante la resolución de la estructura por difracción de rayos X de los compuestos SO<sub>2</sub>Tol-*exo*-**64m** y SO<sub>2</sub>Tol-*endo*-**64a**.



[a] Rendimiento tras cromatografía en columna.

Esquema 4.35

Dado que todas las cicloadiciones dan lugar a un aducto de manera muy mayoritaria o exclusiva, se ha extrapolado que todas las cicloadiciones catalizadas por  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\text{R})\text{-DTBM-Segphos}$  dan lugar al aducto *exo* y todas las cicloadiciones empleando  $\text{AgOAc}/(\text{R})\text{-Fesulphos}$  dan lugar mayoritariamente al aducto *endo*.

En concordancia con lo anterior, en los espectros de <sup>1</sup>H-RMN se observa un patrón homogéneo en el valor relativo de los desplazamientos químicos de los

protones H<sup>4</sup> y H<sup>5</sup>, apareciendo siempre significativamente más desapantallados en los aductos *endo* que en los *exo* (Figura 4.1).<sup>116</sup>

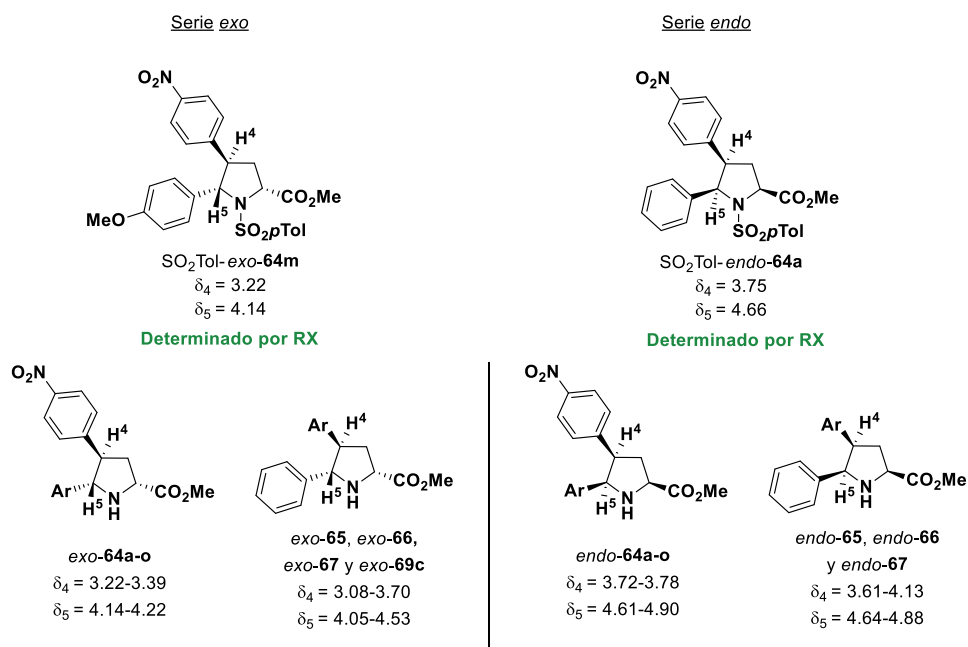


Figura 4.1

## 4.5. Interpretación mecanística: cálculos computacionales

### 4.5.1. Reacción de cicloadición *exo*-selectiva

Para profundizar en el conocimiento del mecanismo de esta reacción se han llevado a cabo cálculos computacionales DFT, realizados por el Dr. Abel de Cózar y el Prof. Dr. Fernando P. Cossío, del departamento de Química Orgánica de la Universidad de País Vasco (UPV/EHU).

En primer lugar se calculó la estructura del complejo formado por la imina **48a**, cobre (I) y el ligando (*R*)-DTBM-Segphos. Dicho complejo presenta una disposición tetraédrica en la que la esfera de coordinación del cobre está saturada con el nitrógeno imínico, el oxígeno carbonílico de la imina y los dos átomos de fósforo del ligando (Figura 4.2). Esta estructura proporciona un importante bloqueo de la cara

<sup>116</sup> Las constantes de acoplamiento entre los protones H<sup>4</sup> y H<sup>5</sup> no pudieron determinarse debido al solapamiento de señales.

proquiral ( $2Si,5Re$ ), lo que justifica la alta enantioselectividad obtenida al usar este sistema catalítico.

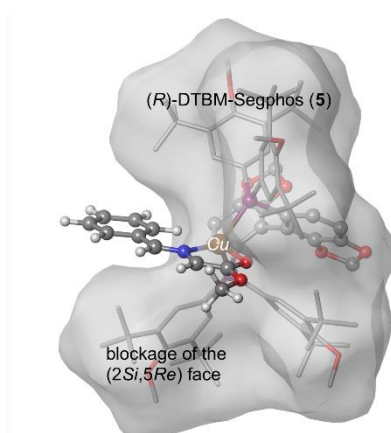


Figura 4.2

Por otro lado, también se ha estudiado la electrofilia  $\omega^+$  de los dipolarófilos<sup>117</sup> **59a** y **59m**, comprobándose un aumento de ésta al pasar del estireno sin sustitución al *p*-nitroestireno (**59a**). Esto concuerda con la completa falta de reactividad encontrada al utilizar estireno (**59m**) como dipolarófilo.

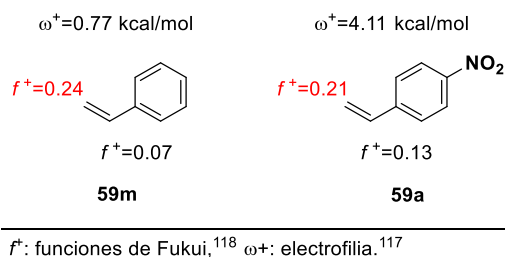


Figura 4.3

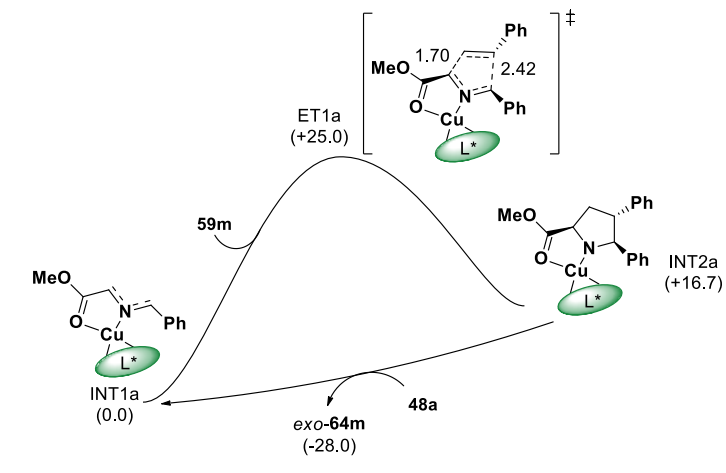
En el Figura 4.4a se muestra el perfil de reacción con estireno. Este cálculo computacional indica un mecanismo concertado, pasando por un estado de transición alto en energía (25.0 kcal/mol). En cambio, al realizar los cálculos computacionales con *p*-nitroestireno se observa que la reacción es más favorable mediante un mecanismo por pasos, siendo el primer estado de transición menor en energía que en el caso anterior (13.6 kcal/mol) (Figura 4.4b). El intermedio zwitteriónico formado (INT2b) evoluciona al intermedio INT3b superando la energía

<sup>117</sup> P. Jaramillo, P. Pérez, R. Contreras, W. Tiznado, P. Fuentealba, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 8181.

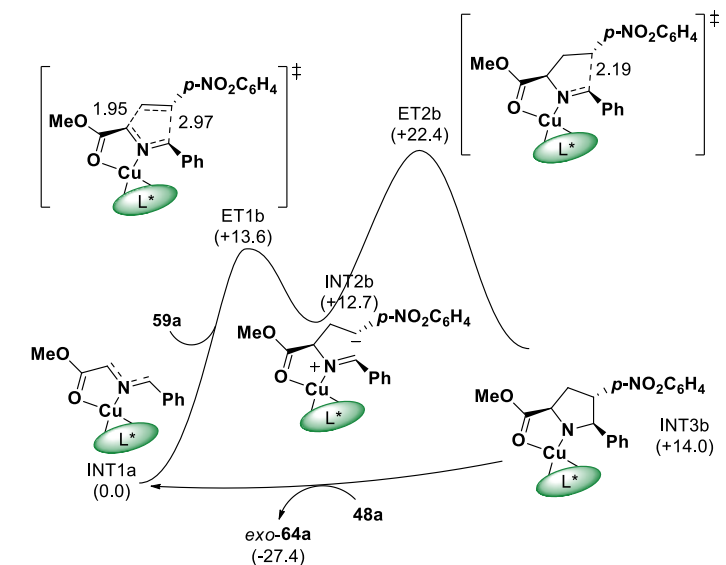
<sup>118</sup> "The Fukui Function": P. W. Ayers, W. Yang, L. J. Bartolotti, *Chemical Reactivity Theory: A Density Functional View* (Ed.: P. Chattaraj), Taylor & Francis, Boca Raton, **2009**, 255.

de activación para este segundo paso (9.7 kcal/mol). Finalmente, la regeneración del catalizador tiene lugar por protonación del cicloducto con la imina de partida (**48a**).

a) Mecanismo cicloadición entre iluro de azometino y estireno



b) Mecanismo de cicloadición entre iluro de azometino y *p*-nitroestireno



Energías mostradas en kcal/mol. Distancias mostradas en Å.

**Figura 4.4**

El perfil cinético computacional de la reacción con estireno (**59m**) y *p*-nitroestireno (**59a**) se muestra en el Figura 4.5. La reacción con **59a** progresa rápidamente en las primeras 12 horas, mientras que la reacción con estireno (**59m**) sería extraordinariamente lenta, lo que corrobora los resultados experimentales.

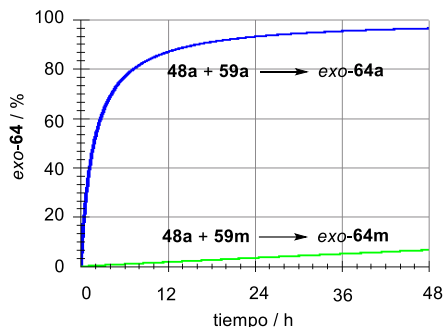


Figura 4.5

También se ha estudiado computacionalmente la reacción con el dieno **61c**, que presenta unos valores de electrofilia que concuerdan con la reactividad observada (Figura 4.6a). El efecto electrón-atractor del grupo nitro se propaga a través del sistema conjugado hasta la posición terminal, convirtiéndola en la posición con mayor carácter electrófilo y favoreciendo el estado de transición ET1c frente a ET1c', lo que explicaría la formación exclusiva de los aductos por el doble enlace terminal (Figura 4.6b).

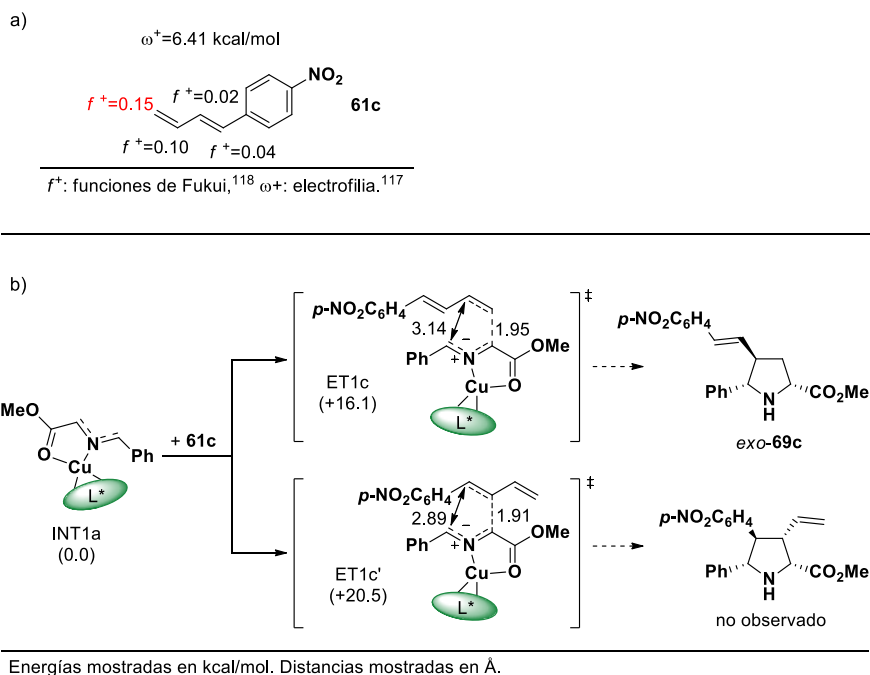


Figura 4.6

El ciclo catalítico completo para esta cicloadición se muestra en la Figura 4.7, dónde se pueden observar las energías de activación para alcanzar los estados de transición TS1c y TS2c (16.1 y 12.5 kcal/mol respectivamente).

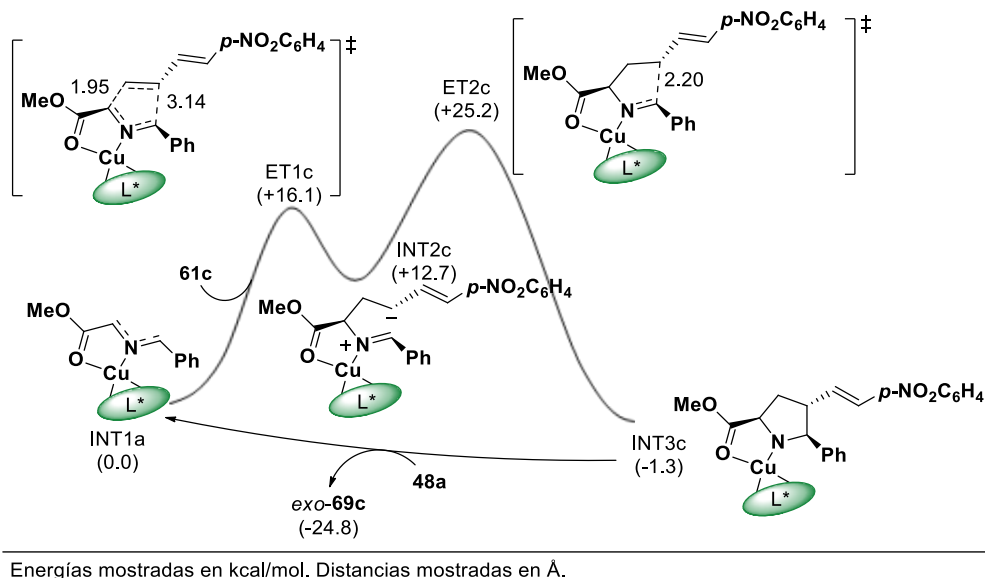
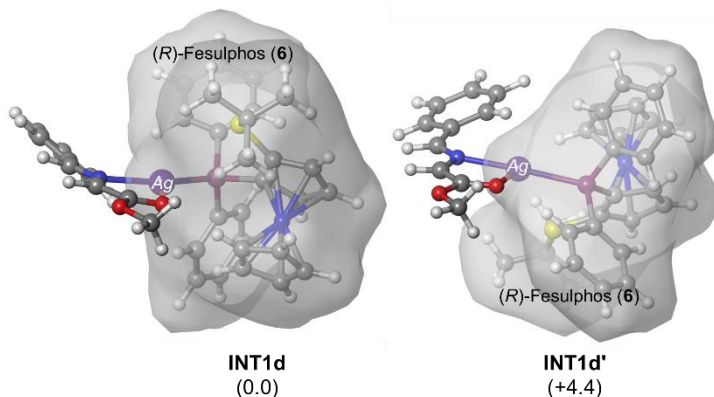


Figura 4.7

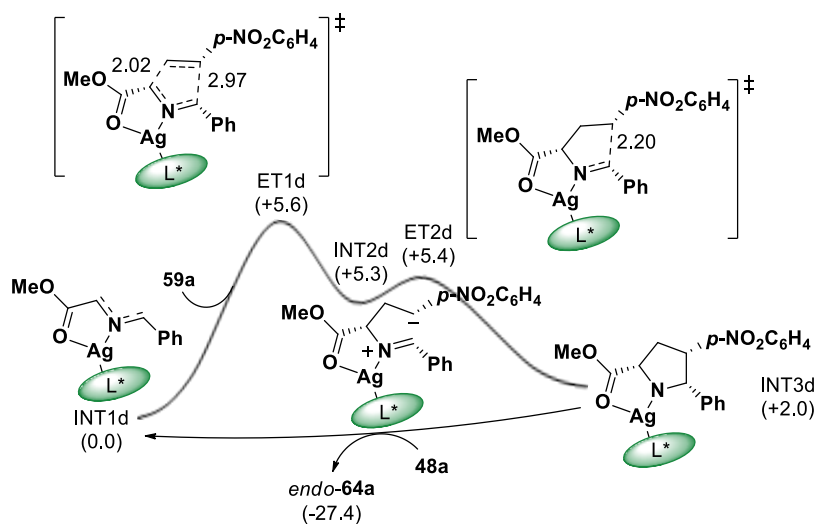
#### 4.5.2. Reacción de cicloadición *endo*-selectiva

También se ha estudiado mediante cálculos computacionales DFT la reacción *endo*-selectiva catalizada por el sistema catalítico Ag(I)/(*R*)-Fesulphos. La reacción de este sistema catalítico con la imina **48a** llevaría a la formación de un complejo trigonal plano en el que el átomo de plata presenta en su esfera de coordinación el nitrógeno imínico, el oxígeno carbonílico de la imina y el fósforo del ligando, manteniendo una vacante de coordinación. Esta vacante permite que se produzca una interacción con el dipolarófilo, favoreciendo en este caso la formación del cicloaducto *endo*. En el Esquema 4.36 se muestran los posibles metalodipolos con estructura trigonal plana, siendo considerablemente más estable INT1d.



Esquema 4.36

Al igual que para la reacción *exo*-selectiva, el cálculo computacional sugiere un mecanismo por pasos tipo adición conjugada/ciclación para el proceso de cicloaddición. De esta manera, la primera etapa sería la limitante, conduciendo al intermedio zwitteriónico INT2d, cuya ciclación conduciría a la pirrolidina INT3d (Figura 4.8).



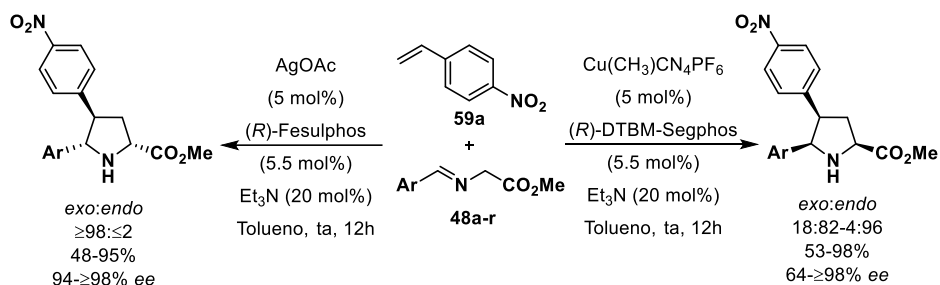
Energías mostradas en kcal/mol. Distancias mostradas en Å.

Figura 4.8

## 4.6. Conclusiones

1. Se ha desarrollado un método catalítico asimétrico para la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre  $\alpha$ -sililiminoésteres y alquenilarenos activados. En la reacción entre el *p*-nitroestireno y diferentes iminoésteres, el uso de  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ /*(R)*-DTBM-Segphos como sistema catalítico ha permitido la síntesis de las correspondientes pirrolidinas con buenos rendimientos y excelente diastereo y enantioselectividad.

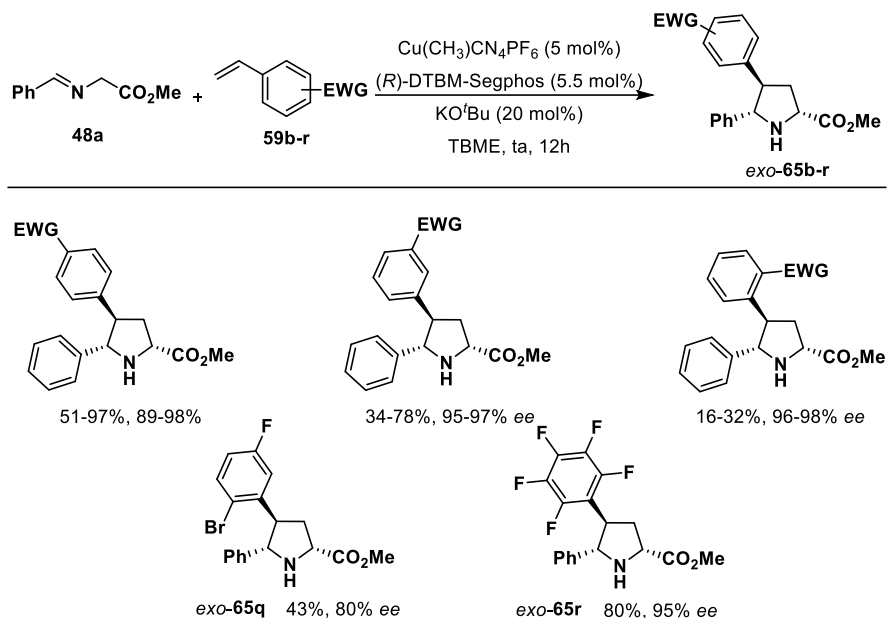
De forma complementaria, el empleo del sistema catalítico  $\text{AgOAc}$ /*(R)*-Fesulphos conduce a las pirrolidinas *endo* también con buena diastereo y enantioselectividad.



Esquema 4.37

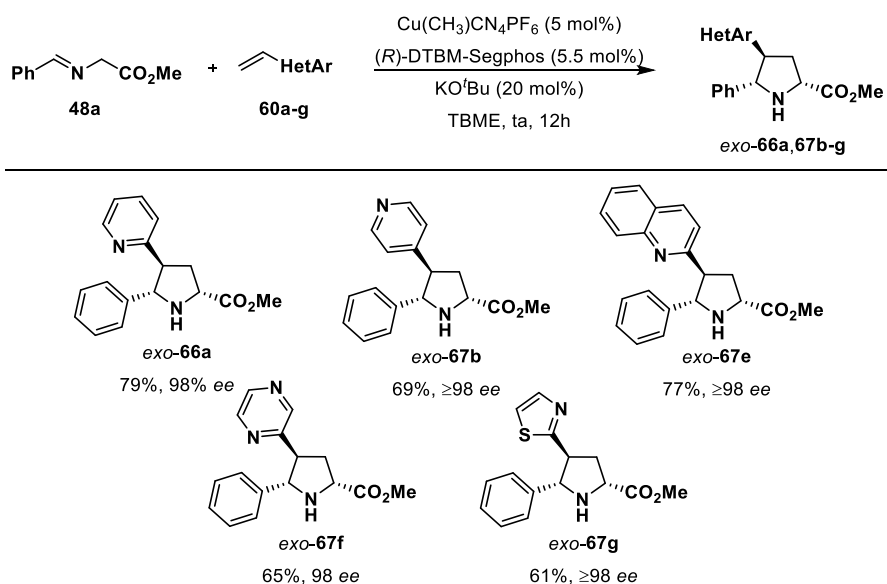
2. El uso de estirenos activados en posición *para* con grupos electrón-atractores como  $\text{NO}_2$ ,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{CN}$ ,  $\text{CO}_2\text{Me}$ ,  $\text{COMe}$  o  $\text{SO}_2\text{Me}$  da lugar a las pirrolidinas correspondientes con excelentes rendimientos y selectividades. El uso de estirenos *meta* y *orto* sustituidos provoca una disminución de la reactividad, manteniéndose elevados valores de diastereo y enantioselectividad. En general, se ha encontrado una buena correlación entre la capacidad electrón-atractora del sustituyente y la reactividad observada.





Esquema 4.38

3. Los alquencilheteroarenos  $\pi$ -deficientes son igualmente buenos dipolarófilos en esta cicloaddición 1,3-dipolar catalítica asimétrica, pudiéndose emplear grupos heteroaromáticos como piridina, quinolina, piridacina y tiazol.



Esquema 4.39

4. El grupo del Prof. Cossío (Universidad de País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea) ha estudiado mediante cálculos computacionales la estructura de los metalodipolos implicados y el proceso de cicloadición, lo que ha proporcionado una explicación coherente sobre el origen de la reactividad, diastereo y enantioselectividad del proceso. Este estudio mediante cálculos DFT sugiere que la reacción de cicloadición transcurre a través de un mecanismo por pasos tanto en las condiciones *exo* como *endo* selectivas.

# **Capítulo 5:** Experimental section

## 5.1. Methods and materials

### 5.1.1. General methods

#### Chromatography

##### Thin-layer chromatography

Reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.2 mm silica-gel aluminium plates (Merck-60 230-400 mesh).

##### Flash column chromatography

Flash column chromatography were performed using silica-gel (Merck, 230-400 mesh ASTM). When required, silica-gel was deactivated with a stirred solution of triethylamine in cyclohexane (10% v/v) overnight, then filtered, washed with cyclohexane and evaporated under reduced pressure. The eluent with relative proportion of solvents is indicated in each case (volume:volume).

##### High performance liquid chromatography (HPLC)

Enantiomeric excesses (*ee*) were determined using Daicel Chiralpak AD, AS-H, OJ-H, IA, IB and IC chiral columns on an Agilent 1100 system. The flow rate (mL/min) and the eluent is indicated in each case.

The samples for HPLC analysis were dissolved in isopropanol and used as quickly as possible to minimize the formation of decomposition products.

##### Nuclear magnetic resonance spectroscopy (RMN)

<sup>1</sup>H-NMR and <sup>13</sup>C-NMR spectra were recorded at room temperature using Bruker AV-300, AVII-300 y AVIII-HD-300 (300 and 75 MHz respectively) or Bruker DRX-500 (500 and 125 MHz respectively) indicated in each case. Chemical shifts ( $\delta$ , ppm) were calibrated with respect to the solvent peak (Chloroform-*d*, 7.26 and 77.0 ppm or C<sub>6</sub>D<sub>6</sub>, 7.27 and 128.0 ppm), which is indicated in each case.

Abbreviations has been used for spectra description: m (multiplet), s (singlet), bs (broad signal), d (doublet), t (triplet) and q (quartet).

##### Mass spectrometry

Mass spectrometry (MS) and high resolution mass spectrometry (HRMS) spectra were recorded in a Waters GC-TOF spectrometer using electron ionization technique (EI+), in a Waters VG Autospect spectrometer using fast atom bombardment technique (FAB+) or in a ABSciex QSTAR pulsar spectrometer using electrospray technique (ESI+). The results show the relation mass/charge and the value in brackets is the relative intensity to the base peak (100%).

### **Melting points**

Melting points (**M.p.**) were taken in open-end capillary tubes in a Büchi Melting point B-540 apparatus.

### **Optical rotations**

Optical rotations ( $[\alpha]_D$ ) were measured at room temperature on a Perkin Elmer 241C polarimeter using a 10 cm cell. Solvent and concentration (g/100mL) are indicated in each case.

## **5.1.2. Solvents, reagents and reaction conditions**

### **Solvents**

Dichloromethane, toluene, acetonitrile and tetrahydrofurane were dried over the PureSolv MD purification system. Other anhydride solvents were dried and kept over molecular sieves (3 o 4 Å), previously activated with a domestic microwave (500 W, 2 min) and dried under reduced pressure, repeating this process twice. This solvents were kept over activated molecular sieves for a week before using.

### **Reagents**

All general reagents were obtained from commercial sources and were used, except when noted, without further purification.

### **Reaction conditions**

In general, the reactions were carried out under anhydride conditions and under argon or nitrogen atmosphere.

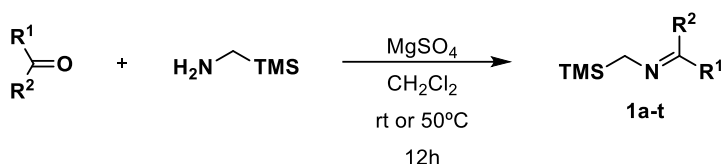
### **Preparation of racemic products for HPLC analysis**

The racemic compounds were prepared according to the general procedures, but using (±)-DTBM-Segphos, (±)-Segphos, (±)-BINAP, PPh<sub>3</sub> or dppf as ligand.

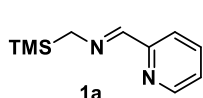
## 5.2. Catalytic asymmetric 1,3 dipolar cycloaddition of $\alpha$ -heteroarylsilylimines and activated olefins

### 5.2.1. Synthesis of $\alpha$ -silylimines

General procedure:



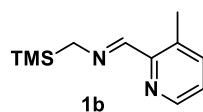
#### (*E*)-*N*-(2-Pyridinylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (**1a**)



To a suspension of (trimethylsilyl)methylamine (482 mg, 625  $\mu\text{L}$ , 4.67 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (731 mg, 6.07 mmol) in dry dichloromethane (6 mL) 2-pyridinecarboxaldehyde (500 mg, 444  $\mu\text{L}$ , 4.67 mmol) was added. After 12h at room temperature the mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> and concentrated under reduced pressure to afford **1a** (880 mg, 98%, yellow oil), which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

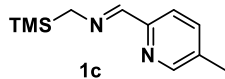
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.50 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 8.19 (s, 1H, CH=N), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sup>3</sup> pyridine), 7.55 (td,  $J = 7.5, 1.8$  Hz, 1H, pyridine), 7.11 (ddd,  $J = 7.2, 4.4, 1.5$  Hz, 1H, pyridine), 3.40 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, TMS).

#### (*E*)-*N*-((3-Methyl-2-pyridinyl)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (**1b**)



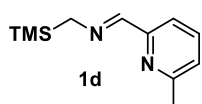
Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (85.2 mg, 110.0  $\mu\text{L}$ , 0.83 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (124 mg, 1.03 mmol) and 3-methyl-2-pyridine carboxaldehyde (100 mg, 92.6  $\mu\text{L}$ , 0.83 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1b** (168 mg, 98%, brown oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.41 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 8.35 (s, 1H, CH=N), 7.41 (d,  $J = 6.4$  Hz, 1H, H<sup>4</sup> pyridine), 7.04 (dd,  $J = 7.7, 4.7$  Hz, 1H, H<sup>5</sup> pyridine), 3.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.50 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.02 (s, 9H, TMS).

**(E)-N-((5-Methyl-2-pyridinyl)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1c)**

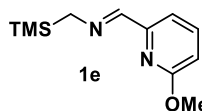
Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (85.2 mg, 110  $\mu$ L, 0.83 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (124 mg, 1.03 mmol) and 5-methyl-2-pyridine carboxaldehyde (100 mg, 0.83 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1c** (161 mg, 94%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.34 (d,  $J$  = 0.7 Hz, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 8.14 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.77 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H,  $\text{H}^3$  pyridine), 7.41 (dt,  $J$  = 10.5, 5.2 Hz, 1H,  $\text{H}^4$  pyridine), 3.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), -0.01 (s, 9H, TMS).

**(E)-N-((6-Methyl-2-pyridinyl)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1d)**

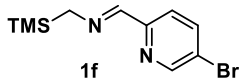
Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (85.2 mg, 110  $\mu$ L, 0.83 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (124 mg, 1.03 mmol) and 6-methyl-2-pyridine carboxaldehyde (100 mg, 0.83 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1d** (167 mg, 97%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.09 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.63 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, pyridine), 7.41 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, pyridine), 6.94 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, pyridine), 3.33 (d,  $J$  = 1.3 Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), -0.06 (s, 9H, TMS).

**(E)-N-((6-Methoxy-2-pyridinyl)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1e)**

Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (7.3 mg, 98  $\mu$ L, 0.73 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (110 mg, 0.91 mmol) and 6-methoxy-2-pyridine carboxaldehyde (100 mg, 88  $\mu$ L, 0.73 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1e** (colorless oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.11 (s, 1H,  $\text{CH}=\text{N}$ ), 7.60–7.47 (m, 2H, pyridine), 6.68 (dd,  $J$  = 7.4, 1.6 Hz, 1H, pyridine), 3.93 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.06 (s, 9H, TMS).

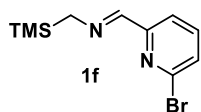
**(E)-N-((5-Bromo-2-pyridinyl)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1f)**

Following the general procedure the reaction of (trimethylsilyl)methyl amine (83.2 mg, 108  $\mu$ L, 0.81 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (121 mg, 1.01 mmol) and 5-bromo-2-pyridine

carboxaldehyde (150 mg, 0.81 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1f** (205 mg, 93%, brown solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.63 (s, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 8.15 (s, 1H, CH=N), 7.86 – 7.75 (m, 2H, pyridine), 3.45 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.05 (s, 9H, TMS).

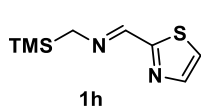
**(*E*)-*N*-((6-Bromo-2-pyridinyl)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (**1g**)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (55.5 mg, 72  $\mu\text{L}$ , 0.54 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (81.0 mg, 0.67 mmol) and 6-bromo-2-pyridine carboxaldehyde (100 mg, 0.54 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1g** (143 mg, 92%, white solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.13 (s, 1H, CH=N), 7.88 – 7.85 (m, 1H, pyridine), 7.51 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, pyridine), 7.43 – 7.38 (m, 1H, pyridine), 3.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.03 (s, 9H, TMS).

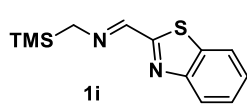
**(*E*)-*N*-(2-Thiazolylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (**1h**)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (91.3 mg, 118  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (133 mg, 1.11 mmol) and 2-thiazolcarboxaldehyde (100 mg, 78  $\mu\text{L}$ , 0.88 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1h** (173 mg, 99%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.23 (s, 1H, CH=N), 7.77 (dd,  $J = 3.2, 0.9$  Hz, 1H, thiazol), 7.23 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, thiazol), 3.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), -0.01 (s, 9H, TMS).

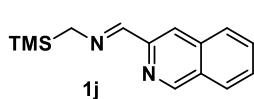
**(*E*)-*N*-(2-Benzo[*d*]thiazolylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (**1i**)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (63.3 mg, 82  $\mu\text{L}$ , 0.61 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (92.2 mg, 0.77 mmol) and 2-benzothiazolcarboxaldehyde (100 mg, 0.61 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1i** (149 mg, 99%, brown solid).

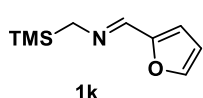
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.38 (s, 1H, CH=N), 8.03 (dd,  $J = 8.1, 0.7$  Hz, 1H, Ar), 7.84 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar), 7.48 – 7.34 (m, 2H, Ar), 3.56 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.09 (s, 9H, TMS).



**(E)-N-((3-Isoquinoliny)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1j)**

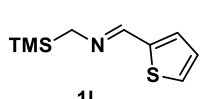
Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (65.8 mg, 85  $\mu$ L, 0.64 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (95.8 mg, 0.80 mmol) and 2-quinoline carboxaldehyde (100 mg, 0.64 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1j** (154 mg, 99%, yellow solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.42 (s, 1H, CH=N), 8.10 (m, 3H, Ar), 7.82 – 7.76 (m, 1H, Ar), 7.73 – 7.68 (m, 1H, Ar), 7.55 – 7.49 (m, 1H, Ar), 3.56 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.10 (s, 9H, TMS).

**(E)-N-(2-Furanylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1k)**

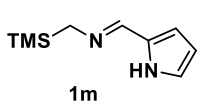
Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (107 mg, 139  $\mu$ L, 1.04 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (157 mg, 1.30 mmol) and 2-furancarboxaldehyde (100 mg, 86  $\mu$ L, 1.04 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1k** (155 mg, 82%, brown oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.90 (s, 1H, CH=N), 7.43 – 7.40 (m, 1H, Ar), 6.58 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, Ar), 6.46 – 6.34 (m, 1H, Ar), 3.33 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.03 (s, 9H, TMS).

**(E)-N-(2-Thiophenylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1l)**

Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (91.9 mg, 119  $\mu$ L, 0.89 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (134 mg, 1.11 mmol) and 2-thiophenecarboxaldehyde (100 mg, 83  $\mu$ L, 0.89 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1l** (191 mg, 97%, yellow oil).

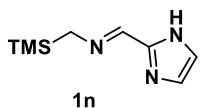
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.22 (s, 1H, CH=N), 7.29 (dd,  $J = 5.0, 0.9$  Hz, 1H, Ar), 7.19 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H, Ar), 7.07 – 6.98 (m, 1H, Ar), 3.36 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.08 (s, 9H, TMS).

**(E)-N-(2-Pyrrolylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1m)**

Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (109 mg, 141  $\mu$ L, 1.05 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (158 mg, 1.31 mmol) and 2-pyrrolicarboxaldehyde (100 mg, 1.05 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1m** (178 mg, 99%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.00 (s, 1H, CH=N), 6.90 – 6.85 (m, 1H, Ar), 6.45 (dd,  $J$  = 3.5, 1.2 Hz, 1H, Ar), 6.28 – 6.22 (m, 1H, Ar), 3.35 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.06 (s, 9H, TMS).

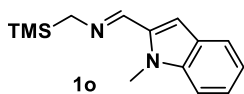
**(*E*)-*N*-(2-Imidazolylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1n)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (107 mg, 140  $\mu\text{L}$ , 1.04 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (157 mg, 1.30 mmol) and 2-imidazolecarboxaldehyde (100 mg, 1.04 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1n** (175 mg, 93%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.13 (s, 1H, CH=N), 7.10 (bs, 2H, Ar), 3.39 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), -0.01 (s, 9H, TMS).

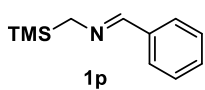
**(*E*)-*N*-(2-(*N*-Methylindolyl)methylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1o)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (64.9 mg, 84  $\mu\text{L}$ , 0.63 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (94.5 mg, 0.79 mmol) and 2-(*N*-methylindole)carboxaldehyde (100 mg, 0.63 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1o** (153 mg, 99%, brown oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.30 (s, 1H, CH=N), 7.70 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H, Ar), 7.44 – 7.29 (m, 2H, Ar), 7.22 – 7.14 (m, 1H, Ar), 6.78 (s, 1H, Ar), 4.17 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 3.47 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.17 (s, 9H, TMS).

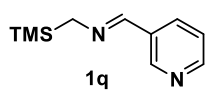
**(*E*)-*N*-(Phenylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1p)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (1.46 g, 1.89 mL, 14.1 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (1.48 g, 12.3 mmol) and benzaldehyde (1.00 g, 0.96 mL, 9.42 mmol) in dry dichloromethane (13 mL) afforded **1p** (1.78 g, 99%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.05 (s, 1H, CH=N), 7.60 (dd,  $J$  = 7.1, 2.2 Hz, 2H, Ph), 7.35 – 7.14 (m, 3H, Ph), 3.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.00 (s, 9H, TMS).

**(*E*)-*N*-(3-Pyridinylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1q)**

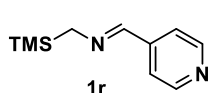


Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (96.3 mg, 125  $\mu\text{L}$ , 0.93 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (140 mg, 1.17 mmol) and 3-pyridinecarboxaldehyde

(100 mg, 88  $\mu$ L, 0.93 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1q** (156 mg, 86%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.78 (s, 1H, H<sup>2</sup> pyridine), 8.55 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 8.12 (s, 1H, CH=N), 8.04 – 7.94 (m, 1H, pyridine), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H, pyridine), 3.41 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.04 (s, 9H, TMS).

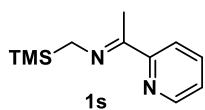
**(*E*)-*N*-(4-Pyridylmethylene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1r)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (96.3 mg, 125  $\mu$ L, 0.93 mmol) with MgSO<sub>4</sub> (140 mg, 1.17 mmol) and 4-pyridinecarboxaldehyde (100 mg, 88  $\mu$ L, 0.93 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) afforded **1r** (158 mg, 87%, colorless oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  9.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H, H<sup>2</sup> and H<sup>6</sup> pyridine), 8.54 (s, 1H, CH=N), 8.04 – 7.93 (m, 2H, H<sup>3</sup> and H<sup>5</sup> pyridine), 3.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.52 (s, 9H, TMS).

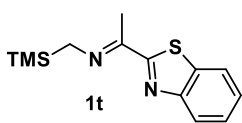
**(*E*)-*N*-(1-(2-Pyridinyl)ethylidene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1s)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (170 mg, 221  $\mu$ L, 1.65 mmol) with MgSO<sub>4</sub> (251 mg, 2.06 mmol) and 2-acetylpyridine (200 mg, 185  $\mu$ L, 1.65 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) at 50°C afforded **1s** (156 mg, 92%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.58 – 8.48 (m, 1H, Ar), 7.98 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.68 – 7.58 (m, 1H, Ar), 7.25 – 7.15 (m, 1H, Ar), 3.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.32 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.06 (s, 9H, TMS).

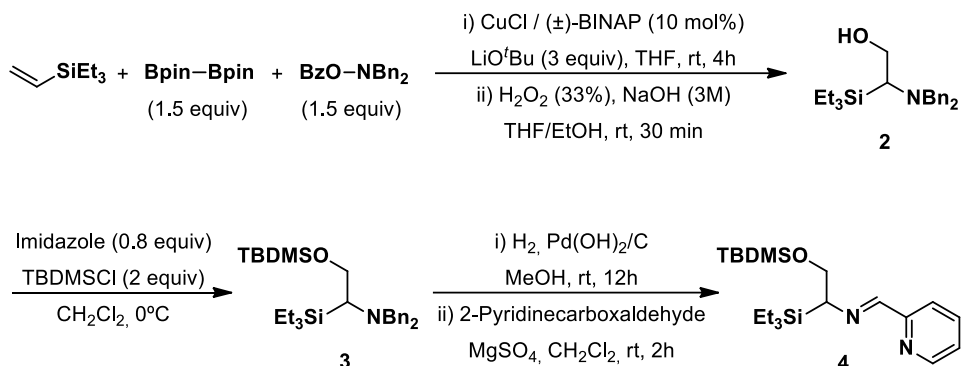
**(*E*)-*N*-(1-(2-Benzo[*d*]thiazolyl)ethylidene)-1-(trimethylsilyl)methylamine (1t)**



Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (117 mg, 151  $\mu$ L, 1.13 mmol) with MgSO<sub>4</sub> (84.9 mg, 0.71 mmol) and 2-acetylbenzothiazole (100 mg, 0.56 mmol) in dry dichloromethane (2 mL) at 50°C afforded **1t** (266 mg, 90%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 7.48 – 7.40 (m, 1H, Ar), 7.37 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H, Ar), 3.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.12 (s, 9H, TMS).

### Procedure for the synthesis of $\alpha$ -silylimine **4**<sup>70</sup>



### *O*-Benzoyl-*N,N*-dibenzylhydroxylamine

To a suspension of  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (7.1 g, 50.0 mmol) and benzoyl peroxyde (2.7 g, 11.0 mmol) in dry ether (100 mL) dibenzylamine (2.2 g, 2.1 mL, 11.0 mmol) was added. After 12h under reflux, the mixture was cooled to room temperature and the solvents were removed under reduced pressure. The residue was dissolved in dichloromethane (50 mL) and washed with a saturated solution of sodium carbonate (2x50 mL) and brine (50 mL). The organic layer was separated, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane:EtOAc 100:1) to afford *O*-benzoyl-*N,N*-dibenzylhydroxylamine (2.4 g, 68%, white solid).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.83 – 7.80 (m, 2H, Ar), 7.50 – 7.23 (m, 13H, Ar), 4.19 (s, 4H,  $\text{CH}_2$ ).

### 2-(Dibenzylamino)-2-(triethylsilyl)ethan-1-ol (**2**)

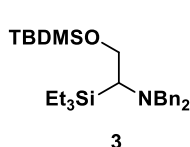
Over a stirred suspension of  $\text{CuCl}$  (9.9 mg, 0.1 mmol),  $(\pm)\text{-BINAP}$  (62.3 mg, 0.1 mmol), bis(pinacolato)diboro (381 mg, 1.5 mmol) and  $\text{LiO}^t\text{Bu}$  1M in THF (3.0 mL, 3.0 mmol) in dry THF (2 mL) under nitrogen atmosphere at room temperature a solution of vinyltriethylsilane (142 mg, 185  $\mu\text{L}$ , 1.0 mmol) and *O*-benzoyl-*N,N*-dibenzylhydroxylamine (476 mg, 1.5 mmol) in dry THF (2mL) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 4 hours, filtered through a short pad of sodium sulfate and celite and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved in THF-EtOH

<sup>70</sup> K. Kato, K. Hirano, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14400.

(2.0 mL/1.0 mL) and a solution of NaOH 3M (1.0 mL) and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 30% (1.0 mL) were successively added. After 30 minutes, a saturated solution of Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> was added and the mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O (3x5 mL). The combined organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel flash chromatography (cyclohexane:EtOAc 10:1) to afford **2** (190 mg, 53%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.45 – 7.18 (m, 10H, Ar), 3.92 (d, *J* = 12.7 Hz, 2H, H diastereotopic NCH<sub>2</sub>), 3.64 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H, H diastereotopic NCH<sub>2</sub>), 2.75 – 2.58 (m, 3H, CH and OCH<sub>2</sub>), 1.09 – 0.98 (m, 9H, CH<sub>3</sub> triethylsilane), 0.84 – 0.68 (m, 6H, SiCH<sub>2</sub>).

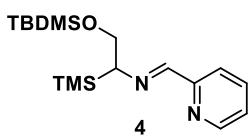
### *N,N*-Dibenzyl-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-1-(triethylsilyl)ethan-1-amine (**3**)



Over a stirred solution of **2** (190 mg, 0.53 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) at 0°C imidazole (29.2 mg, 0.42 mmol) and *tert*-butyldimethylsilane (160 mg, 1.06 mmol) were successively added. After 12 hours at room temperature, the mixture was washed with water (2x5 mL) and brine (5 mL) and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel flash chromatography (ciclohexano:EtOAc 10:1) to afford **3** (105 mg, 42%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.48 – 7.23 (m, 10H, Ar), 4.14 – 3.96 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, diastereotopic NCH<sub>2</sub>), 3.77 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, diastereotopic NCH<sub>2</sub>), 2.68 (dd, *J* = 7.0, 3.4 Hz, 1H, NCH), 1.02 (s, 9H, OSi<sup>*t*</sup>Bu), 0.94 – 0.81 (m, 9H, CH<sub>3</sub> triethylsilane), 0.69 – 0.60 (m, 6H, SiCH<sub>2</sub>), 0.19 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.18 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>).

### (*E*)-*N*-(2-Pyridinylmetylen)-2-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxi)-1-(trimethylsilyl)methylamine (**4**)

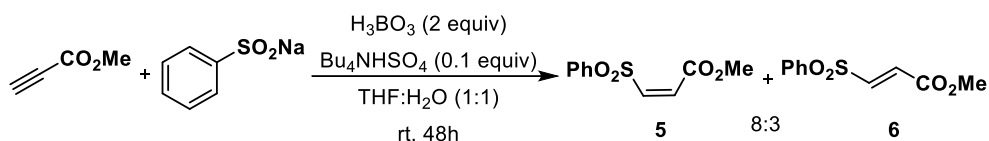


A flask with a suspension of **3** (105 mg, 0.22 mmol) and Pd(OH)<sub>2</sub>/C (20 w%, 25 mg) in MeOH (2 mL) was filled with hydrogen. After 12 hours at room temperature, the mixture was filtered over celite and concentrated under reduced pressure. Over a suspension of the residue and MgSO<sub>4</sub> (34.0 mg, 0.28 mmol) in dry dichloromethane a solution of 2-pyridincarboxaldehyde (23.6 mg, 21 μL, 0.22 mmol) was added. After 12h at room temperature the mixture was filtered over Celite® and concentrated under reduced pressure to afford **4** (50.4 mg, 68%, yellow oil) which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.65 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 8.29 (s, 1H, CH=N), 8.10 – 7.99 (m, 1H, pyridine), 7.74 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, pyridine), 7.35 – 7.25 (m, H, pyridine), 4.19 (t,  $J = 10.2$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.03 (dd,  $J = 10.6, 3.1$  Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.57 (dd,  $J = 9.7, 3.1$  Hz, 1H, NCH), 1.01 (t,  $J = 7.9$  Hz, 9H, CH<sub>3</sub> triethylsilane), 0.87 (s, 9H, OSi<sup>t</sup>Bu), 0.64 (q,  $J = 7.8$  Hz, 6H, SiCH<sub>2</sub>), 0.07 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>), 0.01 (s, 3H, OSiCH<sub>3</sub>).

### 5.2.2. Synthesis of the dipolarophiles

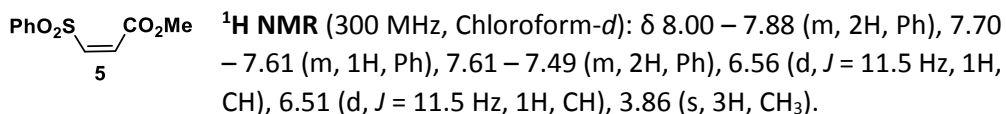
#### Procedure for the synthesis of **5** and **6**<sup>71</sup>



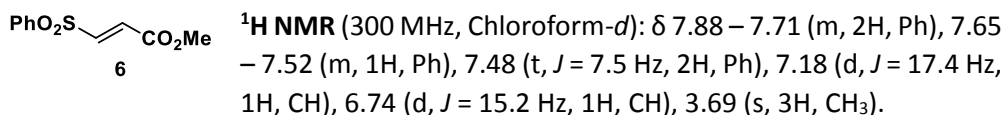
#### *cis*-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (**5**) and *trans*-bis(phenylsulfonyl)ethylene (**6**)

A suspension of methyl propiolate (5.0 g, 59.5 mmol), H<sub>3</sub>BO<sub>3</sub> (5.5 g, 89.0 mmol), sodium phenylsulfinate (9.75 g, 59.5 mmol) and Bu<sub>4</sub>NHSO<sub>4</sub> (3.0 g, 8.75 mmol) in THF-H<sub>2</sub>O 1:1 (200 mL) was stirred for 48 hours at room temperature. A solution of HCl 2M was added dropwise until pH=4 and the mixture was extracted with EtOAc (3x20mL). The residue was purified by silica-gel flash chromatography (hexane-EtOAc 3:2) to afford the alkenes **5** (8.7 mg, 65%, white solid) and **6** (1.2 mg, 9%, white solid).

#### *cis*-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (**5**)

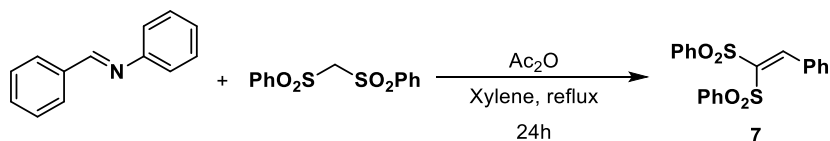


#### *trans*-Bis(phenylsulfonyl)ethylene (**6**)



<sup>71</sup> G. C. Hirst, P. J. Parsons, *Organic Synthesis Coll.* Vol. 8, 458; Vol. 69, 169.

### Procedure for the synthesis of **7**<sup>72</sup>

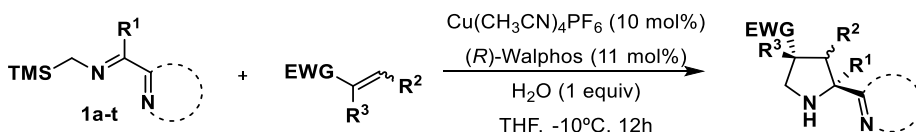


#### (*E*)-2-Phenyl-1,1-bis(phenylsulfonyl)ethylene (**7**)

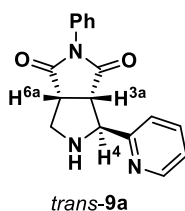
Over a solution of (*E*)-(*N*-phenylmethylen)aniline (2.1 g, 11.5 mmol) and bis(phenylsulfonyl)methane (2.3 g, 7.6 mmol) in dry xylene (6 mL) acetic anhydride (1.2 g, 1.1 mL, 11.5 mmol) was added. The mixture was stirred at reflux temperature for 24 hours, cooled to room temperature and washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> (2x5 mL) and brine (5 mL). The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. Dichloromethane was added to the residue and the precipitated was filtered over a Büchner funnel to afford **7** (1.05 g, 36%, white solid).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): 8.63 (s, 1H), 8.03 – 8.01 (m, 2H), 7.94 – 7.91 (m, 1H), 7.70 – 7.22 (m, 12H).

#### 5.2.3. General procedure for the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -silylimines and activated olefins



#### (3*a**S*,4*S*,6*a**R*)-2-Phenyl-4-(2-pyridinyl)tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*a**H*)-dione (*trans*-**9a**)



To a solution of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol) and Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.3 mg, 0.017 mmol) in THF (0.5 mL), under nitrogen atmosphere at -10°C, water (3  $\mu$ L, 0.17 mmol), a solution of *N*-phenylmaleimide (30.0 mg, 0.17 mmol) in THF (0.5 mL), and a solution of **1a** (50.0 mg, 0.26 mmol) in THF (0.5 mL) were successively added. After 12h at -10°C, the mixture was diluted with dichloromethane and washed with a solution of 32%

<sup>72</sup> Zeitschrift fuer Naturforschung, Teil B: *Anorganische Chemie, Organische Chemie* **1975**, *30B*, 755.

ammonium hydroxide (3x5 mL) and brine (3x5 mL). The organic layer was separated, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 2:1) to afford a mixture (88:12) of the cycloadducts *trans*-**9a** and *cis*-**9a** (43.9 mg, 87%, colorless solid).

**M.p.:** 97-100°C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +17.4 (c=0.5, CHCl<sub>3</sub>), 96% *ee*.

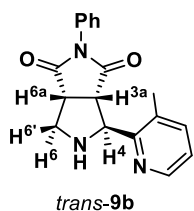
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t<sub>R</sub>: 28.1 min (3*aS*,4*S*,6*aR*)-**9a** and 30.8 min (3*aR*,4*R*,6*aS*)-**9a**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.57 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.71 (td, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H, Ar), 7.54 – 7.42 (m, 3H, Ar), 7.38 – 7.30 (m, 3H, Ar), 7.23 (dd, *J* = 7.5, 4.9 Hz, 1H, Ar), 4.79 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 4.01 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.60 – 3.50 (m, 1H, H<sup>6a</sup>), 3.50 – 3.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 178.1, 177.7, 159.5, 149.1, 136.9, 129.1, 128.6, 126.4, 122.6, 121.9, 66.8, 51.5, 49.8, 46.9.

**MS** (FAB+): 294.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (FAB+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>3</sub>, 294.1243; found, 294.1248.

**(3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(3-Methyl-2-pyridinyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*aH*)-dione (*trans*-**9b**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (28.1 mg, 0.16 mmol) with **1b** (50.0 mg, 0.24 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (14.9 mg, 0.016 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (5.9 mg, 0.016 mmol) and water (3 μL, 0.16 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1), the cycloadduct *trans*-**9b** (35.0 mg, 71%, aceite amarillo).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +21.3 (c=0.3, CHCl<sub>3</sub>), 82% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t<sub>R</sub>: 34.0 min (3*aS*,4*S*,6*aR*)-**9b** and 40.2 min (3*aR*,4*R*,6*aS*)-**9b**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.36 (dd, *J* = 5.1, 1.6 Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.48 (td, *J* = 7.2, 6.0, 1.6 Hz, 3H, Ar), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar), 7.37 – 7.32 (m, 2H, Ar), 7.14 (dd, *J* = 7.7, 4.8 Hz, 1H, Ar), 4.94 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 3.93 (dd, *J* = 8.2, 2.6 Hz,

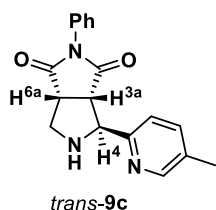


$^1\text{H}$ ,  $\text{H}^{3a}$ ), 3.66 (td,  $J = 8.3, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^{6a}$ ), 3.56 (dd,  $J = 11.1, 8.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^{6'}$ ), 3.41 (dd,  $J = 11.1, 2.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^6$ ), 2.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.2, 178.2, 157.3, 146.2, 138.6, 132.0, 131.3, 129.1, 128.6, 126.5, 122.8, 63.9, 51.5, 50.1, 47.6, 18.4.

**MS** (EI+): 307.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ , 307.1321; found, 307.1333.

**(3a*S*,4*S*,6a*R*)-4-(5-Methyl-2-pyridinyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3a*H*)-dione (*trans*-9c)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (22.4 mg, 0.13 mmol) with **1c** (40.0 mg, 0.19 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (11.9 mg, 0.013 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (4.8 mg, 0.013 mmol) and water (2  $\mu\text{L}$ , 0.13 mmol) at  $-10^\circ\text{C}$  for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1), the cycloadduct *trans*-9c (31.0 mg, 62%, yellow solid).

**M.p.:** 67-70 $^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ : +65.7 ( $c=0.9$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 92% *ee*.

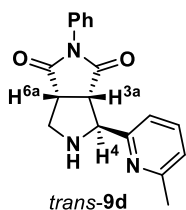
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 39.3 min (3a*R*,4*R*,6a*S*)-9c and 44.4 min (3a*S*,4*S*,6a*R*)-9c.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.23 (d,  $J = 2.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 7.41 – 7.15 (m, 7H, Ar), 4.58 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^4$ ), 3.82 (dd,  $J = 8.2, 2.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 3.39 (dt,  $J = 8.1, 5.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^{6a}$ ), 3.28 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.2, 177.8, 156.6, 149.5, 137.5, 132.2, 132.0, 129.1, 128.6, 126.4, 121.4, 66.6, 51.6, 49.8, 46.9, 18.1.

**MS** (EI+): 307.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 10). **HRMS** (EI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2$ , 307.1321; found, 307.1335.

**(3*a*S,4*S*,6*a*R)-4-(6-Methyl-2-pyridinyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*a*H)-dione (*trans*-**9d**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (28.1 mg, 0.16 mmol) with **1d** (50.0 mg, 0.24 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (14.9 mg, 0.016 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (5.9 mg, 0.016 mmol) and water (3 μL, 0.16 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1), the cycloadduct *trans*-**9d** (37.0 mg, 75%, brown oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +59.8 (c=2.2, CHCl<sub>3</sub>), 86% *ee*.

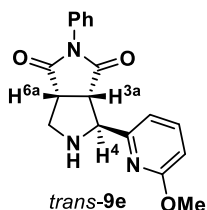
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t<sub>R</sub>: 37.5 min (3*a*R,4*R*,6*a*S)-**9d** and 48.1 min (3*a*S,4*S*,6*a*R)-**9d**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.50 – 7.38 (m, 5H, Ar), 7.25 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ar), 4.73 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 4.00 (dd, *J* = 7.9, 2.7 Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.65 – 3.39 (m, 3H), 2.54 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 178.2, 177.9, 158.6, 158.0, 137.1, 132.0, 129.1, 128.6, 126.5, 122.1, 118.7, 66.9, 51.7, 49.8, 47.0, 24.6.

**MS** (EI+): 307.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 35). **HRMS** (EI+): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 307.1321; found, 307.1324.

**(3*a*S,4*S*,6*a*R)-4-(6-Methoxy-2-pyridinyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*a*H)-dione (*trans*-**9e**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (26.0 mg, 0.15 mmol) with **1e** (50.0 mg, 0.23 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (14.0 mg, 0.015 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (5.6 mg, 0.015 mmol) and water (3 μL, 0.15 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 2:1), a mixture (90:10) of the cycloadducts *trans*-**9e** and *cis*-**9e** (22.8 mg, 47%, yellow solid).

**M.p.**: 54-55°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +11.6 (c=0.9, CHCl<sub>3</sub>), 92% *ee*.

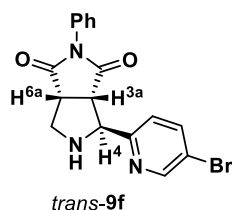
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 73.8 min (3aR,4R,6aS)-**9e** and 84.3 min (3aS,4S,6aR)-**9e**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.58 (dd,  $J = 8.3, 7.2$  Hz, 1H, Ar), 7.52 – 7.32 (m, 5H, Ar), 7.00 (dt,  $J = 7.3, 0.7$  Hz, 1H, Ar), 6.67 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar), 4.75 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 3.93 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.86 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.61 – 3.46 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.5, 178.0, 163.9, 157.7, 139.6, 132.2, 129.3, 128.8, 126.6, 114.3, 109.9, 66.5, 53.4, 51.5, 50.0, 46.8.

**MS** (ESI+): 323.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 90). **HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>, 323.1270; found, 323.1261.

**(3aS,4S,6aR)-4-(5-Bromo-2-pyridinyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1,3 (2H,3aH)-dione (*trans*-**9f**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (31.3 mg, 0.12 mmol) with **1f** (50.0 mg, 0.17 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (11.2 mg, 0.012 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (4.5 mg, 0.012 mmol) and water (2  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol) at  $-10^\circ\text{C}$  for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:2), the cycloadduct *trans*-**9f** (36.8 mg, 81%, colorless solid).

**M.p.:** 147-149<sup>o</sup>C

**$[\alpha]_D^{20}$ :** +84.5 ( $c=1.5$ , CHCl<sub>3</sub>), 92% *ee*.

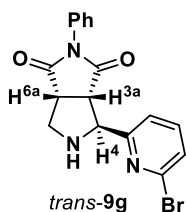
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 230$  nm),  $t_R$ : 34.0 min (3aS,4S,6aR)-**9f** and 43.1 min (3aR,4R,6aS)-**9f**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.63 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.83 (dd,  $J = 8.3, 2.4$  Hz, 1H, H<sup>4</sup> pyridine), 7.53–7.29 (m, 6H, Ar), 4.76 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 3.99 (dd,  $J = 8.2, 2.4$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.58 – 3.34 (m, 3H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.0, 177.6, 158.2, 150.2, 139.5, 131.9, 129.17, 128.7, 126.4, 123.2, 119.8, 66.4, 51.5, 49.8, 46.9.

**MS** (EI+): 371.0 ([M+H]<sup>+</sup>, 70). **HRMS** (EI+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br, 371.0269; found, 371.0256.

**(3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(6-Bromo-2-pyridinyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*aH*)-dione (*trans*-**9g**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (20.1 mg, 0.12 mmol) with **1g** (50.0 mg, 0.17 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (11.2 mg, 0.012 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (4.5 mg, 0.012 mmol) and water (2 μL, 0.12 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 2:1), the cycloadduct *trans*-**9g** (43.5 mg, 90%, brown oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -10.0 (c=2.5, CHCl<sub>3</sub>), 98% *ee*.

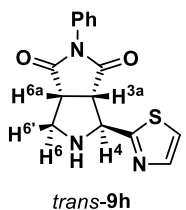
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min (λ = 265 nm), t<sub>R</sub>: 53.7 min (3*aR*,4*R*,6*aS*)-**9g** and 57.3 min (3*aS*,4*S*,6*aR*)-**9g**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.53–7.18 (m, 8H, Ar), 4.66 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 3.91 (dd, *J* = 8.3, 2.5 Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.48 (td, *J* = 7.8, 3.6 Hz, 1H, H<sup>6a</sup>), 3.41–3.31 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 178.8, 177.7, 158.0, 142.1, 139.4, 138.7, 129.5, 129.3, 128.8, 126.6, 126.4, 123.0, 120.9, 66.3, 52.3, 50.3, 44.7.

**MS** (EI+): 371.0 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (EI+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br, 371.0269; found, 371.0286.

**(3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(2-Thiazolyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*aH*)-dione (*trans*-**9h**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (29.1 mg, 0.17 mmol) with **1h** (50.0 mg, 0.25 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.3 mg, 0.017 mmol) and water (3 μL, 0.17 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 2:1), a mixture (95:5) of the cycloadducts *trans*-**9h** and *cis*-**9h** (41.9 mg, 84%, brown solid).

**M.p.**: 129-131°C.

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +49.7 (c=0.7, CHCl<sub>3</sub>), 89% *ee*.

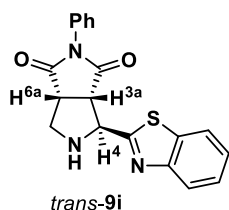
**HPLC:** Daicel Chiralpak AD, hexane-isopropanol 60:40, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 34.7 min (3*aS*,4*S*,6*aR*)-**9h** and 52.8 min (3*aR*,4*R*,6*aS*)-**9h**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.74 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, Ar), 7.52 – 7.29 (m, 6H, Ar), 5.09 (s, 1H, H<sup>4</sup>), 4.23 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.63 – 3.59 (m, 1H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.34 (dd,  $J = 11.8, 8.4$  Hz, 1H, H<sup>6'</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.0, 176.9, 171.6, 142.8, 131.8, 129.2, 128.7, 126.3, 120.4, 63.8, 51.8, 49.7, 46.2.

**MS** (EI+): 298.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 5). **HRMS** (EI+): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 298.0650; found, 298.0683.

**(3*aS*,4*S*,6*aR*)-4-(Benzo[*d*]thiazol-2-yl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*aH*)-dione (*trans*-**9i**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (23.2 mg, 0.13 mmol) with **1i** (50.0 mg, 0.20 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (12.1 mg, 0.013 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (4.8 mg, 0.013 mmol) and water (3  $\mu$ L, 0.13 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:5), the cycloadduct *trans*-**9i** (44.7 mg, 96%, white solid).

**M.p.:** 216-218°C.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +78.3 ( $c=1.3$ , CHCl<sub>3</sub>),  $\geq 98\%$  ee.

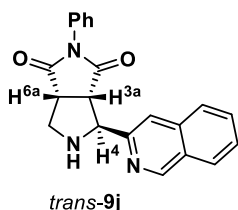
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 230$  nm),  $t_R$ : 36.8 min (3*aS*,4*S*,6*aR*)-**9i** and 49.1 min (3*aR*,4*R*,6*aS*)-**9i**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 7.90 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H, Ar), 7.54 – 7.31 (m, 7H, Ar), 5.19 – 5.17 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 4.40 (dd,  $J = 8.0, 1.3$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.70 – 3.40 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  177.9, 176.8, 172.8, 153.3, 135.9, 131.8, 129.2, 128.8, 126.4, 126.3, 126.2, 125.4, 123.2, 121.9, 64.5, 51.7, 50.0, 46.3, 33.5.

**MS** (EI+): 348.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 5). **HRMS** (EI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S, 348.0807; found, 348.0799.

**(3*a*S,4*S*,6*a*R)-4-(3-Isoquinolinyl)-2-phenyltetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3*a*H)-dione (*trans*-**9j**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-phenylmaleimide (23.9 mg, 0.14 mmol) with **1j** (50.0 mg, 0.21 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (13.0 mg, 0.014 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (5.2 mg, 0.014 mmol) and water (3 μL, 0.14 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 2:1), the cycloadduct *trans*-**9j** (48.7 mg, 86%, brown solid).

**M.p.:** 204-205°C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +128.8 (c=3.7, CHCl<sub>3</sub>), 91% *ee*.

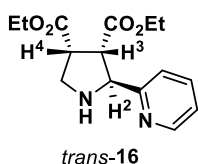
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min (λ = 230 nm), t<sub>R</sub>: 41.8 min (3*a*S,4*S*,6*a*R)-**9j** and 55.2 min (3*a*R,4*R*,6*a*S)-**9j**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.18 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sup>1</sup> isoquinolina), 8.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.83 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, Ar), 7.72 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H, Ar), 7.64 – 7.33 (m, 7H, Ar), 5.00 – 4.98 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 4.26 (dd, *J* = 8.3, 2.3 Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.64 – 3.39 (m, 3H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 178.4, 178.2, 159.5, 147.3, 137.3, 129.8, 129.5, 129.3, 128.8, 127.7, 126.7, 126.6, 120.0, 67.2, 51.2, 49.9, 47.0.

**MS** (ESI<sup>+</sup>): 343.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 25). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 343.1321; found, 343.1330.

**Diethyl (2*S*,3*S*,4*R*)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-3,4-dicarboxylate (*trans*-**16**)**



Following the general procedure, the reaction of diethylmaleate (29.8 mg, 0.17 mmol) with **1a** (50.0 mg, 0.26 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.3 mg, 0.017 mmol) and water (3 μL, 0.17 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1), the cycloadduct *trans*-**16** (39.5 mg, 79%, yellow oil).

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +52.3 (c=0.4, CHCl<sub>3</sub>).

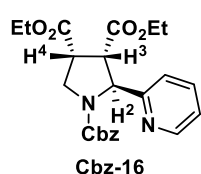
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.48 – 8.46 (m, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.57 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H, pyridine), 7.36 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H, pyridine), 7.10 (ddd, *J* = 7.5, 4.9,

1.3 Hz, 1H, pyridine), 4.60 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 4.11 – 3.96 (m, 5H, OCH<sub>2</sub> and H<sup>3</sup>), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 3.36 – 3.25 (m, 2H), 1.23 – 1.15 (m, 6H, CH<sub>3</sub> CH<sub>3</sub> of CO<sub>2</sub>Et).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  172.9, 172.0, 160.4, 149.4, 136.6, 123.0, 122.5, 66.0, 60.8, 54.0, 50.6, 48.2, 25.4, 14.1.

MS (EI+): 292.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 7). HRMS (EI+): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 292.1423; found, 292.1420.

**(2S,3S,4R)-Diethyl N-carboxybenzyl-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-3,4-dicarboxylate (Cbz-16)**



To a solution of *trans*-**16** (35 mg, 0.12 mmol) in THF (4 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29.8 mg, 0.22 mmol) and benzyl chloroformate (24.6 mg, 21  $\mu$ L, 0.14 mmol) were successively added. The reaction was stirred at room temperature for 12 hours and the mixture was diluted with dichloromethane, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 2:1) to afford **Cbz-16** (30.2 mg, 59%, colorless oil).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +7.6 (c=1.0, CHCl<sub>3</sub>), 93% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 15.6 min (2*R*,3*R*,4*S*)-**Cbz-16** and 18.9 min (2*S*,3*S*,4*R*)-**Cbz-16**.

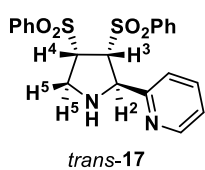
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.71 – 7.53 (m, 1H), 7.47 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.13 (m, 3H), 7.01 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 5.42 – 5.29 (m, 1H), 5.07 (dq,  $J = 30.3, 12.5$  Hz, 2H), 4.20 – 4.14 (m, 5H), 4.01 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 3.69 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 1.26 (dd,  $J = 13.1, 6.8$  Hz, 6H).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  171.2, 171.1, 170.9, 160.0, 159.3, 154.8, 154.4, 149.7, 149.6, 136.6, 136.3, 128.5, 128.2, 128.0, 127.8, 127.7, 122.7, 122.7, 122.5, 122.4, 67.1, 67.0, 64.8, 64.7, 61.2, 61.1, 61.0, 52.6, 51.1, 49.0, 48.1, 44.4, 43.8, 14.1.

MS (FAB+): 429.0 ([M+H]<sup>+</sup>, 70). HRMS (FAB+): Calculated for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 427.1869; found, 427.1871.

**(2R,3R,4S)-3,4-Bis(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine (trans-17)**

Following the general procedure, the reaction of *cis*-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene (53.4 mg, 0.17 mmol) with **1a** (50.0 mg, 0.26 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.3 mg, 0.017 mmol) and water (3  $\mu$ L, 0.17



mmol) at  $-10^{\circ}\text{C}$  for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:3), the cycloadduct *trans*-**17** (52.5 mg, 72%, brown solid).

**M.p.:** 146-147 $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -50.9 ( $c=0.55$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

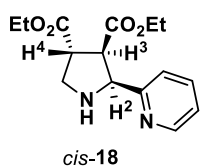
**HPLC:** Daicel Chiralpak AD, hexane-isopropanol 60:40, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 43.7 min (*2R,3R,4S*)-**17** and 66.6 min (*2S,3S,4R*)-**17**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.24 (dd,  $J = 5.2, 1.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 7.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ar), 7.81 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ar), 7.62 – 7.43 (m, 5H, Ar), 7.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ar), 7.07 – 6.99 (m, 2H, Ar), 5.06 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 4.73 (dd,  $J = 6.8, 4.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 4.10 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 3.79 (dd,  $J = 12.1, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 3.25 (dd,  $J = 12.2, 6.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  149.3, 139.6, 139.0, 137.1, 134.1, 133.9, 129.3, 129.0, 128.9, 128.7, 123.2, 123.0, 69.5, 66.9, 64.4, 48.7.

**MS** (ESI+): 429.0 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ , 429.0937; found, 429.0927.

### Diethyl (*2S,3R,4R*)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-3,4-dicarboxylate (*cis*-**18**)



Following the general procedure, the reaction of diethylfumarate (29.8 mg, 29  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol) with **1a** (50.0 mg, 0.26 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (6.3 mg, 0.017 mmol) and water (3  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol) at  $-10^{\circ}\text{C}$  for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1), a mixture (66:33) of the cycloadducts *cis*-**18** and *trans*-**18** (34.6 mg, 69%, brown oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -17.0 ( $c=0.94$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 76% *ee cis*-**18** and 62% *ee trans*-**18**.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 95:5, flow rate 0.5 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 28.7 min (*2R,3R,4R*)-**18** and 35.1 min (*2S,3S,4S*)-**18** for *trans* diastereoisomers and 128.7 min (*2S,3R,4R*)-**18** and 147.3 min (*2R,3S,4S*)-**18** for *cis* diastereoisomers.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.51 – 8.49 (m, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 7.62 (td,  $J = 7.7, 1.7$  Hz, 1H, pyridine), 7.30 (m, 1H, pyridine), 7.15 (dd,  $J = 7.0, 5.3$  Hz, 1H, pyridine), 4.62 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 4.20 – 4.13 (m, 2H), 3.84 – 3.47 (m, 5H), 3.11 (dd,  $J = 12.0,$

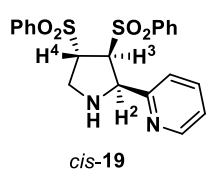


8.1 Hz, 1H), 2.70 (bs, 1H, NH), 1.34 – 1.20 (m, 3H, CH<sub>3</sub> of CO<sub>2</sub>Et), 0.83 – 0.77 (m, 3H, CH<sub>3</sub> of CO<sub>2</sub>Et).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 172.4, 171.9, 170.9, 170.3, 158.6, 156.9, 147.8, 135.2, 121.9, 121.5, 68.2, 66.1, 60.0, 59.5, 53.6, 52.2, 50.0, 50.0, 47.2, 43.6, 13.2, 12.7.

MS (ESI<sup>+</sup>): 293.2 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). HRMS (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 293.1495; found, 293.1500.

**(2*R*,3*S*,4*S*)-3,4-Bis(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine (*cis*-19)**



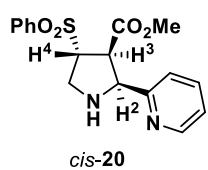
Following the general procedure, the reaction of *trans*-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene (53.4 mg, 0.17 mmol) with **1a** (50.0 mg, 0.26 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.3 mg, 0.017 mmol) and water (3 μL, 0.17 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1), the cycloadducts *cis*-**19** (50.3 mg, 69%, brown oil) and *trans*-**19** (10% conversion). 16% *ee*.

HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 50:50, flow rate 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t<sub>R</sub>: 31.7 min (2*S*,3*R*,4*R*)-**19** and 49.4 min (2*R*,3*S*,4*S*)-**19**.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.46 (d, *J* = 3.3 Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.85 – 7.75 (m, 2H, Ar), 7.75 – 7.61 (m, 3H, Ar), 7.60 – 7.48 (m, 4H, Ar), 7.47 – 7.36 (m, 2H, Ar), 7.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, Ar), 7.18 – 7.08 (m, 1H, Ar), 4.86 – 4.63 (m, 2H, H<sup>3</sup> and H<sup>4</sup>), 4.11 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.75 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.32 (dd, *J* = 13.6, 7.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.96 (bs, 1H, NH).

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 155.97, 149.36, 137.60, 137.15, 136.52, 134.21, 134.00, 129.43, 129.15, 128.75, 128.45, 123.14, 122.96, 68.93, 66.99, 66.89, 50.05.

**Methyl (2*S*,3*R*,4*R*)-4-(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-3-carboxylate (*cis*-20)**



Following the general procedure, the reaction of methyl (*E*)-3-(phenylsulfonyl)acrylate (39.1 mg, 0.17 mmol) with **1a** (50.0 mg, 0.26 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (6.3 mg, 0.017 mmol) and water (3 μL, 0.17 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1), a mixture (90:10) of the cycloadducts *cis*-**20** and *trans*-**20** (53.2 mg, 89%, yellow oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : -43.9 ( $c=0.57$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 91% *ee*.

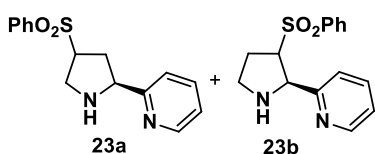
**HPLC**: Daicel Chiralpak AD, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 52.2 min (2*R*,3*S*,4*S*)-**20** and 64.2 min (2*S*,3*R*,4*R*)-**20**.

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.48 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.96 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H, Ar), 7.70 – 7.59 (m, 4H, Ar), 7.34 – 7.28 (m, 1H, Ar), 7.22 – 7.14 (m, 1H, Ar), 4.74 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 4.37 – 4.26 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 3.81 (dd,  $J = 8.1, 5.5$  Hz, 1H), 3.66 – 3.51 (m, 2H), 3.14 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  170.7, 156.7, 148.7, 138.4, 136.4, 133.9, 129.3, 128.3, 122.8, 122.7, 67.5, 67.1, 51.7, 51.5, 48.1.

**MS** (ESI<sup>+</sup>): 347.1 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (ESI<sup>+</sup>) Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S, 347.1060; found, 347.1056

**(2*R*)-4-(Phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine and 2-((2*R*)-3-(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine (23a + 23b)**



Following the general procedure, the reaction of phenyl vinyl sulfone (100.9 mg, 0.60 mmol) with **1a** (173.1 mg, 0.90 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (61.4 mg, 0.066 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (22.4 mg, 0.06 mmol) and water (11  $\mu\text{L}$ , 0.60 mmol) at -10<sup>o</sup>C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:1-0:1), a mixture (60:40) of the cycloadducts **23a** and **23b** (152.9 mg, 88%, colorless oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : -70.8 ( $c = 0.48$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 80% *ee* **23a** and  $\geq 98\%$  *ee* **23b**.

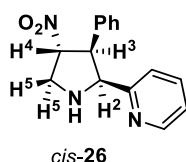
**HPLC**: Daicel Chiralpak OJ-H, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 28.5 min (2*S*) and 31.2 min (2*R*) for **23a**, 38.0 min (2*S*) and 41.9 min (2*R*) for **23b**.

**$^1\text{H NMR}$**  (mixture of isomers) (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.48 – 8.44 (m, 1H), 8.43 – 8.39 (m, 0.6H), 7.90 (dd,  $J = 7.0, 1.8$  Hz, 2H), 7.82 (ddd,  $J = 6.7, 5.1, 1.7$  Hz, 1H), 7.64 – 7.40 (m, 7H), 7.30 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.26 – 7.04 (m, 3H), 4.63 (d,  $J = 5.3$  Hz, 0.5H), 4.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 4.19 – 4.02 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 1H), 3.48 (dd,  $J = 12.7, 6.0$  Hz, 1H), 3.33 (dd,  $J = 12.7, 7.9$  Hz, 1H), 3.10 (ddd,  $J = 10.3, 5.1, 3.2$  Hz, 1H), 2.71 – 2.52 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.09 (m, 1H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (mixture of isomers) (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  149.4, 149.3, 138.4, 138.3, 136.9, 136.9, 134.0, 133.8, 129.5, 129.3, 128.5, 128.4, 128.1, 126.0, 123.1, 123.1, 122.8, 122.0, 68.7, 64.3, 63.6, 63.2, 47.5, 47.1, 34.3, 28.8.

**MS** (EI+): 288.3 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 80). **HRMS** (EI+): Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ , 288.3658; found, 288.0929.

### (2*S*,3*S*,4*R*)-4-Nitro-3-phenyl-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine (*cis*-26)



Following the general procedure, the reaction of  $\beta$ -*trans*-nitrostyrene (80.0 mg, 0.54 mmol) with **1a** (154.7 mg, 0.80 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (55.9 mg, 0.059 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (20.0 mg, 0.59 mmol) and water (9  $\mu\text{L}$ , 0.54 mmol) at  $-10^\circ\text{C}$  for 12 hours afforded, after chromatography (dichloromethane-methanol 97:3), a mixture (90:10) of the cycloadducts *cis*-**26** and *trans*-**26** (102.5 mg, 71%, orange oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +37.5 ( $c = 1.6$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee*.

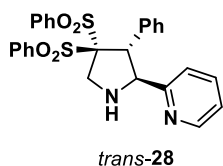
**HPLC**: Daicel Chiralpak OJ-H, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 37.8 min (2*R*,3*R*,4*S*)-**26** and 40.8 min (2*S*,3*S*,4*R*)-**26** for *cis* diastereoisomers and 47.5 min (2*R*,3*S*,4*S*)-**26** and 49.2 min (2*S*,3*R*,4*R*)-**26** for *trans* diastereoisomers.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.32 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 7.36 – 7.11 (m, 2H, Ar), 7.01 – 6.95 (m, 3H, Ar), 6.91 (dd,  $J = 7.4, 4.9$  Hz, 1H, Ar), 6.83 – 6.62 (m, 2H, Ar), 5.41 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^4$ ), 4.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 4.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 4.08 (dd,  $J = 11.9, 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 3.61 (dd,  $J = 12.0, 6.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  158.4, 148.7, 136.1, 135.7, 128.1, 127.1, 122.86, 122.2, 89.7, 67.6, 55.9, 52.4.

**MS** (ESI+): 270.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2$ , 270.1237; found, 270.1244.

### (2*S*, 3*S*)-3-Phenyl-4,4-bis(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine (*trans*-28)



Following the general procedure, the reaction of 1,1-bis(phenylsulfonyl)-2-phenylethylene (76.9 mg, 0.20 mmol) with **1a** (57.70 mg, 0.30 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (20.6 mg, 0.022 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.5 mg, 0.20 mmol) and water (4  $\mu\text{L}$ , 0.20 mmol) at  $-10^\circ\text{C}$  for 12 hours afforded, after

cromatography (hexane-EtOAc 1:1), a mixture (73:27) of the cycloadducts *trans*-**28** and *cis*-**28** (69.0 mg, 68%, brown solid).

$[\alpha]_D^{20}$ : +17.3 ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ )  $\geq 98\%$  *ee trans*-**28** and  $\geq 90\%$  *ee cis*-**28**.

**M.p.**: 107-110°C

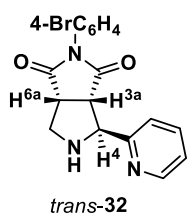
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 60:40, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 22.0 min (*2S,3R*)-**28** and 27.0 min (*2R,3S*)-**28** for *trans* diastereoisomers and 37.7 min (*2S,3S*)-**28** and 40.7 min (*2R,3R*)-**28** for *cis* diastereoisomers.

**$^1\text{H}$  NMR** (mixture of diastereoisomers) (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.32 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 8.26 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H), 8.15 – 8.10 (m, 4H), 7.74 – 7.41 (m, 11H), 7.38 – 7.24 (m, 9H), 7.17 – 6.96 (m, 11H), 6.85 – 6.78 (m, 7H), 6.75 – 6.65 (m, 3H), 5.00 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.77 (d,  $J = 9.1$  Hz, 2H), 4.52 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H), 4.30 – 4.16 (m, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 2H).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (mixture of diastereoisomers) (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  156.9, 156.1, 149.1, 148.2, 138.9, 138.6, 137.1, 136.2, 136.1, 135.6, 134.8, 134.6, 134.0, 133.2, 133.0, 132.8, 132.0, 131.8, 131.6, 131.5, 131.0, 130.4, 129.3, 128.7, 128.1, 127.8, 127.7, 127.5, 127.2, 127.0, 123.6, 123.0, 122.4, 121.5, 100.8, 97.0, 69.9, 69.0, 59.2, 55.8, 55.0, 53.6.

**MS** (ESI+): 505.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100). **HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2$ , 505.1250; found, 505.1232.

**(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-(4-Bromophenyl)-4-(2-pyridinyl)tetrahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1,3(2*H*,3a*H*)-dione (*trans*-**32**)**



Following the general procedure, the reaction of *N*-(4-bromophenyl)maleimide (43.6 mg, 0.17 mmol) with **1a** (50.0 mg, 0.26 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (15.8 mg, 0.017 mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (6.3 mg, 0.017 mmol) and water (3  $\mu\text{L}$ , 0.17 mmol) at  $-10^\circ\text{C}$  for 12 hours afforded, after cromatography (hexane-EtOAc 2:3), a mixture (90:10) of the cycloadducts *trans*-**32** and *cis*-**32** (36.5 mg, 57%, yellow solid).

**M.p.**: 157-159°C

$[\alpha]_D^{20}$ : +56.3 ( $c=1.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 91% *ee*.

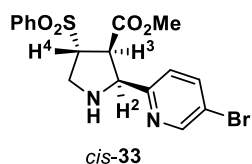
**HPLC:** Daicel Chiralpak OJ-H, hexane-isopropanol 60:40, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 34.7 min (3a*S*,4*S*,6a*R*)-**32** and 42.4 min (3a*R*,4*R*,6a*S*)-**32**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.53 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.67 (td,  $J = 7.7, 1.6$  Hz, 1H, Ar), 7.55 (dd,  $J = 10.9, 4.0$  Hz, 2H, Ar), 7.41 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.20 (dd,  $J = 8.4, 3.2$  Hz, 3H, Ar), 4.74 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 3.96 (dd,  $J = 8.1, 2.3$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 3.55 – 3.46 (m, 1H, H<sup>6a</sup>), 3.42 (d,  $J = 4.6$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  177.8, 177.5, 159.4, 149.2, 137.0, 132.3, 131.0, 127.9, 122.8, 122.4, 121.9, 66.8, 51.4, 49.7, 46.8.

**MS** (FAB+): 371.03 ([M+H]<sup>+</sup>, 30). **HRMS** (FAB+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>14</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>Br, 371.0348; found, 371.0344.

**Methyl (2*S*,3*R*,4*R*)-2-(5-bromopyridin-2-yl)-4-(phenylsulfonyl)pyrrolidine-3-carboxylate (*cis*-**33**)**



Following the general procedure, the reaction of methyl (*E*)-3-(phenylsulfonyl)acrylate (27.8 mg, 0.12 mmol) with **1f** (50.0 mg, 0.18 mmol) in the presence of (*R*)-Walphos (11.2 mg, 0.012 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (4.5 mg, 0.012 mmol) and water (2  $\mu$ L, 0.12 mmol) at -10°C for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:2), a mixture (90:10) of the cycloadducts *cis*-**33** and *trans*-**33** (40.8 mg, 78%, yellow solid).

**M.p.:** 156-159°C

**$[\alpha]_D^{20}$ :** -18.1 ( $c=0.83$ , CHCl<sub>3</sub>),  $\geq 98\%$  *ee*.

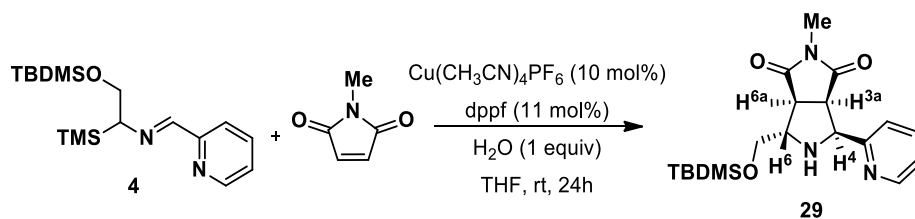
**HPLC:** Daicel Chiralpak OJ-H, hexane-isopropanol 60:40, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 36.9 min (2*S*,3*R*,4*R*)-**33** and 47.1 min (2*R*,3*S*,4*S*)-**33**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.51 (s, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.97 – 7.90 (m, 2H, Ar), 7.79 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 7.69 – 7.54 (m, 3H, Ar), 7.23 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar), 4.77 (s, 1H, H<sup>2</sup>), 4.26 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 3.84 – 3.80 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 3.60 – 3.52 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.74 (bs, 1H, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  170.6, 155.6, 149.8, 139.2, 138.4, 134.0, 129.4, 128.4, 124.1, 119.8, 67.1, 67.0, 52.0, 51.4, 48.1.

**MS** (FAB+): 425.0 ([M+H]<sup>+</sup>, 100). **HRMS** (FAB+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>SBr, 425.0171; found, 425.0167.

### 5.2.4. Procedure for the 1,3-dipolar cycloaddition of imine **4** with *N*-methylmaleimide



#### (3*aS*,4*S*,6*S*,6*aR*)-4-(((*tert*-Butyldimethylsilyl)oxi)methyl)-2-methyl-6-(pyridin-2-yl)pyrrolidin[3,4-*c*]pyrrol-1,3(2*H*,3*aH*)-dione (**29**)

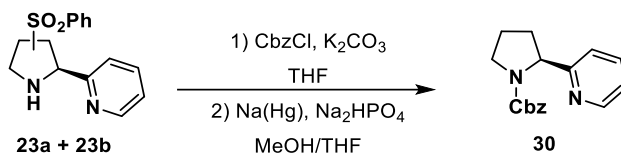
To a solution of *dppf* (5.5 mg, 0.01 mmol) and  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (3.7 mg, 0.01 mmol) in THF (0.5 mL), under nitrogen atmosphere at room temperature, water (2  $\mu\text{L}$ , 0.1 mmol), a solution of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.1 mmol) in THF (0.5 mL), and a solution of **4** (49.2 mg, 0.13 mmol) in THF (0.5 mL) were successively added. After 24h, the mixture was diluted with dichloromethane and washed with a solution of 32% ammonium hydroxide (3x5 mL) and brine (3x5 mL). The organic layer was separated, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane-EtOAc 2:1) to afford the cycloadduct **29** (11.2 mg, 30%, yellow oil). 0% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 11.0 min and 13.2 min.

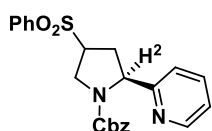
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.46 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.73 – 7.58 (m, 1H, pyridine), 7.31 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, pyridine), 7.19 (dd,  $J = 7.0, 5.4$  Hz, 1H, pyridine), 4.86 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H<sup>6</sup>), 4.02 – 4.00 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 3.82 (dd,  $J = 10.2, 5.0$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.75 (dd,  $J = 10.2, 4.5$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 3.55 (t,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>6a</sup>), 3.34 (dd,  $J = 7.9, 1.4$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 2.84 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 0.93 (s, 9H, Si<sup>*t*</sup>Bu), 0.10 (s, 6H, SiCH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  179.13, 176.59, 157.19, 149.09, 136.76, 123.30, 123.20, 66.33, 65.83, 63.16, 51.88, 50.31, 26.05, 25.02, 18.34, -5.26, -5.30.

**MS (FAB<sup>+</sup>):** 376.3 ([M+H]<sup>+</sup>, 20). **HRMS (FAB<sup>+</sup>):** Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>Si, 376.2056; found, 376.2058.

5.2.5. Procedure for the synthesis of  $\alpha$ -nicotine precursor**(2S)-Benzyl 4-(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-1-carboxylate and (2R)-benzyl 3-(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Cbz-23a + Cbz-23b)**

To a solution of unseparable mixture of cycloadducts **23a** and **23b** (135.0 mg, 0.63 mmol) in THF (8 mL),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (138.2 mg, 1.00 mmol) and benzyl chloroformate (127.9 mg, 107  $\mu\text{L}$ , 0.75 mmol) was successively added. The reaction was stirred at room temperature for 12 hours and the mixture was diluted with dichloromethane, washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 2:1) to afford Cbz-**23a** (98.9 mg, 37%, colorless solid) and Cbz-**23b** (56.1 mg, 21%, colorless oil).

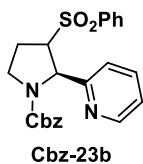
**(2S)-Benzyl 4-(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Cbz-23a)**M.p.: 137-138 $^{\circ}\text{C}$ [ $\alpha$ ] $_{\text{D}}^{20}$ : -22.8 ( $c = 0.33$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

Cbz-23a

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  8.39 (dd,  $J = 4.9, 1.9$  Hz, 1H, H $^6$  pyridine), 7.82 (td,  $J = 9.1, 5.3$  Hz, 2H, Ar), 7.65 – 7.33 (m, 4H, Ar), 7.31 – 7.15 (m, 5H, Ar), 7.15 – 6.82 (m, 2H, Ar), 5.37 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H, H $^2$ ), 5.00 – 4.96 (m, 2H), 4.20 – 3.96 (m, 1H), 3.74 – 3.47 (m, 2H), 2.57 – 2.12 (m, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  160.5, 159.9, 154.1, 149.6, 149.4, 137.7, 136.8, 136.5, 136.3, 136.1, 134.1, 129.5, 129.4, 128.6, 128.5, 128.5, 128.2, 128.1, 127.9, 127.8, 127.7, 127.7, 122.6, 122.5, 121.9, 121.0, 67.2, 67.1, 62.1, 61.7, 61.5, 61.2, 47.6, 46.5, 33.4, 32.6.

**MS** (FAB $^+$ ): 423.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 30). **HRMS** (FAB $^+$ ): Calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 423.1379; found, 423.1371.

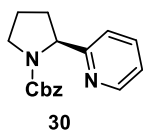
**(2R)-Benzyl 3-(phenylsulfonyl)-2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-1-carboxylate (Cbz-23b)**

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -12.9 ( $c = 0.23$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.51 (dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 8.03 – 7.84 (m, 2H, Ar), 7.76 – 7.46 (m, 4H, Ar), 7.39 – 7.37 (m, 2H, Ar), 7.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H, Ar), 7.17 (dd,  $J = 7.6, 4.9$  Hz, 1H, Ar), 7.04 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H, Ar), 5.25 – 4.82 (m, 3H), 4.37 – 4.18 (m, 1H), 4.12 (m 1H), 3.89 (m, 1H), 3.03 – 2.67 (m, 1H), 2.53 – 2.26 (m, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  158.90, 158.30, 154.50, 153.95, 149.58, 149.35, 137.47, 137.41, 136.77, 136.47, 136.38, 136.21, 134.05, 133.98, 129.29, 128.74, 128.66, 128.43, 128.32, 127.98, 127.94, 127.84, 122.79, 122.64, 122.00, 69.70, 68.44, 67.11, 62.56, 61.90, 46.16, 45.90, 25.47, 24.87.

**MS** (FAB+): 423.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 60). **HRMS** (FAB+): Calculated for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 423.1379; found, 423.1375.

**(S)-Benzyl 2-(2-pyridinyl)pyrrolidine-1-carboxylate (30)**

To a solution of a mixture of **Cbz-23a** and **Cbz-23b** (34.7 mg, 0.082 mmol) in THF: MeOH 1:2 (3 mL), under nitrogen atmosphere, at room temperature, Na(Hg) (104 mg) and  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (46.6 mg, 0.33 mmol) were successively added. After stirring 15 hours at room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane (10 mL) and washed with water (2x5 mL). The organic layer was separated, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 1:1) to afford **30** (13.0 mg, 56%, colorless oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -81.2 ( $c = 0.51$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 87% *ee*. **Lit**  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : - 93.95 ( $c = 3.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ )<sup>75</sup>

**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 32.4 min (*S*)-**30** and 36.9 min (*R*)-**30**.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.54 (d,  $J = 5.3$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.62 – 7.56 (m, 1H, Ar), 7.42 – 7.28 (m, 2H, Ar), 7.24 – 7.16 (m, 2H, Ar), 7.16 – 7.06 (m, 2H, Ar), 7.01 – 6.93 (m, 1H, Ar), 5.25 – 4.88 (m, 3H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m 1H), 1.97 – 1.83 (m, 2H).

<sup>75</sup> G. Chelucci, M. Falorni, G. Giacomelli, *Synthesis* **1990**, 1121.

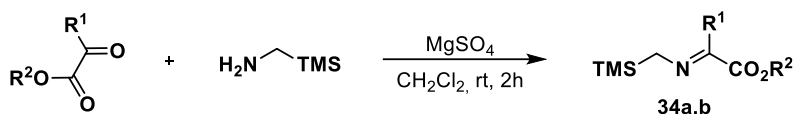


$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  162.9, 155.0, 149.4, 149.2, 136.6, 136.4, 128.4, 128.2, 127.9, 127.6, 127.5, 121.8, 121.8, 120.4, 119.8, 66.8, 66.6, 62.7, 62.6, 47.7, 47.3, 34.2, 33.0, 23.9, 23.0.

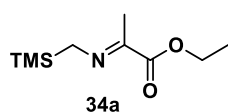
**MS** (ESI+): 282.1 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 30). **HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ , 282.1368; found, 282.1367.

### 5.2.6. Synthesis of tetranitrogenated ligands by asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition

#### General procedure for the synthesis of $\alpha$ -silyliminoesters



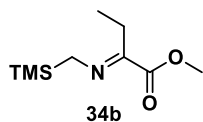
#### (*E*)-Ethyl 2-(((trimethylsilyl)methyl)imino)propanoate (**34a**)



To a suspension of (trimethylsilyl)methylamine (577  $\mu\text{L}$ , 445.0 mg, 4.31 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (657.3 mg, 5.39 mmol) in dry dichloromethane (6 mL) ethyl pyruvate (478  $\mu\text{L}$ , 500.0 mg, 4.31 mmol) was added. After 2h at room temperature the mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> and concentrated under reduced pressure to afford **34a** (815.7 mg, 94%, colorless oil), which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

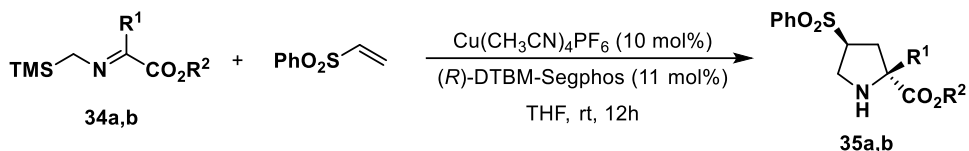
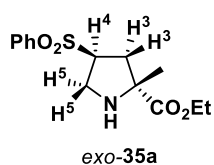
$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  4.28 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$  of  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.01 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H,  $\text{CH}_3$  of  $\text{CO}_2\text{Et}$ ), 0.07 (s, 9H, TMS).

#### (*E*)-Methyl 2-(((trimethylsilyl)methyl)imino)butanoate (**34b**)



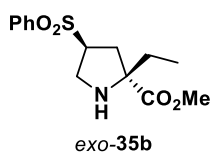
Following the general procedure, the reaction of (trimethylsilyl)methylamine (577  $\mu\text{L}$ , 445.0 mg, 4.31 mmol) with  $\text{MgSO}_4$  (657.3 mg, 5.39 mmol) and methyl-2-oxobutanoate (500.0 mg, 4.31 mmol) in dry dichloromethane (6 mL) afforded **34b** (789.7 mg, 91%, colorless oil).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  3.80 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.48 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 2.48 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.16 – 0.92 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.07 (s, 9H, TMS).

General procedure for the 1,3-dipolar cycloaddition of  $\alpha$ -silyliminoesters**(2*R*,4*S*)-Ethyl 2-methyl-4-(phenylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-35a)<sup>44a</sup>**

To a solution of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol) and  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.5 mg, 0.020 mmol) in THF (0.5 mL), under nitrogen atmosphere at room temperature, a solution of phenyl vinyl sulfone (33.6 mg, 0.20 mmol) in THF (0.5 mL), and a solution of **34a** (120.8 mg, 0.60 mmol) in THF (0.5 mL) were successively added. After 12h at room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane, filtered over celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 1:3) to afford the cycloadduct *exo*-**35a** (108.9 mg, 61%, colorless oil). 80% *ee*.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.89 (dd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 2H, Ph), 7.72 – 7.62 (m, 1H, Ph), 7.56 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ph), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub> of CO<sub>2</sub>Et), 3.68 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 3.49 (dd,  $J = 12.6, 4.5$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 3.15 (dd,  $J = 12.6, 8.3$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 2.57 (dd,  $J = 13.9, 8.8$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 2.28 (bs, 1H, NH), 2.10 (dd,  $J = 13.9, 7.6$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 1.47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of CO<sub>2</sub>Et).

**(2*R*,4*S*)-Methyl 2-ethyl-4-(phenylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-35b)**

Following the general procedure, the reaction of phenyl vinyl sulfone (33.6 mg, 0.20 mmol) with **34b** (120.8 mg, 0.60 mmol) in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol) and  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.5 mg, 0.020 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:2), the cycloadduct *exo*-**35b** (133.8 mg, 75%, colorless oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : -25.4 ( $c = 0.60$ , CHCl<sub>3</sub>), 89% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IA, hexane-isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 23.0 min (2*R*,4*S*)-**35b** and 29.0 min (2*S*, 4*R*)-**35b**.

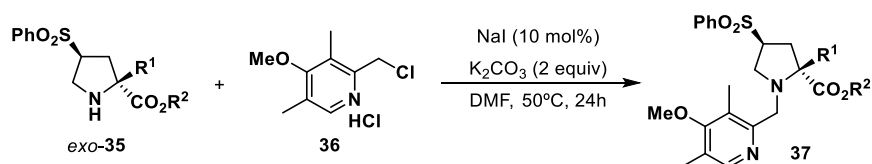
<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, Ph), 7.74 – 7.51 (m, 3H, Ph), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 – 3.58 (m, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.5, 4.9 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 12.6, 8.0 Hz, 1H), 2.58 (dd, *J* = 13.8, 8.7 Hz, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 1.93 – 1.73 (m, 2H), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

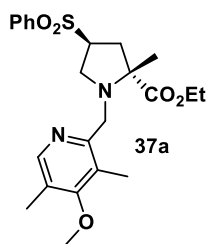
**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Chloroform-*d*): δ 175.4, 138.4, 133.9, 129.4, 128.3, 71.7, 63.6, 52.5, 47.2, 36.1, 31.5, 9.4.

**HRMS** (FAB+): Calculated for C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>4</sub>S, 298.1113; found, 298.1118 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

### Synthesis of compounds **37** by alkylation of *exo*-**35**



### (2*R*,4*S*)-Ethyl 1-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)-2-methyl-4-(phenylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (**37a**)



A solution *exo*-**35a** (33.3 mg, 0.112 mmol), **36** (29.9 mg, 0.134 mmol), NaI (1.7 mg, 0.011 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (31.0 mg, 0.224 mmol) in DMF (2 mL) was stirred under nitrogen atmosphere at 50°C. After 24 hours, the mixture was diluted with EtOAc and washed with water, a 2% solution of LiI and brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 1:2-0:1) to afford **37a** (32.5 mg, 65%, yellow oil).

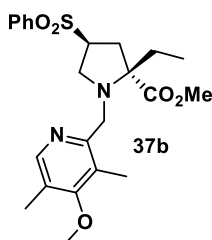
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -46.3 (c = 0.08, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.13 (s, 1H, pyridine), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ph), 7.62 – 7.56 (m, 1H, Ph), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, Ph), 4.24 – 4.08 (m, 2H, CH<sub>2</sub> of CO<sub>2</sub>Et), 4.04 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.86 (qd, *J* = 9.2, 3.8 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.30 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.05 – 2.92 (m, 1H), 2.47 (dd, *J* = 13.5, 9.3 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-pyridine), 2.15 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-pyridine), 2.12 – 2.05 (m, 1H), 1.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.36 – 1.22 (m, 3H, CH<sub>3</sub> of CO<sub>2</sub>Et).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Chloroform-*d*): δ 172.5, 155.8, 148.3, 137.8, 133.8, 129.2, 128.8, 128.3, 126.3, 125.4, 68.3, 61.3, 61.0, 60.1, 53.8, 51.4, 38.2, 21.0, 14.6, 13.5, 10.9.

**HRMS (ESI+):** Calculated for  $C_{23}H_{31}N_2O_5S$ , 447.1948; found, 447.1940 ( $[M+H]^+$ , 100).

**(2R,4S)-Methyl 1-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)-2-ethyl-4-(phenylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (37b)**



Following the general procedure, the reaction of *exo*-**35b** (33.3 mg, 0.112 mmol) with **36** (29.9 mg, 0.134 mmol) at 50°C for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:2-0:1), the compound **37b** (31.0 mg, 62%, yellow oil).

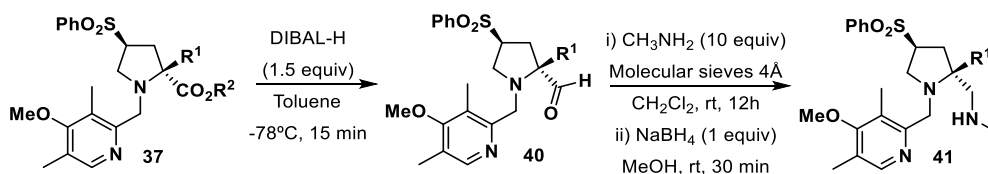
$[\alpha]_D^{20}$ : -22.9 ( $c = 0.50$ ,  $CHCl_3$ ).

**$^1H$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.11 (s, 1H, pyridine), 7.69 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ph), 7.61 – 7.56 (m, 1H, Ph), 7.44 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H, Ph), 4.20 – 4.03 (m, 1H), 3.90 – 3.82 (m, 1H), 3.77 (s, 3H,  $CO_2CH_3$ ), 3.70 (s, 3H,  $OCH_3$ -pyridine), 3.61 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 3.16 (d,  $J = 12.2$  Hz, 1H), 3.07 (dd,  $J = 11.4$ , 3.1 Hz, 1H), 2.86 – 2.71 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J = 13.3$ , 9.3 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H,  $CH_3$ -pyridine), 2.14 (s, 3H,  $CH_3$ -pyridine), 2.11 – 2.01 (m, 1H) 1.53 – 1.40 (m, 1H), 0.87 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $CH_3$  of Et).

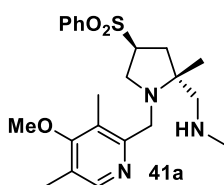
**$^{13}C$  NMR** (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  171.6, 164.3, 155.9, 148.5, 137.9, 133.8, 129.2, 128.8, 126.3, 125.7, 73.1, 61.2, 60.1, 54.3, 51.6, 51.4, 35.2, 27.7, 13.4, 11.0, 9.4.

**HRMS (FAB+):** Calculated for  $C_{23}H_{31}N_2O_5S$ , 447.1948; found, 447.1954 ( $[M+H]^+$ , 100).

**Synthesis of compounds 41 by ester reduction and reductive amination**



**(2R,4S) 1-(((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)-2-methyl-4-(4-phenylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)-N-methylmethanamine (41a)**



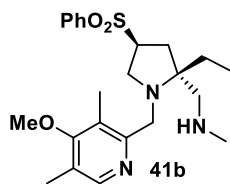
To a solution of **37a** (60.0 mg, 0.134 mmol) in toluene (1.0 mL), under nitrogen atmosphere at -78°C, a solution of DIBAL-H 1M in THF (202  $\mu$ L, 0.202 mmol) was added dropwise for 10 minutes. After 15 minutes at -78°C, MeOH was added and the mixture was evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved with dichloromethane, filtered and concentrated under reduced pressure to afford the cycloadduct **40a**.

To a suspension of **40a** and activated molecular sieves 4Å (0.1 g) in dichloromethane (3.0 mL) under nitrogen atmosphere at room temperature, a 33% solution of methylamine in EtOH (167  $\mu$ L, 1.34 mmol) was added. After 12 minutes at room temperature, the mixture was filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was dissolved with methanol and NaBH<sub>4</sub> (5.1 mg, 0.134 mmol) was added. After 30 minutes at room temperature, water was added and the mixture was extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (EtOAc-MeOH 1:0-1:1) to afford **41a** (34.1 mg, 61%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.05 (s, 1H, pyridine), 7.81 – 7.68 (m, 2H, Ph), 7.60 – 7.39 (m, 3H, Ph), 3.71 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.63 – 3.54 (m, 1H), 3.48 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 3.01 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.95 – 2.84 (m, 1H), 2.42 – 2.28 (m, 2H), 2.23 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.14 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.13 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.91 (dd, *J* = 13.4, 7.8 Hz, 1H), 1.23 – 1.15 (m, 1H), 1.06 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  163.8, 156.3, 148.6, 138.5, 133.4, 128.9, 128.1, 128.0, 124.9, 63.5, 60.5, 59.6, 58.1, 51.6, 51.1, 36.6, 36.3, 19.5, 13.0, 10.5.

**(2R,4S) 1-(((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)-2-ethyl-4-(4-phenylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)-N-methylmethanamine (41b)**



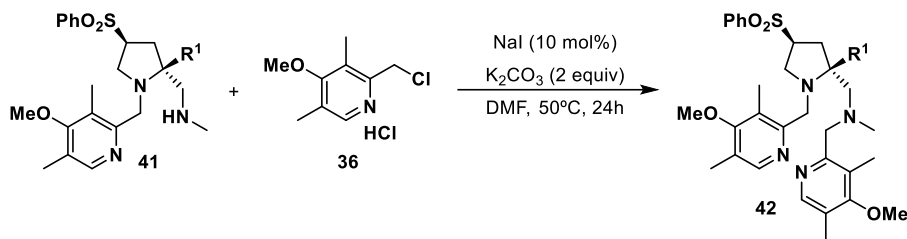
Following the general procedure, the reaction of **37b** (60.0 mg, 0.134 mmol) with DIBAL-H 1M (202  $\mu$ L, 0.202 mmol) at -78°C for 15 minutes, afforded **40b**.

The reaction of **40b** with a 33% solution of methylamine in EtOH (167  $\mu$ L, 1.34 mmol) at room temperature for 12 hours followed by a reduction with NaBH<sub>4</sub> (5.1 mg, 0.134 mmol) afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:2-0:1), the compound **41b** (41.6 mg, 72%, yellow oil).

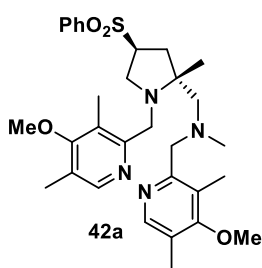
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.05 (s, 1H, pyridine), 7.80 – 7.74 (m, 2H, Ph), 7.55 – 7.37 (m, 3H, Ph), 3.75 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.65 – 3.56 (m, 2H), 3.07 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 9.2, 7.7 Hz, 1H), 2.39 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.13 (t, *J* = 4.6 Hz, 9H), 1.55 – 1.50 (m, 2H), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Et).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  163.7, 156.5, 148.7, 138.5, 133.4, 129.0, 128.9, 128.2, 124.8, 66.4, 60.9, 59.6, 56.0, 51.3, 50.8, 36.3, 32.9, 25.9, 13.0, 10.5, 8.8.

### Synthesis of compounds **42** by alkylation of **41**



#### (2*R*,4*S*)-1-(4-Methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)-*N*-((1-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)-2-methyl-4-(4-phenylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)-*N*-methylmethanamine (**42a**)



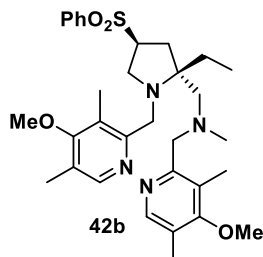
A solution **41a** (34.1 mg, 0.082 mmol), **36** (27.3 mg, 0.123 mmol), NaI (1.2 mg, 0.008 mmol) and  $K_2CO_3$  (22.7 mg, 0.164 mmol) in DMF (0.5 mL) was stirred under nitrogen atmosphere at 50°C. After 24 hours, the mixture was diluted with EtOAc and washed with water, a 2% solution of LiI and brine. The organic layer was dried over  $Na_2SO_4$  and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (EtOAc-MeOH 1:1-0:1) to afford **42a** (35.8 mg, 77%, yellow oil).

$^1H$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.10 (s, 1H, pyridine), 8.07 (s, 1H, pyridine), 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ph), 7.60 – 7.39 (m, 3H, Ph), 3.74 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.71 (s, 3H,  $OCH_3$ ), 3.66 – 3.53 (m, 4H), 2.88 – 2.74 (m, 2H), 2.52 – 2.44 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.82 (dd,  $J = 13.3, 7.8$  Hz, 1H), 1.00 (s, 3H).

$^{13}C$  NMR (126 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  164.2, 163.9, 156.8, 156.4, 148.2, 148.2, 138.2, 133.4, 129.0, 128.4, 126.5, 125.5, 125.4, 125.0, 64.9, 64.3, 61.2, 60.5, 59.9, 59.8, 52.3, 50.8, 45.8, 37.3, 20.5, 13.2, 13.2, 10.9, 10.8.

HRMS (FAB+): Calculated for  $C_{31}H_{43}N_4O_4S$ , 567.2999; found, 567.2994 ( $[M+H]^+$ , 80).

**(2*R*,4*S*)-1-(4-Methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)-*N*-((1-((4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl)-2-ethyl-4-(4-phenylsulfonyl)pyrrolidin-2-yl)methyl)-*N*-methylmethanamine (42b)**



Following the general procedure, the reaction of **41b** (41.6 mg, 0.096 mmol) with **36** (32.0 mg, 0.144 mmol) at 50°C for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 1:2-0:1), the compound **42b** (29.6 mg, 53%, yellow oil).

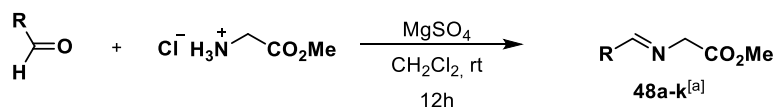
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.11 (s, 1H, pyridine), 8.08 (s, 1H, pyridine), 7.72 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph), 7.60 – 7.56 (m, 1H, Ph), 7.47- 7.40 (m, 2H), 3.75 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.70 – 3.50 (m, 4H), 3.37 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.92 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.50 – 4.45 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 6H), 2.19 (s, 3H), 2.12 (s, 3H), 1.82 (dd, *J* = 8.9, 4.6 Hz, 2H), 1.59 – 1.46 (m, 1H), 1.45 – 1.34 (m, 1H), 0.65 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of Et).

**<sup>13</sup>C NMR** (126 MHz, Chloroform-*d*): δ 164.0, 163.6, 156.8, 156.5, 148.2, 148.1, 138.0, 133.2, 128.8, 128.3, 126.2, 125.2, 125.1, 124.6, 67.6, 64.2, 60.5, 59.7, 59.6, 58.6, 51.0, 46.2, 32.0, 26.6, 13.1, 13.0, 10.8, 10.7, 8.3.

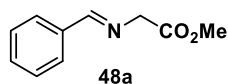
**HRMS** (FAB<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>32</sub>H<sub>45</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S, 581.3156; found, 581.3153 ([M+H]<sup>+</sup>, 50).

### 5.3. Catalytic asymmetric synthesis of azabicycles by 1,3-dipolar cycloaddition/intramolecular alkylation

#### 5.3.1. General procedure for the synthesis of α-iminoesters<sup>93</sup>



#### (*E*)-Methyl 2-(benzylideneamino)acetate (48a)



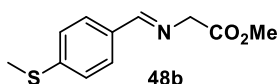
A suspension of methyl glycinate hydrochloride (1.77 g, 14.1 mmol), MgSO<sub>4</sub> (1.42 g, 11.8 mmol) and NEt<sub>3</sub> (2.0 mL, 14.1 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes and benzaldehyde (1.0 mL, 9.4 mmol) was added. After

<sup>93</sup> a) D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791. b) C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. c) Ref. 47a: S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

12h at room temperature the mixture was filtered off and water (10 mL) was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to afford **48a** (1.6 g, 98%, yellow oil), which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.25 (s, 1H, CH=N), 7.76 – 7.73 (m, 2H, Ph), 7.39 – 7.37 (m, 3H, Ph), 4.37 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

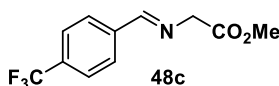
#### (*E*)-Methyl 2-((4-(methylthio)benzylidene)amino)acetate (**48b**)



Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.24 g, 9.9 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (0.99 g, 8.2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.4 mL, 9.9 mmol) and 4-(methylthio)benzaldehyde (1.0 g, 6.6 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48b** (1.3 g, 89%, yellow solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.23 (s, 1H, CH=N), 7.68 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 7.26 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 4.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.51 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ).

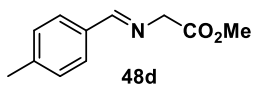
#### (*E*)-Methyl 2-((4-(trifluoromethyl)benzylidene)amino)acetate (**48c**)



Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.08 g, 8.6 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (0.86 g, 7.2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.2 mL, 8.6 mmol) and 4-(trifluoromethyl)benzaldehyde (1.0 g, 5.7 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48c** (1.3 g, 92%, yellow solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.35 (s, 1H, CH=N), 7.90 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.69 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 4.46 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

#### (*E*)-Methyl 2-((4-methylbenzylidene)amino)acetate (**48d**)

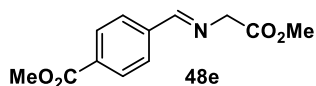


Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.57 g, 12.5 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (1.25 g, 10.4 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.7 mL, 12.5 mmol) and *p*-tolualdehyde (1.0 g, 8.3 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48d** (1.4 g, 86%, orange solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.25 (s, 1H, CH=N), 7.67 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar), 7.23 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar), 4.40 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

#### (*E*)-Methyl 2-((4-(methoxycarbonyl)benzylidene)amino)acetate (**48e**)

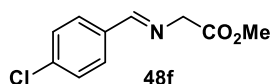




Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.15 g, 9.1 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (0.92 g, 7.6 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.3 mL, 9.1 mmol) and methyl 4-formylbenzoate (1.0 g, 6.1 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48e** (1.3 g, 88%, white solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  8.34 (s, 1H, CH=N), 8.09 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.85 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 4.45 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.93 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

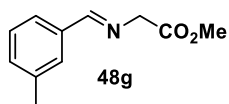
#### (E)-Methyl 2-((4-chlorobenzylidene)amino)acetate (48f)



Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.34 g, 10.7 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (1.07 g, 8.9 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.5 mL, 10.7 mmol) and 4-chlorobenzaldehyde (1.0 g, 7.1 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48f** (1.4 g, 96%, yellow solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  8.26 (s, 1H, CH=N), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 7.40 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 4.41 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

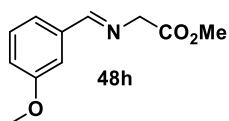
#### (E)-Methyl 2-((3-methylbenzylidene)amino)acetate (48g)



Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.57 g, 12.5 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (1.25 g, 10.4 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.7 mL, 12.5 mmol) and *m*-tolualdehyde (1.0 g, 8.3 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48g** (1.5 g, 92%, orange oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  8.24 (s, 1H, CH=N), 7.62 (s, 1H, Ar), 7.48 – 7.46 (m, 1H, Ar), 7.26 – 7.20 (m, 2H, Ar), 4.38 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

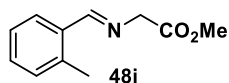
#### (E)-Methyl 2-((3-methoxybenzylidene)amino)acetate (48h)



Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.38 g, 11.0 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (1.11 g, 8.2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.5 mL, 11.0 mmol) and 4-methoxybenzaldehyde (1.0 g, 7.3 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48h** (1.2 g, 82%, colorless oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  8.16 (s, 1H, CH=N), 7.29 (s, 1H, Ar), 7.23 – 7.18 (m, 2H, Ar), 6.92 – 6.90 (m, 1H, Ar), 4.32 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.68 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

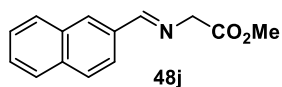
**(*E*)-Methyl 2-((2-methylbenzylidene)amino)acetate (48i)**



Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.57 g, 12.5 mmol), MgSO<sub>4</sub> (1.25 g, 10.4 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.7 mL, 12.5 mmol) and *o*-tolualdehyde (1.0 g, 8.3 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48i** (1.5 g, 93%, orange solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  8.60 (s, 1H, CH=N), 7.92 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.35 – 7.17 (m, 3H, Ar), 4.44 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.52 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

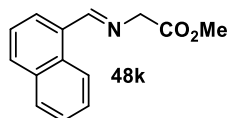
**(*E*)-Methyl 2-((naphthalen-2-ylmethylene)amino)acetate (48j)**



Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.21 g, 9.6 mmol), MgSO<sub>4</sub> (0.96 g, 8.0 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.3 mL, 9.6 mmol) and 2-naphthaldehyde (1.0 g, 6.4 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48j** (1.2 g, 84%, yellow solid).

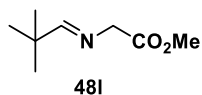
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  8.45 (s, 1H, CH=N), 8.10 (s, 1H, Ar), 8.03 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, Ar), 7.89 – 7.86 (m, 3H, Ar), 7.57 – 7.52 (m, 2H, Ar), 4.48 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**(*E*)-Methyl 2-((naphthalen-1-ylmethylene)amino)acetate (48k)**



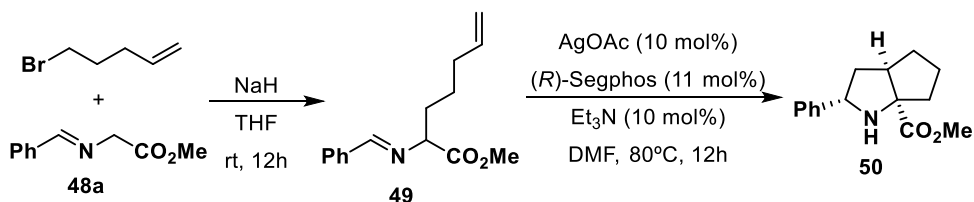
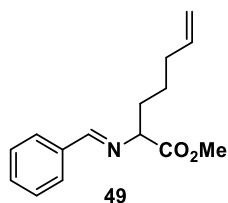
Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.21 g, 9.6 mmol), MgSO<sub>4</sub> (0.96 g, 8.0 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.3 mL, 9.6 mmol) and 1-naphthaldehyde (1.0 g, 6.4 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48k** (1.4 g, 94%, orange oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  8.92 (s, 1H, CH=N), 7.95 – 7.88 (m, 3H, Ar), 7.63 – 7.50 (m, 4H, Ar), 4.54 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.81 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**(E)-Methyl 2-((2,2-dimethylpropylidene)amino)acetate (48I)**

Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (2.2 g, 17.4 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (0.99 g, 8.2 mmol),  $\text{NEt}_3$  (2.4 mL, 17.4 mmol) and pivaldehyde (1.26 mL, 1.0 g, 6.6 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48I** (1.4 g, 75%, colorless oil).

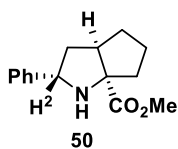
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.45 (s, 1H, CH=N), 4.02 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.58 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 0.98 (s, 9H,  $^t\text{Bu}$ ).

**5.3.1. Procedure for the alkylation/1,3-dipolar cycloaddition of imine 48a with 5-bromo-1-pentene****(E)-Methyl 2-(benzylideneamino)hept-6-enoate (49)<sup>89</sup>**

Over a suspension of NaH (59 mg, 2.46 mmol) in dry THF (3 mL) a solution of **48a** (500 mg, 2.58 mmol) in dry THF and 6-bromo-1-hexene (290  $\mu\text{L}$ , 367 mg, 2.46 mmol) were successively added dropwise. After 12h at room temperature the mixture was filtered over celite and water (10 mL) was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to afford **49** (356 mg, 59%, yellow oil), which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

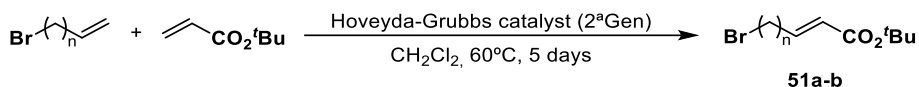
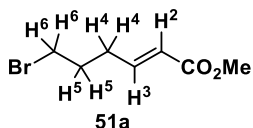
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.32 (s, 1H, CH=N), 7.90 – 7.77 (m, 2H, Ph), 7.53 – 7.42 (m, 3H, Ph), 5.91 – 5.74 (m, 1H, CH=C), 5.12 – 4.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2=\text{C}$ ), 4.03 (dd,  $J = 8.2, 5.5$  Hz, 1H, CHN), 3.79 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.22 – 1.86 (m, 4H), 1.58 – 1.33 (m, 2H).

<sup>89</sup> P. Armstrong, R. Grigg, M. W. Jordan, J. F. Malone, *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3547.

**(2*S*,3*aR*,6*aR*)-Methyl 2-phenylhexahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-6*a*(1*H*)-carboxylate (50)**<sup>89</sup>

Over a stirred suspension of (*R*)-Segphos (13.4 mg, 0.022 mmol) and AgOAc (3.3 mg, 0.02 mmol) in dry DMF (0.5 mL) under nitrogen atmosphere a solution of **49** (49.1 mg, 0.20 mmol) in dry DMF (0.5 mL) and Et<sub>3</sub>N (3 μL, 2.0 mg, 0.02 mmol) were successively added and the mixture was warmed to 80°C. After 24h at this temperature the reaction mixture was filtered over Celite® and evaporated under reduced pressure to afford **50** (≥98% conversion, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.33 – 7.15 (m 5H, Ph), 4.21 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.81 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.26 – 2.22 (m, 1H), 2.06 – 1.63 (m, 6H), 1.50 – 1.43 (m, 1H).

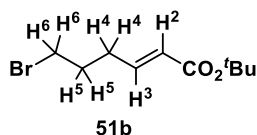
**5.3.2. General procedure for the synthesis of bromoalkenes**<sup>94</sup>**(*E*)-Methyl 6-bromo-2-hexenoate (51a)**

Over a stirred suspension of Hoveyda-Grubbs 2nd Generation Catalyst (30.3 mg, 0.05 mmol) in dry dichloromethane (4 mL) 5-bromo-1-pentene (523 μL, 5.8 mmol) and methyl acrylate (572 μL, 4.8 mmol) were added. After 5 days at 50°C, the reaction mixture was cooled in an ice-water bath, filtered over Celite® and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 100:1) to afford **51a** (551 mg, 55%, colorless oil).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 6.86 (dt, *J* = 7.0, 16.1 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.82 (d, *J* = 16.0, 1H, H<sup>2</sup>), 3.67 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.43 – 3.21 (m, 2H, H<sup>6</sup>), 2.32 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 2.07 – 1.82 (m, 2H, H<sup>5</sup>).

<sup>94</sup> S. B. Garber, J. S. Kingsbury, B. L. Gray, A. H. Hoveyda, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8168.

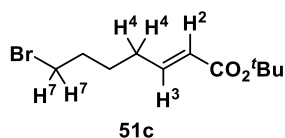
**(E)-tert-Butyl 6-bromo-2-hexenoate (51b)**



Following the general procedure, the reaction of 5-bromo-1-hexene (3.2 g, 2.5 mL, 21.2 mmol) with *tert*-butyl acrylate (3.3 g, 3.7 mL, 25.4 mmol) afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 100:1), the alkene **51b** (2.07 g, 39%, colorless oil).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 6.74 (dt, *J* = 14.2, 6.9 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.81 – 5.65 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.45 – 3.19 (m, 2H, H<sup>6</sup>), 2.29 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 2.05 – 1.83 (m, 2H, H<sup>5</sup>), 1.42 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

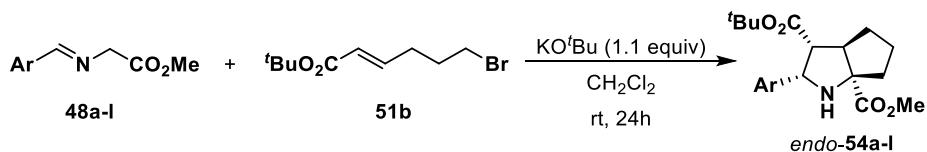
**(E)-tert-Butyl 6-bromo-2-heptenoate (51c)**



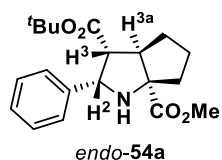
Following the general procedure, the reaction of 5-bromo-1-heptene (815 mg, 668 μL, 5.0 mmol) with *tert*-butyl acrylate (769 mg, 879 μL, 6.0 mmol) afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 100:1), the alkene **51c** (845 mg, 64%, colorless oil).

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 6.92 – 6.68 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 5.72 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sup>7</sup>), 2.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sup>4</sup>), 1.93 – 1.76 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.44 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**5.3.3. General procedure for the synthesis of azabicycles base mediated**



**(2S\*, 3R\*, 3aR\*, 6aR\*)-3-tert-Butyl 6a-methyl 2-phenyloctahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6a-dicarboxylate (endo-54a)**



To a solution of **48a** (42.7 mg, 0.24 mmol) and **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) in dry dichloromethane (2.5 mL) KO<sup>t</sup>Bu 1M in THF (240 μL, 0.24 mmol) was added dropwise. After 24h at room temperature the reaction was quenched with methanol (0.3 mL) and evaporated under reduced pressure. The residue

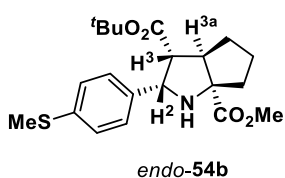
was purified by deactivated silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 6:1) to afford *endo*-**54a** (49.3 mg, 71%, yellow oil).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.30 – 7.28 (m, 4H, Ph), 7.23 – 7.18 (m, 1H, Ph), 4.56 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.11 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.90 (dd,  $J = 6.3, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.22 – 2.19 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 3H), 1.61 – 1.49 (m, 1H), 1.02 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.8, 172.1, 138.6, 128.2, 127.1, 126.8, 80.6, 76.8, 64.2, 58.2, 53.7, 52.5, 41.0, 33.6, 27.7, 26.7.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}_4$ , 346.2013; found, 346.2023 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 3*aR*\*, 6*aR*\*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(4-(methylthio)phenyl)octahydro cyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*endo*-**54b**)**



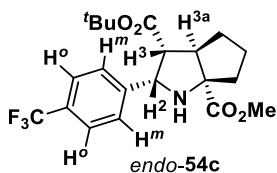
Following the general procedure, the reaction of **48b** (53.8 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54b** (49.6 mg, 63%, yellow oil).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.22 – 7.18 (m, 4H, Ar), 4.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.77 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.12 – 3.07 (m, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.88 (dd,  $J = 6.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 2.23 – 2.18 (m, 2H), 1.83 – 1.73 (m, 3H), 1.54 – 1.52 (m, 1H), 1.05 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.7, 172.0, 137.1, 135.7, 127.3, 126.8, 80.8, 76.8, 63.8, 58.1, 53.6, 52.5, 41.0, 33.6, 27.7, 26.7, 16.3.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ , 392.1891; found, 392.1886 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 3*aR*\*, 6*aR*\*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(4-(trifluoromethyl)phenyl) octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*endo*-**54c**)**



Following the general procedure, the reaction of **48c** (59.1 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54c** (39.1 mg, 47%, yellow oil).

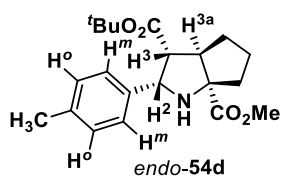
**<sup>1</sup>H-NMR** (500 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.57 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.45 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 4.60 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.12 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 2.93 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 2.27 – 2.21 (m, 2H), 1.75 – 1.71 (m, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.02 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (125 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.6, 171.8, 142.9 (q,  $J_{C-F} = 1.3$  Hz), 129.6 (q,  $J_{C-F} = 32.4$  Hz), 127.3, 125.2 (q,  $J_{C-F} = 3.8$  Hz), 124.3 (q,  $J_{C-F} = 271.8$  Hz), 81.1, 76.8, 63.9, 56.0, 53.6, 52.6, 41.0, 33.6, 27.8, 26.7

**<sup>19</sup>F-NMR** (470 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  -62.50.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>, 414.1887; found, 414.1896 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2S\*, 3R\*, 3aR\*, 6aR\*)-3-tert-Butyl 6a-methyl 2-(*p*-tolyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6a-dicarboxylate (*endo*-54d)**



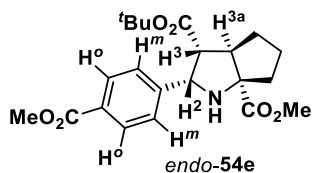
Following the general procedure, the reaction of **48d** (46.0 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54d** (51.3 mg, 71%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 7.09 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 4.51 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.10 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 2.87 (dd,  $J = 6.2, 1.6$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 2.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.21 – 2.18 (m, 2H), 1.83 – 1.76 (m, 3H), 1.61 – 1.48 (m, 1H), 1.04 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.8, 172.2, 136.7, 135.4, 128.8, 126.6, 80.6, 76.8, 64.0, 58.3, 53.6, 52.5, 41.1, 33.6, 27.7, 26.7, 21.1.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>30</sub>NO<sub>4</sub>, 360.2170; found, 360.2158 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2S\*, 3R\*, 3aR\*, 6aR\*)-3-tert-Butyl 6a-methyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6a-dicarboxylate (*endo*-54e)**



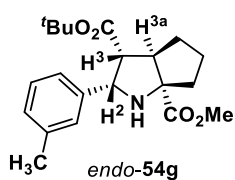
Following the general procedure, the reaction of **48e** (56.7 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54e** (47.0 mg, 58%, yellow oil).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.98 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.40 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 4.59 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.14 – 3.09 (m, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.94 (dd,  $J = 6.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.26 – 2.20 (m, 2H), 1.85 – 1.73 (m, 3H), 1.56 – 1.50 (m, 2H), 1.02 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.6, 171.8, 167.0, 144.0, 129.6, 129.0, 126.9, 81.0, 76.8, 64.1, 58.0, 53.7, 52.6, 52.2, 41.0, 33.7, 27.8, 26.7.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ : 404.2068; found, 404.2080 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 86.5).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 3*aR*\*, 6*aR*\*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(3-tolyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*endo*-54*g*)**



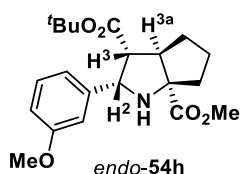
Following the general procedure, the reaction of **48g** (46.0 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54g** (46.2 mg, 64%, yellow oil).

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.20 – 7.08 (m, 3H, Ar), 7.04 – 7.01 (m, 1H, Ar), 4.53 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.09 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.88 (dd,  $J = 6.2, 1.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.31 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 1.84 – 1.71 (m, 3H), 1.54 – 1.51 (m, 1H), 1.04 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.8, 172.2, 138.3, 137.8, 128.1, 127.8, 127.4, 123.9, 80.6, 76.8, 64.1, 58.1, 53.7, 52.5, 41.0, 33.6, 27.8, 26.7, 21.5.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ , 360.2170; found, 360.2180 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 3*aR*\*, 6*aR*\*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(3-methoxyphenyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*endo*-54*h*)**



Following the general procedure, the reaction of **48h** (49.9 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54h** (38.5 mg, 63%, yellow oil).

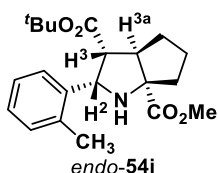
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.23 – 7.18 (m, 1H, Ar), 6.91 – 6.88 (m, 2H, Ar), 6.78 (dd,  $J = 8.0, 2.2$  Hz, 1H, Ar), 4.58 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.16 – 3.10 (m, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.92 (dd,  $J = 6.3, 2.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.23 – 2.17 (m, 2H), 1.86 – 1.80 (m, 3H), 1.57 – 1.51 (m, 1H), 1.07 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).



$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.5, 172.0, 159.7, 140.0, 129.3, 119.1, 113.1, 112.4, 80.8, 76.9, 64.1, 57.9, 55.4, 53.5, 52.6, 40.8, 33.7, 27.7, 26.7.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ , 376.2119; found, 376.2107 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 3*aR*\*, 6*aR*\*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(2-tolyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*endo*-54i)**



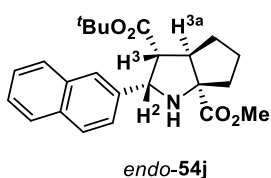
Following the general procedure, the reaction of **48i** (46.0 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54i** (42.6 mg, 59%, yellow oil).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.32 – 7.30 (m, 1H, Ar), 7.16 – 7.13 (m, 3H, Ar), 4.64 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.14 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.98 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2.29 – 2.18 (m, 2H), 1.86 – 1.72 (m, 3H), 1.51 – 1.57 (m, 1H), 0.99 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.8, 171.9, 136.0, 135.9, 130.1, 127.2, 125.9, 125.2, 80.5, 76.0, 61.7, 56.0, 53.5, 52.5, 40.9, 33.8, 27.7, 26.8, 19.9.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ , 360.2170; found, 360.2175 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 3*aR*\*, 6*aR*\*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(naphthalen-2-yl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*endo*-54j)**



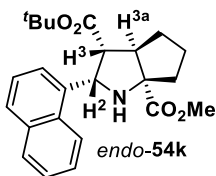
Following the general procedure, the reaction of **48j** (54.8 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-**54j** (35.0 mg, 44%, yellow oil).

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.80 – 7.80 (m, 4H, Ar), 7.50 – 7.40 (m, 3H, Ar), 4.75 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.19 – 3.14 (m, 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 3.02 (d,  $J$  = 6.2 Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.30 – 2.20 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 3H), 1.61 – 1.55 (m, 1H), 0.92 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.8, 172.1, 136.0, 133.4, 132.7, 128.0, 127.7, 127.6, 126.2, 125.8, 125.7, 124.9, 80.8, 76.9, 64.3, 58.1, 53.8, 52.6, 41.1, 33.7, 27.7, 26.8.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $C_{24}H_{29}NO_4Na$ , 418.1989; found, 418.2003 ( $[M+Na]^+$ , 81.1).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 3*aR*\*, 6*aR*\*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(naphthalen-1-yl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*endo*-54*k*)**



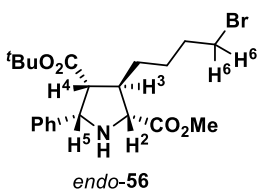
Following the general procedure, the reaction of **48k** (54.8 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *endo*-54*k* (44.5 mg, 56%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.99 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar), 7.85 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar), 7.76 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 7.55 – 7.39 (m, 4H, Ar), 5.26 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.20 – 3.24 (m, 2H, H<sup>3</sup> and H<sup>3a</sup>), 2.33 – 3.21 (m, 2H), 1.98 – 1.87 (m, 3H), 1.84 – 1.70 (m, 1H), 0.75 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  176.8, 171.7, 133.7, 133.7, 131.6, 128.9, 128.1, 126.1, 125.5, 125.3, 123.3, 122.7, 80.1, 75.9, 61.0, 57.4, 53.3, 52.5, 41.0, 33.9, 27.4, 26.9.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $C_{24}H_{29}NO_4Na$ , 418.1989; found, 418.1982 ( $[M+Na]^+$ , 71.9).

**(2*S*\*, 3*R*\*, 4*R*\*, 5*S*\*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(4-bromobutyl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (*endo*-56)**



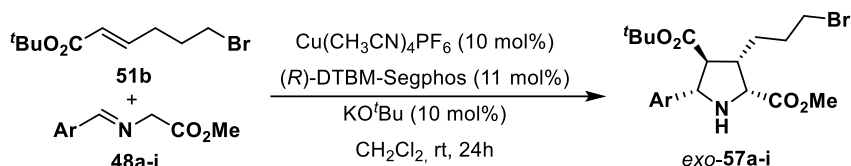
Following the general procedure, the reaction of **48a** (42.5 mg, 0.23 mmol) with **51c** (50.0 mg, 0.19 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the cycloadduct *endo*-56 (55.2 mg, 52%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.45 – 7.18 (m, 5H, Ph), 4.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 3.81 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.56 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.42 (t,  $J = 6.7$  Hz, 2H, H<sup>3</sup>), 3.04 – 2.89 (m, 2H, H<sup>6</sup>), 2.67 – 2.53 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.81 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.40 (m, 3H), 1.02 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

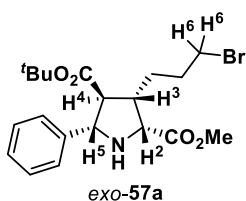
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  173.1, 171.8, 138.7, 128.1, 127.4, 127.1, 80.7, 66.3, 64.6, 56.9, 52.3, 48.5, 33.5, 33.1, 32.5, 27.4, 26.3.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $C_{21}H_{31}BrNO_4$ , 440.1431; found, 440.1425 ( $[M+H]^+$ , 100).

### 5.3.4. General procedure for the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and activated bromoalkenes



#### (2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(3-bromopropyl)-5-phenylpyrrolidine-2,4-dicarboxylate (*exo*-**57a**)



Over a stirred suspension of *(R)*-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol) and  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (7.5 mg, 0.02 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL) under nitrogen atmosphere a solution of **48a** (42.7 mg, 0.24 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL),  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M in THF (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) and a solution of **51b** (50.0 mg, 0.020 mmol) in dry dichloromethane (0.5 mL) were successively added. After 24h at room temperature the reaction mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 5:1) to afford *exo*-**57a** (79.1 mg, 93%, yellow oil).

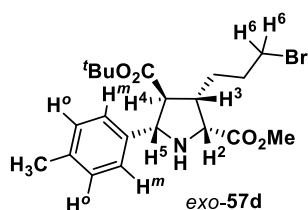
$[\alpha]_D^{20}$ : -11.4 ( $c = 1.0$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 95:5, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 29.0 min (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**57a** and 37.3 min (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**57a**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.48 – 7.46 (m, 2H, Ph), 7.35 – 7.28 (m, 3H, Ph), 4.34 – 4.31 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.11 – 4.08 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.77 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.37 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 2.78 – 2.74 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.64 – 2.58 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.51 (bs, 1H, NH), 1.94 – 1.89 (m, 2H), 1.59 – 1.52 (m, 2H), 1.32 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.0, 172.4, 140.9, 128.6, 127.9, 127.2, 81.2, 67.0, 63.1, 58.4, 52.0, 46.8, 33.3, 30.8, 28.9, 28.0.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{BrNO}_4$ , 426.1275; found, 426.1288 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(3-bromopropyl)-5-(4-methylphenyl) pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (exo-57d)**

Following the general procedure, the reaction of **48d** (46.1 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.5 mg, 0.020 mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20 μL, 0.020 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the cycloadduct *exo*-**57d** (82.3 mg, 93%, yellow oil).

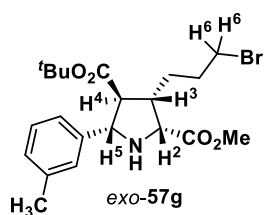
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -12.1 (c = 0.7, CHCl<sub>3</sub>), 92% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min (λ = 211 nm), t<sub>R</sub>: 24.5 min (*2S,3R,4R,5R*)-**57d** and 33.1 min (*2R,3S,4S,5S*)-**57d**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.35 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 7.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 4.33 – 4.30 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.12 – 4.09 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 2.81 – 2.75 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.63 – 2.56 (m, 2H, H<sup>4</sup> and NH), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.34 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 173.9, 172.4, 137.7, 137.5, 129.3, 127.0, 81.2, 66.8, 63.2, 58.3, 52.0, 46.9, 33.3, 30.8, 29.0, 28.1, 21.2.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>4</sub>, 440.1431; found, 440.1428 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(3-bromopropyl)-5-(3-methylphenyl) pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (exo-57g)**

Following the general procedure, the reaction of **48g** (46.1 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.5 mg, 0.020 mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20 μL, 0.020 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the cycloadduct *exo*-**57g** (73.5 mg, 83%, yellow oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -5.4 (c = 1.0, CHCl<sub>3</sub>), 93% *ee*.

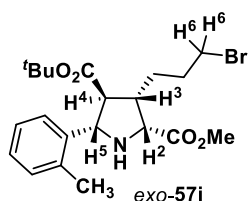
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min (λ = 211 nm), t<sub>R</sub>: 19.6 min (*2S,3R,4R,5R*)-**57g** and 27.3 min (*2R,3S,4S,5S*)-**57g**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.26 – 7.18 (m, 3H, Ar), 7.09 – 7.07 (m, 1H, Ar), 4.30 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.10 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.37 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 2.80 – 2.75 (m, 2H, H<sup>3</sup> and NH), 2.59 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.63 – 1.47 (m, 2H), 1.34 (s, 9H, CH<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  173.9, 172.5, 140.8, 138.2, 128.9, 128.5, 127.9, 124.2, 81.3, 67.1, 63.3, 58.4, 52.1, 46.9, 33.4, 30.9, 29.1, 28.1, 21.6.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>4</sub>, 440.1431; found, 440.1436 ([M+H]<sup>+</sup>, 99.4).

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(3-bromopropyl)-5-(2-methylphenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (*exo*-57i)**



Following the general procedure, the reaction of **48i** (46.1 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.5 mg, 0.020 mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.020 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the cycloadduct *exo*-**57i**

(69.0 mg, 78%, yellow oil).

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: -18.1 ( $c = 12.7$ , CHCl<sub>3</sub>), 95% *ee*.

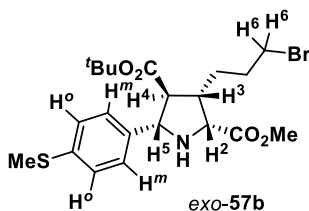
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 13.9 min (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**57i** and 19.8 min (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**57i**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.66 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar), 7.23 – 7.10 (m, 3H, Ar), 4.62 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.10 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 2.82 – 2.70 (m, 3H, H<sup>3</sup>, H<sup>4</sup> and NH), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.98 – 1.88 (m, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 2H), 1.30 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 172.7, 138.6, 136.6, 130.4, 127.6, 126.6, 126.4, 81.2, 63.4, 62.5, 57.5, 52.1, 47.1, 33.4, 30.9, 29.1, 28.0, 19.6.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>4</sub>, 440.1431; found, 440.1444 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(3-bromopropyl)-5-(4-(methylthio)phenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (*exo*-57b)**



Following the general procedure, the reaction of **48b** (53.8 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.5 mg, 0.020 mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20 μL, 0.020 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the cycloadduct *exo*-**57b** (83.3 mg, 95%, yellow oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -0.4 (c = 10.2, CHCl<sub>3</sub>), 96% *ee*.

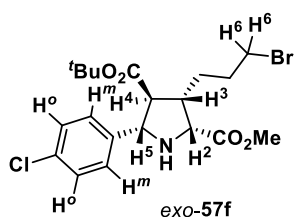
**HPLC**: Daicel Chiralpak IA, hexane-isopropanol 95:5, flow rate 0.7 mL/min (λ = 211 nm), t<sub>R</sub>: 33.9 min (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**57b** and 40.1 min (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**57b**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.40 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 7.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 4.33 – 4.31 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.11 – 4.09 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.78 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 2.78 – 2.77 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.62 – 2.59 (m, 2H, H<sup>4</sup> and NH), 2.47 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 1.95 – 1.89 (m, 2H), 1.56 – 1.54 (m, 2H), 1.34 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 174.0, 172.3, 138.0, 137.9, 127.7, 126.9, 81.4, 66.6, 63.1, 58.2, 52.1, 46.9, 33.4, 30.9, 29.8, 28.1, 16.1.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>4</sub>S, 472.1152; found, 472.1139 ([M+H]<sup>+</sup>, 93.3).

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(3-bromopropyl)-5-(4-chlorophenyl)pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (*exo*-57f)**



Following the general procedure, the reaction of **48f** (51.0 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.5 mg, 0.020 mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20 μL, 0.020 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the cycloadduct *exo*-**57f** (89.9 mg, 78%, yellow oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -4.9 (c = 10.0, CHCl<sub>3</sub>), 90% *ee*.

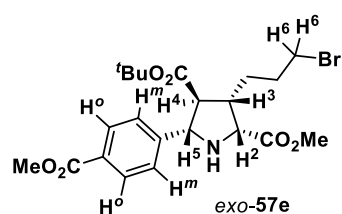
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 98:2, flow rate 0.7 mL/min (λ = 211 nm), t<sub>R</sub>: 22.9 min (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**57f** and 28.6 min (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**57f**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.42 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 4.33 – 4.31 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.09 – 4.07 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.36 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 2.78 – 2.72 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.61 – 2.54 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.34 (bs, 1H, NH), 1.91 – 1.87 (m, 2H), 1.57 – 1.50 (m, 2H), 1.33 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 172.2, 140.1, 133.5, 128.7, 128.6, 81.4, 66.2, 63.0, 58.3, 52.0, 46.8, 33.3, 30.8, 28.8, 28.1.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>BrClNO<sub>4</sub>, 460.0885; found, 460.0897 ([M+H]<sup>+</sup>, 67.7).

**(2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*S*)-4-*tert*-Butyl 2-methyl 3-(3-bromopropyl)-5-(4-(methoxycarbonyl)phenyl) pyrrolidine-2,4-dicarboxylate (*exo*-57e)**



Following the general procedure, the reaction of **48e** (56.7 mg, 0.24 mmol) with **51b** (50.0 mg, 0.20 mmol) in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (26.0 mg, 0.022 mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (7.5 mg, 0.020 mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.020 mmol) at room temperature for 24 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the cycloadduct *exo*-**57e** (75.8 mg, 78%, yellow oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +5.1 ( $c = 0.7$ , CHCl<sub>3</sub>), 94% *ee*

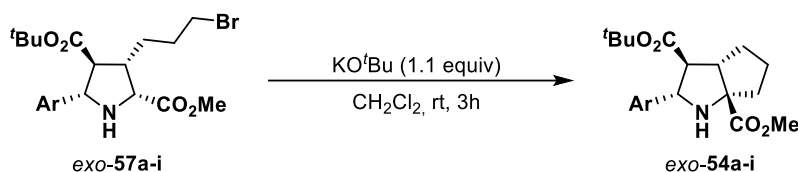
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 16.4 min (2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-**57e** and 19.9 min (2*R*,3*S*,4*S*,5*S*)-**57e**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.57 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 4.45 – 4.41 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.17 – 4.13 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.91 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.38 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2H, H<sup>6</sup>), 2.79 – 2.77 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.64 – 2.62 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 1.59 – 1.55 (m, 2H), 1.34 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

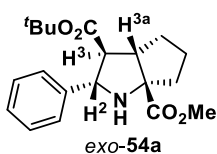
**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.0, 172.2, 167.1, 146.9, 130.0, 129.8, 127.2, 81.6, 66.6, 63.2, 58.3, 52.2, 52.1, 47.0, 33.3, 30.9, 28.8, 28.1.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>BrNO<sub>6</sub>, 484.1330; found, 484.1332 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

### 5.3.5. General procedure for the intramolecular alkylation of bromocycloadducts *exo-57*



#### (2*S*, 3*S*, 3*aS*, 6*aS*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-phenyloctahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*exo-54a*)



To a solution of *exo-57a* (50.0 mg, 0.117 mmol) in dry dichloromethane (2.0 mL) KO<sup>t</sup>Bu 1M in THF (129  $\mu$ L, 0.129 mmol) was added dropwise. After 3h at room temperature, the reaction was quenched with methanol (0.3 mL) and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by deactivated silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 6:1) to afford *exo-54a* (31.9 mg, 79%, yellow oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +9.4 ( $c = 9.3$ , CHCl<sub>3</sub>), 96% *ee*.

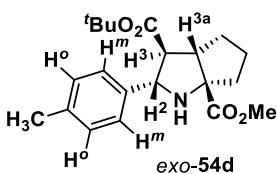
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 95:5, flow rate 0.5 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 11.1 min (2*R*,3*R*,3*aR*,6*aR*)-**54a** and 12.9 min (2*S*,3*S*,3*aS*,6*aS*)-**54a**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.43 (d,  $J = 7.0$  Hz, 2H, Ph), 7.27 (m, 3H, Ph), 4.20 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.06 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, H<sup>3a</sup>), 2.36 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 1.86 (m, 6H), 1.31 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.4, 172.5, 141.6, 128.3, 127.7, 127.3, 80.8, 74.5, 65.7, 60.5, 52.8, 52.6, 40.5, 33.3, 28.2, 25.3.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub>, 346.2013; found, 346.2020 ( $[M+H]^+$ , 100).

#### (2*S*, 3*S*, 3*aS*, 6*aS*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(4-methylphenyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*exo-54d*)



Following the general procedure, the reaction of *exo-57d* (50.0 mg, 0.114 mmol) with KO<sup>t</sup>Bu 1M (125  $\mu$ L, 0.125 mmol) at room temperature for 3 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *exo-54d* (26.6 mg, 65%, yellow oil).



$[\alpha]_D^{20}$ : -17.6 ( $c = 10.7$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 93% *ee*.

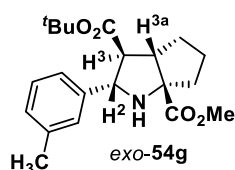
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 95:5, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 10.2 min (2*R*,3*R*,3*aR*,6*aR*)-**54d** and 13.4 min (2*S*,3*S*,3*aS*,6*aS*)-**54d**.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 4.17 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.04 (t,  $J = 7.4$ , 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.33 (m, 4H,  $\text{H}^3$  and  $\text{CH}_3$ ), 1.83 (m, 6H), 1.32 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.4, 172.6, 138.6, 137.2, 128.9, 127.1, 80.7, 74.5, 65.4, 60.4, 52.9, 52.5, 40.5, 33.3, 28.2, 25.2, 21.3.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ , 360.2170; found, 360.2169 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*, 3*S*, 3*aS*, 6*aS*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(3-methylphenyl)octahydrocyclopenta [b]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*exo*-**54g**)**



Following the general procedure, the reaction of *exo*-**57g** (50.0 mg, 0.114 mmol) with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (125  $\mu\text{L}$ , 0.125 mmol) at room temperature for 3 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *exo*-**54g** (25.4 mg, 62%, yellow oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : -12.5 ( $c = 9.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 92% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 98:2, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 12.5 min (2*R*,3*R*,3*aR*,6*aR*)-**54g** and 16.1 min (2*S*,3*S*,3*aS*,6*aS*)-**54g**.

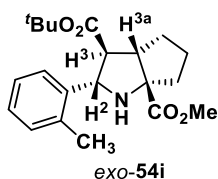
**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.19 (m, 3H, Ar), 7.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H, Ar), 4.16 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.05 (t,  $J = 7.2$ , 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.33 (m, 5H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{CH}_3$  and  $\text{NH}$ ), 1.85 (m, 6H), 1.32 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.4, 172.6, 141.5, 137.8, 128.4, 128.2, 127.8, 124.3, 80.7, 74.5, 65.7, 60.4, 52.9, 52.5, 40.5, 33.2, 28.1, 25.2, 21.6.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ , 360.2170; found, 360.2161 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*, 3*S*, 3*aS*, 6*aS*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(2-methylphenyl)octahydrocyclopenta [b]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*exo*-**54i**)**

Following the general procedure, the reaction of *exo*-**57i** (50.0 mg, 0.114 mmol) with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (125  $\mu\text{L}$ , 0.125 mmol) at room temperature for 3 hours afforded, after



chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclo *exo*-**54i** (24.6 mg, 60%, yellow oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : -9.9 ( $c = 7.4$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% *ee*.

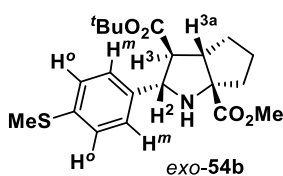
**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 98:2, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 9.8 min (*2R,3R,3aR,6aR*)-**54i** and 13.3 min (*2S,3S,3aS,6aS*)-**54i**.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H, Ar), 7.13 (m, 3H, Ar), 4.45 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.78 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.06 (t,  $J = 7.4$ , 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.79 (bs, 1H, NH), 2.54 (t,  $J = 9.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.39 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.84 (m, 6H), 1.28 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.4, 172.7, 138.8, 136.6, 130.7, 127.3, 126.8, 126.1, 80.7, 74.5, 61.3, 59.1, 53.0, 52.5, 40.2, 33.2, 28.1, 25.4, 19.6.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4$ , 360.2170; found, 360.2182 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*, 3*S*, 3*aS*, 6*aS*)-3-*tert*-Butyl 6*a*-methyl 2-(4-(methylthio)phenyl)octahydrocyclopenta[*b*]pyrrole-3,6*a*-dicarboxylate (*exo*-**54b**)**



Following the general procedure, the reaction of *exo*-**57b** (50.0 mg, 0.106 mmol) with  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (116  $\mu\text{L}$ , 0.116 mmol) at room temperature for 3 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclo *exo*-**54b** (21.2 mg, 51%, yellow oil).

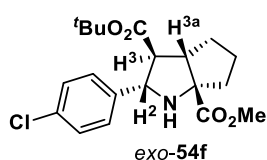
$[\alpha]_D^{20}$ : -1.7 ( $c = 1.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 95:5, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 12.2 min (*2R,3R,3aR,6aR*)-**54b** and 16.2 min (*2S,3S,3aS,6aS*)-**54b**.

**$^1\text{H-NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.36 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 7.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 4.17 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.03 (t,  $J = 7.3$ , 1H,  $\text{H}^{3a}$ ), 2.81 (bs, 1H, NH), 2.46 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 2.31 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 1.86 (m, 6H), 1.32 (s, 9H,  $\text{CO}_2^t\text{Bu}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.3, 172.4, 128.8, 137.4, 127.8, 126.8, 80.8, 74.4, 65.1, 60.4, 52.8, 52.5, 40.9, 33.2, 28.2, 25.2, 16.3.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_4\text{S}$ , 392.1891; found, 392.1855 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2S, 3S, 3aS, 6aS)-3-tert-Butyl 6a-methyl 2-(4-chlorophenyl)octahydrocyclopenta[b]pyrrole-3,6a-dicarboxylate (exo-54f)**

Following the general procedure, the reaction of *exo-57f* (50.0 mg, 0.109 mmol) with KO<sup>t</sup>Bu 1M (120 μL, 0.120 mmol) at room temperature for 3 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *exo-54f* (26.5 mg, 64%, yellow oil).

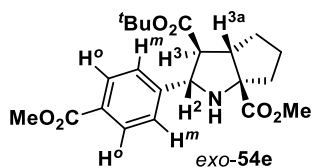
[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -13.0 (c = 10.4, CHCl<sub>3</sub>), 90% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 99:1, flow rate 0.7 mL/min (λ = 211 nm), t<sub>R</sub>: 13.3 min (2*R*,3*R*,3*aR*,6*aR*)-**54f** and 18.1 min (2*S*,3*S*,3*aS*,6*aS*)-**54f**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.18 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.03 (t, *J* = 7.1, 1H, H<sup>3a</sup>), 2.28 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 1.84 (m, 6H), 1.32 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

**<sup>13</sup>C-NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 178.2, 172.3, 140.3, 133.2, 128.6, 128.4, 81.0, 74.5, 64.8, 60.5, 52.8, 52.6, 40.5, 33.2, 28.2, 25.2.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>ClNO<sub>4</sub>, 380.1624; found, 380.1638 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2S, 3S, 3aS, 6aS)-3-tert-Butyl 6a-methyl 2-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)octahydrocyclopenta[b]pyrrole-3,6a-dicarboxylate (exo-54e)**

Following the general procedure, the reaction of *exo-57e* (50.0 mg, 0.103 mmol) with KO<sup>t</sup>Bu 1M (113 μL, 0.113 mmol) at room temperature for 3 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 5:1), the azabicyclic *exo-54e* (22.9 mg, 55%, yellow oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -17.9 (c = 4.7, CHCl<sub>3</sub>), 93% *ee*.

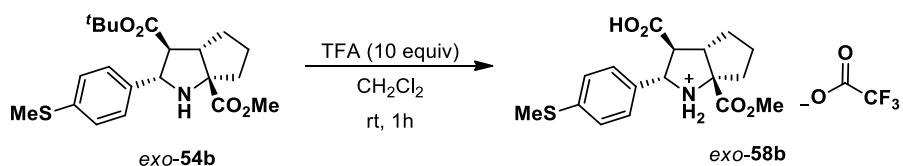
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, hexane-isopropanol 98:2, flow rate 0.7 mL/min (λ = 254 nm), t<sub>R</sub>: 14.6 min (2*R*,3*R*,3*aR*,6*aR*)-**54e** and 20.8 min (2*S*,3*S*,3*aS*,6*aS*)-**54e**.

**<sup>1</sup>H-NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 4.27 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.91 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.06 (m, 1H, H<sup>3a</sup>), 2.34 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 1.87 (m, 6H), 1.31 (s, 9H, CO<sub>2</sub><sup>t</sup>Bu).

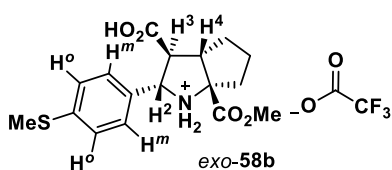
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  178.2, 172.2, 167.2, 147.2, 129.7, 129.5, 127.3, 81.0, 74.6, 65.2, 60.5, 52.9, 52.6, 52.2, 40.5, 33.2, 28.2, 25.2.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6$ , 404.2068; found, 404.2080 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

### 5.3.6. Procedure for the selective hydrolysis of azabicyclic *exo*-54b



### (2*S*,3*S*,3*aS*,6*aS*)-6*aS*-(Methoxycarbonyl)-2-(4-(methylthio)phenyl)octahydro cyclopenta[*b*]pyrrole-3-carboxylic trifluoroacetate (*exo*-58b)



Compound *exo*-54b (17.6 mg, 0.045 mmol) in trifluoroacetic acid (1mL) was stirred at room temperature for 1h. The solvent was removed in vacuo to afford *exo*-58b (13.2 mg, 87%, yellow oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -15.8 ( $c = 10.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  9.97 (bs, exchangeable protons), 7.33 – 7.30 (m, 2H,  $\text{H}^m$ ), 7.17 – 7.15 (m, 2H,  $\text{H}^o$ ), 4.70 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.92 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.38 – 3.23 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^{3a}$ ), 2.62 – 2.32 (m, 4H), 2.15 – 2.09 (m, 5H).

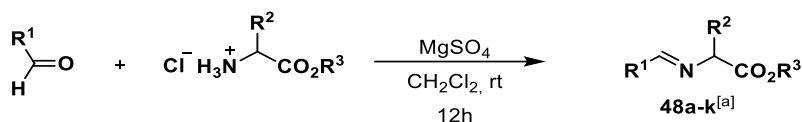
$^{13}\text{C-NMR}$  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  173.1, 171.7, 142.8, 128.6, 126.3, 124.8, 77.2, 77.0, 66.7, 54.9, 53.7, 52.3, 35.7, 31.7, 25.0, 15.0.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ , 336.1264; found, 336.1279 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

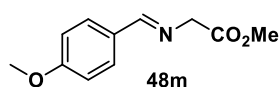
## 5.4. Alkenylarenes as dipolarophiles in catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides

### 5.4.1. Synthesis of $\alpha$ -iminoesters

#### General procedure A:<sup>93</sup>



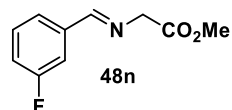
#### (*E*)-Methyl 2-((4-(methoxy)benzylidene)amino)acetate (**48m**)



A suspension of methyl glycinate hydrochloride (1.38 g, 11.0 mmol), MgSO<sub>4</sub> (1.68 g, 13.8 mmol) and NEt<sub>3</sub> (1.53 mL, 1.1 g, 11.0 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) was stirred at room temperature for 30 minutes and *p*-anisaldehyde (0.89 mL, 1.0 g, 7.34 mmol) was added. After 12h at room temperature the mixture was filtered off and water (10 mL) was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to afford **48m** (1.09 g, 72%, colorless oil), which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.09 (s, 1H, CH=N), 7.63 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.82 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 4.27 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

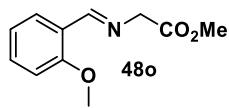
#### (*E*)-Methyl 2-((3-fluorobenzylidene)amino)acetate (**48n**)



Following the general procedure A, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.52 g, 12.1 mmol), MgSO<sub>4</sub> (1.85 g, 15.1 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.69 mL, 1.22 g, 12.1 mmol) and 3-fluorobenzaldehyde (0.82 mL, 1.0 g, 8.06 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48n** (1.45 g, 92%, colorless oil).

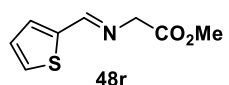
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.01 (s, 1H, CH=N), 7.30 (dd, *J* = 16.7, 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.21 – 7.09 (m, 1H, Ar), 6.91 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H, Ar), 4.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.52 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>93</sup> a) D. M. Cooper, R. Grigg, S. Hargreaves, P. Kennewell, J. Redpath, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 7791. b) C. Najera, J. M. Sansano, *Curr. Org. Chem.* **2003**, *7*, 1105. c) Ref. 47a: S. Cabrera, R. Gómez Arrayás, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394.

**(E)-Methyl 2-((2-(methoxy)benzylidene)amino)acetate (48o)**

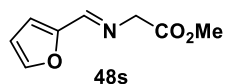
Following the general procedure A, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.38 g, 11.0 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (1.68 g, 13.8 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.53 mL, 1.1 g, 11.0 mmol) and *o*-anisaldehyde (0.88 mL, 1.0 g, 7.34 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48o** (1.39 g, 92%, colorless oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.57 (s, 1H, CH=N), 7.89 (dd,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H, Ar), 7.20 (dt,  $J = 11.0, 2.0$  Hz, 1H, Ar), 6.81 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar), 6.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, Ar), 4.23 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.63 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.56 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

**(E)-Methyl 2-((thiophen-2-ylmethylene)amino)acetate (48r)**

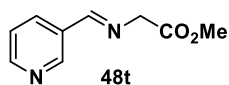
Following the general procedure A, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (6.72 g, 53.5 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (8.2 g, 66.9 mmol),  $\text{NEt}_3$  (7.46 mL, 5.41 g, 53.5 mmol) and thenaldehyde (4.0 g, 35.7 mmol) in dry dichloromethane (30 mL) afforded **48r** (6.0 g, 92%, yellow solid).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.33 (s, 1H, CH=N), 7.39 (dd,  $J = 5.0, 0.7$  Hz, 1H, Ar), 7.32 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H, Ar), 7.03 (dd,  $J = 4.9, 3.7$  Hz, 1H, Ar), 4.32 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**(E)-Methyl 2-((furan-2-ylmethylidene)amino)acetate (48s)**

Following the general procedure A, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.96 g, 15.6 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (2.4 g, 19.5 mmol),  $\text{NEt}_3$  (2.17 mL, 1.58 g, 15.6 mmol) and furfural (0.86 mL, 1.0 g, 10.41 mmol) in dry dichloromethane (15 mL) afforded **48s** (1.44 g, 83%, dark oil).

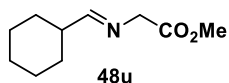
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.98 (s, 1H, CH=N), 7.41 (s, 1H, Ar), 6.73 – 6.32 (m, 2H, Ar), 4.24 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.61 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ).

**(E)-Methyl 2-((pyridin-3-ylmethylidene)amino)acetate (48t)**

Following the general procedure A, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.76 g, 14.0 mmol),  $\text{MgSO}_4$  (1.42 g, 11.6 mmol),  $\text{NEt}_3$  (1.4 mL, 14.0 mmol) and 3-pyridinecarboxaldehyde (876  $\mu\text{L}$ , 1.0 g, 9.3 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48t** (1.49 g, 90%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  8.90 (s, 1H, CH=N), 8.66 (d,  $J$  = 4.8 Hz, 1H, pyridine), 8.35 (s, 1H, pyridine), 8.15 – 8.18 (m, 1H, pyridine), 7.35-7.38 (m, 1H, pyridine), 4.46 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.77 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

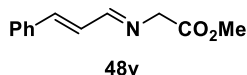
**(E)-Methyl 2-((cyclohexylmethylene)amino)acetate (48u)**



Following the general procedure A, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.68 g, 13.4 mmol), MgSO<sub>4</sub> (2.04 g, 16.8 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.87 mL, 1.36 g, 13.4 mmol) and cyclohexylcarboxaldehyde (1.1 mL, 1.0 g, 8.9 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48u** (1.14 g, 70%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  7.54 – 7.53 (m, 1H, CH=N), 4.15 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.87 – 1.65 (m, 6H), 1.36 – 1.21 (m, 5H).

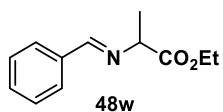
**(1E,2E)-Methyl 2-((3-phenylallylidene)amino)acetate (48v)**



Following the general procedure A, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (1.42 g, 11.4 mmol), MgSO<sub>4</sub> (1.74 g, 14.3 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.59 mL, 1.15 g, 11.4 mmol) and cinnamaldehyde (0.95 mL, 1.0 g, 7.6 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48v** (1.5 g, 98%, orange oil).

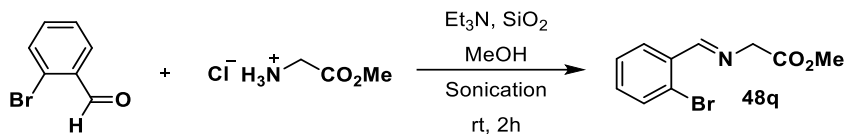
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  8.06 – 8.02 (m, 1H, CH=N), 7.50 – 7.22 (m, 5H, Ar), 7.01 – 6.99 (m, 2H, CH=CH), 4.33 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**(E)-Ethyl 2-(benzylideneamino)propanoate (48w)**



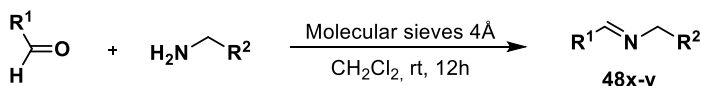
Following the general procedure A, the reaction of ethyl alanilate hydrochloride (1.1 g, 7.1 mmol), MgSO<sub>4</sub> (1.08 g, 8.9 mmol), NEt<sub>3</sub> (0.99 mL, 718 mg, 7.1 mmol) and benzaldehyde (0.48 mL, 0.5 g, 4.7 mmol) in dry dichloromethane (7 mL) afforded **48w** (0.66 g, 68%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  8.16 (s, 1H, CH=N), 7.73 – 7.57 (m, 2H, Ph), 7.36 – 7.11 (m, 3H, Ph), 4.15 – 3.88 (m, 3H, CH<sub>2</sub> of CO<sub>2</sub>Et and CH), 1.39 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.12 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of CO<sub>2</sub>Et).

**General procedure B:<sup>96e</sup>****(E)-Methyl 2-((2-bromobenzylidene)amino)acetate (48q)**

A suspension of methyl glycinate hydrochloride (1.0 g, 8.1 mmol), silica-gel (379 mg) and  $\text{NEt}_3$  (1.1 mL, 8.1 mmol) in dry methanol (10 mL) was stirred at room temperature for 5 minutes and 2-bromobenzaldehyde (0.63 mL, 1.0 g, 5.4 mmol) was added. The mixture was sonicated for 2 hours, filtered off and water (10 mL) was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to afford **48q** (1.0 g, 72%, white solid), which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d):  $\delta$  8.70 (s, 1H, CH=N), 8.12 (dd,  $J = 7.5, 1.9$  Hz, 1H, Ar), 7.60 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar), 7.41 – 7.27 (m, 2H, Ar), 4.50 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.82 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**General procedure C:****(E)-Ethyl 2-((trimethylsilyl)methylene)amino)acetate (48x)<sup>44a</sup>**

A suspension of trimethylsilylmethylamine (121  $\mu\text{L}$ , 92.9 mg, 0.9 mmol), ethyl glyoxalate (89  $\mu\text{L}$ , 91.8 mg, 0.9 mmol) and molecular sieves 4Å (1g) in dry dichloromethane (10 mL) was stirred at room temperature for 12 hours. The mixture was filtered off and water (3 mL) was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over

<sup>96</sup> e) M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.

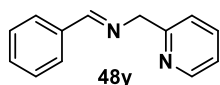
<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.



MgSO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure to afford **48x** (153 mg, 91%, yellow oil), which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 7.55 (s, 1H, CH=N), 4.32 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub> of CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.53 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub> of CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.08 (s, 9H, TMS).

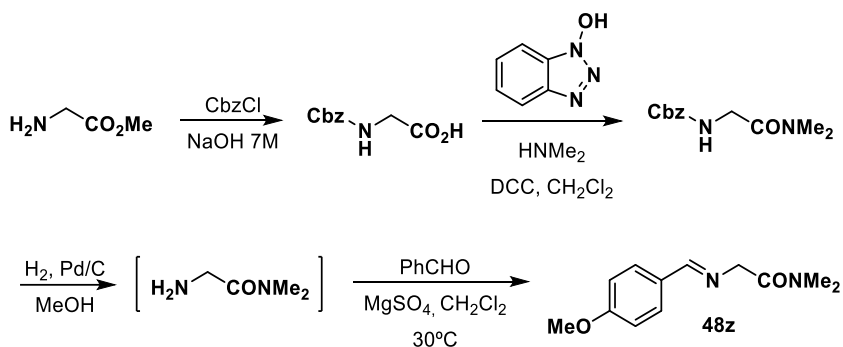
### (*E*)-*N*-Phenylmethylene-1-(2-pyridyl)methanamine (**48y**)<sup>42</sup>



Following the general procedure C, the reaction of 2-picolinamine (900 mg, 8.3 mmol) with benzaldehyde (883 mg, 8.3 mmol) in dry dichloromethane (10 mL) afforded **48y** (1.6 g, 98%, orange oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-d): δ 8.61 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 8.52 (s, 1H, CH=N), 7.90 – 7.70 (m, 3H, Ar), 7.50 – 7.40 (m, 3H, Ar), 7.30 (s, 1H, Ar), 7.21 (dd, *J* = 6.9, 5.3 Hz, 1H, Ar), 4.99 (s, 2H, CH<sub>2</sub>).

### General procedure D:<sup>43</sup>



### (*E*)-2-((4-Methoxybenzylidene)amino)-*N,N*-dimethylacetamide (**48z**)

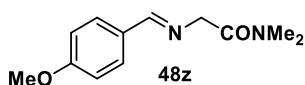
Over a solution of glycine (25 g, 326 mmol) in NaOH 7M (66.6 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C benzyl chloroformate (50.5 mL, 61.2 g, 359 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 10 hours and a concentrated HCl solution was added dropwise until pH = 1. The precipitated was filtered, washed with water and dried under reduced pressure to afford a white solid

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.

(68.3 g, 99%).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.38 – 7.32 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 3.63 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H).

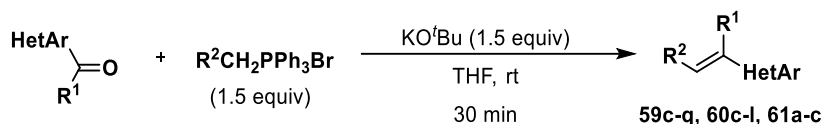
Over a solution of the previous solid (5.0 g, 23.9 mmol) in dry dichloromethane (120 mL) under nitrogen atmosphere at 0°C *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (5.92 g, 28.7 mmol) and hydrated 1-hydroxybenzotriazole (3.88 g, 28.7 mmol) were successively added. The mixture was stirred at 0°C for 1 hour, was warmed to room temperature and a solution of dimethylamine 2M in THF (35.9 mL, 71.8 mmol) was added dropwise for 15 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 10 hours, filtered and extracted with dichloromethane. The organic layer was washed with a solution of citric acid 5% (3x60 mL), a saturated solution of  $\text{NaHCO}_3$  (3x60 mL) and brine (3x50 mL). The organic layer was dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure affording, after chromatography (hexane:EtOAc 1.5:1-0:1), benzyl (2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)carbamate (4.9 g, 87%, white solid).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  7.42 – 7.28 (m, 5H), 5.81 (bs, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.96 (s, 3H).



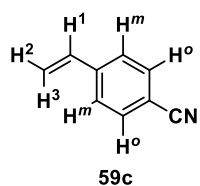
A flask with a suspension of benzyl (2-(dimethylamino)-2-oxoethyl)carbamate (138 mg, 0.58 mmol) and Pd/C (14 mg) in MeOH (4 mL) was filled with hydrogen. After 12 hours at room temperature, the mixture was filtered over celite and concentrated under reduced pressure. Over a suspension of the residue and  $\text{MgSO}_4$  (90.0 mg, 0.74 mmol) in dry dichloromethane and a solution of *p*-anisaldehyde (66.7 mg, 0.50 mmol) was added. After 12h at room temperature the mixture was filtered off and water (5 mL) was added. The organic layer was separated, washed with brine, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure to afford **48z** (127 mg, 98%, orange oil) which is used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform- $d$ ):  $\delta$  8.14 (s, 1H, CH=N), 7.59 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.80 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H, Ar), 4.30 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 3.70 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.10 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ), 2.83 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ).

## 5.4.2. Synthesis of alkenylarenes

General procedure A:<sup>113,114</sup>

## 4-Cyanostyrene (59c)

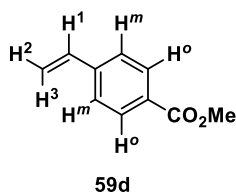


Over a stirred suspension of methyltriphenylphosphonium bromide (1.61 g, 4.5 mmol) in dry THF (5 mL) a solution of  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M in THF (4.5 mL, 4.5 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, cooled at  $0^\circ\text{C}$  and a solution of *p*-cyanobenzaldehyde (393 mg, 3.0 mmol) in dry THF (5 mL) was added dropwise. After 30 minutes at room temperature, water (10 mL) was added at  $0^\circ\text{C}$  and the mixture was diluted with EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1) to afford **59c** (348 mg, 90%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.50 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.37 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 6.62 (dd,  $J = 17.6, 10.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^1$ ), 5.77 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 5.34 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ).

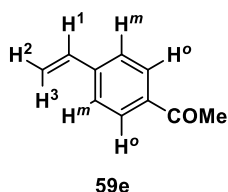
<sup>113</sup> a) D. S. Seferos, D. A. Banach, N. A. Alcantar, J. N. Israelachvili, G. C. Bazan, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1110. b) X. Wu, P. Nilsson, M. Larhed, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 346. c) M. Schedler, D. Wang, F. Glorius, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2585. d) M. Schedler, N. E. Wurz, C. G. Daniliuc, F. Glorius, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3134. e) N. S. Y. Loy, S. Kim, C. Park, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 395. f) S. Jana, A. Ashokan, S. Kumar, A. Verma, S. Kumar, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8411. g) J. Zhang, Y. Tang, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 752.

<sup>114</sup> a) C. Subramanyam, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 9249. b) A. Nuñez, B. Abarca, A. M. Cuadro, J. Alvarez-Builla, J. J. Vaquero, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4166. c) J. M. Storvick, E. Ankoudinova, B. R. King, H. Van Epps, G. W. O'Neil, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5858. d) R. Flores-Noria, R. Vázquez, E. Arias, I. Moggio, M. Rodríguez, R. F. Ziolo, O. Rodríguez, D. R. Evans, C. Liebig, *New J. Chem.* **2014**, *38*, 974.

**Methyl 4-Vinylbenzoate (59d)**

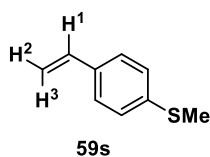
Following the general procedure, the reaction of methyl *p*-formylbenzoate (492 mg, 3.0 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.61 g, 4.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 20:1), the alkene **59d** (448 mg, 92%, white solid).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.91 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.37 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 6.66 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.77 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.29 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.82 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**1-(4-Vinylphenyl)ethan-1-one (59e)**

Following the general procedure, the reaction of 4-acetylbenzaldehyde (54.0 mg, 0.36 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (193 mg, 0.54 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 20:1), the alkene **59e** (12.0 mg, 23%, colorless oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 6.67 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.78 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.31 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 2.50 (s, 3H, COCH<sub>3</sub>).

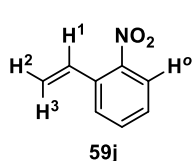
**Methyl 4-vinylphenyl thioether (59s)**

Following the general procedure, the reaction of methyl 4-formylphenyl thioether (457 mg, 399 μL, 3.0 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.61 g, 4.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **59s** (420 mg, 93%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.26 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.3 Hz), 6.60 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.64 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.14 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 2.41 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>).

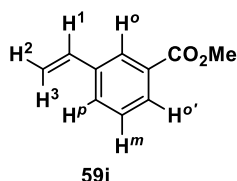
**3-Cyanostyrene (59h)**

Following the general procedure, the reaction of *m*-cyanobenzaldehyde (131 mg, 1.0 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (536 mg, 1.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **59h** (103 mg, 80%, colorless oil).



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.58 – 7.44 (m, 2H, Ar), 7.42 – 7.26 (m, 2H, Ar), 6.55 (dd,  $J = 17.6, 10.9$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.68 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.25 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

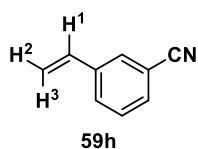
### Methyl 3-Vinylbenzoate (59i)



Following the general procedure, the reaction of methyl *m*-formylbenzoate (180 mg, 1.1 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (589 mg, 1.7 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **59i** (112 mg, 63%, colorless oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.08 (s, 1H, H<sup>0</sup>), 7.92 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H<sup>o</sup>), 7.59 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H<sup>p</sup>), 7.39 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, H<sup>m</sup>), 6.75 (dd,  $J = 17.6, 10.9$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.83 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.32 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me).

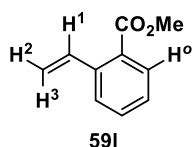
### 2-Nitrostyrene (59j)



Following the general procedure, the reaction of *o*-nitrobenzaldehyde (612 mg, 4.1 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (2.20 g, 6.1 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **59j** (445 mg, 73%, yellow oil).

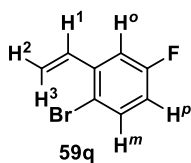
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.86 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H<sup>o</sup>), 7.63 – 7.47 (m, 2H, Ar), 7.44 – 7.30 (m, 1H, Ar), 7.11 (dd,  $J = 17.3, 11.0$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.68 (d,  $J = 17.3$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.42 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

### Methyl 2-vinylbenzoate (59i)



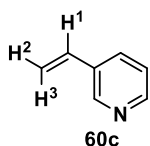
Following the general procedure, the reaction of methyl *o*-formylbenzoate (180 mg, 1.1 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (589 mg, 1.7 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **59i** (134 mg, 75%, colorless oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.69 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sup>o</sup>), 7.38 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1H, Ar), 7.33 – 7.22 (m, 2H, Ar), 7.17 – 7.05 (m, 1H, H<sup>1</sup>), 5.46 (dd,  $J = 17.5, 1.1$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.17 (dd,  $J = 11.0, 1.1$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>Me).

**2-Bromo-5-fluorostyrene (59q)**

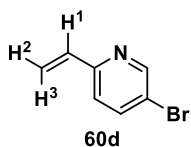
Following the general procedure, the reaction of 2-bromo-5-fluorobenzaldehyde (212 mg, 1.0 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (557 mg, 1.6 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **59q** (109 mg, 54%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.42 (dd, *J* = 8.7, 5.3 Hz, 1H, H<sup>m</sup>), 7.17 (dd, *J* = 9.7, 2.8 Hz, 1H, H<sup>o</sup>), 6.92 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 6.78 (td, *J* = 8.2, 2.8 Hz, 1H, H<sup>p</sup>), 5.63 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.34 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

**3-Vinylpyridine (60c)**

Following the general procedure, the reaction of 3-pyridincarboxaldehyde (353 mg, 130 μL, 3.3 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.8 g, 4.9 mmol) afforded, after chromatography (Et<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 10:1), the alkene **60c** (265 mg, 77%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.65 – 8.56 (m, 1H, Ar), 8.52 – 8.42 (m, 1H, Ar), 7.77 – 7.64 (m, 1H, Ar), 7.27 – 7.16 (m, 1H, Ar), 6.76 – 6.58 (m, 1H, H<sup>1</sup>), 5.80 (dd, *J* = 17.6, 3.1 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.36 (dd, *J* = 10.9, 3.3 Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

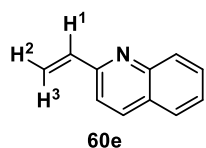
**5-Bromo-2-vinylpyridine (60d)**

Following the general procedure, the reaction of 5-bromopyridin-2-ylcarboxaldehyde (138 mg, 0.7 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (398 mg, 1.1 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **60d** (106 mg, 82%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.61 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.75 (dt, *J* = 8.3, 4.2 Hz, 1H, H<sup>3</sup> pyridine), 7.23 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sup>4</sup> pyridine), 6.76 (dd, *J* = 17.5, 10.8 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 6.20 (dd, *J* = 17.5, 1.1 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.51 (dd, *J* = 10.8, 1.1 Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

**2-Vinylquinoline (60e)**

Following the general procedure, the reaction of 2-quinolinecarboxaldehyde (300 mg, 1.9 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.0 g, 2.9 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 4:1), the alkene **60e** (211 mg, 71%, yellow oil).



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.15 – 8.04 (m, 2H, Ar), 7.77 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 7.69 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar), 7.60 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, Ar), 7.50 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar), 7.05 (dd,  $J = 17.7, 10.9$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 6.28 (d,  $J = 17.7$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.67 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

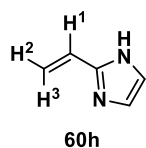
### 2-Vinylthiazole (60g)



Following the general procedure, the reaction of 2-thiazolecarboxaldehyde (250 mg, 194  $\mu$ L, 2.2 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.2 g, 3.3 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 4:1), the alkene **60g** (83 mg, 34%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.77 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H, Ar), 7.24 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, Ar), 6.94 (dd,  $J = 17.5, 10.9$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 6.05 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.55 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

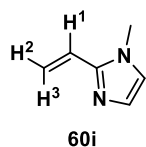
### 2-Vinylimidazole (60h)



Following the general procedure, the reaction of 2-imidazolecarboxaldehyde (153 mg, 1.6 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (854 mg, 2.4 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 6:1), the alkene **60h** (78 mg, 52%, yellow oil).

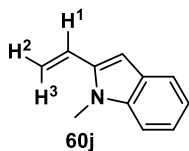
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  6.94 (s, 2H, Ar), 6.60 (dd,  $J = 17.8, 11.3$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.92 (d,  $J = 17.8$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.23 (d,  $J = 11.3$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

### 1-Methyl-2-vinylimidazole (60i)



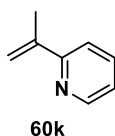
Following the general procedure, the reaction of 2-(1-methylimidazole)carboxaldehyde (110 mg, 1.0 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (536 mg, 1.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 2:1-0:1), the alkene **60i** (101 mg, 93%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  6.92 (s, 1H, Ar), 6.74 (s, 1H, Ar), 6.49 (dd,  $J = 17.2, 11.2$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 6.05 (dd,  $J = 17.3, 1.3$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.31 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.54 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**1-Methyl-2-vinylindole (60j)**

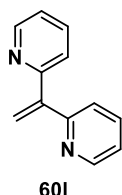
Following the general procedure, the reaction of 2-(1-methylindole)carboxaldehyde (479 mg, 3.0 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.61 g, 4.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 6:1), the alkene **60j** (343 mg, 73%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.56 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar), 7.25 – 7.20 (m, 1H, Ar), 7.16 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H, Ar), 7.07 (t,  $J = 6.9$  Hz, 1H, Ar), 6.76 (dd,  $J = 17.4, 11.2$  Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 6.67 (s, 1H, H<sup>3</sup> indol), 5.79 (d,  $J = 17.4$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.33 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.68 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>).

**2-(1-Propen-2-yl)pyridine (60k)**

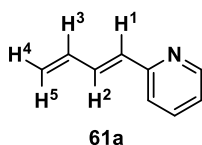
Following the general procedure, the reaction of 2-acetylpyridine (400 mg, 370  $\mu\text{L}$ , 3.3 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.8 g, 4.9 mmol) afforded, after chromatography (Et<sub>2</sub>O:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 20:1), the alkene **60k** (338 mg, 86%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.67 – 7.58 (m, 1H, Ar), 7.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar), 7.17 – 7.09 (m, 1H, Ar), 5.84 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 5.29 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=C), 2.21 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**1,1-Bis(2-pyridyl)ethylene (60l)**

Following the general procedure, the reaction of di(pyridin-2-yl)methanone (553 mg, 3.0 mmol) with methyltriphenylphosphonium bromide (1.61 g, 4.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 1:1), the alkene **60l** (393 mg, 72%, yellow oil).

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.5$  Hz, 2H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.64 – 7.52 (m, 2H, Ar), 7.30 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ar), 7.20 – 7.10 (m, 2H, Ar), 5.97 (s, 2H, CH<sub>2</sub>=C).

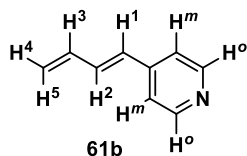
**(E)-1-(2-Pyridyl)butadiene (61a)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (321 mg, 285  $\mu\text{L}$ , 3.0 mmol) with allyltriphenylphosphonium bromide (1.72 g, 4.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 2:1), the alkene **61a** (204 mg, 52%, yellow oil).



**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.53 (d,  $J = 4.1$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.66 – 7.47 (m, 2H, Ar), 7.14 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 7.3, 5.0$  Hz, 1H), 6.34 – 6.24 (m, 2H), 5.35 (dd,  $J = 17.0, 1.9$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 5.30 – 5.20 (m, 1H, H<sup>4</sup>).

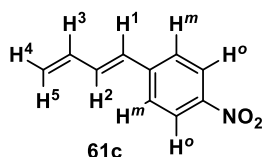
**(E)-1-(4-Pyridyl)butadiene (61b)**



Following the general procedure, the reaction of 4-vinylpyridine (214 mg, 2.0 mmol) with allyltriphenylphosphonium bromide (1.15 g, 3.0 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 2:1), the alkene **61b** (118 mg, 45%, yellow oil).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.46 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.19 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.82 – 6.71 (m, 1H), 6.57 (dd,  $J = 17.6, 10.9$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.88 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 5.40 (d,  $J = 10.9$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>).

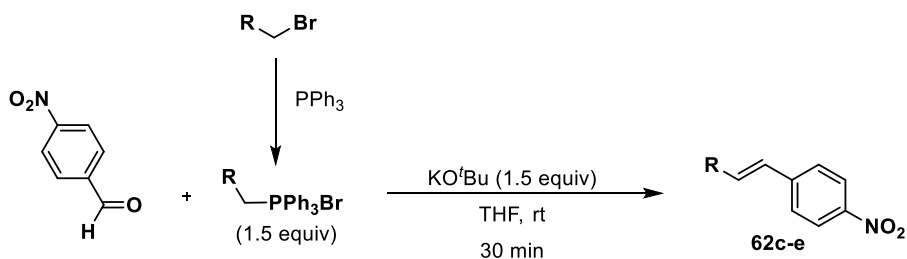
**(E)-1-(4-Nitrophenyl)butadiene (61c)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrobenzaldehyde (151 mg, 1.0 mmol) with allyltriphenylphosphonium bromide (575 mg, 1.5 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 2:1), the alkene **61c** (109 mg, 62%, yellow oil).

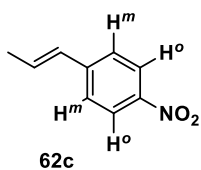
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.46 – 7.35 (m, 2H, H<sup>m</sup>), 6.71 (dt,  $J = 16.6, 10.0$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 6.54 – 6.26 (m, 2H, H<sup>1</sup> and H<sup>2</sup>), 5.41 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 5.28 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>4</sup>).

**General procedure B**



**(E)-1-(4-Nitrophenyl)propene (62c)**

Over a solution of triphenylphosphine (1.0 g, 3.8 mmol) in toluene (10 mL) under nitrogen atmosphere bromoethane (455.5 mg, 312  $\mu$ L, 4.18 mmol) was added and the mixture was warmed to 100°C. After 12 hours at this temperatura, the mixture

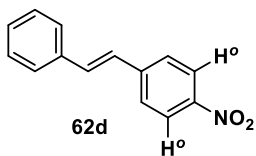


was cooled to room temperature and the precipitated was filtered and recrystallized in chloroform/EtOAc affording the phosphonium salt (1.11 g, 79%, white solid).

Over a stirred suspension of that phosphonium salt (260 mg, 0.67 mmol) in dry THF (2 mL) a solution of KO<sup>t</sup>Bu 1M in THF (0.67 mL, 0.67 mmol) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for 30 minutes, cooled at 0°C and a solution of *p*-nitrobenzaldehyde (77.7 mg, 0.51 mmol) in dry THF (1 mL) was added dropwise. After 30 minutes at room temperature, water (5 mL) was added at 0°C and the mixture was diluted with EtOAc (5 mL). The organic layer was separated, washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel flash chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1) to afford **62c** (35.0 mg, 42%, yellow solid).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.10 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H<sup>o</sup>), 7.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H<sup>m</sup>), 6.43 – 6.33 (m, 1H, CH=CH), 6.00 – 5.83 (m, 1H, CH=CH), 1.85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

#### (*E*)-1-Nitro-4-styrylbenzene (**62d**)

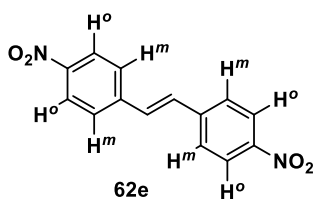


Following the general procedure, the reaction of triphenylphosphine (1.0 g, 3.8 mmol) with benzyl bromide (715.0 mg, 497 μL, 4.18 mmol) afforded, after recrystallization in chloroform/EtOAc, the phosphonium salt (1.23 g, 75%, white solid).

The reaction of that phosphonium salt (527.5 mg, 1.17 mmol) with *p*-nitrobenzaldehyde (100 mg, 0.90 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **62d** (65.8 mg, 32%, yellow solid).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.98 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.61 – 7.44 (m, 3H, Ar), 7.35 – 7.06 (m, 4H, Ar), 6.73 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=CH), 6.53 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H, CH=CH).

#### (*E*)-1,2-Bis(4-nitrophenyl)ethylene (**62e**)

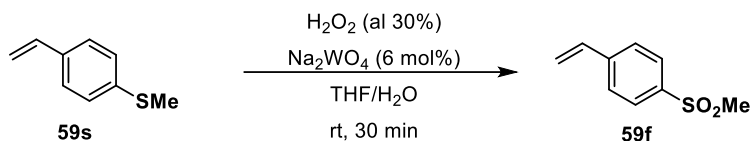


Following the general procedure, the reaction of triphenylphosphine (1.05 g, 4.0 mmol) with *p*-nitrobenzyl bromide (950.5 mg, 4.4 mmol) afforded, after recrystallization in chloroform/EtOAc, the phosphonium salt (1.21 g, 63%, white solid).

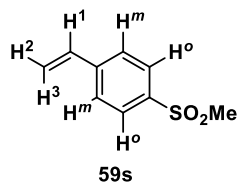
The reaction of that phosphonium salt (574.0 mg, 1.20 mmol) with *p*-nitrobenzaldehyde (151.1 mg, 1.00 mmol) afforded, after chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1), the alkene **62e** (50.2 mg, 19%, yellow solid).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.12 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H<sup>o</sup>), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 4H, H<sup>m</sup>), 6.84 (s, 2H, CH=CH).

**Procedure for the synthesis of 59f:**<sup>115</sup>



**4-Methylsulfonylstyrene (59f)**

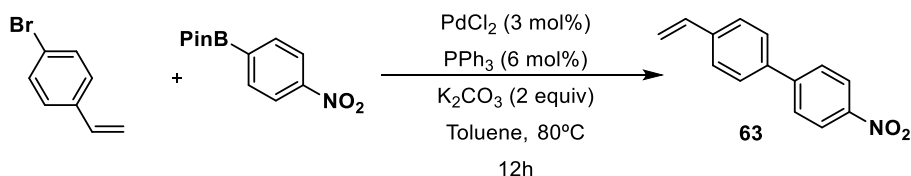


Over a solution of **59s** (240.6 mg, 1.6 mmol) and Na<sub>2</sub>WO<sub>4</sub> (31.7 mg, 0.096 mmol) in THF-H<sub>2</sub>O (5 mL : 1.3mL) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (33%, 401 μL, 4 mmol) was added and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. A saturated solution of NaHSO<sub>3</sub> (3 mL) was added and the mixture was extracted with dichloromethane (3x5 mL). The combined organic layer was

washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel flash chromatography (cyclohexane-EtOAc 4:1) to afford **59f** (271.4 mg, 93%, yellow oil).

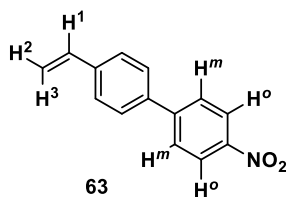
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 6.61 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.65 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.15 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 2.41 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**Procedure for the synthesis of 63:**



<sup>115</sup> F. Li, Z. Wang, L. Zhao, F. Xiong, Q. He, F. Chen, *Tetrahedron: Asymmetry* **2011**, *22*, 1337.

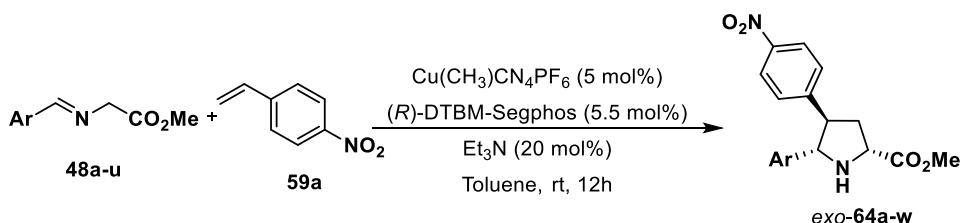
#### 4-(4-Nitrophenyl)styrene (**63**)



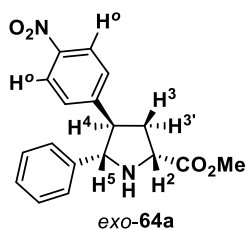
Over a suspension of PdCl<sub>2</sub> (5.89 mg, 0.033 mmol), PPh<sub>3</sub> (17.3 mg, 0.066 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (301.0 mg, 2.18 mmol) and pinacol (4-nitrophenyl)boronate (271.5 mg, 1.09 mmol) in dry toluene (5 mL) under nitrogen atmosphere 4-bromostyrene (200.0 mg, 143 μL, 1.09 mmol) was added. After 12 hours at 80°C, the mixture was filtered over celite and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel flash chromatography (cyclohexane-EtOAc 10:1) to afford **63** (215.5 mg, 55%, yellow oil).

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.29 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 7.65 – 7.51 (m, 4H, Ar), 6.77 (dd, *J* = 17.6, 10.9 Hz, 1H, H<sup>1</sup>), 5.85 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 5.35 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H<sup>2</sup>).

#### 5.4.3. General procedure for the asymmetric *exo*-selective 1,3-dipolar cycloaddition of α-iminoesters and *p*-nitrostyrene



#### (2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-Nitrophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-**64a**)



Over a stirred suspension of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol) and Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) in dry toluene (0.5 mL) under nitrogen atmosphere a solution of **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol) in dry toluene (0.5 mL), Et<sub>3</sub>N (3 μL, 2.0 mg, 0.02 mmol) and a solution of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) in dry toluene (0.5 mL) were successively added. After 12h at room temperature the reaction mixture was filtered over Celite® and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 3:1) to afford the cycloadduct *exo*-**64a** (30.0 mg, 92%, orange solid).

M.p.: 79-81°C.

$[\alpha]_D^{20}$ : +166.6 ( $c = 0.1$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 25.0 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**64a** and 29.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**64a**.

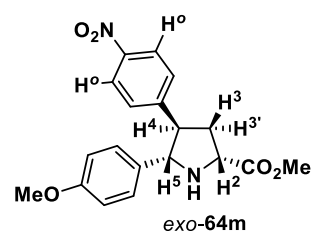
**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.35 – 7.26 (m, 7H, Ar), 4.23 – 4.20 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.34 – 3.24 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.72 – 2.51 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^{3'}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 148.3, 146.7, 140.3, 128.5, 128.3, 127.8, 126.9, 123.5, 71.2, 58.7, 52.7, 52.3, 38.2.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ , 327.1339; found, 327.1339 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl  
carboxylate (*exo*-**64m**)**

**5-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48m** (26.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**64m** (30.3 mg,

85%, orange solid).

**M.p.**: 89-91 $^\circ\text{C}$ .

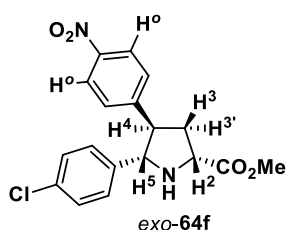
$[\alpha]_D^{20}$ : +146.4 ( $c=0.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 17.0 min (2*S*, 4*S*, 5*R*)-**64m** and 27.7 min (2*R*, 4*R*, 5*S*)-**64m**.

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.08 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.22 – 7.20 (m, 4H, Ar), 6.80 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ar), 4.16 – 4.12 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.26 – 3.17 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.86 (bs, 1H, NH), 2.59 – 2.52 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^{3'}$ ).

**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.4, 159.7, 148.7, 146.8, 132.2, 128.4, 128.2, 123.6, 114.0, 70.9, 58.7, 55.2, 52.6, 52.4, 38.2.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ , 357.1444; found, 357.1438 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 5-(4-chlorophenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (exo-64f)**

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48f** (27.5 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**64f** (33.6 mg, 93%, orange oil).

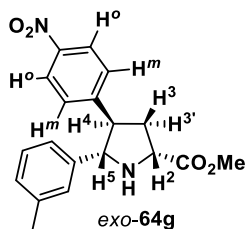
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +151.1 ( $c=0.27$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexano-ethanol 97:3, flow rate 1.0 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 43.7 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**64f** and 51.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**64f**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.09 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{o}}$ ), 7.22 – 7.19 (m, 6H, Ar), 4.21 – 4.13 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.34 – 3.14 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.66 – 2.44 (m, 3H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$  and NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 147.7, 146.9, 139.1, 133.6, 128.7, 128.4, 128.3, 123.7, 70.6, 58.7, 52.9, 52.4, 38.1.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4$ , 361.0949; found, 361.0947 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-nitrophenyl)-5-(*m*-tolyl)pyrrolidine-2-carboxylate (exo-64g)**

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48g** (24.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**64g** (32.3 mg, 95%, orange oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +52.0 ( $c=0.40$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee*.

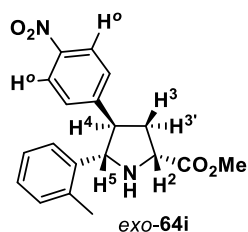
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 16.5 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**64g** and 37.4 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**64g**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.09 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.23 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 7.18 – 7.00 (m, 4H, Ar), 4.18 – 4.14 (m, 2H, H<sup>2</sup> and H<sup>5</sup>), 3.83 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.30 – 3.22 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.56 – 2.51 (m, 2H, H<sup>3</sup> and H<sup>3'</sup>), 2.30 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 148.3, 146.8, 140.2, 138.3, 128.7, 128.5, 128.4, 127.7, 124.1, 123.6, 71.3, 58.8, 52.9, 52.4, 38.4, 21.4.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 341.1495; found, 341.1483 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-nitrophenyl)-5-(*o*-tolyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-64*i*)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48i** (24.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.0 mg, 3 μL, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**64i** (16.3 mg, 48%, orange solid).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +96.6 (c=0.61, CHCl<sub>3</sub>), 94% *ee*.

**M.p.**: 124-125°C.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 254 nm), t<sub>R</sub>: 15.5 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**64i** and 24.1 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**64i**.

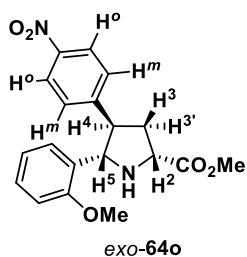
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.05 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.68 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, Ar), 7.24 – 7.17 (m, 3H, Ar), 7.11 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 1H, Ar), 6.99 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H, Ar), 4.44 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.14 (dd,  $J$  = 7.2, 5.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.32 – 3.23 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.64 – 2.54 (m, 2H, H<sup>3</sup> and H<sup>3'</sup>), 1.90 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.0, 147.5, 147.0, 137.6, 136.7, 130.5, 128.2, 127.8, 126.8, 125.8, 123.7, 66.2, 58.9, 52.7, 52.1, 37.8, 19.4.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 341.1495; found, 341.1511 ([M+H]<sup>+</sup>, 20).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 5-(*o*-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-64*o*)**

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48o** (26.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.0 mg, 3 μL,



0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-64o (15.7 mg, 44%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +75.7 ( $c=0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

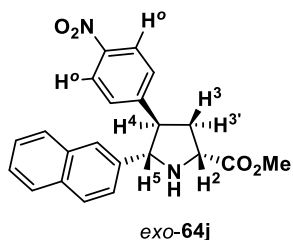
**HPLC:** Daicel Chiralpak IA, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 30.9 min (*2R,4R,5S*)-64o and 40.7 min (*2R,4R,5S*)-64o.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.07 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^0$ ), 7.39 (dd,  $J = 7.5$ , 1.2 Hz, 1H, Ar), 7.29 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 7.25 – 7.17 (m, 1H, Ar), 6.90 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar), 6.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H, Ar), 4.58 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.15 (dd,  $J = 8.8$ , 4.2 Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 – 3.36 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.85 (bs, 1H, NH), 2.62 – 2.39 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^3'$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.8, 157.3, 149.0, 146.7, 128.9, 128.3, 128.0, 127.4, 123.5, 120.9, 110.7, 65.4, 58.8, 55.1, 52.4, 50.6, 38.3.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ , 357.1444; found, 357.1429 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20).

**(2*R,4R,5S*)-Methyl 5-(naphthalen-2-yl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-64j)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48j** (29.5 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-64j (30.1 mg, 80%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +167.2 ( $c=0.19$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, hexane-ethanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 230$  nm),  $t_R$ : 49.2 min (*2R,4R,5S*)-64j and 53.2 min (*2R,4R,5S*)-64j.

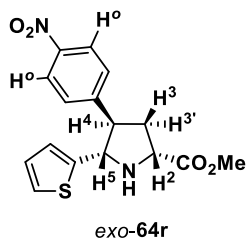
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.05 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^0$ ), 7.87 – 7.64 (m, 4H, Ar), 7.56 – 7.40 (m, 3H, Ar), 7.22 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, Ar), 4.34 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.22 (dd,  $J = 8.8$ , 3.6 Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.45 – 3.33 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.84 – 2.49 (m, 3H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^3'$  and NH).



$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 148.1, 146.8, 137.8, 133.2, 133.1, 128.6, 128.4, 127.8, 127.6, 126.2, 126.2, 126.0, 124.6, 123.7, 71.5, 58.9, 52.6, 52.4, 38.2.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ , 377.1495; found, 377.1481 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-nitrophenyl)-5-(thiophen-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-64r)**



cycloadduct *exo*-64r (28.2 mg, 85%, orange oil).

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48r** (23.8 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +85.3 ( $c=1.19$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee*.

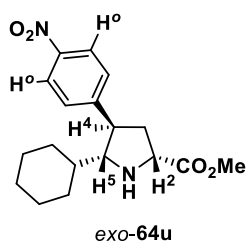
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 37.0 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**64r** and 47.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**64r**.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{o}}$ ), 7.32 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{m}}$ ), 7.21 (dd,  $J = 5.0, 1.2$  Hz, 1H, Ar), 6.90 – 6.87 (m, 1H, Ar), 6.84 – 6.83 (m, 1H, Ar), 4.52 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.19 – 4.16 (m, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.38 – 3.29 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.70 (bs, 1H, NH), 2.70 – 2.47 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^{3'}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 147.1, 146.8, 143.0, 128.1, 126.6, 125.1, 124.7, 123.5, 65.7, 58.4, 52.7, 52.3, 37.9.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 333.0903; found, 333.0911 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 5-(cyclohexyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-64u)**



*exo*-64u

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48u** (23.8 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-64u (15.9 mg, 48%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +41.7 ( $c=0.07$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

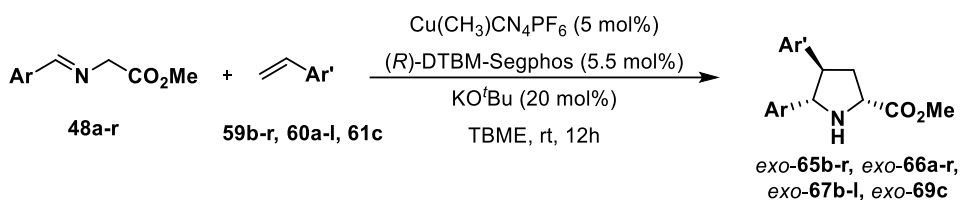
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 13.9 min (2*S*,4*S*,5*S*)-**64u** and 16.2 min (2*R*,4*R*,5*R*)-**64u**.

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.12 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 3.89 (dd,  $J = 9.7, 7.3$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 3.76 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.39 – 3.36 (m, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.05 – 2.93 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.76 – 2.71 (m, 1H), 2.41 (bs, 1H, NH), 2.02 – 1.99 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 1H), 1.55 – 1.46 (m, 3H), 1.14 – 0.79 (m, 6H).

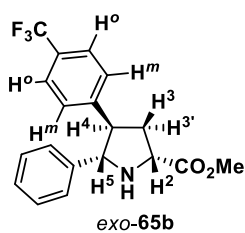
**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 151.9, 146.4, 129.9, 123.2, 69.8, 58.3, 52.2, 45.5, 38.0, 31.1, 29.9, 26.1, 25.5, 25.3.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4$ , 333.1808; found, 333.1805 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

#### 5.4.4. General procedure for the asymmetric *exo*-selective 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and alkenylarenes



#### (2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl carboxylate (*exo*-**65b**)



#### 5-phenyl-4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2-

Over a stirred suspension of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) in dry TBME (0.5 mL) under nitrogen atmosphere a solution of **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol) in dry TBME (0.5 mL), a solution of  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M in THF (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) and a solution of *p*-trifluoromethylstyrene (17.2 mg, 15  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) in dry TBME (0.5 mL) were successively added. After 12h at room temperature the reaction mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 3:1) to afford the cycloadduct *exo*-**65b** (33.9 mg, 97%, white solid).

**M.p.:** 63-66 $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ : +88.5 ( $c = 0.34$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 89% *ee*.

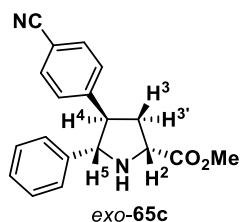
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 11.9 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**65b** and 25.1 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**65b**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.26 – 7.17 (m, 5H, Ar), 7.10 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 4.12 – 4.04 (m, 2H, H<sup>2</sup> and H<sup>5</sup>), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.17 – 3.07 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.57 – 2.38 (m, 3H, H<sup>3</sup>, H<sup>3'</sup> and NH).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.5, 144.5, 140.8, 128.9 (q,  $J_{C-F} = 32.4$  Hz), 128.5, 127.9, 127.7, 127.1, 125.3 (q,  $J_{C-F} = 3.7$  Hz), 124.1 (q,  $J_{C-F} = 271.9$  Hz), 71.1, 58.9, 52.6, 52.3, 38.5.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 350.1362; found, 350.1365 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-cyanophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65c)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-cyanostyrene (12.9 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**65c** (20.8 mg, 68%, yellow oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +146.3 ( $c=0.44$ , CHCl<sub>3</sub>), 97% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 21.5 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**65c** and 41.7 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**65c**.

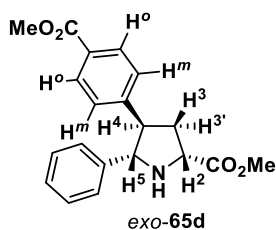
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.57 – 7.48 (m, 2H, Ar), 7.28 – 7.29 (m, 5H, Ar), 7.18 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 4.20 – 4.16 (m, 2H, H<sup>2</sup> and H<sup>5</sup>), 3.84 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.25 – 3.16 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 2.69 – 2.46 (m, 2H, H<sup>3</sup> and H<sup>3'</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 145.9, 140.4, 132.2, 128.6, 128.3, 127.9, 127.0, 118.7, 110.6, 71.1, 58.8, 52.8, 52.4, 38.2.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 307.1441; found, 307.1449 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-(methoxycarbonyl)phenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65d)**

Following the general procedure, the reaction of methyl *p*-vinylbenzoate (16.2 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos



(6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-65d (27.1 mg, 80%, yellow solid).

**M.p.:** 82-84 $^\circ\text{C}$ .

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +135.4 ( $c=0.26$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 91% *ee*.

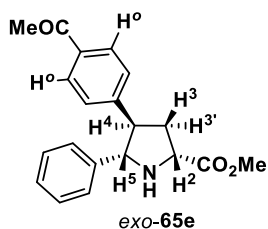
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 250$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 12.8 min (*2S,4S,5R*)-65d and 23.3 min (*2R,4R,5S*)-65d.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.81 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{o}}$ ), 7.22 – 7.13 (m, 5H, Ph), 7.05 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{m}}$ ), 4.11 – 4.05 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.14 – 3.05 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.56 – 2.44 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^{3'}$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.5, 166.8, 145.8, 140.8, 129.7, 128.6, 128.4, 127.6, 127.6, 127.0, 71.1, 58.9, 52.8, 52.3, 51.9, 38.5.

**HRMS** (ESI $^+$ ): Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_4$ , 340.1543; found, 340.1537 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-acetylphenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65e)**



Following the general procedure, the reaction of methyl *p*-acetylstyrene (14.6 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-65e (20.7 mg, 64%, yellow oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +104.8 ( $c=0.08$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 29.1 min (*2S,4S,5R*)-65e and 33.5 min (*2R,4R,5S*)-65e.

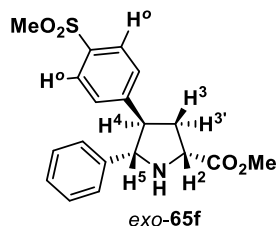
**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.87 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\text{o}}$ ), 7.33 – 7.20 (m, 7H, Ar), 4.26 – 4.23 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.36 – 3.16 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.63 – 2.59 (m, 5H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$  and  $\text{COCH}_3$ ), 2.34 (bs, 1H, NH).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  197.7, 175.5, 145.9, 140.6, 135.8, 128.6, 128.6, 127.8, 127.8, 127.1, 71.1, 59.0, 52.8, 52.5, 38.5, 26.5.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{NO}_3$ , 324.1594; found, 324.1591 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl**

**4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65f)**



Following the general procedure, the reaction of methyl *p*-(methylsulfonyl)styrene (18.2 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**65f** (29.4 mg, 82%, colorless oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +118.6 ( $c=0.37$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee*.

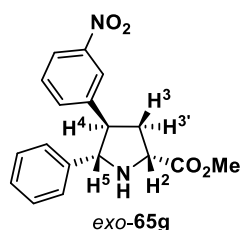
HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 50:50, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 29.5 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**65f** and 51.4 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**65f**.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H,  $\text{H}^{\circ}$ ), 7.27 – 7.29 (m, 7H, Ar), 4.30 – 4.11 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.82 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.30 – 3.21 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 3.02 – 3.00 (m, 4H,  $\text{SO}_2\text{CH}_3$  and NH), 2.66 – 2.45 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^{3'}$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.0, 146.6, 140.1, 138.6, 128.3, 128.2, 127.6, 127.2, 126.8, 70.7, 58.5, 52.3, 52.1, 44.1, 38.1.

HRMS (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$ , 360.1264; found, 360.1269 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(3-nitrophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65g)**



Following the general procedure, the reaction of *m*-nitrostyrene (14.9 mg, 14  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**65g** (25.4 mg, 72%, yellow solid).

M.p.: 68-69 $^{\circ}\text{C}$ .

$[\alpha]_D^{20}$ : +123.7 ( $c=0.14$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee*.

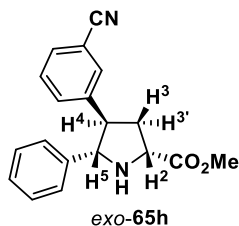
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 75:25, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 14.3 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**65g** and 37.4 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**65g**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.97 – 7.93 (m, 2H, Ar), 7.41 – 7.11 (m, 7H, Ar), 4.15 – 4.10 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.24 – 3.15 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.72 – 2.40 (m, 3H,  $\text{H}^3$ ,  $\text{H}^{3'}$  and NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.4, 148.3, 142.5, 140.4, 134.0, 129.3, 128.6, 127.9, 127.0, 122.1, 121.8, 71.1, 58.7, 52.3, 38.3, 31.8.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_4$ , 327.1339; found, 327.1326 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(3-cyanophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-**65h**)**



Following the general procedure, the reaction of *m*-cyanostyrene (12.9 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**65h** (10.4 mg, 34%, colorless oil).

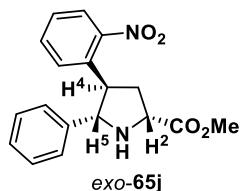
$[\alpha]_D^{20}$ : +104.3 ( $c=0.13$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 24.3 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**65h** and 31.5 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**65h**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.38 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar), 7.33 – 7.14 (m, 8H, Ar), 4.08 – 4.02 (m, 2H,  $\text{H}^2$  and  $\text{H}^5$ ), 3.73 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.12 – 3.03 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.59 – 2.29 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and  $\text{H}^{3'}$ ), 1.65 (bs, 1H, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 141.9, 140.4, 132.2, 131.1, 130.5, 129.2, 128.6, 127.9, 127.0, 118.7, 112.5, 71.1, 58.7, 52.4, 52.3, 38.2.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$ , 307.1441; found, 307.1449 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(2-nitrophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65j)**

Following the general procedure, the reaction of *o*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**65j** (10.4 mg, 32%, orange oil).

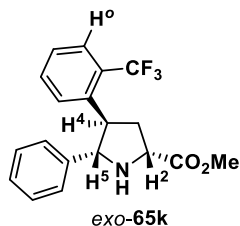
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -23.4 ( $c=0.11$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 20.6 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**65j** and 33.7 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**65j**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.76 – 7.48 (m, 4H, Ar), 7.42 – 7.17 (m, 5H, Ar), 4.32 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.10 (dd,  $J = 9.1, 3.9$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.73 – 3.64 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.75 – 2.63 (m, 1H), 2.51 (bs, 1H, NH), 2.45 – 2.29 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.0, 150.7, 140.1, 135.0, 132.6, 128.6, 128.1, 127.9, 127.3, 126.9, 124.3, 70.1, 59.0, 52.5, 46.8, 39.2.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 327.1339; found, 327.1330 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 5-phenyl-4-(2-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65k)**

Following the general procedure, the reaction of *o*-(trifluoromethyl)styrene (17.2 mg, 15  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**65k** (5.6 mg, 16%, colorless oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +47.2 ( $c=0.04$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 11.9 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**65k** and 23.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**65k**.

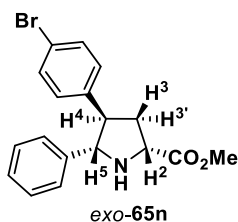
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.58 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H<sup>o</sup>), 7.51 – 7.45 (m, 2H, Ar), 7.29 – 7.12 (m, 6H, Ar), 4.45 – 4.35 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.15 – 4.05 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.76 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.57 – 3.48 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.63 – 2.50 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.29, 140.53, 140.19, 131.98, 129.26 (d,  $J_{C-F} = 29.3$  Hz), 128.31, 127.71, 127.57, 126.84, 126.38, 125.88 (q,  $J_{C-F} = 5.9$  Hz), 124.02 (q,  $J_{C-F} = 263.4$  Hz), 70.48, 59.06, 52.30, 47.92, 40.95.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  -58.65.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>, 350.1362; found, 350.1365 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-bromophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65n)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-bromostyrene (18.3 mg, 13  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-65n (18.3 mg, 51%, yellow oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +89.0 ( $c=0.30$ , CHCl<sub>3</sub>), 98% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 12.8 min (2*S*,4*S*,5*R*)-65n and 15.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-65n.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.43 – 7.24 (m, 7H, Ar), 6.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, Ar), 4.21 – 4.10 (m, 2H, H<sup>2</sup> and H<sup>5</sup>), 3.85 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.21 – 3.06 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.71 – 2.45 (m, 3H, H<sup>3</sup>, H<sup>3'</sup> and NH).

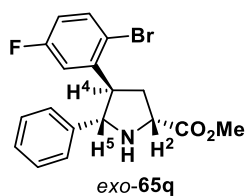
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.6, 140.9, 139.3, 131.5, 129.2, 128.5, 127.6, 127.1, 120.4, 71.1, 58.8, 52.3, 38.5, 31.9.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>BrNO<sub>2</sub>, 360.0593; found, 360.0591 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(2-bromo-5-fluorophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-65q)**

Following the general procedure, the reaction of 2-bromo-5-fluorostyrene (20.1 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos





(6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-65q (15.9 mg, 42%, yellow oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : -52.3 ( $c=0.03$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 80% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 10.7 min (2*S*,4*S*,5*R*)-65q and 12.8 min (2*R*,4*R*,5*S*)-65q.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.51 – 7.36 (m, 3H, Ar), 7.36 – 7.24 (m, 3H, Ar), 7.15 (dd,  $J = 9.9, 3.0$  Hz, 1H, Ar), 6.89 – 6.73 (m, 1H, Ar), 4.44 – 4.29 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.24 – 4.08 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 – 3.67 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.75 – 2.62 (m, 1H), 2.37 – 2.21 (m, 1H).

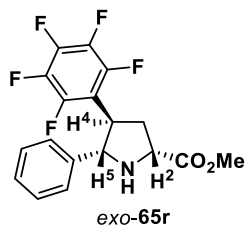
**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.2, 163.8, 160.5, 142.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 7.2$  Hz), 140.4, 134.1 (d,  $J_{\text{C-F}} = 8.1$  Hz), 128.5, 127.4 (d,  $J_{\text{C-F}} = 179.8$  Hz), 119.3 (d,  $J_{\text{C-F}} = 3.3$  Hz), 115.2 (d,  $J_{\text{C-F}} = 22.6$  Hz), 114.8 (d,  $J_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 69.7, 58.9, 52.4, 51.0, 38.3.

**$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  -113.9.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>2</sub>FBr, 378.0499; found, 378.0483 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl  
(*exo*-65r)**

**4-(perfluorophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate**



Following the general procedure, the reaction of 2,3,4,5,6-pentafluorostyrene (19.4 mg, 14  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) with 48a (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-65r (29.7 mg, 80%, white solid).

**M.p.:** 58-59°C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +85.9 ( $c=0.39$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 230$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 10.3 min (2*S*,4*S*,5*R*)-65r and 19.3 min (2*R*,4*R*,5*S*)-65r.

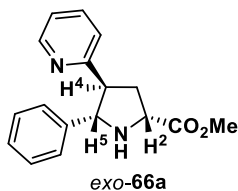
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.33 – 7.09 (m, 5H, Ph), 4.31 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.12 – 4.08 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.52 – 3.42 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.63 – 2.48 (m, 2H), 2.48 – 2.32 (m, 1H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.7, 145.3 (d,  $J_{C-F}$  = 246.6 Hz), 139.8 (d,  $J_{C-F}$  = 253.2 Hz), 139.6, 137.5 (d,  $J_{C-F}$  = 252.7 Hz), 128.7, 128.1, 126.7, 113.6, 67.5, 58.9, 52.4, 42.1, 35.2.

**<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  -141.37 – -141.91 (m), -156.05 (t,  $J$  = 21.0 Hz), -161.73 – -162.24 (m).

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>F<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>, 372.1017; found, 372.1009 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-phenyl-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine -2-carboxylate (*exo*-66a)**



Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct **exo-66a** (16.2 mg, 69%, orange oil).

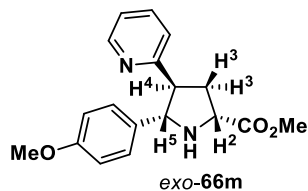
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>**: +61.5 (c=0.22, CHCl<sub>3</sub>),  $\geq$ 98% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IC, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 250 nm),  $t_R$ : 32.4 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66a** and 35.7 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66a**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.48 (d,  $J$  = 4.1 Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.46 – 7.33 (m, 1H, Ar), 7.29 – 7.09 (m, 5H, Ar), 7.02 – 6.98 (m, 1H, Ar), 6.74 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, Ar), 4.36 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.20 – 4.06 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.71 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.24 – 3.15 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.81 – 2.60 (m, 1H), 2.53 – 2.34 (m, 2H).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.6, 160.1, 149.6, 141.6, 136.1, 128.3, 127.4, 127.0, 123.5, 121.7, 69.8, 59.2, 54.6, 52.2, 37.6.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 283.1441; found, 283.1449 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-66*m*)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48m** (26.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66m** (17.8 mg, 57%, orange oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +70.1 ( $c=0.82$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

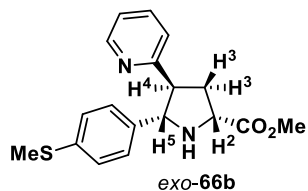
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 19.2 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66m** and 21.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66m**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.55 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 7.45 (td,  $J = 7.7, 1.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$  pyridine), 7.25 – 7.20 (m, 2H, Ar), 7.07 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$  pyridine), 6.83 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$  pyridine), 6.81 – 6.70 (m, 2H, Ar), 4.37 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.16 (dd,  $J = 9.6, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.79 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.75 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 3.25 (td,  $J = 10.0, 7.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.77 (dt,  $J = 13.0, 10.0$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.49 (ddd,  $J = 13.0, 7.9, 3.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.39 (bs, 1H, NH).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.6, 160.0, 158.8, 149.5, 136.2, 133.2, 128.1, 123.4, 121.6, 113.7, 69.3, 58.9, 55.1, 54.4, 52.2, 37.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_3$ , 313.1546; found, 313.1547 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ , 317.1051; found, 317.1050 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-(4-methylthiophenyl)-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-66*b*)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48b** (29.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66b** (25.3 mg, 77%, orange oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +49.2 ( $c=0.70$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 22.0 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66b** and 31.3 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66b**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.56 (d,  $J = 4.3$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.47 (td,  $J = 7.6, 1.5$  Hz, 1H, Ar), 7.23 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 7.17 – 7.06 (m, 3H, Ar), 6.84 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.41 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.18 (dd,  $J = 9.5, 3.9$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.33 – 3.17 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.86 – 2.68 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.56 – 2.43 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.43 (s, 3H, SCH<sub>3</sub>), 2.19 (bs, 1H, NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.4, 159.6, 149.5, 137.4, 136.2, 127.5, 126.5, 125.2, 123.4, 121.7, 69.2, 58.9, 54.3, 52.2, 37.5, 15.7.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 329.1318; found, 329.1319 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-(4-chlorophenyl)-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-**66f**)**



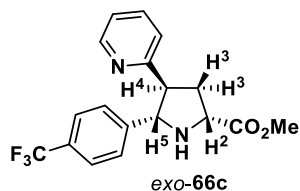
Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) with **48f** (27.5 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and KO<sup>*t*</sup>Bu 1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66f** (19.3 mg, 61%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +21.2 ( $c=0.06$ , CHCl<sub>3</sub>), 96% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 15.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66f** and 21.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66f**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.50 (d,  $J = 4.9$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.40 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ar), 7.23 – 7.10 (m, 4H, Ar), 7.09 – 6.97 (m, 1H, Ar), 6.76 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 4.40 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.14 (dd,  $J = 9.6, 3.8$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.48 (bs, 1H, NH), 3.24 – 3.08 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.78 – 2.59 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.42 (ddd,  $J = 13.6, 7.9, 3.8$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.5, 159.5, 149.6, 140.1, 136.3, 133.0, 128.5, 128.4, 123.6, 121.9, 68.9, 58.9, 54.7, 52.2, 37.4.

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 4-(pyridin-2-yl)-5-(4-(trifluoromethyl)phenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-66c)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48c** (31.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66c** (22.8 mg, 65%, orange oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +42.5 ( $c=0.05$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 96% *ee*.

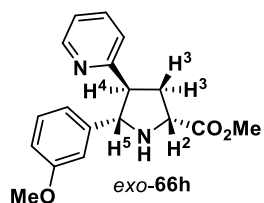
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 13.6 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66c** and 18.8 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66c**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.59 (d,  $J = 3.9$  Hz, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 7.55 – 7.38 (m, 5H, Ar), 7.16 – 7.07 (m, 1H, Ar), 6.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 4.59 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.23 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.34 – 3.17 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.75 (dt,  $J = 13.0, 9.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.50 (ddd,  $J = 12.5, 7.8, 3.8$  Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.5, 159.5, 149.7, 143.2, 136.3, 129.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.2$  Hz), 127.3, 125.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 3.8$  Hz), 124.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 271.8$  Hz), 123.6, 122.0, 68.9, 59.0, 54.8, 52.2, 37.5.

**$^{19}\text{F}$  NMR** (282 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  -62.45.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}_3$ , 351.1314; found, 351.1304 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-(3-methoxyphenyl)-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-66h)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48h** (26.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66h** (11.5 mg, 37%, orange oil).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +70.8 ( $c=1.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee*.

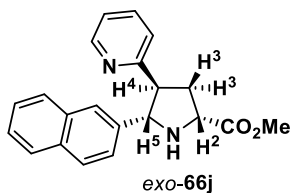
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 19.4 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66h** and 29.0 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66h**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.57 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.47 (td,  $J = 7.7, 1.8$  Hz, 1H, Ar), 7.16 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.13 – 7.06 (m, 1H, Ar), 6.93 – 6.82 (m, 2H, Ar), 6.78 – 6.70 (m, 1H, Ar), 4.44 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.26 – 4.15 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.80 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.37 – 3.19 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.76 (dt,  $J = 12.8, 9.7$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 2.59 – 2.42 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.4, 159.8, 159.6, 149.6, 142.8, 136.2, 129.4, 123.5, 121.8, 119.3, 113.1, 112.5, 69.5, 59.1, 55.1, 54.3, 52.3, 37.6.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 313.1546; found, 313.1532 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-(naphthalen-2-yl)-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (exo-66j)**



Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) with **48j** (29.5 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66j** (29.6 mg, 96%, orange oil).

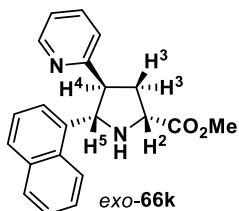
$[\alpha]_D^{20}$ : +62.0 ( $c=0.82$ , CHCl<sub>3</sub>), 89% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 19.3 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66j** and 25.9 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66j**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.62 – 8.55 (m, 1H, Ar), 7.84 – 7.64 (m, 4H, Ar), 7.49 (dd,  $J = 8.6, 1.7$  Hz, 1H, Ar), 7.48 – 7.35 (m, 3H, Ar), 7.08 (dd,  $J = 7.5, 4.9$  Hz, 1H, Ar), 6.81 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar), 4.63 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.26 (dd,  $J = 9.5, 4.0$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.83 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.49 – 3.33 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.84 (dt,  $J = 13.1, 9.8$  Hz, 1H, H<sup>3</sup>), 2.63 – 2.45 (m, 2H, H<sup>3</sup> and NH).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.4, 159.8, 149.5, 138.7, 136.1, 133.2, 132.9, 128.1, 127.8, 127.5, 125.9, 125.8, 125.6, 125.0, 123.5, 121.7, 69.8, 59.1, 54.4, 52.2, 37.4.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 333.1597; found, 333.1607 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2R,4S,5S)-Methyl 5-(naphthalen-1-yl)-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (exo-66k)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48k** (29.5 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66k** (32.0 mg, 53%, orange oil).

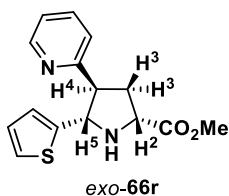
$[\alpha]_D^{20}$ : +80.2 ( $c=0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 16.2 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66k** and 20.6 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66k**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.66 – 8.51 (m, 1H,  $\text{H}^6$  pyridine), 7.92 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H, Ar), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar), 7.73 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 7.53 – 7.28 (m, 4H, Ar), 7.19 – 6.99 (m, 1H, Ar), 6.99 – 6.89 (m, 1H, Ar), 5.53 – 5.22 (m, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.45 – 4.22 (m, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.65 – 3.48 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.85 – 2.67 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.67 – 2.44 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 159.6, 149.6, 138.3, 136.2, 133.3, 133.0, 128.3, 127.9, 127.6, 126.2, 126.0, 125.7, 125.0, 123.6, 121.9, 69.9, 59.1, 54.3, 52.4, 37.5.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ , 333.1597; found, 333.1612 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2R,4S,5S)-Methyl 4-(pyridin-2-yl)-5-(thiophen-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (exo-66r)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48r** (23.8 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**66r** (24.5 mg, 85%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +60.5 ( $c=0.20$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee*.

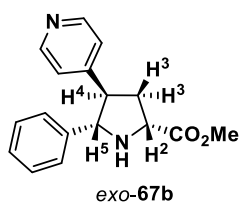
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 95:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 20.8 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**66r** and 35.0 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**66r**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.60 – 8.44 (m, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.48 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H, Ar), 7.16 – 7.02 (m, 2H, Ar), 6.97 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 6.87 – 6.73 (m, 2H, Ar), 4.80 – 4.65 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.22 – 4.08 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.74 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.41 – 3.24 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.79 – 2.58 (m, 2H, H<sup>3</sup> and NH), 2.56 – 2.41 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.9, 159.7, 149.5, 145.5, 136.1, 126.5, 124.2, 124.0, 123.5, 121.8, 65.0, 59.0, 54.9, 52.1, 37.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 289.1005; found, 289.1004 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-phenyl-4-(pyridin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-**67b**)**



Following the general procedure, the reaction of 4-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12

hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**67b** (16.1 mg, 69%, yellow solid).

**M.p.:** 97-99<sup>o</sup>C.

**$[\alpha]_D^{20}$ :** +88.2 ( $c=0.18$ , CHCl<sub>3</sub>),  $\geq 98\%$  *ee*.

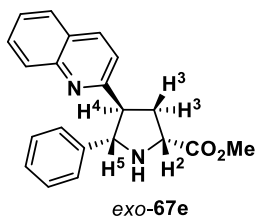
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 23.3 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**67b** and 25.9 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**67b**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.45 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H, Ar), 7.40 – 7.21 (m, 5H, Ar), 6.99 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2H, Ar), 4.26 – 4.11 (m, 2H, H<sup>5</sup> and H<sup>2</sup>), 3.83 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.19 – 3.09 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.96 (bs, 1H, NH), 2.66 – 2.45 (m, 2H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.3, 149.8, 149.5, 140.5, 128.5, 127.8, 127.0, 122.8, 70.8, 58.9, 52.3, 52.0, 37.8.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 283.1441; found, 283.1437 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).



**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-phenyl-4-(quinolin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-67e)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylquinoline (15.5 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**67e** (25.6 mg, 77%, yellow oil).

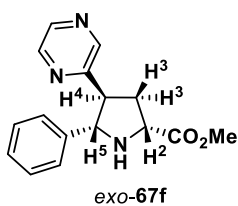
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +70.4 ( $c=0.50$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 12.1 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**67e** and 14.2 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**67e**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H, Ar), 7.86 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 7.68 – 7.57 (m, 2H, Ar), 7.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H, Ar), 7.32 – 7.25 (m, 2H, Ar), 7.20 – 7.12 (m, 3H, Ar), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 4.53 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.18 (dd,  $J = 9.3, 4.1$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.74 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.48 – 3.39 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.88 – 2.81 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.58 – 2.43 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.5, 160.6, 148.0, 141.6, 135.9, 129.2, 129.1, 128.4, 127.4, 127.4, 127.1, 127.0, 125.9, 121.5, 69.7, 59.2, 55.1, 52.2, 37.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$ , 333.1597; found, 333.1610 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-phenyl-4-(pyrazin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-67f)**

Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyrazine (10.6 mg, 10  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**67f** (18.4 mg, 65%, yellow oil).

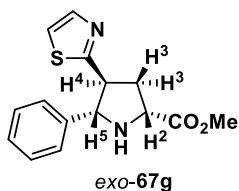
$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ : +115.6 ( $c=1.5$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 98% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_{\text{R}}$ : 20.5 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**67f** and 38.2 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**67f**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.54 (s, 1H, pyrazine), 8.38 (s, 1H, pyrazine), 8.10 (s, 1H, pyrazine), 7.42 – 7.15 (m, 5H, Ph), 4.41 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.23 – 4.19 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.81 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.36 – 3.31 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.80 – 2.72 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.60 – 2.46 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.37 (bs, 1H, NH).

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>16</sub>H<sub>18</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>, 284.1393; found, 284.1394 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,4*S*,5*S*)-Methyl 5-phenyl-4-(thiazol-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-67*g*)**



Following the general procedure, the reaction of 2-vinylthiazole (11.1 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20 μL, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-67*g* (17.6 mg, 61%, yellow oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +62.7 (c=0.14, CHCl<sub>3</sub>), ≥98% *ee*.

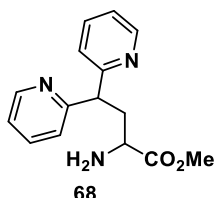
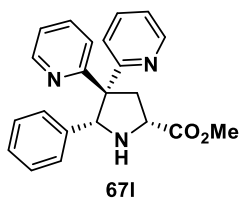
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min (λ = 211 nm), t<sub>R</sub>: 21.7 min (2*R*,4*S*,5*S*)-67*g* and 26.6 min (2*S*,4*R*,5*R*)-67*g*.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, thiazole), 7.33 – 7.27 (m, 2H, Ph), 7.24 – 7.13 (m, 3H, Ph), 7.04 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, thiazole), 4.34 – 4.30 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.10 – 4.04 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.70 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.53 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.72 – 2.47 (m, 2H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 175.0, 169.5, 142.5, 140.2, 128.6, 128.0, 127.3, 118.3, 70.0, 58.8, 52.4, 50.3, 37.9.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>15</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S, 289.1005; found, 289.0996 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*R*,5*R*)-Methyl 5-phenyl-4,4-di(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (67*l*) and methyl 2-amino-4,4-di(pyridin-2-yl)butanoate (68)**



Following the general procedure, the reaction of 1,1-bispyridin-2-ylethylene (36.0 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (1.9 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20 μL, 0.02 mmol) at room temperature for 12

hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 2:1), the cycloadduct **67I** (10.1 mg, 28%, yellow oil) and the 1,4-addition product **68** (5.4 mg, 20%, yellow oil).

**(2*R*,5*R*)-Methyl 5-phenyl-4,4-di(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (67I)**

$[\alpha]_D^{20}$ : +107.1 ( $c=3.01$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 90% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 19.0 min (2*R*,5*R*)-**67** and 27.5 min (2*S*,5*S*)-**67**.

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.66 (d,  $J = 4.2$  Hz, 1H), 8.34 (dd,  $J = 4.8, 0.9$  Hz, 1H), 7.67 – 7.51 (m, 1H), 7.21 – 7.06 (m, 5H), 7.06 – 6.97 (m, 3H), 6.92 – 6.90 (m, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 3.94 – 3.86 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.49 (dd,  $J = 12.7, 8.5$  Hz, 1H), 2.78 (bs, 1H), 2.65 (dd,  $J = 12.7, 7.9$  Hz, 1H).

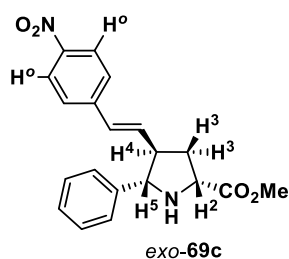
**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.0, 164.6, 161.5, 148.4, 147.9, 141.5, 136.3, 134.9, 128.2, 127.3, 126.5, 124.2, 123.4, 121.6, 121.2, 68.3, 65.3, 58.6, 52.1, 41.6.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}_2$ , 360.1706; found, 360.1704 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**Methyl 2-amino-4,4-di(pyridin-2-yl)butanoate (68)**

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.63 – 8.51 (m, 2H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.37 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.18 – 7.05 (m, 2H), 4.63 (dd,  $J = 9.6, 5.9$  Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.30 (dd,  $J = 9.3, 4.8$  Hz, 1H), 2.84 (ddd,  $J = 14.1, 9.5, 4.7$  Hz, 1H), 2.35 (ddd,  $J = 13.3, 9.4, 5.9$  Hz, 1H), 1.96 (bs, 2H).

**(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 4-(4-((*E*)-2-nitrovinyl)phenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*exo*-69c)**



Following the general procedure, the reaction of (*E*)-1-(*p*-nitrophenyl)butadiene (17.5 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-DTBM-Segphos (6.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol),  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$  (1.9 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *exo*-**69c** (20.8 mg, 59%, brown oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +142.8 ( $c=0.29$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 97% *ee*.

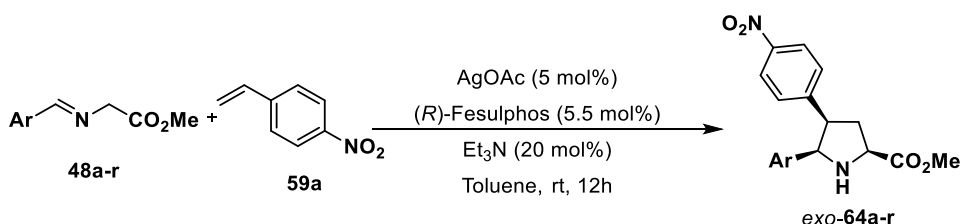
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 211 nm),  $t_R$ : 20.2 min (2*S*,4*S*,5*R*)-**69c** and 28.4 min (2*R*,4*R*,5*S*)-**69c**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.50 – 7.14 (m, 7H, Ar), 6.20 – 6.19 (m, 2H, olefinicos), 3.98 (d,  $J$  = 5.4 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 3.91 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.73 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.89 – 2.64 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.44 – 2.30 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.29 – 2.17 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

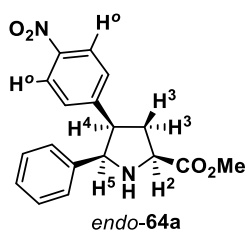
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.4, 146.6, 143.4, 140.7, 134.1, 129.7, 128.6, 127.8, 127.2, 126.7, 126.5, 124.0, 123.8, 69.1, 58.6, 52.3, 50.6, 37.0.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 353.1495; found, 353.1490 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

#### 5.4.5. General procedure for the asymmetric *endo*-selective 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and *p*-nitrostyrene



#### (2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 4-(4-nitrophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-64a)



Over a stirred suspension of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol) and AgOAc (0.8 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) in dry toluene (0.5 mL) under nitrogen atmosphere a solution of **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol) in dry toluene (0.5 mL), Et<sub>3</sub>N (3  $\mu$ L, 2.0 mg, 0.02 mmol) and a solution of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) in dry toluene (0.5 mL) were successively added.

After 12h at room temperature the reaction mixture was filtered over Celite® and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (hexane-EtOAc 3:1) to afford a mixture (8:92) of the cycloadducts *exo*-**64a** and *endo*-**64a** (31.9 mg, 97%, orange oil).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +11.6 ( $c$  = 0.12, CHCl<sub>3</sub>),  $\geq$ 98% *ee* (*endo*-**64a**).

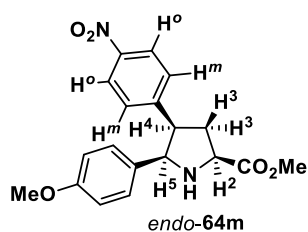
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 254 nm),  $t_R$ : 22.7 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**64a** and 36.1 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**64a**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.17 – 6.97 (m, 7H, Ar), 4.66 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.15 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.78 – 3.71 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.68 – 2.59 (m, 2H, H<sup>3</sup> and NH), 2.50 – 2.25 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 148.9, 146.2, 139.8, 129.3, 127.8, 127.0, 126.9, 122.6, 66.9, 58.8, 52.2, 49.7, 34.9.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 327.1339; found, 327.1326 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-64m)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48m** (26.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), AgOAc (0.8 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.0 mg, 3  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *endo*-**64m** (32.1 mg, 90%, orange oil).

[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>: -5.4 (c=0.13, CHCl<sub>3</sub>), 93% *ee*.

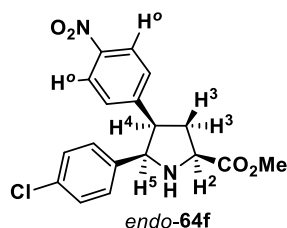
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 211 nm), *t*<sub>R</sub>: 41.5 min (*2S,4R,5R*)-**64m** and 55.6 min (*2R,4S,5S*)-**64m**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.91 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.07 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 6.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, Ar), 6.60 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, Ar), 4.61 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.13 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.74 – 3.69 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 3.69 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.66 – 2.56 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.39 -2.29 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.2, 158.6, 149.0, 146.3, 131.9, 129.4, 128.1, 122.8, 113.3, 66.6, 58.9, 55.1, 52.3, 49.8, 34.9.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 357.1444; found, 357.1452 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 5-(4-chlorophenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-64f)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48f** (27.5 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), AgOAc (0.8 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and Et<sub>3</sub>N

(2.0 mg, 3  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), a mixture (14:86) of the cycloadducts *exo*-**64f** and *endo*-**64f** (35.3 mg, 98%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +12.0 ( $c=0.31$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 95% *ee* (*endo*-**64f**).

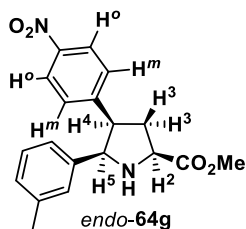
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-ethanol 97:3, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 73.8 min (*2R,4S,5S*)-**64f** and 77.6 min (*2S,4R,5R*)-**64f**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.91 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.13 – 6.90 (m, 6H, Ar), 4.63 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.16 – 4.11 (m, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.84 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.76 – 3.68 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.73 – 2.53 (m, 2H,  $\text{H}^3$  and NH), 2.40 – 2.26 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.0, 148.6, 146.4, 138.5, 132.7, 129.4, 128.4, 128.0, 122.9, 66.2, 58.7, 52.3, 49.5, 34.9.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_4$ , 361.0949; found, 361.0957 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 20).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 4-(4-nitrophenyl)-5-(*m*-tolyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-**64g**)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48g** (24.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), AgOAc (0.8 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), a mixture (11:89) of the cycloadducts *exo*-**64g** and *endo*-**64g** (32.3 mg, 95%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +15.0 ( $c=0.30$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 92% *ee* (*endo*-**64g**).

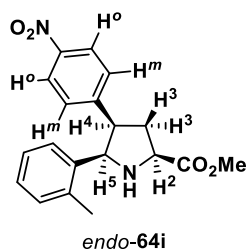
**HPLC**: Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 18.8 min (*2S,4R,5R*)-**64g** and 30.4 min (*2R,4S,5S*)-**64g**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.90 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.08 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 6.98 – 6.76 (m, 4H, Ar), 4.61 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.14 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.76 – 3.69 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.69 – 2.59 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.45 – 2.25 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.14 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 149.1, 146.2, 139.6, 137.4, 129.4, 127.7, 124.0, 123.6, 123.6, 122.6, 67.0, 58.9, 52.2, 49.7, 35.1, 21.2.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 341.1495; found, 341.1509 ([M+H]<sup>+</sup>, 20).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 4-(4-nitrophenyl)-5-(*o*-tolyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-64*i*)**



*endo*-64*i*

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48i** (24.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), AgOAc (0.8 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.0 mg, 3 μL, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *endo*-64*i* (26.5 mg, 78%, orange oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +6.4 (c=0.31, CHCl<sub>3</sub>), 90% *ee*.

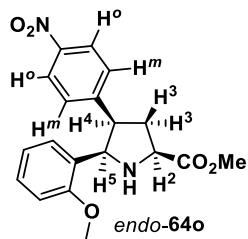
**HPLC**: Daicel Chiralpak OJ-H, hexane-ethanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min (λ = 210 nm), t<sub>R</sub>: 43.3 min (2*S*,4*R*,5*R*)-64*i* and 49.3 min (2*R*,4*S*,5*S*)-64*i*.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.85 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.40 – 7.29 (m, 1H, Ar), 7.11 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 7.01 – 6.88 (m, 3H, Ar), 4.78 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.10 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.81 – 3.74 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.78 – 2.68 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.41 – 2.28 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.17 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 173.9, 149.9, 146.3, 137.5, 134.4, 129.9, 129.4, 126.9, 126.5, 125.6, 122.6, 63.5, 58.5, 52.3, 47.1, 36.6, 19.4.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 341.1495; found, 341.1510 ([M+H]<sup>+</sup>, 20).

**(2*S*, 4*R*, 5*R*)-Methyl 5-(2-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-64*o*)**



*endo*-64*o*

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48o** (26.9 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), AgOAc (0.8 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.0 mg, 3 μL, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *endo*-64*o* (18.9 mg, 53%, orange oil).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>: +80.6 (c=0.30, CHCl<sub>3</sub>), 92% *ee*.

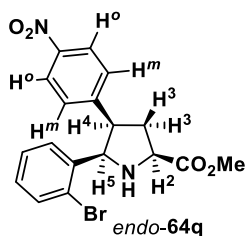
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 23.3 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**64o** and 27.3 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**64o**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.32 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, Ar), 7.11 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 7.02 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 6.73 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar), 6.54 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, Ar), 4.85 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.08 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.93 – 3.85 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.62 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.70 (dt,  $J = 13.3$ , 8.4 Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.46 (bs, 1H, NH), 2.23 (ddd,  $J = 13.4$ , 8.9, 6.8 Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  173.9, 155.7, 150.2, 146.1, 129.2, 128.1, 127.7, 127.1, 122.3, 120.2, 109.4, 61.4, 58.9, 54.7, 52.3, 47.4, 36.4.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_5$ , 357.1444; found, 357.1462 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*, 4*R*, 5*R*)-Methyl 5-(2-bromophenyl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-**64q**)**



Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48q** (33.3 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), AgOAc (0.8 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and  $\text{Et}_3\text{N}$  (2.0 mg, 3  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 2:1), the cycloadduct *endo*-**64q** (12.6 mg, 31%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +56.3 ( $c=0.21$ ,  $\text{CHCl}_3$ ),  $\geq 98\%$  *ee*.

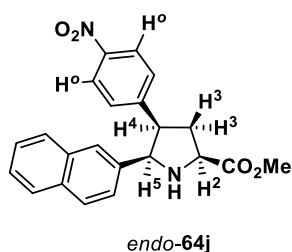
**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 16.8 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**64q** and 29.2 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**64q**.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.40 – 7.31 (m, 2H, Ar), 7.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 7.07 – 6.88 (m, 2H, Ar), 4.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.13 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1H,  $\text{H}^2$ ), 4.08 – 4.00 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 3.88 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 2.82 (dt,  $J = 13.7$ , 8.9 Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.36 (ddd,  $J = 13.7$ , 8.3, 5.3 Hz, 1H,  $\text{H}^3$ ).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  173.7, 150.0, 146.3, 138.4, 132.2, 129.5, 128.8, 128.6, 126.9, 122.8, 122.6, 65.8, 58.3, 52.3, 45.8, 36.1.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{BrN}_2\text{O}_4$ , 405.0444; found, 405.0448 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).



**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 5-(naphthalen-2-yl)-4-(4-nitrophenyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-64j)**

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48j** (29.5 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), AgOAc (0.8 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.0 mg, 3  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), a mixture (18:82) of the cycloadducts *exo*-**64j** and *endo*-**64j** (35.4 mg, 94%, orange solid).

**M.p.:** 139-142°C.

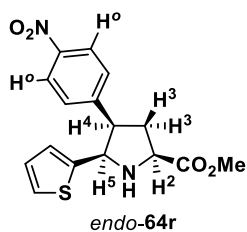
$[\alpha]_D^{20}$ : +32.5 ( $c=1.51$ , CHCl<sub>3</sub>), 90% *ee* (*endo*-**64j**).

**HPLC:** Daicel Chiralpak IC, hexane-ethanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 280$  nm),  $t_R$ : 35.9 min (*2R,4S,5S*)-**64j** and 44.5 min (*2S,4R,5R*)-**64j**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.72 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.63 – 7.53 (m, 3H, Ar), 7.40 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.34 – 7.24 (m, 2H, Ar), 7.02 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ar), 6.89 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, Ar), 4.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.11 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.79 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 – 3.67 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.95 (bs, 1H, NH), 2.66 – 2.54 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.36 – 2.26 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 148.9, 146.3, 137.3, 132.9, 132.4, 129.4, 127.7, 127.5, 127.4, 126.0, 125.7, 125.3, 123.7, 122.8, 67.0, 58.9, 52.3, 49.6, 35.3.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 377.1495; found, 377.1506 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 4-(4-nitrophenyl)-5-(thiophen-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-64r)**

Following the general procedure, the reaction of *p*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48r** (23.8 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), AgOAc (0.8 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and Et<sub>3</sub>N (2.0 mg, 3  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), a mixture (9:91) of the cycloadducts *exo*-**64r** and *endo*-**64r** (32.2 mg, 97%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +35.3 ( $c=1.12$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 94% *ee* (*endo*-**64r**).

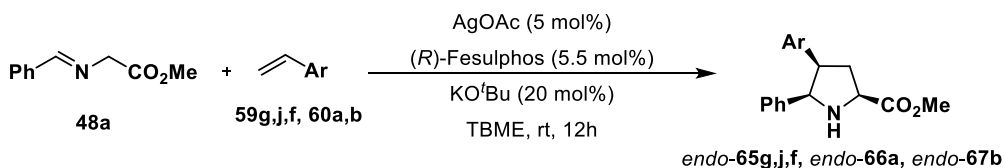
**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$ : 32.5 min (*2S,4R,5R*)-**64r** and 54.1 min (*2R,4S,5S*)-**64r**.

**$^1\text{H NMR}$**  (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H,  $\text{H}^o$ ), 7.15 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H,  $\text{H}^m$ ), 6.98 (dd,  $J = 5.0, 1.1$  Hz, 1H, tiofeno), 6.73 (dd,  $J = 5.0, 3.5$  Hz, 1H, tiofeno), 6.65 – 6.64 (m, 1H, tiofeno), 4.90 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $\text{H}^5$ ), 4.21 – 4.07 (m, 1H,  $\text{H}^2$ ), 3.81 (s, 3H,  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ ), 3.81 – 3.72 (m, 1H,  $\text{H}^4$ ), 2.82 (bs, 1H, NH), 2.63 – 2.54 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ), 2.52 – 2.39 (m, 1H,  $\text{H}^3$ ).

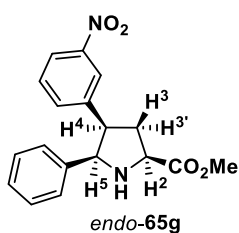
**$^{13}\text{C NMR}$**  (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  173.8, 147.7, 146.6, 144.5, 129.2, 126.4, 124.7, 124.5, 122.9, 62.8, 58.8, 52.3, 49.9, 33.8.

**HRMS** (ESI+): Calculated for  $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$ , 333.0903; found, 333.0910 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

#### 5.4.6. General procedure for the asymmetric *endo*-selective 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -iminoesters and alkenylarenes



#### (*2S,4R,5R*)-Methyl 4-(3-nitrophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-**65g**)



Over a stirred suspension of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and AgOAc (0.8 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) in dry TBME (0.5 mL) under nitrogen atmosphere a solution of **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol) in dry TBME (0.5 mL), a solution of  $\text{KO}^t\text{Bu}$  1M in THF (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) and a solution of *m*-nitrostyrene (14.9 mg, 14  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) in dry TBME (0.5 mL) were successively added. After 12h at room temperature the reaction mixture was filtered over Celite<sup>®</sup> and evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane-EtOAc 3:1) to afford a mixture of the cycloadducts *exo*-**65g** and *endo*-**65g** (25.1 mg, 77%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : -3.2 ( $c = 2.2$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 90% *ee* (*endo*-**65g**).

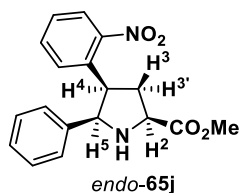
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 90:10, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$ : 27.9 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**65g** and 49.1 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**65g**.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.12 – 7.88 (m, 1H, Ar), 7.52 – 7.02 (m, 8H, Ar), 4.70 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.29 – 4.15 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 3.92 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.86 – 3.72 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.79 – 2.57 (m, 2H, H<sup>3</sup> and NH), 2.49 – 2.33 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.2, 147.6, 143.0, 134.0, 134.8, 128.6, 128.3, 127.9, 127.0, 123.5, 121.2, 66.9, 59.0, 52.3, 49.6, 34.9.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 327.1339; found, 327.1324 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 4-(2-nitrophenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-**65j**)**



Following the general procedure, the reaction of *o*-nitrostyrene (14.9 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), AgOAc (0.8 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *endo*-**65j** (18.9 mg, 58%, orange oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : -6.1 ( $c=0.60$ , CHCl<sub>3</sub>), 85% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 85:15, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 250$  nm),  $t_R$ : 18.5 min (2*S*,4*R*,5*R*)-**65j** and 38.5 min (2*R*,4*S*,5*S*)-**65j**.

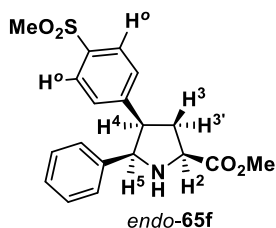
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.60 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, Ar), 7.20 – 6.95 (m, 8H, Ar), 4.88 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.32 – 4.20 (m, 1H, H<sup>2</sup>), 4.20 – 4.07 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 3.85 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.54 – 2.32 (m, 2H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.3, 150.2, 141.0, 134.7, 131.7, 129.9, 127.7, 127.1, 126.9, 126.8, 123.6, 65.3, 59.0, 52.2, 44.3, 34.7.

**HRMS** (ESI+): Calculated for C<sub>18</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 327.1339; found, 327.1326 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-5-phenylpyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-**65f**)**

Following the general procedure, the reaction of *p*-(methylsulfonyl)styrene (18.2 mg, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg, 5.5·10<sup>-3</sup> mmol), AgOAc (0.8 mg, 5·10<sup>-3</sup> mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at



room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), a mixture (17:83) of the cycloadducts *exo*-65f and *endo*-65f (28.3 mg, 79%, colorless oil).

$[\alpha]_D^{20}$ : +18.1 ( $c=0.83$ ,  $\text{CHCl}_3$ ), 92% *ee*.

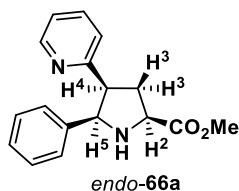
**HPLC:** Daicel Chiralpak IB, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 30.0 min (2*S*,4*R*,5*R*)-65f and 42.7 min (2*R*,4*S*,5*S*)-65f.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  7.59 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.13 – 6.96 (m, 7H, Ar), 4.66 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.16 (t,  $J = 9.0$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 – 3.71 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.92 (s, 3H, SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.66 – 2.57 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.46 – 2.26 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.1, 147.4, 139.9, 138.2, 129.5, 127.8, 127.1, 127.1, 126.6, 67.0, 59.0, 52.3, 49.9, 44.5, 34.8.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub>S, 360.1264; found, 360.1271 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

#### (2*S*,4*S*,5*R*)-Methyl 5-phenyl-4-(pyridin-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-66a)



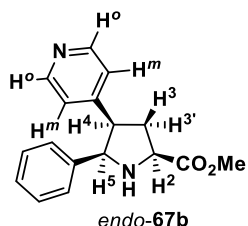
Following the general procedure, the reaction of 2-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu\text{L}$ , 0.10 mmol) with 48a (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), AgOAc (0.8 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu\text{L}$ , 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *endo*-66a (14.1 mg, 50%, orange oil). 12% *ee*.

**HPLC:** Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 211$  nm),  $t_R$ : 15.1 min (2*R*,4*R*,5*S*)-66a and 17.6 min (2*S*,4*S*,5*R*)-66a.

**$^1\text{H}$  NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.29 (d,  $J = 4.7$  Hz, 1H, H<sup>6</sup> pyridine), 7.29 – 7.17 (m, 1H, Ar), 7.08 – 6.92 (m, 5H, Ar), 6.92 – 6.84 (m, 1H, Ar), 6.68 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar), 4.64 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.13 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.83 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.82 – 3.71 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.90 (bs, 1H, NH), 2.67 – 2.44 (m, 2H, H<sup>3</sup>).

**$^{13}\text{C}$  NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  175.6, 160.2, 149.6, 141.6, 136.2, 128.3, 127.4, 127.0, 123.5, 121.7, 69.8, 59.1, 54.6, 52.0, 37.4.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 283.1441; found, 283.1441 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 100).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 5-phenyl-4-(pyridin-4-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (*endo*-67b)**

Following the general procedure, the reaction of 4-vinylpyridine (10.5 mg, 11  $\mu$ L, 0.10 mmol) with **48a** (23.0 mg, 0.13 mmol), in the presence of (*R*)-Fesulphos (2.5 mg,  $5.5 \cdot 10^{-3}$  mmol), AgOAc (0.8 mg,  $5 \cdot 10^{-3}$  mmol) and KO<sup>t</sup>Bu 1M (20  $\mu$ L, 0.02 mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 3:1), the cycloadduct *endo*-**67b** (19.5 mg, 69%, orange oil).

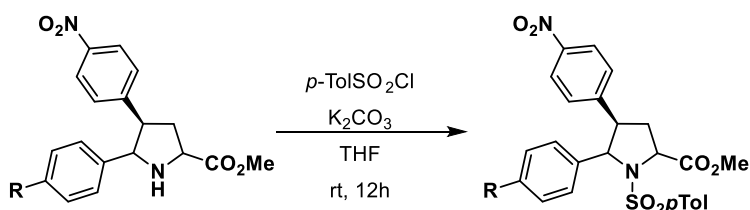
$[\alpha]_D^{20}$ : +55.0 ( $c=2.0$ , CHCl<sub>3</sub>), 80% *ee*.

**HPLC**: Daicel Chiralpak AS-H, hexane-isopropanol 80-20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 250$  nm),  $t_R$ : 20.2 min (*2S,4R,5R*)-**67b** and 33.8 min (*2R,4S,5S*)-**67b**.

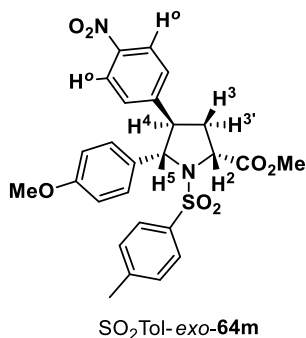
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  8.25 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.12 – 6.99 (m, 5H, Ph), 6.81 (d,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H<sup>m</sup>), 4.64 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.14 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.66 – 3.58 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.64 – 2.54 (m, 1H, H<sup>3</sup>), 2.40 – 2.28 (m, 1H, H<sup>3</sup>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*):  $\delta$  174.2, 149.8, 149.0, 139.9, 127.9, 127.1, 127.1, 123.9, 66.9, 59.0, 52.3, 49.5, 34.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 283.1441; found, 283.1437 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**5.4.7. General procedure for the tosylation of pyrrolidines****(2*R*,4*R*,5*S*)-Methyl 5-(4-methoxyphenyl)-4-(4-nitrophenyl)-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate (SO<sub>2</sub>Tol-*exo*-64m)**

Over a stirred solution of *exo*-**64m** (25.3 mg,  $7.1 \cdot 10^{-2}$  mmol) in dry THF (2 mL) under nitrogen atmosphere at room temperature K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (14.8 mg, 0.11 mmol) *p*-toluenesulfonyl chloride (20.4 mg, 0.11 mmol) were successively added. After 12 hours at room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane and



washed with water and brine. The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, concentrated under reduced pressure and purified by silica-gel flash chromatography (cyclohexane-EtOAc 4:1) to afford SO<sub>2</sub>Tol-*exo*-64m (11.8 mg, 46%, yellow solid).

**M.p.:** 194-196°C.

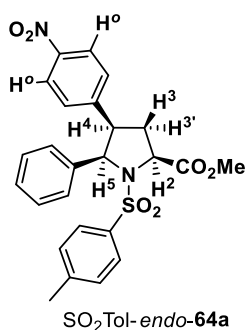
**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +15.5 (c = 0.15, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.41 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.16 – 7.05 (m, 6H, Ar), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 5.10 – 4.98 (m, 1H, H<sup>5</sup>), 4.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.86 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.57 – 3.43 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.53 – 2.43 (m, 2H, H<sup>3</sup>), 2.39 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 172.6, 159.3, 147.3, 145.4, 143.3, 136.2, 129.8, 129.0, 128.9, 128.4, 127.7, 123.8, 113.6, 71.1, 60.3, 55.2, 53.7, 52.6, 36.0, 21.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S, 511.1533; found, 511.1523 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

**(2*S*,4*R*,5*R*)-Methyl 5-phenyl-4-(4-nitrophenyl)-1-tosylpyrrolidine-2-carboxylate (SO<sub>2</sub>Tol-*endo*-64a)**



Following the general procedure, the reaction of *endo*-64a (25.9 mg, 7.9·10<sup>-2</sup> mmol) with *p*-toluenesulfonyl chloride (18.1 mg, 9.5·10<sup>-2</sup> mmol) at room temperature for 12 hours afforded, after chromatography (hexane-EtOAc 4:1), the product SO<sub>2</sub>Tol-*endo*-64a (6.4 mg, 25%, yellow solid).

**M.p.:** 227-229°C.

**[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>:** +25.2 (c=0.20, CHCl<sub>3</sub>).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, Chloroform-*d*): δ 7.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H<sup>o</sup>), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.20 – 7.08 (m, 2H, Ar), 7.05 – 6.93 (m, 5H, Ar), 6.80 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar), 5.15 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sup>5</sup>), 4.62 (dd, *J* = 10.3, 6.8 Hz, 1H, H<sup>2</sup>), 3.89 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.67 – 3.60 (m, 1H, H<sup>4</sup>), 2.60 – 2.41 (m, 2H, H<sup>3</sup>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

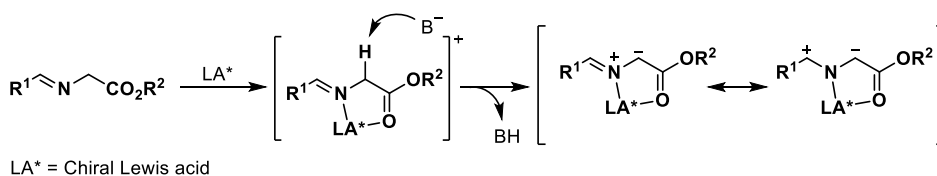
**<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, Chloroform-*d*): δ 172.2, 143.9, 143.7, 137.0, 134.9, 129.3, 128.0, 127.7, 127.6, 127.4, 123.0, 77.0, 67.0, 60.9, 52.7, 49.8, 33.3, 21.5.

**HRMS** (ESI<sup>+</sup>): Calculated for C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S, 481.1427; found, 481.1424 ([M+H]<sup>+</sup>, 100).

# **Summary and conclusions**

The pyrrolidine ring is a structural motif widely present in a myriad of natural products and biologically active compounds. In addition, it is an important building block extensively used in the preparation of natural products, pharmaceuticals and chiral ligands.<sup>20</sup> More specifically,  $\alpha$ -quaternary proline analogues are of great interest in peptidomimetic chemistry due to their ability to restrict the conformation and limit torsional angles of the peptide backbone.

Among the current methods for the asymmetric synthesis of pyrrolidines, the enantioselective metal-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides has emerged as one of the most convenient. The great effectiveness of this methodology is due to the generation of a 5-membered metalocycle, which facilitates the deprotonation at  $\alpha$  position of the iminoester and the asymmetric induction from the chiral ligand (Scheme 1).



**Scheme 1**

However, although a great progress has been recently achieved in this field,<sup>19</sup> the structural scope of this enantioselective cycloaddition is usually restricted to the use of Schiff bases of amino acid esters or related imines as dipole precursors, as well as highly activated olefins as dipolarophiles. These limitations determine that only certain types of pyrrolidine substitution patterns are available (mainly pyrrolidines with an ester moiety at C-1, an electron withdrawing group at C-4 and an aryl or alkenyl group at C-5).

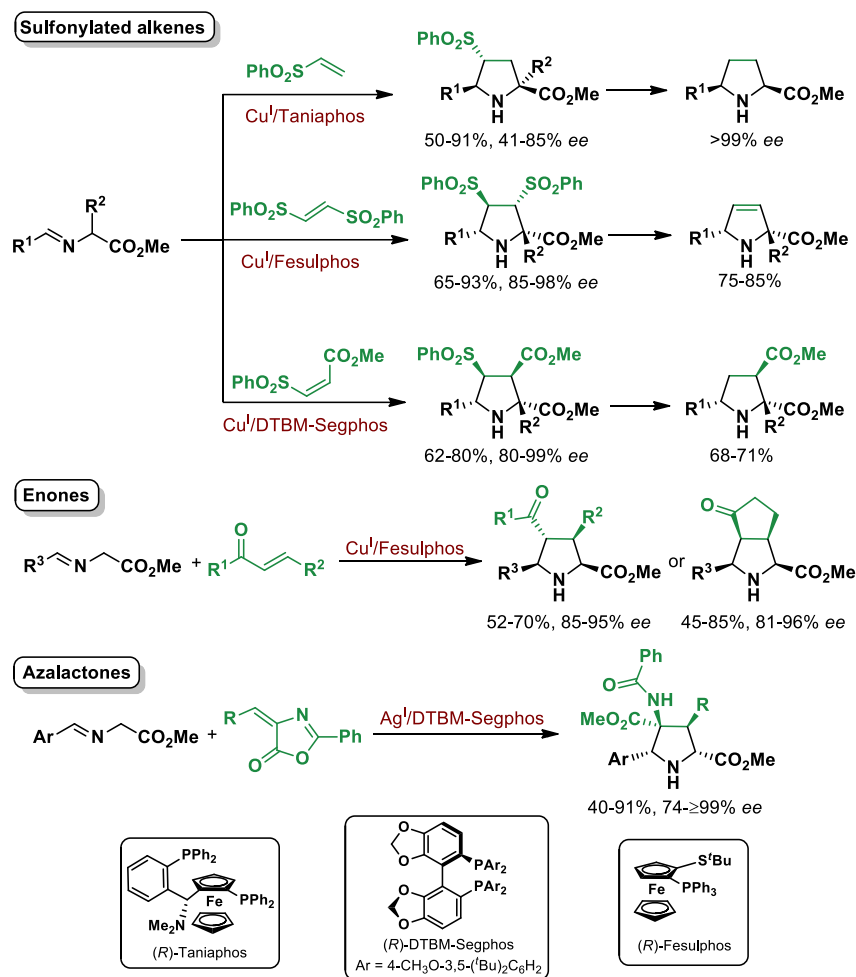
The recent studies of our research group have allowed to extend the scope of the reaction by developing a new set of versatile dipolarophiles and azomethine ylide precursors that enable the formation of pyrrolidines with no conventional substitution patterns.

<sup>20</sup> a) P. Saraswat, G. Jeyabalan, M. Z. Hassan, M. U. Rahman, N. K. Nyola, *Synth. Commun.* **2016**, *46*, 1643. b) X. C. Liu, D. Lai, Q. Z. Liu, L. Zhou, Q. Liu, Z. L. Liu, *Molecules* **2016**, *21*, 1665.

<sup>19</sup> a) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. b) M. S. Singh, S. Chowdhury, S. Koley, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1603. c) H. A. Döndas, M. d. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Synthesis* **2017**, *49*, 2819. d) B. Bdiri, B. Zhao, Z. Zhou, *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 876.



For instance, regarding the use of new dipolarophiles, vinylsulfones,<sup>36a,b</sup> bis(sulfonyl)ethylenes,<sup>36c</sup> sulfonylacrylates,<sup>36d</sup> enones<sup>34b</sup> and azalactones<sup>49</sup> has proved to be very efficient (Scheme 2).



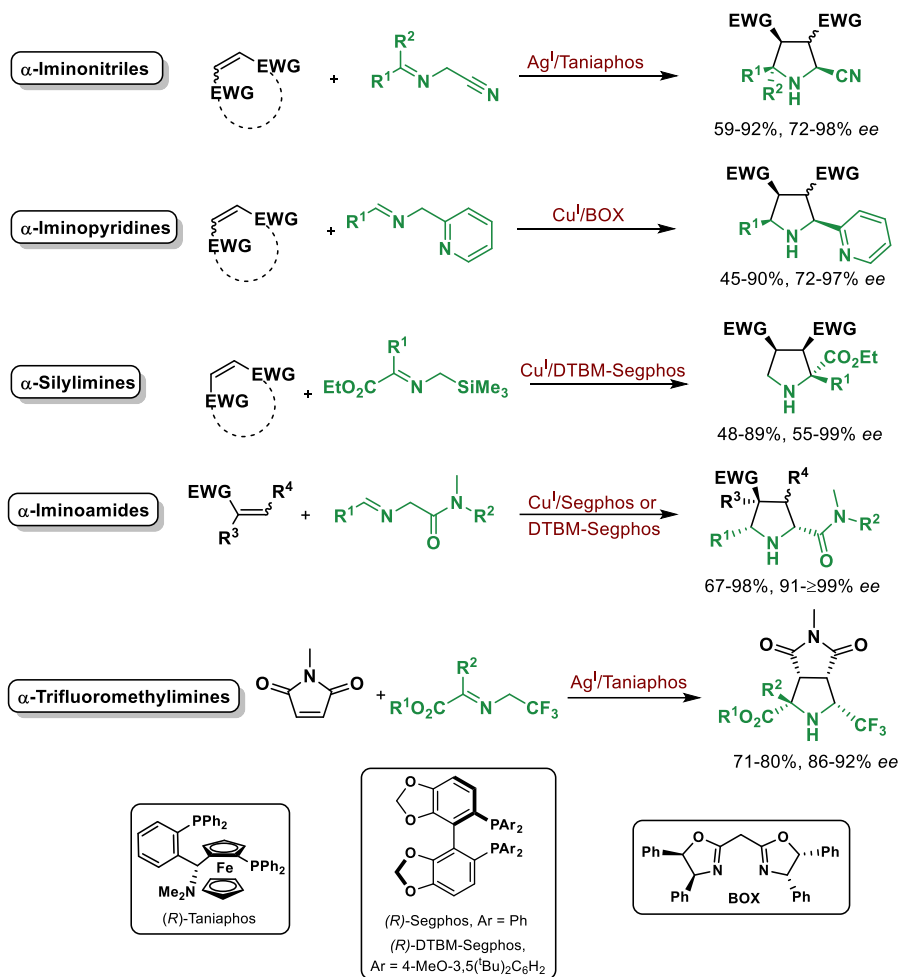
Scheme 2

<sup>36</sup> a) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1795. b) T. Llamas, R. G. Arrayás, J. C. Carretero, *Synthesis* **2007**, 950. c) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084. d) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340.

<sup>34</sup> b) J. Hernández-Toribio, R. G. Arrayás, B. Martín-Matute, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 393.

<sup>49</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4649.

Concerning the development of novel types of azomethine ylide precursors, our research group has reported the use of  $\alpha$ -iminonitriles,<sup>40</sup>  $\alpha$ -iminopyridines,<sup>42</sup>  $\alpha$ -silylimines,<sup>44a</sup>  $\alpha$ -iminoamides<sup>43</sup> and  $\alpha$ -trifluoromethylimines<sup>45</sup> (Scheme 3).



Scheme 3

In this context, the general aim of this Doctoral Thesis is the development of novel strategies for catalytic asymmetric [3+2] dipolar cycloadditions of azomethine

<sup>40</sup> R. Robles-Machín, I. Alonso, J. Adrio, J. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5286.

<sup>42</sup> S. Padilla, R. Tejero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5608.

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.

<sup>43</sup> M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.

<sup>45</sup> A. Ponce, I. Alonso, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4952.

ylides based on unexplored dipolarophiles and dipole precursors in order to provide pyrrolidines with new substitution patterns.

The present work is structured in five chapters:

## 1. Introduction

In this chapter, a general introduction about the interest of catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions is presented, as well as the recent progress of our research group in this field.

## 2. Catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of $\alpha$ -heteroarylsilylimines and activated olefins<sup>118</sup>

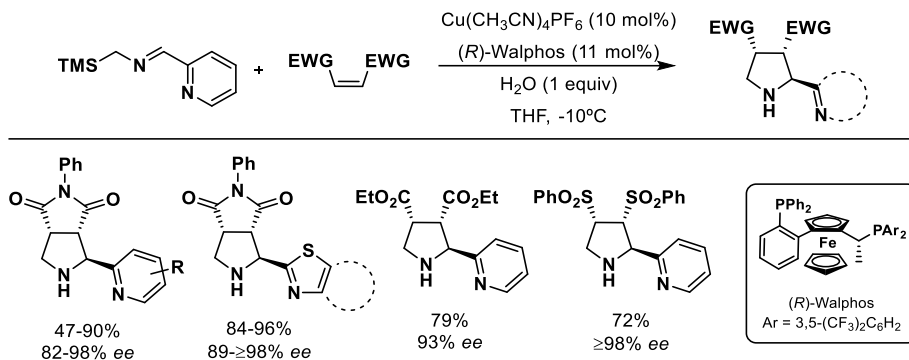
Our research group has recently reported an enantioselective procedure for the preparation of 5-unsubstituted proline derivatives by [3+2] cycloaddition of *N*-(trimethylsilyl)methylimines derived from  $\alpha$ -ketoesters and azomethine ylides.<sup>44a</sup> With these results in mind, we envisaged that the use of a potentially coordinating heterocyclic moiety at the silylimine unit could act as an activating group, generating a presumed *N,N*-chelated chiral metalodipole that would lead to the desired 5-unsubstituted  $\alpha$ -heteroarylpyrrolidines.

In the presence of  $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6/(\textit{R})\text{-Walphos}$  as catalytic system, the cycloaddition with *N*-phenylmaleimide provides enantioenriched *trans*  $\alpha$ -heteroarylpyrrolidines in good yields and excellent diastereo and enantioselectivities. The reaction showed a wide scope with regard to the substitution at the silylimine. Also, the reaction was compatible with the use of other *Z*-disubstituted olefins such as maleate or bissulfonylethylene (Scheme 4).

---

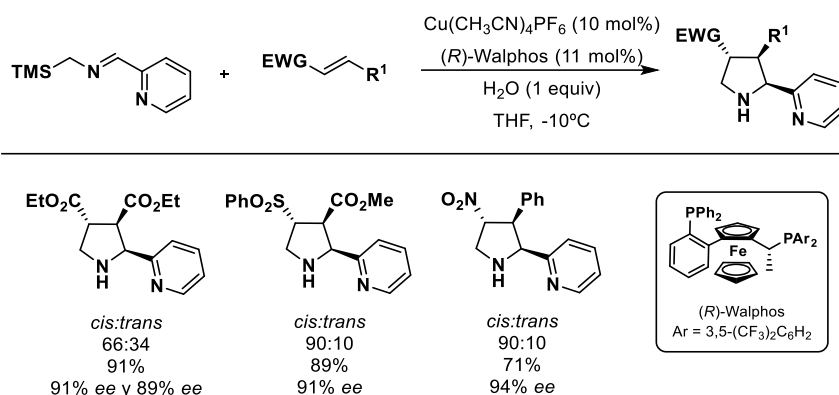
<sup>118</sup> A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.

<sup>44</sup> a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854.



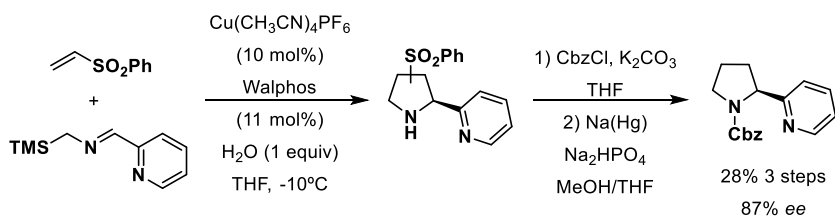
Scheme 4

The cycloaddition with diethyl fumarate took place with high enantioselectivity, albeit lower diastereoselectivity (*cis/trans* 66/34). Other *trans* alkenes such as,  $\beta$ -sulfonylacrylate or  $\beta$ -nitrostyrene afforded the corresponding *cis*-adducts with high yields, diastereo and enantioselectivities (Scheme 5).



Scheme 5

The synthetic relevance of this methodology was highlighted by the formal synthesis of  $\alpha$ -nicotine. Thus, the enantioenriched nicotine precursor was prepared following a three steps sequence with 28% yield (Scheme 5).

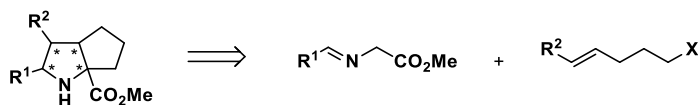


Scheme 6

### 3. Catalytic asymmetric synthesis of azabicycles by 1,3-dipolar cycloaddition/intramolecular alkylation<sup>119</sup>

The intramolecular version of the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides has been extensively studied and has been applied to the synthesis of several natural products and biological active compounds.<sup>84c</sup> In contrast, only a few examples of the catalytic asymmetric version of this reaction have been reported.<sup>120</sup>

This lack of precedents encouraged us to study the first procedure for the catalytic enantioselective synthesis of bicycloproline derivatives using a 1,3-dipolar cycloaddition/intramolecular alkylation sequence. This approach would afford a straightforward access to highly enantioenriched bicycloproline derivatives from readily available starting materials (Scheme 7).



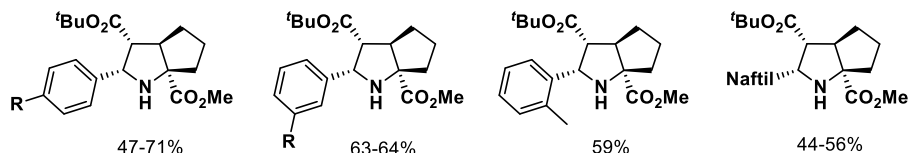
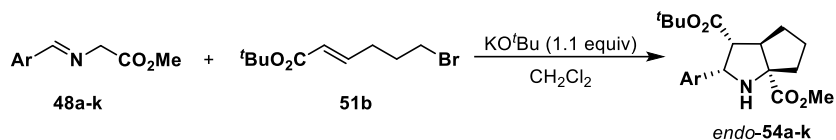
**Scheme 7**

The reaction of *N*-benzylidene glycine methyl ester with (*E*)-*tert*-butyl 6-bromo-2-hexenoate under basic conditions (1 equiv of KO<sup>t</sup>Bu in dichloromethane) afforded the bicycloproline **39a** with good yield and excellent *endo*-diastereoselectivity. The methodology was compatible with a variety of different aryliminoesters, regardless of the electronic and steric nature of the substituents (Scheme 8).

<sup>119</sup> E. M. Arpa, M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6128.

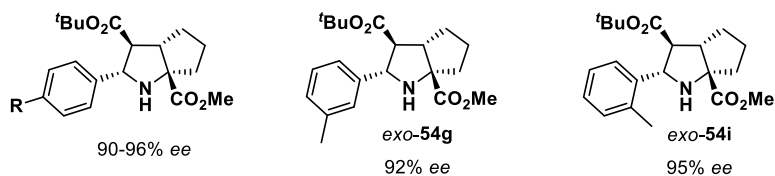
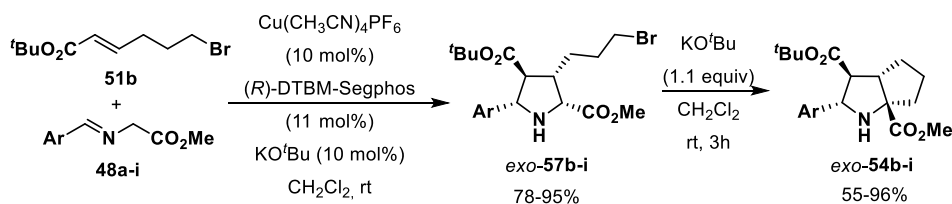
<sup>84</sup> c) G. C. M. Kondaiah, M. Vivekanandareddy, L. A. Reddy, S. V. Anurkar, V. M. Gurav, M. Ravikumar, A. Bhattacharya, R. Bandichhor, *Synth. Commun.* **2011**, *41*, 1186.

<sup>120</sup> a) Ref. 68: R. Stohler, F. Wahl, A. Pfaltz, *Synthesis* **2005**, *9*, 1431. b) Ref. 90: N. Li, J. Song, X. Tu, B. Liu, X. Chen, L. Gong, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 2016. c) Ref. 91: Y. Oderaotoshi, H. Miyata, S. Minakata, M. Komatsu, *Heterocycles* **2006**, *68*, 2465. d) Ref. 92: S. R. Vidadala, C. Golz, C. Strohmam, C. Daniliuc, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 651.



Scheme 8

The enantioselective version of this process was achieved in two steps by a Cu<sup>I</sup>/(*R*)-DTBM-Segphos catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition system followed by a base (KO<sup>t</sup>Bu) promoted intramolecular alkylation. Following this procedure a variety of different substituted bicycloprolines was prepared with high enantioselectivity (90-96% *ee*, Scheme 9)



Scheme 9

#### 4. Alkenylarenes as dipolarophiles in catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides<sup>121</sup>

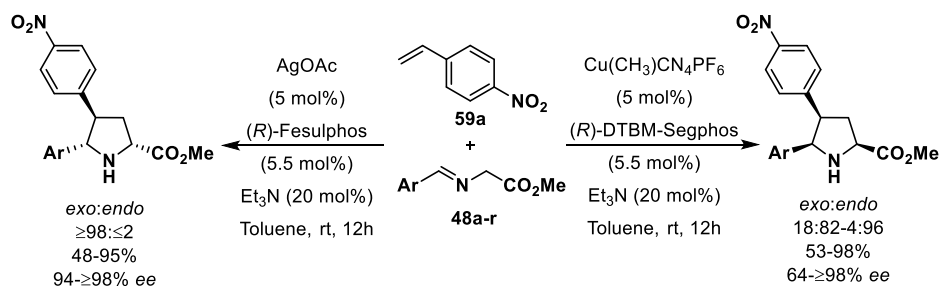
The Michael acceptor character of vinyl-substituted  $\pi$ -deficient aromatic and heteroaromatic compounds has long been documented.<sup>110</sup> However, its use in the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides has been barely

<sup>121</sup> A. Pascual-Escudero, A. C3zar, F. P. Coss3o, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.

<sup>110</sup> a) A. Hoffman, M. W. Farlow, R. C. Fuson, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 2000. b) M. Lautens, A. Roy, K. Fukuoka, K. Fagnou, B. Mart3n-Matute, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5358. c) D. A. Klumpp, *Synlett* **2012**, *23*, 1590.

studied.<sup>109</sup> Therefore, we decided to investigate whether vinylarenes and vinylheteroarenes would be suitable partners in this process, which would enable practical enantioselective access to enantioenriched 4-arylsubstituted pyrrolidines.

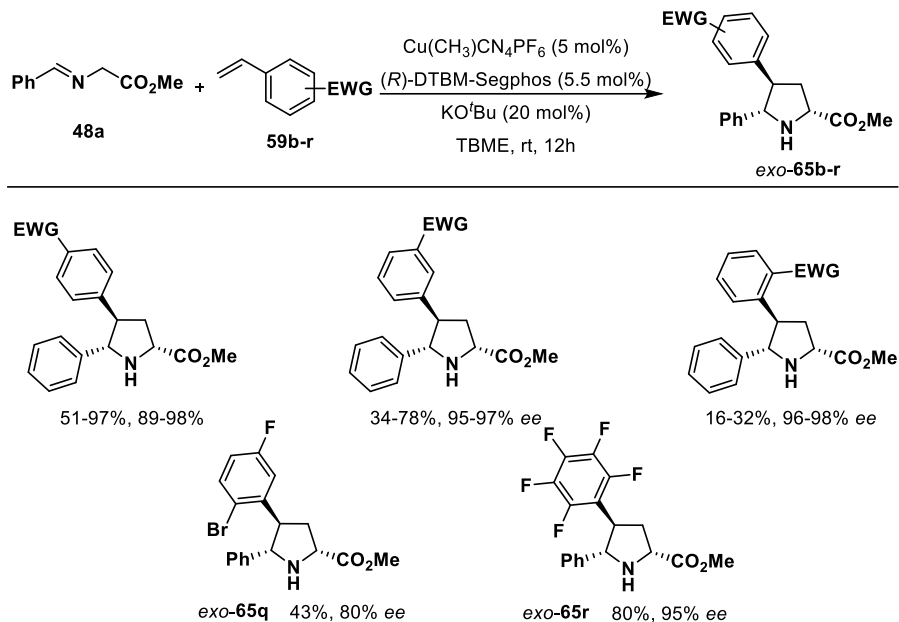
At starting point, we studied the reaction of iminoesters with *p*-nitrostyrene under different catalytic conditions. Depending on the catalytic system used (Cu(I)/(*R*)-DTBM-segphos or AgOAc/(*R*)-Fesulphos) either the *exo* or the *endo* 4-aryl substituted pyrrolidine was obtained with high diastereoselectivity and excellent enantiocontrol (Scheme 10).



Scheme 10

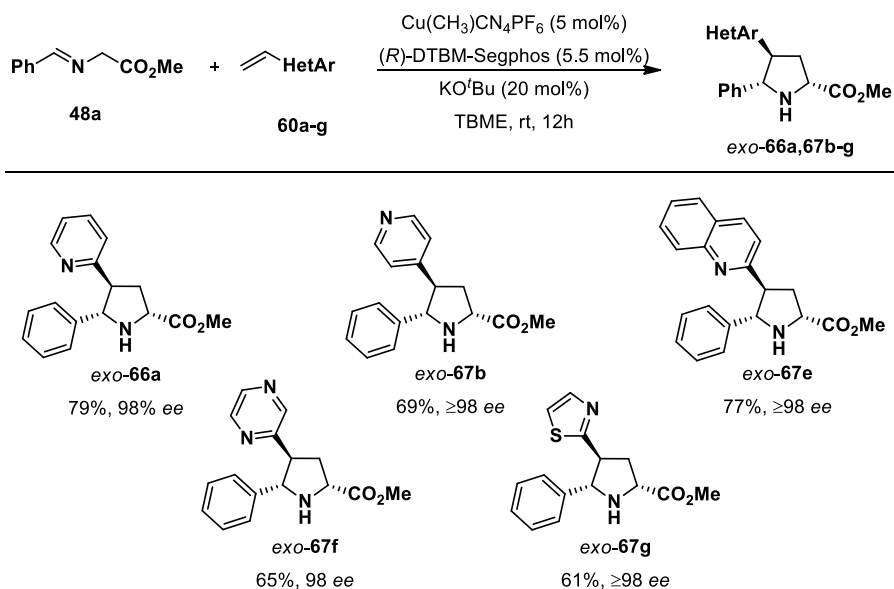
We next studied the reaction with differently substituted styrenes (Scheme 11). Under the optimized conditions leading to the *exo* adduct (Cu<sup>I</sup>/*R*-DTBM-Segphos as catalytic complex, KO<sup>t</sup>Bu as base in TBME at room temperature) excellent diastereo and enantioselectivity was observed for a variety of *para*-substituted electron-poor styrenes. *meta* and *ortho*-substituted styrenes proved to be less reactive, albeit high levels of diastereo and enantioselectivity were achieved. As a general trend, the higher electron-withdrawing character of the *para*-substituent, the higher efficiency of the process.

<sup>109</sup> K. Liu, Y. Xiong, Z. Wang, H. Tao, C. Wang, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9458.



Scheme 11

We also explored the 1,3-dipolar cycloaddition with vinylheteroarenes (Scheme 12). Under the optimized conditions, dipolarophiles bearing 2-pyridyl, 4-pyridyl, 2-quinolyl, 2-pyrimidyl, or 2-thiazolyl moieties proved to be suitable partners in the cycloaddition. The corresponding *exo* pyrrolidines were obtained with complete diastereoselectivity and excellent enantioselectivity.



Scheme 12



To gain some insight into the reaction mechanism of this cycloaddition, computational DFT studies has been carried out by Dr. de Cózar and Prof. Cossío (Universidad de País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea). These computational results are compatible with the blockage of one prochiral face of the 1,3-dipole, as well as with the efficient transmission of electrophilicity towards the terminal carbon atom of the dipolarophile. These studies also showed how this polarization results in a change from a concerted to a stepwise mechanism.

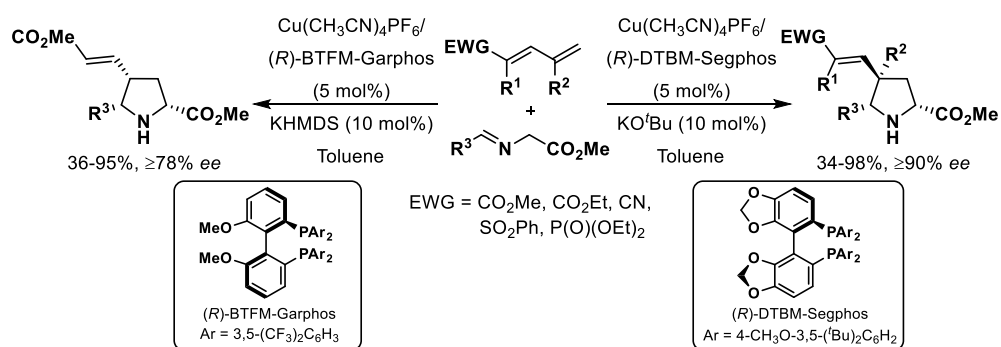
## 5. Experimental section

This chapter describes in detail the experimental procedures and characterization data for all the new compounds prepared in chapters 2, 3 and 4. The NMR and HPLC spectra, X-ray reports and computational data are included in the CD.

### Annex I

This annex shows the participation in two projects carried out in the context of the collaboration with other parallel Doctoral Theses developed in our research group.

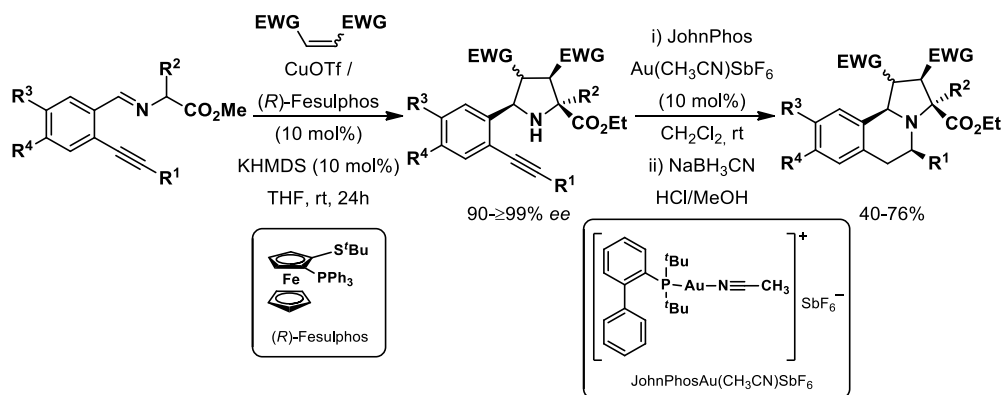
On one hand, we developed a general, regioselective and diastereoselective procedure for the asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of activated 1,3-dienes with azomethine ylides. Efficient catalytic systems were developed either for the selective and enantioselective synthesis of the *endo* or *exo* diastereoisomer (Scheme 13). These results are described in detail in the publication *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.<sup>122</sup>



Scheme 13

<sup>122</sup> Doctoral Thesis of María González Esguevillas: *Iminoamidas, azalactonas y 1,3-dienos como nuevos sustratos en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica de iluros de azometino*, **2014**, Universidad Autónoma de Madrid.

On the other hand, we developed an asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition from alkynyl substituted dipole precursors and further intramolecular gold-catalysed hydroamination to provide tetrahydroisoquinolines in good yields and excellent enantioselectivity (Scheme 14). These results are described in detail in the publication *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11238.<sup>123</sup>



Scheme 14

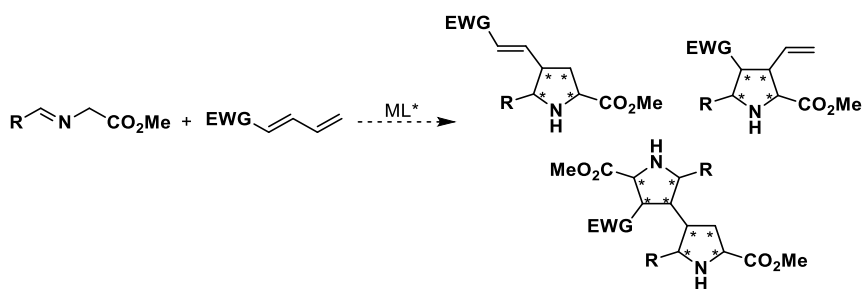
<sup>123</sup> Doctoral Thesis of Alba Molina Ceberio, in process, Universidad Autónoma de Madrid.

# **Anexo I**

Además de los proyectos recogidos en esta memoria, se ha colaborado en proyectos realizados en el marco de otras Tesis Doctorales.<sup>124</sup> Estos proyectos se comentan brevemente a continuación.

Apartado I: 1,3-Dienos activados en reacciones de cicloadición [3+2] catalítica asimétrica.

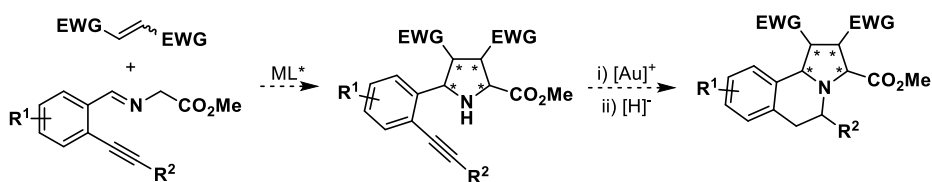
En este trabajo se desarrolló la primera variante catalítica asimétrica de la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre 1,3-dienos activados y  $\alpha$ -iminoésteres. El control de la selectividad de la reacción es un reto debido a las numerosas posiciones reactivas de los 1,3-dienos. A pesar de ello, tras optimización de los sistemas catalíticos, fue posible controlar la quimio, regio, diastereo y enantioselectividad de la reacción.



Esquema A. 1

Apartado II: Síntesis de derivados de pirroloisoquinolina.

La estructura de pirroloisoquinolina está presente en numerosos compuestos de interés biológico. El acceso a esta estructura tricíclica se puede conseguir mediante una cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica catalizada por un ácido de Lewis quiral, seguida de una hidroaminación intramolecular de un alquino catalizada por un complejo de oro y una posterior reducción del grupo enamina.



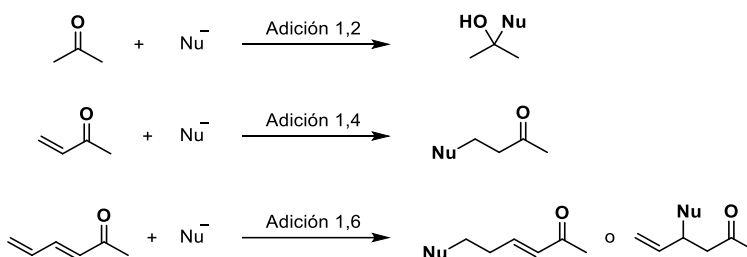
Esquema A. 2

<sup>124</sup> a) Tesis Doctoral de María González Esguevillas: *Iminoamidas, azalactonas y 1,3-dienos como nuevos sustratos en la cicloadición [3+2] catalítica asimétrica de iluros de azometino*, 2014, Universidad Autónoma de Madrid. b) Tesis Doctoral en curso de Alba Molina Ceberio, Universidad Autónoma de Madrid.

## **Apartado I:**

1,3-Dienos activados en  
reacciones de cicloadición [3+2]  
catalítica asimétrica

Los 1,3-dienos son sistemas frecuentemente empleados en reacciones de polimerización y de cicloadición tipo Diels-Alder. Cuando los dienos son portadores de un grupo atractor de electrones la reactividad se transmite a través del sistema  $\pi$  a posiciones más alejadas, siguiendo el principio de vinilología. Este principio ha sido menos estudiado en sistemas  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturados que en sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados, en los que hay numerosos ejemplos de reacciones aldólicas vinílicas y adiciones de Michael.<sup>125</sup> La escasa bibliografía encontrada en cuanto a procesos de adición y cicloadición sobre sistemas dienílicos puede deberse a la dificultad en el control de la regioselectividad del proceso.

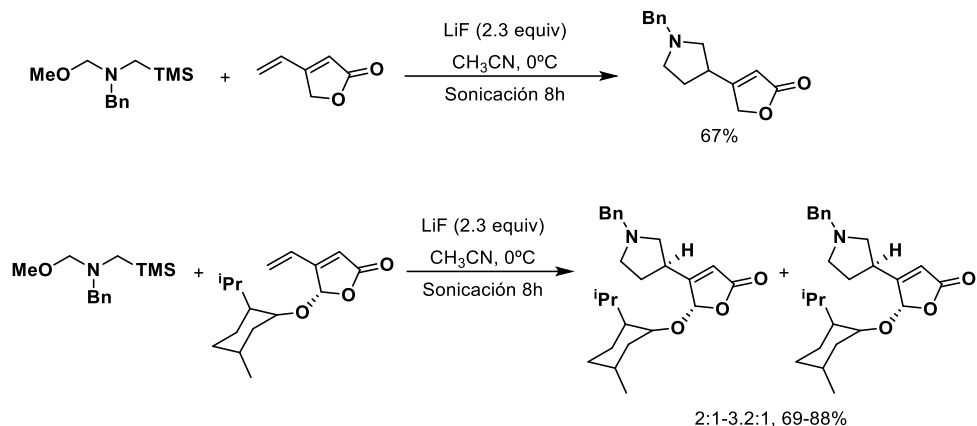


**Esquema A. 3**

En cuanto a reacciones entre 1,3-dienos e iluros de azometinos, los antecedentes son muy escasos. En 1998, Wartchow y colaboradores describieron la cicloadición entre iluros de azometino no estabilizados y vinilfuranona.<sup>126</sup> La cicloadición tuvo lugar sobre el doble enlace externo en presencia de cantidades estequiométricas de  $\text{LiF}$ , obteniéndose la pirrolidina correspondiente con un 67% de rendimiento. Cuando se utilizó una vinilfuranona quiral se obtuvieron mezclas 2:1-3.2:1 de diastereoisómeros (Esquema A. 4).

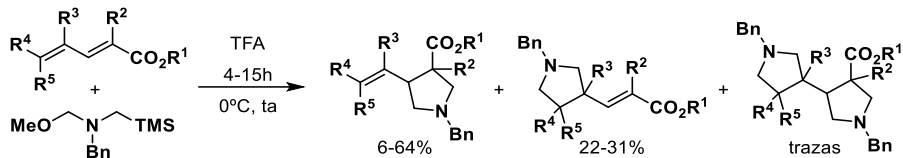
<sup>125</sup> a) G. Casiraghi, L. Battistini, C. Curti, G. Rassu, F. Zanardi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3076. b) B. Mao, M. Fañanás-Mastral, B. L. Feringa, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 10502.

<sup>126</sup> K. Gerlach, H. Hoffmann, R. Wartchow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3867.



Esquema A. 4

En 2011, Blumberg y colaboradores llevaron a cabo la reacción entre iluros de azometino no estabilizados y dienos sustituidos en presencia de ácido trifluoroacético.<sup>127</sup> Se obtuvieron con bajos rendimientos mezclas de regioisómeros, siendo el producto mayoritario en casi todos los ejemplos el correspondiente a la cicloadición por el doble enlace  $\alpha,\beta$  (Esquema A. 5).

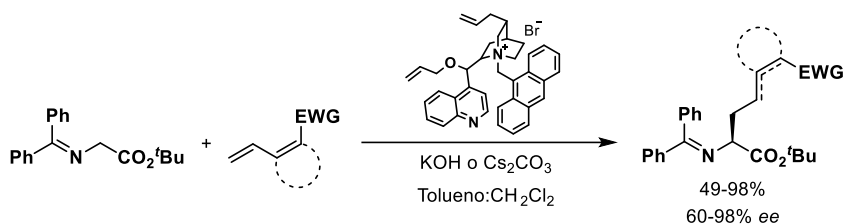


Esquema A. 5

El único ejemplo de utilización de dienos activados en catálisis asimétrica en reacciones con iluros de azometino fue descrito por Jørgensen en 2007.<sup>128</sup> En presencia de un organocatalizador se dio mayoritariamente la adición 1,6, conduciendo a la formación de iminoésteres  $\alpha$ -sustituidos con enantioselectividades del 60-98% *ee* (Esquema A. 6).

<sup>127</sup> L. C. Blumberg, B. Costa, R. Goldstein, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 872.

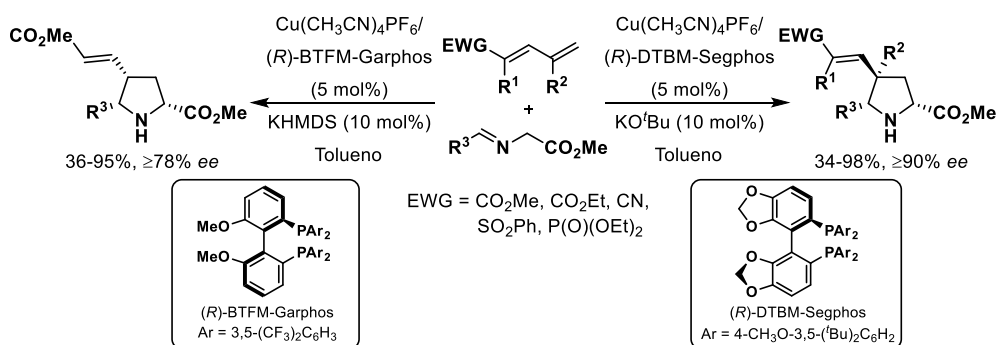
<sup>128</sup> L. Bernardi, J. López-Cantarero, B. Niess, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5772.



Esquema A. 6

Con el objetivo de utilizar 1,3-dienos activados para la síntesis de pirrolidinas de manera regio, diastereo y enantioselectiva elegimos como reacción modelo la cicloadición entre pentadienoato de metilo y la fenilimina derivada del glicinato de metilo. Tras un amplio estudio de las condiciones de reacción se encontraron sistemas catalíticos óptimos para la síntesis selectiva de los aductos correspondientes a la cicloadición por el doble enlace  $\gamma,\delta$ , tanto de configuración *exo* como *endo* con excelentes rendimientos y enantioselectividades.

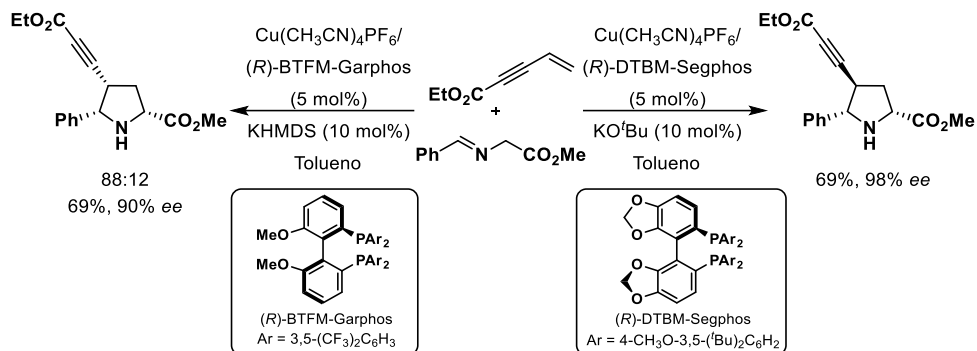
El método mostró ser compatible con iluros de azometino de distinta naturaleza electrónica así como con dienos con diferentes grupos atractores de electrones (ciano, fenilsulfona o fosfonato). En todos los casos los cicloaductos *exo* y *endo* se prepararon selectivamente con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema A. 7).



Esquema A. 7

Al utilizar como dipolarófilo un enino se obtuvieron igualmente excelentes resultados en la formación diastereo y enantioselectiva de los aductos *exo* y *endo* (Esquema A. 8).





Esquema A. 8

Este trabajo dio lugar a la publicación en *Chemistry, A European Journal* que se recoge a continuación, donde se describen con mayor detalle los resultados obtenidos en este estudio.

**Homogeneous Catalysis**

# Highly Selective Copper-Catalyzed Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides with Acyclic 1,3-Dienes

 María González-Esguevillas, Ana Pascual-Escudero, Javier Adrio,\* and Juan C. Carretero\*<sup>[a]</sup>

**Abstract:** The first examples of the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with acyclic activated 1,3-dienes (and 1,3-enynes) are described. Under copper catalysis, a selective cycloaddition at the terminal  $\gamma,\delta$ -C=C bond is observed. In addition, depending on the ligand used, either the *exo* or the *endo* adduct can be obtained with high selectivity. Under appropriate reaction conditions, the acyclic 1,6-addition product is detected, suggesting a stepwise mechanism. The resulting C4-alkenyl-substituted pyrrolidines are suitable substrates for further access to polycyclic systems, as highlighted by the preparation of hexahydrochromeno[4,3-*b*]pyrrole and the tetracyclic core of the alkaloid gracilamine.

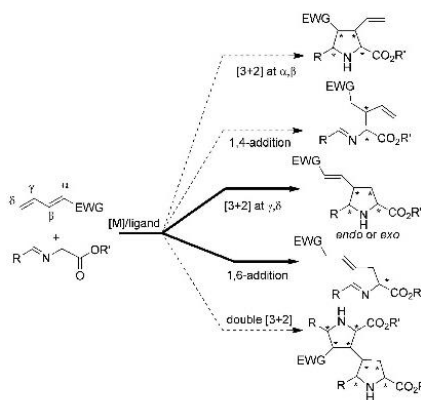
The pyrrolidine structure is ubiquitous in natural products and biologically active molecules.<sup>[1]</sup> Consequently, the development of robust procedures that enable their preparation with full selectivity control is a major synthetic challenge<sup>[2]</sup> with great value in chemical biology research.<sup>[3]</sup>

One of the most powerful approaches for the preparation of pyrrolidines is the 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides with activated olefins.<sup>[4]</sup> Over the course of the past decade, a great effort has been devoted to the development of catalytic systems based either on the use of different metal salts and chiral ligands<sup>[5]</sup> or organocatalysts.<sup>[6]</sup> With this set of outstanding systems, much interest has been recently devoted to expanding the scope of the cycloaddition to a wider variety of dipoles and dipolarophiles.<sup>[7]</sup>

1,3-Dienes are extremely versatile building blocks in asymmetric synthesis.<sup>[8]</sup> However, examples of conjugated dienes in 1,3-dipolar cycloadditions are very scarce<sup>[9]</sup> and, to our knowledge, the use of acyclic 1,3-dienes as dipolarophiles in catalytic asymmetric [3+2] cycloadditions of azomethine ylides has not been reported to date. Even the non-asymmetric version of this cycloaddition has been seldom explored.<sup>[10]</sup> This fact could be at least partly explained by the difficulty in controlling the

selectivity of the process due to the presence of two potentially reactive C=C bonds. On these grounds, and following our interest in catalytic asymmetric [3+2] cycloadditions,<sup>[11]</sup> we were intrigued about the behavior of acyclic 1,3-dienes in metal-catalyzed asymmetric 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides.

We describe herein efficient stereodivergent catalytic procedures that enable selective cycloaddition at the terminal C=C bond with either *exo* or *endo* diastereocontrol. Under appropriate reaction conditions, the acyclic 1,6-addition product can also be formed (Scheme 1).



**Scheme 1.** Potential reactivity of activated 1,3-dienes with  $\alpha$ -iminoesters under metal catalysis.

Firstly, to check the viability of the process, dienophile **1** and glycinate Schiff base **2a** were chosen as model substrates (Table 1). We began our investigation using  $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$  and DTBM-segphos (**4b**) as catalyst system, in the presence of  $\text{Et}_3\text{N}$ , because these conditions had proven to be very effective in previous azomethine ylide cycloadditions.<sup>[11]</sup> However, these reaction conditions did not lead to the formation of any detectable cycloadduct (Table 1, entry 1). Pleasingly, when a stronger base was used, such as KHMDS or  $\text{KtBuO}$ , the cycloaddition took place with complete chemoselectivity and high selectivity at the terminal C=C bond to afford the *exo*-pyrrolidine **3a** (Table 1, entries 2 and 3). After a short optimization of solvents it was found that toluene allowed higher levels of conversion

[a] M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, Dr. J. Adrio, Prof. Dr. J. C. Carretero  
 Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias  
 Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco 28049 Madrid (Spain)  
 Fax: (+34) 914973966  
 E-mail: javier.adrio@uam.es  
 juan.carlos.carretero@uam.es

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/chem.201500182>.

**Table 1.** Optimization of reaction conditions.

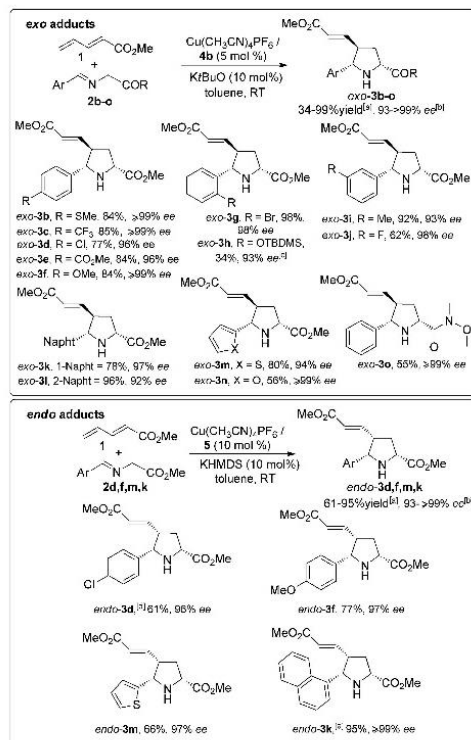
(*R*)-segphos (**4a**) Ar = Ph  
 (*R*)-DTBM-segphos (**4b**) Ar = 4-CH<sub>3</sub>O-3,5-(*t*-Bu)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>  
 (*R*)-BTfM-garphos (**5**) Ar = 3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

Entry	Ligand	Solvent	Base	Yield <sup>[a]</sup>	exo/endo <sup>[b]</sup>	ee [%] <sup>[c]</sup>
1	<b>4b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Et <sub>3</sub> N	0	–	–
2	<b>4b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	KHMDS	62	>98/ <2	≥ 99
3	<b>4b</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	KtBuO	81	>98/ <2	95
4	<b>4b</b>	toluene	KtBuO	84	>98/ <2	≥ 99
5 <sup>[d]</sup>	<b>4b</b>	toluene	KtBuO	84	>98/ <2	98
6 <sup>[e]</sup>	<b>4b</b>	toluene	KtBuO	90	>98/ <2	88
7 <sup>[f,g]</sup>	<b>4b</b>	toluene	KtBuO	76	>98/ <2	99
8	<b>4a</b>	toluene	KtBuO	72	57/43	11(65) <sup>[i]</sup>
9	<b>5</b>	toluene	KHMDS	53 <sup>[h]</sup>	2/98	97 <sup>[j]</sup>

[a] [Cu] = [Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>PF<sub>6</sub>]; reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2a** (0.26 mmol), base (0.02 mmol), solvent (1.5 mL) at RT for 8 h. [b] Yield of isolated product. [c] Determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. [d] Determined by HPLC. [e] 5 mol % of catalyst. [f] 3 mol % of catalyst. [g] Reaction at 2 mmol scale. [h] 8 % of **6** was also isolated. [i] ee of the *endo* isomer.

and enantioselectivity (Table 1, entry 4; ≥ 99% ee). The catalyst loading could be reduced from 10 mol % to 5 mol % without significant erosion of the reactivity and selectivity (Table 1, entry 5). However, with 3 mol % of catalyst, a lower enantioselectivity was observed (Table 1, entry 6, 88% ee). This cycloaddition was equally effective at 2 mmol scale (76% yield and 99% ee; Table 1, entry 7), instead of the 0.2 mmol scale routinely used.

Interestingly, in the course of the screening process, we observed the formation of a significant amount of the diastereoisomer *endo-3a* in the presence of segphos ligand **4a** (Table 1, entry 8). Thus, we focused on developing a suitable catalyst system for the highly selective formation of the *endo* isomer. After screening a variety of metal salts, chiral ligands, bases, and solvents,<sup>[12]</sup> we were pleased to find that *endo-3a* was selectively obtained by using the ligand BTfM-garphos (**5**; Table 1, entry 9; 97% ee). However, in this case, a minor pyrrolidine, resulting from cycloaddition at the α,β double bond, was also isolated (adduct **6**, 8% yield). Next, we investigated the scope of the [3+2] cycloaddition with regard to the substitution at the azomethine ylide. To this end, a variety of iminoesters with different steric and electronic nature at the aromatic ring were tested. Under the optimized conditions for obtaining the *exo* adduct, the iminoesters derived from the aromatic aldehydes **2b–l** afforded the corresponding pyrrolidines *exo-3b–l* with good yields (excepting the bulky *ortho*-substituted iminoester **2h**) and excellent diastereo- and enantioselectivities (Scheme 2, 92–≥ 99% ee).<sup>[13]</sup>

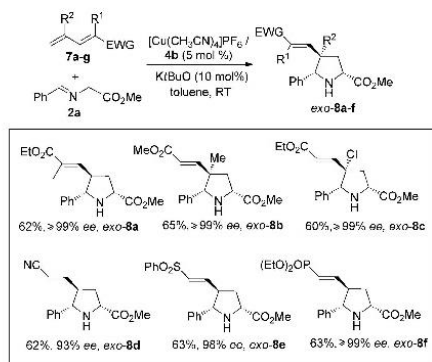


**Scheme 2.** Investigation of iminoester substrate scope. [a] Yield of isolated product; [b] determined by HPLC; [c] 87:13 mixture of *exo/endo* isomers, ee of the *exo*-adduct; [d] 7% of the adduct resulting from the cycloaddition at α,β double bond was detected in the crude mixture; [e] 92:8 mixture of *endo/exo* isomers. OTBDMS = *O*-*tert*-butyldimethylsilyl; Naph = naphthyl; KHMDS = potassium hexamethyldisilazide.

The reaction is also compatible with heteroaryl substituents (pyrrolidines **3m** and **3n**), as well as the α-iminoamide **2o**<sup>[14]</sup> (adduct **3o**). In all cases, the cycloaddition occurred with high levels of diastereocontrol and enantioselectivity. The absolute and relative configuration of pyrrolidine *exo-3g* was unequivocally established by X-ray diffraction.<sup>[15]</sup>

Similarly, the stereodivergent version of the cycloaddition using garphos **5** as ligand provided adducts *endo-3* with moderate to good yields<sup>[16]</sup> and excellent enantioselectivities (96–≥ 99% ee), regardless of the steric and electronic character of the aromatic substituent at the iminoester (Scheme 2, adducts *endo-3d,f,m,k*).<sup>[17]</sup>

We next briefly studied the effect of the substitution at the 1,3-diene in the Cu/DTBM-segphos-catalyzed [3+2] cycloaddition (Scheme 3). As expected, the 2-methyl-substituted penta-dienoate **7a** (R<sup>1</sup> = Me) underwent reaction at the less substituted γ,δ double bond (adduct **8a**, 62% yield, ≥ 99% ee). Interestingly, the cycloaddition also occurred selectively at the termi-



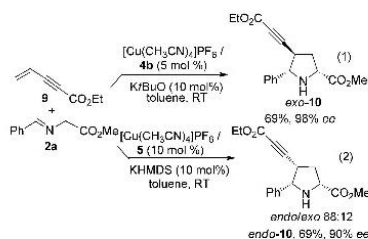
**Scheme 3.** Investigation of 1,3-diene substrate scope.

nal  $\gamma,\delta$  double bond of the  $\gamma$ -substituted dienes **7b** ( $R^2 = \text{Me}$ ) and **7c** ( $R^2 = \text{Cl}$ ), which afforded the corresponding pyrrolidines **8b** and **8c**, having a quaternary stereocenter at C4, with high diastereoselectivities and enantioselectivities. In contrast, no reaction was observed with sterically more demanding dienoates, such as those substituted at the  $\delta$  position.<sup>[18]</sup>

The process was not limited to activated 1,3-dienes with ester substitution; 1,3-dienes bearing cyano (**7d**), sulfone (**7e**), or phosphonate groups (**7f**) also proved to be suitable substrates for the cycloaddition. In all cases, similarly to the parent diene **1**, the reaction occurred selectively at the terminal C=C bond, providing the adducts *exo*-**8d–f** with excellent enantioselectivities (Scheme 3).

In extending the scope of this cycloaddition, it is interesting to note that the 1,3-enyne **9** also underwent [3+2] cycloaddition to provide exclusively the adduct resulting from the reaction at the C=C bond. Furthermore, the stereocomplementarity of both catalyst systems was also proved. Thus, the combination of Cu<sup>I</sup> with DTBM-segphos (**4b**) afforded selectively the pyrrolidine *exo*-**10** [69%, 98% *ee*, Scheme 4, Eq. (1)], whereas using Cu/BTFM-garphos (**5**) the diastereomeric pyrrolidine *endo*-**10** was obtained [69%, 90% *ee*, Scheme 4, Eq. (2)].

During the optimization studies with the model  $\alpha$ -iminoester **3a**, we noted that under some conditions the 1,6-addition product was detected, especially when Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was used as



**Scheme 4.** [3+2]-Cycloaddition of 1,3-enyne **9** with iminoester **2a**.

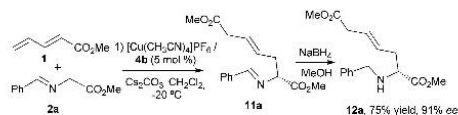
base.<sup>[12,19]</sup> Table 2 shows the ratio between the [3+2] adduct *exo*-**3** and the acyclic 1,6-addition product **11** at different temperatures using the Cu/DTBM-segphos catalyst system. Thus, whereas at room temperature only the cycloadduct *exo*-

**Table 2.** Selectivity of 1,6-addition vs. [3+2] cycloaddition.

Entry	Ar	T [°C]	Ratio <i>exo</i> - <b>3</b> / <b>11</b>
1	Ph	25	> 98: < 2
2	Ph	0	49:51
3	Ph	-20	5:95
4	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	> 98: < 2
5	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	0	> 98: < 2 <sup>[a]</sup>
6	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	-20	NR <sup>[b]</sup>

[a] 86% conversion. [b] No reaction.

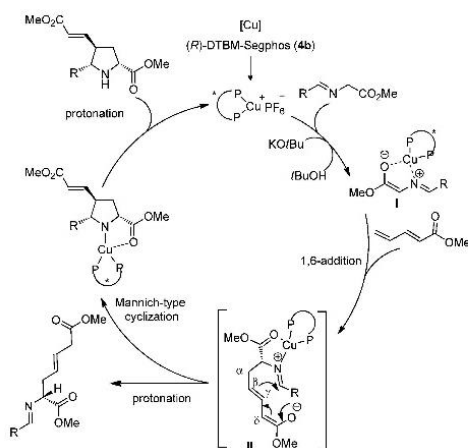
**3a** was isolated (Table 2, entry 1), at 0 °C a nearly 1:1 mixture of both products was detected (entry 2) and at -20 °C the 1,6-addition product was selectively formed (entry 3). Since the imine **11a** is unstable under silica gel purification, we isolated the amine **12a** after treatment with NaBH<sub>4</sub> (75%, 91% *ee*; Scheme 5).



**Scheme 5.** 1,6-Addition reaction.

These results support a stepwise mechanism for the formation of the [3+2] cycloadduct based on an initial 1,6-addition reaction followed by a Mannich-type intramolecular process<sup>[20]</sup> (Scheme 6). Interestingly, in the case of the more electrophilic azomethine precursor **2c** (Ar = CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), only the cycloadduct *exo*-**3c** was detected at RT and 0 °C (Table 2, entries 4 and 5), whereas no reaction was observed at -20 °C (Table 2, entry 6). This electronic effect can be also explained according to the stepwise 1,6-addition/cyclization process, assuming that the starting 1,6-alkylation step is slower from **2c** than from **2a** (because of the lower nucleophilicity of the metalloidipole intermediate I; Scheme 6). In contrast, the final Mannich-type cyclization would be faster from **2c** than from **2a** (due to the higher electrophilicity of the intermediate imine IIc).

From a synthetic point of view, these pyrrolidine adducts, with a pendant activated alkene at C4, are interesting substrates for the further synthesis of complex polycyclic pyrroli-



Scheme 6. Proposed mechanism.

dine-containing structures by cyclization strategies (Scheme 7). Chromeno[4,3-*b*]pyrrole is a biologically relevant structural motif similar to that found in naturally occurring martinelline alkaloids.<sup>211</sup> The [3+2] cycloaddition between iminoester **2h** and diene **1**, under optimized Cu/garphos (**5**) reaction conditions, occurred with moderate *endo* selectivity (*endo/exo*

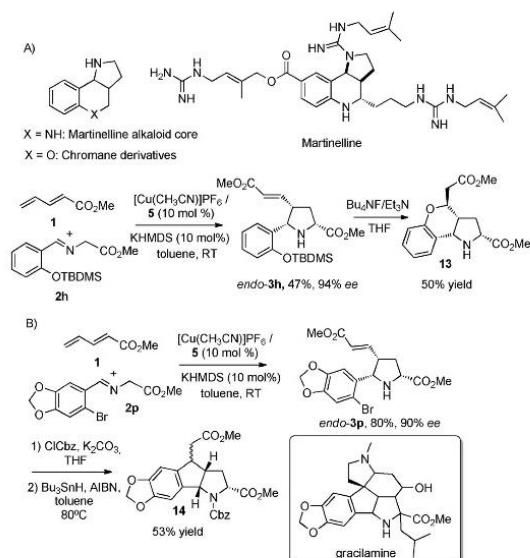
ratio—67:33) providing *endo*-**3h** (47% yield, 94% *ee*), which was transformed into chromene **13** (50%) by desilylation with tetra-*n*-butylammonium fluoride (TBAF) and in situ cyclization (Scheme 7A).

As a second application, this enantioselective [3+2] cycloaddition was applied to the synthesis of the tetracyclic core of the alkaloid gracilamine.<sup>222</sup> The key pyrrolidine *endo*-**3p** was isolated in 80% yield and 90% *ee* by cycloaddition of the iminoester **2p** with diene **1**. Protection of the nitrogen as Cbz and 5-*exo* radical cyclization by treatment with Bu<sub>3</sub>SnH/azobisisobutyronitrile (AIBN) led to the tetracyclic derivative **14** in 53% overall yield (1:1 mixture of diastereoisomers at C8; Scheme 7B).

In conclusion, an efficient catalytic asymmetric protocol for the Cu-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides and activated 1,3-dienes has been developed. The cycloaddition occurs selectively at the terminal C–C bond of the diene and, depending on the ligand (DTBM-segphos or BTFM-garphos), either the *exo* or the *endo* adduct is obtained with high diastereocontrol and excellent enantioselectivity. This methodology displays a high synthetic value for the further synthesis of polycyclic pyrrolidine-containing products, as illustrated by the preparation of chromeno[4,3-*b*]pyrrole structures and the tetracyclic skeleton core of the alkaloid gracilamine.

## Acknowledgements

Financial support of this work by the Ministerio de Economía y Competitividad (MINECO, CTQ2012-35790) is gratefully acknowledged. M.G.E. and A.P.E. thank MINECO for a predoctoral contract. We thank the Takasago Company (Dr. Taichiro Touge) for generous loans of segphos chiral ligands.



Scheme 7. A) Preparation of chromeno [4,3-*b*]pyrrole; B) preparation of the tetracyclic skeleton core of the alkaloid gracilamine. Cbz = carboxybenzyl.

**Keywords:** asymmetric catalysis · azomethine ylides · copper · cycloaddition · dienes

- 1) a) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139; b) S. G. Pyne, A. S. Davis, N. J. Gates, K. B. Lindsay, T. Machan, M. Tang, *Synlett* **2004**, 2670.
- 2) a) J. Royer, in *Asymmetric Synthesis of Nitrogen Heterocycles*; Wiley-VCH, Weinheim, **2009**; For very recent selected examples, see: b) S. E. Denmark, H. M. Chi, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8915; c) Z. Zuo, D. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437.
- 3) R. Narayan, M. Potowski, Z.-J. Jia, A. P. Antonchick, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296.
- 4) a) I. Coldham, R. Hutton, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2765; b) G. Pandey, P. Banerjee, R. S. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484.
- 5) For recent reviews, see: a) C. Nájera, J. M. Sansano, *Top. Heterocycl. Chem.* **2008**, *12*, 117; b) L. M. Stanley, M. P. Sibi, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2887; c) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6784; d) J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434.
- 6) For a review, see: M. Han, J. Jia, W. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 784.
- 7) For very recent selected references, see: a) A. Awata, T. Arai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10462; *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 10630; b) Q.-H. Li, L. Wei, C.-J. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8685; c) R. Joseph, C. Murray, P. Garner, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1550; d) H.-L. Teng, L. Yao, C.-J. Wang, *J. Am.*

- Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4075; e) F. Shi, R. Y. Zhu, W. Dai, C. S. Wang, S. J. Tu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 2597; f) H. L. Liu, Y. Wu, Y. Zhao, Z. Li, L. Zhang, W. J. Yang, H. Jiang, C. L. Jing, H. Yu, B. Wang, Y. M. Xiao, H. C. Guo, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 2625; g) E. E. Maroto, M. Izquierdo, S. Reboredo, J. Marco-Martínez, S. Filippone, N. Martín, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 2660.
- [8] For a review, see: a) A. G. Csáky, G. de La Herrán, M. C. Murcia, *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 4080; For recent references, see: b) X. Tian, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5360; *Angew. Chem.* **2013**, *125*, 5468; c) R. C. Dhakal, R. K. Dieter, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1362.
- [9] a) D. C. Lathbury, P. J. Parsons, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 291; b) S. H. Hwang, M. J. Kurth, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 53.
- [10] To our knowledge, only a couple of examples of racemic versions of [3+2] cycloadditions of unactivated azomethine ylides and acyclic 1,3-dienes have been described: a) K. Gerlach, H. M. R. Hoffmann, R. Wartchow, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, 3867; b) L. C. Blumberg, B. Costa, R. Godstein, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 872; For 2-acyl cycloheptatrienes as dipolarophiles, see reference [7b]; For a very recent example on the use of a cyclic diene, see: c) K. Liu, H.-L. Teng, C.-J. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4508.
- [11] For recent references, see: a) J. Hernández-Toribio, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 8984; b) M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4649; c) A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.
- [12] See the Supporting Information for details.
- [13] In contrast the pivalaldehyde-derived iminoester was much less reactive, providing the pyrrolidine adduct with low yield and enantioselectivity (21% yield, 32% ee). Similarly, *Co*-substituted  $\alpha$ -iminoesters, such as the alanine iminoester, proved to be unreactive under the reaction conditions.
- [14] M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2149.
- [15] CCDC 1031214 contains the supplementary crystallographic data for compound **3g**. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via [www.ccdc.cam.ac.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif). The diastereoselectivity and enantioselectivity observed in the cycloaddition catalyzed by (*R*)-DTBM-segphos/Cu<sup>I</sup> are in agreement with previous examples reported in the literature for [3+2] cycloadditions of azomethine ylides using the same catalyst system; see for instance: a) Y. Yamashita, T. Imaizumi, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4893; *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 4995; b) A. López-Pérez, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 340; *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 346. See also references [7c], [11], [14], and [17b,d].
- [16] The *endo* adducts **3d** and **3k** were isolated together with a small amount of the *exo* isomer (3–8%).
- [17] For examples of stereodivergent 1,3-dipolar cycloadditions of azomethine ylides, see: a) X.-X. Yan, Q. Peng, Y. Zhang, K. Zhang, W. Hong, X.-L. Hou, Y.-D. Wu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1979; *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 2013; b) R. Robles-Machin, M. González-Esguevillas, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 233; c) E. E. Maroto, S. Filippone, A. Martín-Domenech, M. Suarez, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12936.
- [18] Ethyl (*E,E*)-2,4-hexanadienoate was completely unreactive under the reaction conditions.
- [19] Some examples of catalytic enantioselective 1,6-addition of glycinate enolates to activated dienes have been reported: L. Bernardi, J. López-Cantarero, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5772.
- [20] a) T. Tsubogo, S. Saito, K. Seki, Y. Yamashita, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321; b) A. de Cózar, F. P. Cossio, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 10858; c) E. E. Maroto, S. Filippone, M. Suarez, R. Martínez-Álvarez, A. de Cózar, F. P. Cossio, N. Martín, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 705.
- [21] N. Arumugam, R. Raghunathan, A. I. Almansour, U. Karama, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 1375.
- [22] S. Tian, W. Zi, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 10141; *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 10288.

Received: January 15, 2015

Published online on February 5, 2015

**Apartado II:**  
Síntesis de derivados de  
pirroloisoquinolina

La unidad de pirroloisoquinolina es una estructura presente en alcaloides naturales con importantes actividades biológicas (Figura A. 1). Algunos ejemplos son *Crispine A*, alcaloide que muestra propiedades citotóxicas, *Harmicine*, con actividad antileishmaniásica, *Erysotramidine*, con propiedades sedativas y anticonvulsivas, y *Lamellarins*, con propiedades antitumorales.

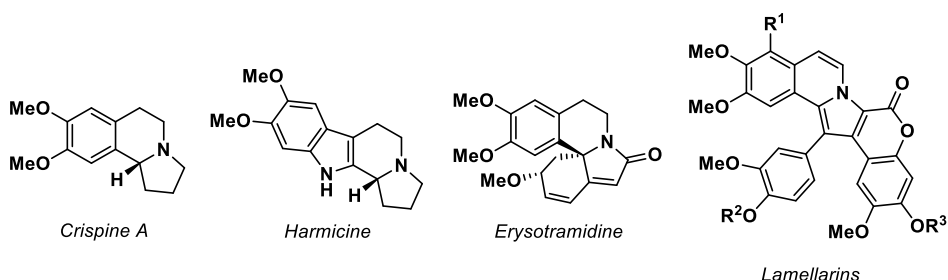
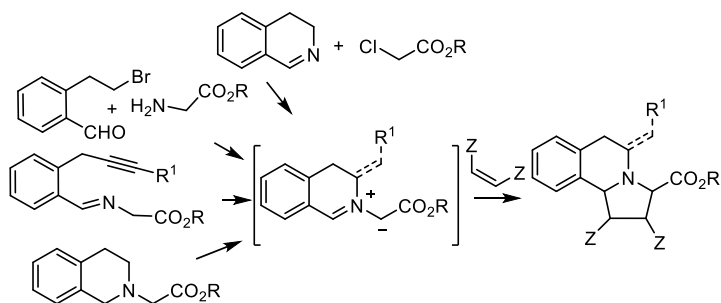


Figura A. 1

Los métodos descritos hasta ahora en la bibliografía para la síntesis de estas estructuras mediante cicloadición 1,3-dipolar son variantes racémicas basadas en la síntesis inicial del iluro de isoquinolina y su posterior cicloadición con un dipolarófilo. En el Esquema A. 9 se resumen los métodos empleados para la preparación de estos iluros de isoquinolina.<sup>129</sup>



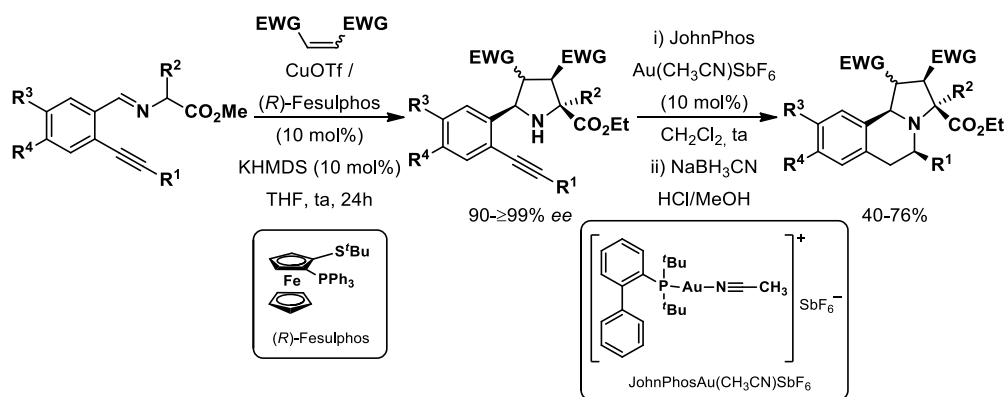
Esquema A. 9

Debido a la falta de antecedentes sobre la síntesis enantioselectiva de estas estructuras nos planteamos su síntesis utilizando como etapas clave una cicloadición 1,3-dipolar catalítica asimétrica y la hidroaminación de un alquino de manera intramolecular.

<sup>129</sup> a) I. Coldham, S. Jana, L. Watson, N. G. Martin, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1674. b) Chenguang Yu, Yianan Zhang, Shilei Zhang, Hao Li, Wei Wang, *Chem. Commun.* **2010**, *47*, 1036. c) M. Rueping, D. Leonori, T. Poisson, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9615. d) K. Sugimoto, Y. Hoshiba, K. Tsuge, Y. Matsuya, *Synthesis* **2016**, *48*, 1855.



La reacción de cicloadición con *N*-fenilmaleimida se llevó a cabo utilizando Cu(I)/(*R*)-Fesulphos como sistema catalítico, siendo compatible con un amplio rango estructural. El producto de hidroaminación formado mediante catálisis con JohnPhosAu fue reducido *in situ* con NaBH<sub>3</sub>CN en medio ácido, generándose tetrahidropirrolisoquinolinas con buenos rendimientos y excelentes excesos enantioméricos (90-≥99% *ee*) (Esquema A. 10).



Esquema A. 10

Este trabajo dio lugar a la publicación en *The Journal of Organic Chemistry* que se recoge a continuación, donde se describen con mayor detalle los resultados obtenidos en este proyecto.

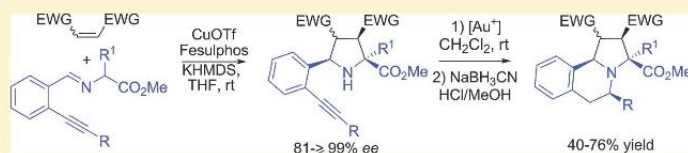
## Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition/Hydroamination Sequence: Expedient Access to Enantioenriched Pyrroloisoquinoline Derivatives

Alba Molina,<sup>†</sup> Ana Pascual-Escudero,<sup>†</sup> Javier Adrio,<sup>\*,†,‡</sup> and Juan C. Carretero<sup>\*,†,‡</sup>

<sup>†</sup>Departamento de Química Orgánica, Facultad de Ciencias, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

<sup>‡</sup>Institute for Advanced Research in Chemical Sciences (IAChem), Universidad Autónoma de Madrid, 28049 Madrid, Spain

### Supporting Information



**ABSTRACT:** A three-step reaction sequence has been developed to prepare a variety of enantioenriched pyrroloisoquinoline derivatives. The process involves a catalytic asymmetric azomethine ylide 1,3-dipolar cycloaddition followed by an intramolecular Au<sup>I</sup>-catalyzed alkyne hydroamination and enamine reduction.

Nitrogen-containing heterocycles are present in countless natural products and have been used as privileged structures in the search of novel therapeutic agents based in small molecules.<sup>1</sup> Consequently, the development of processes that allow the concise construction of structurally diverse aza-heterocycles is a central synthetic goal that is currently intensively investigated. The pyrroloisoquinoline unit is an important motif, present in a family of natural occurring alkaloids with relevant biological activities. For example, Crispine A<sup>2</sup> displays important cytotoxic properties, Harmicine<sup>3</sup> shows strong antileishmania activity, Erysotramidine<sup>4</sup> exhibits hypotensive, sedative, and anticonvulsive properties, and Lamellarins, a family of marine natural products,<sup>5</sup> possess promising antitumor activities (Figure 1). Furthermore, some unnatural derivatives containing this heterocyclic system also display potential pharmacological properties.<sup>6</sup>

The interest of these kind of compounds has encouraged the search of effective approaches for the construction of this skeleton, and several powerful methods for their synthesis have been established. Among them, the 1,3-dipolar cycloaddition has played a prevalent role due to its versatility and high atom economy. More specifically, several efficient procedures for the synthesis of racemic pyrrolidinoisoquinoline derivatives by cycloaddition of cyclic azomethine ylides and activated alkenes have been reported. These approaches involve different methods for the formation of the required isoquinoline-derived dipole, which can be generated by the intermolecular<sup>7</sup> or intramolecular<sup>8</sup> N-alkylation of imines (Scheme 1, eqs 1 and 2), via the metal-catalyzed 6-*exo* cyclization of alkynyliminoesters<sup>9</sup> (Scheme 1, eq 3) or by the metal- or photo-catalyzed oxidation of the corresponding tetrahydroisoquinoline precursor (Scheme 1, eq 4).<sup>10</sup>

However, to the best of our knowledge, catalytic asymmetric procedures for the synthesis of enantioenriched pyrroloisoquinolines have not been yet developed using this general cycloaddition approach, although the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of azomethine ylides is one of the most straightforward methods for the preparation of enantioenriched pyrrolidines.<sup>11</sup>

In connection with our previous work in the metal-catalyzed asymmetric [3+2] cycloadditions of azomethine ylides,<sup>12</sup> we set out to explore the application of this methodology for the enantioselective synthesis of pyrroloisoquinolines. Taking into account that the excellent enantioinduction obtained in this reaction relies on the formation of a five-membered metallacycle by coordination of the oxygen and nitrogen atoms of the iminoester to the chiral metal complex, we postulated that a catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition/hydroamination sequence from an *ortho*-alkynylaryl  $\alpha$ -iminoester (Scheme 1, eq 5) may enable the enantioselective preparation of the challenging pyrroloisoquinoline motif. We report herein the development of this approach by means of an asymmetric Cu<sup>I</sup>-catalyzed 1,3-dipolar cycloaddition followed by Au<sup>I</sup>-catalyzed intramolecular alkyne hydroamination as key steps.

To explore the viability of this strategy, we selected a model reaction of the cycloaddition between iminoester 1a (prepared by the Sonogashira reaction of 2-bromobenzaldehyde with 1-hexyne followed by condensation with methyl glycinate) and *N*-methylmaleimide (2) (Table 1). As a starting point, we used the conditions previously reported by our research group: Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> as a metal source, (R)-Fesulphos as a ligand,

Received: July 31, 2017

Published: September 21, 2017

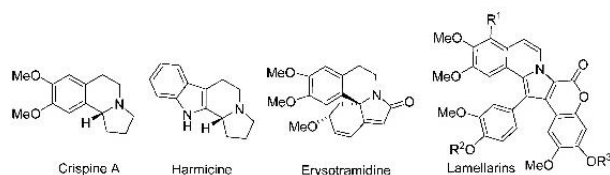


Figure 1. Selected natural products containing the pyrroloisoquinoline scaffold.

### Scheme 1. Synthesis of Pyrroloisoquinoline Derivatives by the 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides

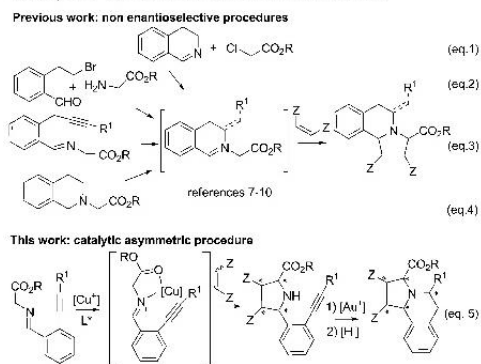
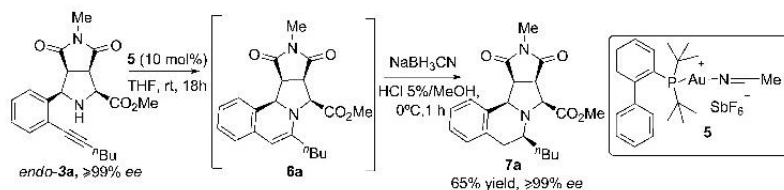


Table 1. Optimization Experiments for the Model 1,3-Dipolar Cycloaddition with (*R*)-Fesulphos as a Ligand

entry	[M]	base	yield (%) <sup>a,b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	CuPF <sub>6</sub> <sup>d</sup>	Et <sub>3</sub> N	56	98
2	AgOAc	Et <sub>3</sub> N	70	88
3	CuOTf <sup>e</sup>	KHMDS	77	≥99
4 <sup>f</sup>	CuOTf <sup>e</sup>	KHMDS	52	90

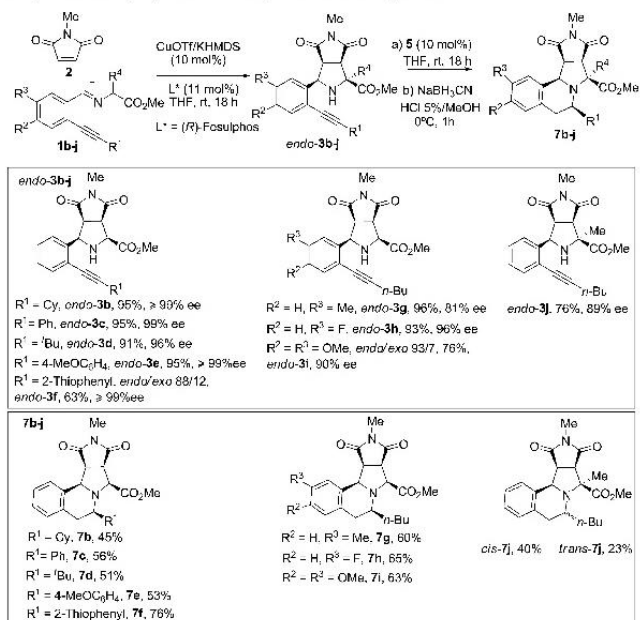
<sup>a</sup>Isolated yield after chromatographic purification. <sup>b</sup>Only the *endo* adduct was observed by <sup>1</sup>H NMR in the crude mixtures. <sup>c</sup>ee determined by HPLC. <sup>d</sup>Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub>. <sup>e</sup>CuOTf = CuOTf 0.5 toluene complex. <sup>f</sup>5 mol % of catalyst.

### Scheme 2. Hydroamination/Enamine Reduction Sequence

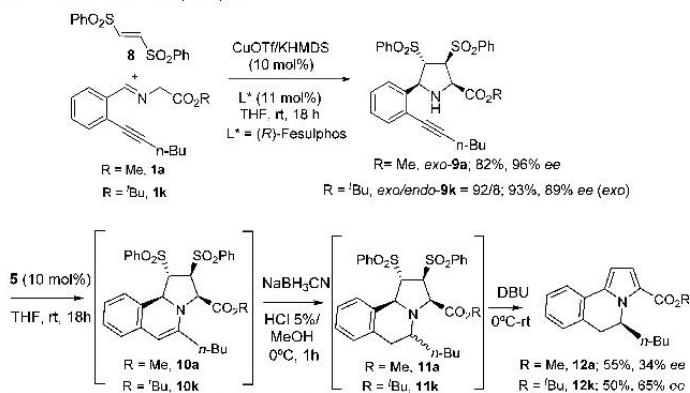


11239

DOI: 10.1021/acs.joc.7b01927  
 J. Org. Chem. 2017, 82, 11238–11246

Scheme 3. Scope of the Cycloaddition/Hydroamination/Reduction Sequence<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Isolated yield after chromatographic purification. <sup>b</sup>ee determined by HPLC for adducts 3 (products 7 are assumed to have the same ee than the corresponding precursor 3).

Scheme 4. Reactions with *trans*-Bissulfonyl ethylene

bearing electron-rich aromatic alkyne substituents proceeded similarly giving rise to the desired *endo*-pyrrolidines 3d and 3e as the only detectable isomers with excellent enantiocontrol (96% and  $\geq 99\%$  ee, respectively). The presence of a heteroaromatic substituent such as the thiophenyl unit is also well tolerated, albeit with incomplete *endo*-selectivity (adduct 3f, *endo/exo* 88:12).<sup>18</sup>

Electronically diverse substrates having different substituents at the aromatic ring such as Me, OMe, or F also provided the

corresponding adducts (3g–i) with good enantioselectivity under the reaction conditions. The procedure can also be applied to alanine-based dipoles ( $R^1 = \text{Me}$ , *endo-3j*) with good enantioselectivity (89% ee).

The subsequent intramolecular one-pot gold-catalyzed hydroamination/reduction reaction sequence took place generally with reasonable yields (45–76% yield), providing the desired highly enantioenriched pyrroloisoquinoline derivatives (7b–i) with very high *cis*-diastereoselectivities. However,

the reaction of pyrrolidine **3j** with a quaternary stereocenter at C-2 proved less diastereoselective.<sup>19</sup>

The relative and absolute configuration of the adducts *endo*-**3** was established on the basis of the results previously obtained by our research group using the Cu<sup>I</sup>/(*R*)-Fesulphos catalytic system,<sup>13,14</sup> while the relative configuration of products **7** having five stereogenic centers was unequivocally established by X-ray diffraction analysis of **7d**.<sup>20</sup>

Next, we extended the scope of this asymmetric [3+2] cycloaddition/hydroamination sequence to the use of *trans*-bissulfonyl ethylene **8** as a dipolarophile. The reaction of iminoester **1a** (R = Me) or **1k** (R = <sup>t</sup>Bu) under the optimized conditions afforded efficiently the corresponding bisulfonyl pyrrolidine **9** with high *exo*-diastereoselectivity<sup>13b</sup> and enantioselectivity (96% and 89% ee, respectively, Scheme 4). However, the intramolecular one-pot hydroamination/reduction sequence did not afford the desired pyrroloisquinolines due to the formation of a complex mixture of products after isolation and analysis by <sup>1</sup>H NMR. With a low stability of the expected pyrroloisquinoline **11**, DBU was added to the reaction mixture after the reduction step in order to promote the *in situ* basic elimination of the sulfonyl groups. Under these conditions, pyrroloisquinoline **12a** was obtained in 55% yield but with low enantioselectivity (34% ee, Scheme 4), showing that the reduction of the enamine moiety in intermediate **10a** was much less *cis*-diastereoselective than in the case of the maleimide adducts. Replacing the methyl ester with the more sterically demanding *t*-butyl ester resulted in a significant improvement in the enantioselectivity (product **12k**, 65% ee).

In conclusion, a practical procedure for the enantioselective synthesis of pyrroloisquinoline derivatives has been developed using the catalytic asymmetric 1,3-dipolar cycloaddition of alkynyl-substituted azomethine ylides as a key step. In the presence of Cu<sup>I</sup>/(*R*)-Fesulphos as a catalyst system, the pyrrolidine adducts were obtained with a very high diastereoselectivity and excellent enantioselectivity. The subsequent one-pot gold-catalyzed hydroamination/reduction sequence provided the desired enantioenriched pyrroloisquinoline scaffolds in a straightforward manner.

## EXPERIMENTAL SECTION

**General Procedures.** All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out in anhydrous solvents and under an argon atmosphere. Dichloromethane, toluene, tetrahydrofuran, and acetonitrile were dried over the PureSolv MD purification system. Reactions were monitored by thin-layer chromatography carried out on 0.25 mm silica gel plates (230–400 mesh). Flash column chromatographies were performed using silica gel (230–400 mesh). NMR spectra were recorded on a 300 or 500 MHz spectrometer and calibrated using a residual undeuterated solvent (CDCl<sub>3</sub>) as the internal reference ( $\delta_{\text{H}} = 7.26$  ppm,  $\delta_{\text{C}} = 77.16$  ppm). HRMS spectra were measured on a TOF mass spectrometer with electrospray ionization (ESI) as the ionization source.  $\alpha$ -Iminoesters **1a–k** were prepared by condensation of methyl glycinate hydrochloride and the corresponding aldehydes.<sup>13</sup> Aldehydes were prepared by Sonogashira coupling between 2-bromobenzaldehyde and the corresponding alkyne, according to literature procedures.<sup>21</sup> Due to their lability, all  $\alpha$ -iminoesters once isolated were immediately used in the 1,3-dipolar cycloaddition without further purification.

**2-(Hex-1-yn-1-yl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde.** To a solution of Pd(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (19.4 mg, 0.15 mmol), PPh<sub>3</sub> (39.3 mg, 0.30 mmol), CuI (23.8 mg, 0.25 mmol), and 6-bromoveratraldehyde (1.23 g, 5.0 mmol) in THF (6 mL) under a nitrogen atmosphere, 1-hexyne (0.48 mL, 2.46 mmol) and Et<sub>3</sub>N (1.4 mL, 1.0 g, 10.0 mmol) were added, and the resulting mixture was stirred for 12 h at 50 °C. The

solution was filtered over Celite and purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 100:1) to afford 2-(hex-1-yn-1-yl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde (900.6 mg, 73%, brown oil), which was isolated together with 5% of the starting aldehyde. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  10.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 2.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.50–1.36 (m, 2H), 1.36–1.23 (m, 2H), 0.77 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  190.5, 153.5, 149.0, 130.0, 122.5, 114.3, 107.8, 96.3, 76.0, 56.0, 55.82, 30.5, 22.0, 19.1, 13.5. HRMS (F<sup>+</sup>): calcd for C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>, 247.1334; found, 247.1342. ([M + H], 20).

**Typical Procedure for the Synthesis of  $\alpha$ -Iminoesters. Methyl (E)-N-[(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)methylene]glycinate (**1a**).** A suspension of methyl glycinate hydrochloride (1.60 g, 18.0 mmol), MgSO<sub>4</sub> (2.17 g, 18.0 mmol), and Et<sub>3</sub>N (2.5 mL, 18.0 mmol) in dry dichloromethane (8 mL) was stirred at room temperature for 30 min, and 2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde (1.78 g, 9.0 mmol) in dichloromethane (2 mL) was added. After stirring for 12 h at room temperature, the mixture was filtered, and water (10 mL) was added. The organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with dichloromethane (15 mL). The combined organic layers were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure to afford **1a** (1.49 g, 64%, brown oil), which was used without further purification in the next reaction step. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.70 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41–7.23 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.44 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.49–1.37 (m, 2H), 0.97–0.85 (m, 3H).

**Methyl (E)-N-[(2-(Cyclohexylethynyl)phenyl)methylene]glycinate (**1b**).** Following the typical procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (239 mg, 1.9 mmol), MgSO<sub>4</sub> (228 mg, 1.9 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.26 mL, 1.9 mmol), and 2-(cyclohexylethynyl)benzaldehyde (201.9 mg, 0.95 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) afforded **1b** (262 mg, 93%, yellow oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.81 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.45–7.27 (m, 3H), 4.45 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.72–2.58 (m, 1H), 1.97–1.83 (m, 2H), 1.82–1.69 (m, 2H), 1.64–1.49 (m, 3H), 1.45–1.31 (m, 3H).

**Methyl (E)-N-[(2-(Phenylethynyl)phenyl)methylene]glycinate (**1c**).** Following the typical procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (258 mg, 2.90 mmol), MgSO<sub>4</sub> (349 mg, 2.90 mmol), Et<sub>3</sub>N (404  $\mu$ L, 2.90 mmol), and 2-(phenylethynyl)benzaldehyde (300 mg, 1.45 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) afforded **1c** (242 mg, 87%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.68–7.59 (m, 3H), 7.52–7.37 (m, 5H), 4.56 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).

**Methyl (E)-N-[(2-(4-tert-Butylphenylethynyl)phenyl)methylene]glycinate (**1d**).** Following the typical procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (445 mg, 5.0 mmol), MgSO<sub>4</sub> (601 mg, 5.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.7 mL, 5.0 mmol), and 2-(4-tert-butylphenylethynyl)benzaldehyde (656 mg, 2.5 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) afforded **1d** (805 mg, 97%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65–7.38 (m, 7H), 4.55 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 1.39 (s, 9H).

**Methyl (E)-N-[(2-(4-Methoxyphenylethynyl)phenyl)methylene]glycinate (**1e**).** Following the typical procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (39.2 mg, 0.44 mmol), MgSO<sub>4</sub> (53.0 mg, 0.44 mmol), Et<sub>3</sub>N (61  $\mu$ L, 0.44 mmol), and 2-(4-methoxyphenylethynyl)benzaldehyde (52.0 mg, 0.22 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) afforded **1e** (60.8 mg, 90%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.94 (s, 1H), 8.23–8.12 (m, 1H), 7.62–7.37 (m, 5H), 6.99–6.92 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H).

**Methyl (E)-N-[(2-(Thiophen-2-ylethynyl)phenyl)methylene]glycinate (**1f**).** Following the typical procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (89.1 mg, 1.0 mmol), MgSO<sub>4</sub> (120.3 mg, 1.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (139  $\mu$ L, 1.0 mmol), and 2-(thiophen-2-ylethynyl)benzaldehyde (106 mg, 0.5 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) afforded **1f** (122 mg, 86%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.75 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.57–7.24 (m, 5H), 7.03–6.93 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.72 (s, 3H).

**Methyl (E)-N-[(2-(Hex-1-yn-1-yl)-5-methylphenyl)methylene]glycinate (**1g**).** Following the typical procedure, the reaction of

methyl glycinate hydrochloride (57.0 mg, 0.64 mmol), MgSO<sub>4</sub> (77.0 mg, 0.64 mmol), Et<sub>3</sub>N (89  $\mu$ L, 0.64 mmol), and 2-(hex-1-yn-1-yl)-5-methylbenzaldehyde (64.0 mg, 0.32 mmol) in dry dichloromethane (1 mL) afforded **1g** (72.4 mg, 83%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.66 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19–7.08 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.43–2.33 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.59–1.30 (m, 4H), 0.87 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**Methyl (E)-N-[(5-Fluoro-2-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)methylene]glycinate (1h).** Following the typical procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (133.6 mg, 1.5 mmol), MgSO<sub>4</sub> (210 mg, 1.8 mmol), Et<sub>3</sub>N (209  $\mu$ L, 1.5 mmol), and 5-fluoro-2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde (204 mg, 1.0 mmol) in dry dichloromethane (3 mL) afforded **1h** (274 mg, 99%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.71 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 7.42–7.38 (m, 1H), 7.05 (td, *J* = 8.3, 2.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.55–2.40 (m, 2H), 1.67–1.36 (m, 4H), 1.01–0.86 (m, 3H).

**Methyl (E)-N-[(2-(Hex-1-yn-1-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)methylene]glycinate (1i).** Following the general procedure, the reaction of methyl glycinate hydrochloride (0.4 g, 5.0 mmol), MgSO<sub>4</sub> (0.60 g, 5.0 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.7 mL, 5.0 mmol), and 2-(hex-1-yn-1-yl)-4,5-dimethoxybenzaldehyde (0.6 g, 2.5 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) afforded **1i** (0.7 g, 91%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.68 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.43 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.65–1.40 (m, 4H), 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**Methyl (E)-N-[(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)methylene]alaninate (1j).** Following the typical procedure, the reaction of methyl alaninate hydrochloride (0.30 g, 2.2 mmol), MgSO<sub>4</sub> (0.26 g, 2.2 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.3 mL, 2.2 mmol), and 2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde (0.20 g, 1.1 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) afforded **1j** (0.27 g, 92%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.84 (s, 1H), 8.21–7.94 (m, 1H), 7.47–7.39 (m, 1H), 7.40–7.28 (m, 2H), 4.23 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.74–1.44 (m, 7H), 0.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**tert-Butyl (E)-N-[(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)methylene]glycinate (1k).** Following the typical procedure, the reaction of *tert*-butyl glycinate hydrochloride (0.36 g, 2.2 mmol), MgSO<sub>4</sub> (0.26 g, 2.2 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.3 mL, 2.2 mmol), and 2-(hex-1-yn-1-yl)benzaldehyde (0.2 g, 1.1 mmol) in dry dichloromethane (5 mL) afforded **1k** (0.27 g, 89%, brown oil). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  8.77 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.37–7.24 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 2.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.70–1.52 (m, 4H), 1.50 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

**Typical Procedure for the Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides with *N*-Methylmaleimide. (1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (endo-3a).** A suspension of (R)-Fesulphos (5.0 mg, 0.011 mmol), CuOTf 0.5 toluene complex (5.2 mg, 0.01 mmol), and KHMDS (2.0 mg, 0.01 mmol) in THF (1 mL) under an argon atmosphere was heated at 40 °C for 1 h (Kobayashi's conditions<sup>15</sup>). The resulting mixture was cooled to room temperature, and solutions of **1a** (33.5 mg, 0.13 mmol) in THF (1 mL) and *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) were successively added. After 18 h at room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane and filtered over Celite. The crude material was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1) to afford **endo-3a** (28.7 mg, 77%, brown oil). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> –65.7 (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>),  $\geq$ 99% ee. HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 254 nm), *t*<sub>R</sub> 18.6 min (1S,3R,3aS,6aR)-**3a** and 28.9 min (1R,3S,3aR,6aS)-**3a**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.52–7.48 (m, 1H), 7.48–7.43 (m, 1H), 7.33–7.27 (m, 2H), 4.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.12 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.51 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.73–1.46 (m, 4H), 1.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.2, 174.6, 170.3, 138.4, 132.4, 127.9, 127.8, 125.7, 123.1, 95.7, 78.7, 62.2, 61.8, 52.4, 48.2, 47.7, 31.0, 25.1, 22.2, 19.4, 13.7. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 369.1808; found, 369.1798 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(Cyclohexylethynyl)phenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (endo-3b). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and **1b** (36.8 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1), the cycloadduct **endo-3b** (37.5 mg, 95%, brown oil). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +8.4 (c 0.89, CHCl<sub>3</sub>),  $\geq$ 99% ee. HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 254 nm), *t*<sub>R</sub> 17.8 min (1R,3S,3aR,6aS)-**3b** and 19.9 min (1S,3R,3aS,6aR)-**3b**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.49–7.34 (m, 2H), 7.29–7.18 (m, 2H), 4.85 (dd, *J* = 7.6, 5.2 Hz, 1H), 4.12–3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.72–2.56 (m, 1H), 2.47–2.30 (m, 1H), 2.00–1.83 (m, 2H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.59–1.50 (m, 3H), 1.41–1.30 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.1, 174.5, 170.3, 138.4, 132.2, 127.8, 127.7, 125.6, 123.1, 99.6, 78.6, 62.1, 61.7, 52.3, 48.0, 47.9, 32.9, 32.8, 29.9, 25.9, 25.0. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 395.1965; found, 395.1948 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(Phenylethynyl)phenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (endo-3c). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and **1c** (36.1 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), the cycloadduct **endo-3c** (36.9 mg, 95%, brown oil). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +18.7 (c 1.03, CHCl<sub>3</sub>), 99% ee. HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 254 nm), *t*<sub>R</sub> 31.2 min (1S,3R,3aS,6aR)-**3c** and 41.9 min (1R,3S,3aR,6aS)-**3c**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.61–7.56 (m, 1H), 7.55–7.46 (m, 3H), 7.40–7.29 (m, 5H), 4.93 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.47 (bs, 1H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  175.7, 174.2, 169.9, 138.4, 132.0, 131.2, 128.4, 128.3, 128.2, 127.5, 125.5, 122.7, 121.8, 93.9, 86.9, 61.7, 61.3, 52.0, 47.6, 47.3, 24.7. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 389.1495; found, 389.1478 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(4-*tert*-Butylphenylethynyl)phenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (endo-3d). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and **1d** (43.3 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1), the cycloadduct **endo-3d** (40.5 mg, 91%, brown solid). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +46.9 (c 0.22, CHCl<sub>3</sub>), 96% ee. Mp 117–119 °C. HPLC: Daicel Chiralpak IA, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 254 nm), *t*<sub>R</sub> 36.8 min (1S,3R,3aS,6aR)-**3d** and 54.7 min (1R,3S,3aR,6aS)-**3d**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.60–7.54 (m, 1H), 7.49–7.43 (m, 3H), 7.42–7.35 (m, 2H), 7.32–7.27 (m, 2H), 4.92 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.1, 174.6, 170.3, 152.1, 138.8, 132.3, 131.3, 128.6, 127.9, 125.9, 125.6, 122.4, 120.1, 94.5, 86.7, 62.2, 61.7, 52.4, 48.1, 47.7, 34.9, 31.3, 25.1. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 445.2121; found, 445.2117 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(4-Methoxyphenylethynyl)phenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (endo-3e). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and **1e** (40.0 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), the cycloadduct **endo-3e** (39.8 mg, 95%, brown oil). [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +53.3 (c 0.17, CHCl<sub>3</sub>),  $\geq$ 99% ee. HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexane/isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda$  = 254 nm), *t*<sub>R</sub> 36.8 min (1R,3S,3aR,6aS)-**3e** and 54.7 min (1S,3R,3aS,6aR)-**3e**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.65–7.50 (m, 1H), 7.51–7.41 (m, 3H), 7.35–7.06 (m, 2H), 7.01–6.69 (m, 2H), 4.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.08 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.72 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.1, 174.6, 170.3, 159.9, 138.5, 133.0, 132.2, 128.4, 127.8, 125.9, 122.5, 115.1, 114.2, 94.4, 86.0, 62.1, 61.7, 55.4, 52.3, 48.0, 47.7, 25.0. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, 419.1601; found, 419.1583 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(Thiophen-2-ylethynyl)phenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-*c*]pyrrole-1-carboxylate (endo-3f). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and **1f** (36.8 mg, 0.13

mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), the cycloadduct *endo-3f* (24.9 mg, 63%, brown oil).  $[\alpha]_D^{25} +3.3$  (c 0.12, CHCl<sub>3</sub>),  $\geq 99\%$  ee. HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexane/isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$  36.8 min (1R,3S,3aR,6aS)-*3f* and 54.7 min (1S,3R,3aS,6aR)-*3f*. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.58–7.53 (m, 1H), 7.51–7.45 (m, 1H), 7.34–7.27 (m, 4H), 7.03 (dd,  $J = 5.1, 3.7$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 4.11 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.76–3.67 (m, 1H), 3.64–3.55 (m, 1H), 2.83 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.1, 174.6, 170.3, 138.8, 132.3, 132.1, 129.1, 128.0, 127.8, 127.4, 126.0, 123.1, 122.0, 91.1, 87.6, 62.1, 61.8, 52.5, 48.1, 47.8, 25.2. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S, 409.0852; found, 409.0850 ([M + H], 70).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(Hex-1-yn-1-yl)-5-methylphenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1-carboxylate (*endo-3g*). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and 1g (35.3 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1), the cycloadduct *endo-3g* (36.7 mg, 96%, yellow oil). Mp 88–90 °C.  $[\alpha]_D^{25} +85.5$  (c 0.8, CHCl<sub>3</sub>), 81% ee. HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 210$  nm),  $t_R$  44.0 min (1R,3S,3aR,6aS)-*3g* and 59.2 min (1S,3R,3aS,6aR)-*3g*. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.37–7.16 (m, 2H), 7.14–6.97 (m, 1H), 4.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 4.07 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.76–3.42 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.46 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.66–1.39 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.3, 174.8, 170.4, 137.4, 135.2, 133.1, 128.9, 125.7, 122.8, 95.2, 78.7, 62.8, 61.8, 52.4, 48.2, 47.8, 31.0, 25.1, 22.2, 21.1, 19.4, 13.8. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 383.1965; found, 383.1963 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(5-Fluoro-2-(hex-1-yn-1-yl)phenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1-carboxylate (*endo-3h*). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and 1h (35.8 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1), the cycloadduct *endo-3h* (26.6 mg, 93%, yellow oil).  $[\alpha]_D^{25} +40.9$  (c 0.10, CHCl<sub>3</sub>), 96% ee. HPLC: Daicel Chiralpak AS-H, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$  18.7 min (1S,3R,3aS,6aR)-*3h* and 31.7 min (1R,3S,3aR,6aS)-*3h*. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.40 (dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz, 1H), 7.16 (dd,  $J = 9.8, 2.6$  Hz, 1H), 6.97–6.83 (m, 1H), 4.78 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 4.05 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.65 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 3.55 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 2.83 (s, 3H), 2.43 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.71–1.37 (m, 4H), 0.94 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.0, 174.4, 170.1, 162.3 (d,  $J = 248.7$  Hz), 141.5 (d,  $J = 7.7$  Hz), 134.0 (d,  $J = 8.2$  Hz), 119.1 (d,  $J = 3.3$  Hz), 114.9 (d,  $J = 22.0$  Hz), 113.2 (d,  $J = 24.0$  Hz), 95.2, 77.7, 77.4, 77.2, 61.6, 61.6, 52.4, 47.7, 47.3, 30.9, 25.1, 22.2, 19.4, 13.7. <sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  -110.85. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 387.1714; found, 387.1699 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(Hex-1-yn-1-yl)-4,5-dimethoxyphenyl)-5-methyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1-carboxylate (*endo-3i*). Following the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and 1i (41.3 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1), an inseparable mixture (93:7) of the cycloadducts *endo-3i* and *exo-3i*. (32.6 mg, 76%, brown oil).  $[\alpha]_D^{25} +94.7$  (c 0.80, CHCl<sub>3</sub>), 90% ee (*endo*). HPLC: Daicel Chiralpak IA, hexane/isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$  24.3 min (1R,3S,3aR,6aS)-*3i* and 35.5 min (1S,3R,3aS,6aR)-*3i*. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  6.92 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.79 (dd,  $J = 7.4, 4.1$  Hz, 1H), 4.07–4.01 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.62–3.50 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.44 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.68–1.38 (m, 4H), 0.95 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.1, 174.5, 170.1, 148.8, 147.9, 131.4, 114.96, 114.5, 108.6, 93.9, 78.2, 61.7, 61.4, 56.0, 55.7, 52.1, 47.7, 47.3, 30.9, 24.6, 22.1, 19.2, 13.56. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, 429.2020; found, 429.2016 ([M + H], 100).

(1S,3R,3aS,6aR)-Methyl 3-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)-1,5-dimethyl-4,6-dioxooctahydropyrrolo[3,4-c]pyrrole-1-carboxylate (*3j*). Fol-

lowing the typical procedure, the reaction of *N*-methylmaleimide (11.1 mg, 0.10 mmol) and 1j (32.6 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 4:1), the cycloadduct *endo-3j* (23.6 mg, 63%, brown oil).  $[\alpha]_D^{25} +39.3$  (c 0.06, CHCl<sub>3</sub>), 89% ee. HPLC: Daicel Chiralpak AD, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$  18.6 min (1R,3S,3aR,6aS)-*3j* and 12.60 min (1S,3R,3aS,6aR)-*3j*. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.48–7.42 (m, 1H), 7.40–7.28 (m, 1H), 7.28–7.19 (m, 2H), 5.24–5.02 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.73 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.26 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.67 (bs, 1H), 2.48 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.63 (s, 3H), 1.60–1.44 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  176.0, 174.5, 172.9, 138.4, 132.4, 127.9, 127.7, 125.3, 123.4, 95.7, 78.7, 67.3, 60.2, 55.5, 52.7, 48.6, 30.9, 24.9, 23.8, 22.2, 19.4, 13.7. HRMS (FB<sup>+</sup>): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 383.1971; found, 383.1976 ([M + H], 100).

**Typical Procedure for Catalytic Asymmetric [3+2] Cycloaddition of Azomethine Ylides with Bis(phenylsulfonyl)ethylene.** (2R,3S,4S,5S)-Methyl 5-(2-(Hex-1-yn-1-yl)phenyl)-3,4-bis(phenylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo-9a*). A suspension of (*R*)-Fesulphos (5.0 mg, 0.011 mmol), CuOTf 0.5 toluene complex (5.17 mg, 0.011 mmol), and KHMDS (1.99 mg, 0.011 mmol) in THF (1 mL) under an argon atmosphere was heated at 40 °C for 1 h. The resulting mixture was cooled to room temperature, and solutions of 1a (33.5 mg, 0.13 mmol) in THF (1 mL) and *trans*-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene (30.1 mg, 0.10 mmol) in THF (1 mL) were successively added. After 18 h at room temperature, the mixture was diluted with dichloromethane and filtered over Celite. The crude material was concentrated under reduced pressure and purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1) to afford *exo-9a* (60.3 mg, 82%, brown oil).  $[\alpha]_D^{25} +17.6$  (c 0.15, CHCl<sub>3</sub>), 96% ee. HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$  17.4 min (2S,3R,4R,5R)-*9a* and 20.8 min (2R,3S,4S,5S)-*9a*. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.85 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.75–7.56 (m, 5H), 7.54–7.40 (m, 2H), 7.35–7.04 (m, 5H), 5.20 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 4.62 (dd,  $J = 6.2, 3.0$  Hz, 1H), 4.53 (dd,  $J = 7.2, 3.0$  Hz, 1H), 4.26 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 2.49 (t,  $J = 7.0$  Hz, 2H), 1.73–1.42 (m, 4H), 0.96 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  167.6, 138.7, 138.6, 137.2, 134.5, 132.1, 132.5, 129.5, 129.2, 128.7, 128.5, 128.2, 126.5, 124.8, 96.2, 78.3, 71.0, 67.6, 64.7, 61.6, 52.7, 30.8, 22.2, 19.5, 13.8. HRMS (ESI<sup>+</sup>): calcd for C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 566.1665; found, 566.1646 ([M + H], 100).

(2R,3S,4S,5S)-*tert*-Butyl 5-(2-(Hept-1-yn-1-yl)phenyl)-3,4-bis(phenylsulfonyl)pyrrolidine-2-carboxylate (*exo-9b*). Following the typical procedure, the reaction of *trans*-1,2-bis(phenylsulfonyl)ethylene (30.8 mg, 0.10 mmol) and 1k (44.9 mg, 0.15 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), a 92:8 mixture of *exo-9b* and *endo-9b* (56.5 mg, 93%, yellow oil).  $[\alpha]_D^{25} +22.4$  (c 0.98, CHCl<sub>3</sub>), 89% ee (*exo*). HPLC: Daicel Chiralpak AD, hexane/isopropanol 80:20, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$  14.2 min (2R,3S,4S,5S)-*9b* and 17.8 min (2S,3R,4R,5R)-*9b*. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.90–7.84 (m, 2H), 7.74–7.66 (m, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.50–7.38 (m, 2H), 7.34–7.03 (m, 6H), 5.16 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 4.61 (dd,  $J = 6.4, 3.1$  Hz, 1H), 4.45 (dd,  $J = 7.3, 3.1$  Hz, 1H), 4.22 (d,  $J = 6.3$  Hz, 1H), 2.49 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.73–1.41 (m, 13H), 0.97 (t,  $J = 7.3$  Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  166.1, 139.0, 137.2, 134.4, 134.0, 132.6, 129.5, 129.1, 128.7, 128.5, 128.3, 128.2, 127.8, 126.6, 124.6, 83.4, 78.4, 71.5, 67.4, 66.0, 61.6, 30.8, 28.1, 22.3, 19.6, 13.8. HRMS (FAB<sup>+</sup>): calcd for C<sub>33</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>, 608.2141; found, 608.2155 ([M + H], 85).

**Typical Procedure for the Hydroamination/Reduction Sequence.** (6S,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 6-Butyl-10-methyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]-pyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-8-carboxylate (*7a*). A solution of *endo-3a* (31.8 mg, 0.08 mmol) in dichloromethane (1 mL) was added to a solution of JohnPhosAuMeCN SbF<sub>6</sub> (6.7 mg, 8 × 10<sup>-3</sup> mmol) in dichloromethane (1 mL) under an argon atmosphere at room temperature. After 18 h, the solution was cooled to 0 °C, and MeOH (0.4 mL), 5% HCl (0.17 mL), and NaBH<sub>3</sub>CN (10.6 mg) were successively added. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, diluted with dichloromethane (5 mL), and washed with 5 mL of a saturated

$\text{NaHCO}_3$  solution, water ( $2 \times 5$  mL), and brine ( $2 \times 5$  mL). The organic layer was separated, dried ( $\text{MgSO}_4$ ), concentrated under reduced pressure, and purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1) to afford **7a** (20.0 mg, 65%, white solid),  $\geq 99\%$  ee. HPLC: Daicel Chiralpak IB, hexane/isopropanol 70:30, flow rate 0.7 mL/min ( $\lambda = 254$  nm),  $t_R$  23.5 min (6S,8S,8aR,11aS,11bR)-**7a** and 34.2 min (6R,8R,8aS,11aR,11bS)-**7a**. Mp 157–159 °C.  $[\alpha]_D^{20} +6.1$  (c 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.51–7.42 (m, 1H), 7.25–7.15 (m, 2H), 7.12–7.03 (m, 1H), 3.95 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.60–3.48 (m, 2H), 2.96–2.70 (m, 5H), 2.52 (dd,  $J = 12.0, 8.1$  Hz, 1H), 1.53–1.11 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.1, 174.9, 171.6, 134.8, 132.1, 128.5, 127.3, 127.2, 125.1, 68.5, 67.5, 62.0, 52.5, 46.8, 45.5, 35.9, 33.7, 28.4, 25.2, 22.9, 14.0. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ , 371.1965; found, 371.1967 ([M + H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 6-Cyclohexyl-10-methyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]-pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7b**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3b (43.6 mg, 0.11 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **7b** (19.5 mg, 45%, white solid). Mp 212–214 °C.  $[\alpha]_D^{20} +187.2$  (c 0.20,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.55–7.36 (m, 1H), 7.25–7.16 (m, 2H), 7.16–7.01 (m, 1H), 3.90 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 3.78–3.68 (m, 4H), 3.63–3.43 (m, 2H), 3.16–2.95 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.69–2.60 (m, 1H), 2.51–2.36 (m, 1H), 1.97–1.55 (m, 6H), 1.53–1.38 (m, 2H), 1.06–0.77 (m, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.3, 175.1, 170.8, 135.0, 132.0, 128.4, 127.2, 126.9, 125.1, 69.4, 68.4, 68.3, 52.4, 46.8, 45.5, 41.1, 32.5, 30.9, 27.4, 27.3, 26.8, 26.5, 25.1. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_4$ , 397.2121; found, 397.2118 ([M + H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 10-Methyl-6-phenyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7c**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3c (20.1 mg, 0.05 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **7c** (11.0 mg, 56%, yellow solid). Mp 157–159 °C.  $[\alpha]_D^{20} +6.1$  (c 0.54,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.57–7.51 (m, 1H), 7.39–7.20 (m, 7H), 7.16–7.10 (m, 1H), 4.07 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.64–3.54 (m, 2H), 3.53–3.38 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.00–2.83 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.9, 175.0, 169.5, 138.6, 134.8, 131.9, 130.3, 128.8, 128.3, 128.1, 127.4, 127.2, 125.4, 69.0, 68.6, 67.4, 51.6, 46.6, 45.5, 37.8, 25.1. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$ , 391.1652; found, 391.1647 ([M + H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 6-(4-*tert*-Butylphenyl)-10-methyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7d**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3d (53.5 mg, 0.12 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **7d** (27.3 mg, 51%, white solid). Mp 238–240 °C.  $[\alpha]_D^{20} +118.9$  (c 0.35,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.60–7.49 (m, 1H), 7.40–7.22 (m, 6H), 7.19–7.10 (m, 1H), 4.09 (d,  $J = 6.0$  Hz, 1H), 3.83–3.74 (m, 1H), 3.66–3.54 (m, 2H), 3.52–3.39 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.99–2.80 (m, 4H), 1.34 (s, 9H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.0, 175.1, 169.6, 151.7, 135.5, 135.0, 131.9, 130.0, 128.4, 127.3, 127.2, 125.4, 124.9, 68.9, 68.4, 66.9, 51.6, 46.6, 45.5, 37.6, 34.7, 31.4, 25.1. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4$ , 447.2278; found, 447.2261 ([M + H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 6-(4-Methoxyphenyl)-10-methyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7e**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3e (53.6 mg, 0.13 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **7e** (28.8 mg, 53%, brown solid). Mp 250–252 °C.  $[\alpha]_D^{20} +90.7$  (c 0.17,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.35–7.18 (m, 4H), 7.13 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 6.82 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.05 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.75–3.85 (m, 4H), 3.56–3.53 (m, 2H), 3.44 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.93–2.84 (m, 4H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.0, 175.1, 169.6, 159.9, 135.0, 131.9, 131.4, 130.8, 128.4, 127.3, 127.2, 125.4, 113.4, 69.0, 68.6,

66.6, 55.4, 51.7, 46.6, 45.6, 37.9, 25.1. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$ , 421.1757; found, 421.1755 ([M + H], 100).

(6R,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 6-(*Tophen-2-yl*)-10-methyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7f**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3f (36.8 mg, 0.10 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **7f** (28.3 mg, 76%, white solid). Mp 180–182 °C.  $[\alpha]_D^{20} +102.8$  (c 0.48,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.58–7.46 (m, 1H), 7.34–7.20 (m, 3H), 7.19–7.10 (m, 1H), 7.06–7.01 (m, 1H), 6.94 (dd,  $J = 5.0, 3.6$  Hz, 1H), 4.10 (d,  $J = 6.5$  Hz, 1H), 3.93 (dd,  $J = 11.6, 3.4$  Hz, 1H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.67–3.53 (m, 2H), 3.54–3.43 (m, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.07 (dd,  $J = 16.1, 3.1$  Hz, 1H), 2.87 (s, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.7, 174.9, 169.2, 142.4, 134.4, 131.7, 128.8, 128.3, 127.4, 127.3, 126.4, 126.2, 125.6, 68.7, 68.3, 61.0, 51.9, 46.5, 45.5, 38.9, 25.2. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_4$ , 397.1216; found, 397.1212 ([M + H], 100).

(6S,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 6-Butyl-2,10-dimethyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7g**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3g (34.4 mg, 0.09 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **7g** (20.7 mg, 60%, brown oil).  $[\alpha]_D^{20} +118.9$  (c 0.35,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.36 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.04 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.95 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.71 (d,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.60–3.48 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.82–2.74 (m, 2H), 2.51–2.47 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.53–1.11 (m, 6H), 0.89 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.1, 175.0, 171.7, 136.7, 134.6, 129.1, 129.0, 127.1, 126.0, 68.3, 67.5, 62.0, 52.4, 46.8, 45.6, 35.8, 33.6, 28.4, 25.2, 22.8, 21.3, 14.0. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_4$ , 385.2121; found, 385.2113 ([M + H], 100).

(6S,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 6-Butyl-2-fluoro-10-methyl-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7h**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3h (26.3 mg, 0.07 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **7h** (17.7 mg, 65%, orange solid). Mp 185–187 °C.  $[\alpha]_D^{20} +173.2$  (c 0.87,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.17 (dd,  $J = 9.7, 2.3$  Hz, 1H), 7.12–7.00 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.96–3.86 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.67 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 3.61–3.50 (m, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.87–2.81 (m, 1H), 2.78–2.66 (m, 1H), 2.57–2.44 (m, 1H), 1.52–1.11 (m, 6H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  175.9, 174.7, 171.5, 160.4 (d,  $J = 243.2$  Hz), 133.8 (d,  $J = 7.5$  Hz), 130.3 (d,  $J = 3.1$  Hz), 129.8 (d,  $J = 7.9$  Hz), 114.5 (d,  $J = 21.4$  Hz), 114.0 (d,  $J = 22.5$  Hz), 68.2, 67.4, 62.0, 52.5, 46.6, 45.4, 35.2, 33.6, 28.4, 25.3, 22.9, 14.0. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{FN}_2\text{O}_4$ , 389.1871; found, 389.1871 ([M + H], 100).

(6S,8S,8aR,11aS,11bR)-Methyl 10-Methyl-2,3-dimethoxy-6-(*hex-1-yn-1-yl*)-9,11-dioxo-5,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-6H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7i**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3i (40.3 mg, 0.09 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 2:1), **7i** (24.4 mg, 63%, yellow solid). Mp 90–92 °C.  $[\alpha]_D^{20} +70.2$  (c 0.13,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  6.96 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.88 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.68 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 3.61–3.46 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.85–2.64 (m, 2H), 2.54–2.42 (m, 1H), 1.50–1.39 (m, 2H), 1.34–1.14 (m, 4H), 0.88 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  176.0, 174.9, 171.6, 148.3, 146.6, 127.0, 124.2, 110.9, 110.8, 68.3, 67.5, 62.2, 56.3, 55.9, 52.4, 46.8, 45.7, 35.5, 33.6, 28.4, 25.3, 22.9, 14.1. HRMS (ESI+): calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$ , 431.2176; found, 431.2167 ([M + H], 100).

Methyl 6-Butyl-8,10-dimethyl-9,11-dioxo-6,8,8a,9,10,11,11a,11b-octahydro-5H-pyrrolo[3',4':3,4]pyrrolo[2,1-a]isoquinoline-8-carboxylate (**7j**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction of *endo*-3j (47.2 mg, 0.12 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), the adducts *cis*-7j (18.2 mg, 40%, yellow oil) and *trans*-7j (9.8 mg, 23%, yellow oil).



(6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-*cis*-7j.  $[\alpha]_D^{25} +25.7$  (c 0.31, CHCl<sub>3</sub>), 90% ee. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.44–7.37 (m, 1H), 7.32–7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.00 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.34–3.20 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 1.83–1.63 (m, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.31–1.05 (m, 6H), 0.82 (t, J = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 177.6, 176.2, 172.4, 143.1, 141.8, 127.8, 127.7, 122.3, 122.1, 71.7, 71.1, 63.5, 56.9, 52.3, 52.0, 36.3, 31.9, 25.1, 24.1, 22.5, 20.9, 14.0. HRMS (FB+): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 385.2121; found, 385.2127 ([M + H], 25).

(6*S*,8*S*,8*aR*,11*aS*,11*bR*)-*trans*-7j.  $[\alpha]_D^{25} -20.0$  (c 0.02, CHCl<sub>3</sub>), 99% ee. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.51–7.45 (m, 1H), 7.33–7.18 (m, 2H), 7.15–7.09 (m, 1H), 4.40 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.77–3.64 (m, 4H), 3.13–3.06 (m, 1H), 2.99–2.86 (m, Hz, 4H), 2.82–2.66 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.52–1.13 (m, 6H), 0.92 (t, J = 6.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 176.2, 175.2, 174.0, 134.2, 132.5, 128.3, 127.4, 126.7, 124.9, 69.6, 63.2, 56.0, 55.3, 52.3, 45.6, 36.2, 32.7, 28.5, 25.0, 22.7, 15.5, 14.0. HRMS (ESI+): calcd for C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>, 385.2121; found, 385.2098 ([M + H], 20).

**Typical Procedure for the Hydroamination/Reduction/Desulfonylation Sequence.** (5*S*)-Methyl 5-Butyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (**12a**). A solution of *exo*-**9a** (50.0 mg, 0.088 mmol) in dichloromethane (1 mL) was added to a solution of JohnPhosAuMeCN SbF<sub>6</sub> (6.8 mg, 8.8 × 10<sup>-3</sup> mmol) in dichloromethane (0.5 mL) under an argon atmosphere at room temperature. After 18 h at room temperature, the solution was cooled to 0 °C, and MeOH (0.5 mL), 5% HCl (0.25 mL), and NaBH<sub>4</sub>CN (11.2 mg, 0.18 mmol) were successively added. The mixture was stirred for 1 h at 0 °C, and DBU was added to pH = 8. Then, the reaction mixture was warmed to rt, diluted with dichloromethane (5 mL), and washed with water (2 × 5 mL) and brine (2 × 5 mL). The organic layer was separated, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, concentrated under reduced pressure, and purified by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1) to afford **12a** (13.7 mg, 55%, yellow oil).  $[\alpha]_D^{25} -9.7$  (c 1.10, CHCl<sub>3</sub>), 34% ee. HPLC: Daicel Chiralpak IA, CO<sub>2</sub>/methanol 99:1, flow rate 1 mL/min (λ = 230 nm), t<sub>R</sub> 18.6 min (*S*)-**12a** and 28.9 min (*R*)-**12a**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.34–7.23 (m, 2H), 7.05 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.58–5.37 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.33 (dd, J = 15.9, 6.0 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 1.70–1.21 (m, 6H), 0.86 (t, J = 6.4 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 161.7, 135.2, 130.3, 128.9, 128.3, 127.7, 127.1, 123.5, 121.3, 118.6, 104.7, 52.3, 51.2, 33.5, 32.4, 28.5, 22.6, 14.1. HRMS (FB+): calcd for C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>, 283.1572; found, 283.1573 ([M], 100).

(5*S*)-*tert*-Butyl 5-Butyl-5,6-dihydropyrrolo[2,1-*a*]isoquinoline-3-carboxylate (**12k**). Following the typical procedure, the hydroamination/reduction/desulfonylation sequence of *exo*-**9k** (38.1 mg, 0.06 mmol) afforded, after purification by silica gel flash chromatography (cyclohexane/EtOAc 3:1), **12k** (10.2 mg, 50%, yellow oil). Compound characterization should be performed immediately after purification in order to minimize the formation of decomposition products.  $[\alpha]_D^{25} +11$  (c 1.30, CHCl<sub>3</sub>), 65% ee. HPLC: Daicel Chiralpak IA, CO<sub>2</sub>/methanol 99:1, flow rate 1 mL/min (λ = 230 nm), t<sub>R</sub> 16.9 min (*S*)-**12k** and 18.5 min (*R*)-**12k**. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.70–7.56 (m, 1H), 7.36–7.21 (m, 3H), 6.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 5.74–5.24 (m, 1H), 3.43–3.22 (m, 1H), 2.98 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 1.64 (s, 9H), 1.45–1.24 (m, 6H), 0.87 (t, J = 6.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 160.5, 134.1, 129.8, 128.4, 128.1, 127.0, 126.6, 122.9, 117.82, 104.0, 79.9, 77.2, 51.8, 33.3, 32.3, 28.2, 22.3, 13.7. HRMS (FB+): calcd for C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>, 325.2035; found, 325.2042 ([M], 70).

## ■ ASSOCIATED CONTENT

### Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge on the ACS Publications website at DOI: 10.1021/acs.joc.7b01927.

General methods, catalyst optimization studies, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra for all new compounds, and copies of HPLC chromatograms used to determine the enantiomeric purity (PDF)

X-ray crystallographic data of compound *endo*-**7d** (CIF)

## ■ AUTHOR INFORMATION

### Corresponding Authors

\*E-mail: javier.adrio@uam.es.

\*E-mail: juancarlos.carretero@uam.es.

### ORCID

Javier Adrio: 0000-0001-6238-6533

### Notes

The authors declare no competing financial interest.

## ■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support of this work by the Spanish Ministerio de Economía, Industria y Competitividad and Fondo Europeo de Desarrollo Regional (projects CTQ2012-35790 MINECO and CTQ2015-66954-P MINECO/FEDER, UE) are gratefully acknowledged. A.P.-E. thanks the MICINN for a predoctoral fellowship. We thank the Takasago Company (Dr. Taichiro Touge) for the generous loan of the Segphos chiral ligands.

## ■ REFERENCES

- (1) (a) Gomtsyan, A. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2012**, *48*, 7. (b) Eicher, T.; Hauptmann, S.; Speicher, A., Eds. *The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Synthesis, and Applications*, 3rd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012.
- (2) (a) Zhang, Q.; Tu, G.; Zhao, Y.; Cheng, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6795. For recent synthesis, see: (b) Mons, E.; Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7380. (c) Fandrick, D. R.; Hart, C. A.; Okafor, I. S.; Mercadante, M. A.; Sanyal, S.; Masters, J. T.; Sarvestani, M.; Fandrick, K. R.; Stockhill, J. L.; Grinberg, N.; Gonnella, N.; Lee, H.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 6192.
- (3) (a) Kam, T.-S.; Sim, K.-W. *Phytochemistry* **1998**, *47*, 145. For a synthetic review, see: (b) Chakraborty, I.; Jana, S. *Synthesis* **2013**, *45*, 3325.
- (4) Andreev, I. A.; Ratmanova, N. K.; Novoselov, A. M.; Belov, D. S.; Seregina, I. F.; Kurkin, A. V. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 7262.
- (5) Pla, D.; Albericio, F.; Álvarez, M. *Anti-Cancer Agents Med. Chem.* **2008**, *8*, 746.
- (6) Sorgi, K. L.; Maryanoff, C. A.; McComsey, D. F.; Graden, D. W.; Maryanoff, B. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3567.
- (7) (a) Kanemasa, S.; Takenaka, S.; Watanabe, H.; Tsuge, O. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 420. (b) Poissonnet, G.; Theret-Bettiol, M.-H.; Dodd, R. H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2273. (c) Dumitrescu, F.; Georgescu, E.; Georgescu, F.; Popa, M.; Dumitrescu, D. *Molecules* **2013**, *18*, 2635.
- (8) Coldham, I.; Jana, S.; Watson, L.; Martin, N. G. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1674.
- (9) (a) Su, S.; Porco, J. A., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7744. (b) Sugimoto, K.; Hoshiba, Y.; Tsuge, K.; Matsuya, Y. *Synthesis* **2016**, *48*, 1855.
- (10) (a) Rueping, M.; Leonori, D.; Poisson, T. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9615. (b) Yu, C.; Zhang, Y.; Zhang, S.; Li, H.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1036. (c) Zou, Y.-Q.; Lu, L.-Q.; Fu, L.; Chang, N.-J.; Rong, J.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7171. (d) Guo, S.; Zhang, H.; Huang, L.; Guo, Z.; Xiong, G.; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8689. (e) Huang, L.; Zhao, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3751. (f) Huang, H.-M.; Huang, F.; Li, Y.-J.; Jia, J.-H.; Ye, Q.; Han, L.; Gao, J.-R. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 27250. (g) Huang, H.-M.; Li, Y.-J.; Ye, Q.; Yu, W.-B.; Han, L.; Jia, J.-H.; Gao, J.-R. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1084. (h) Fujiya, A.; Tanaka, E.; Yamaguchi, M.; Tada, N.; Itoh, A. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7262.
- (11) For recent reviews, see: (a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12434. (b) Hashimoto, T.; Maruoka, K. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5366. (c) Bdiri, B.; Zhao, B.-J.; Zhou, Z.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28*, 876. For selected recent references, see: (d) Zhou, Z.; Zheng, X.; Liu, J.; Li, J.; Wen, P.; Wang, H. *Synlett* **2017**,

28, 999. (e) Bdiri, B.; Dai, L.; Zhou, Z.-M. *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 2475. (f) Xu, B.; Zhang, Z.-M.; Xu, S.; Liu, B.; Xiao, Y.; Zhang, J. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 210.

(12) For selected recent references, see: (a) Hernández-Toribio, J.; Padilla, S.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 8854. (b) González-Esguevillas, M.; Pascual-Escudero, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. - Eur. J.* **2015**, *21*, 4561. (c) Ponce, A.; Alonso, I.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Chem. - Eur. J.* **2016**, *22*, 4952. (d) Pascual-Escudero, A.; de Cózar, A.; Cossío, F. P.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334.

(13) (a) Cabrera, S.; Arrayás, R. G.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16394. (b) López-Pérez, A.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10084.

(14) We have previously described that the Cu/(R)-Fesulphos 1,3-dipolar cycloaddition of aryl-substituted glycinat imines with *N*-methyl maleimide occurs with a very high endoselectivity and enantioselectivity [(1*R*,3*R*,3*aS*,6*aR*) configuration at the bicyclic structure]. See reference 13a.

(15) Yamashita, Y.; Yoshimoto, S.; Dutton, M. J.; Kobayashi, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 1447.

(16) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1407.

(17) Nieto-Oberhuber, C.; López, S.; Echavarren, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6178.

(18) No reaction was observed when an  $\alpha$ -iminoester bearing a terminal alkyne ( $R^1 = H$ ) was used in the cycloaddition.

(19) The relative configuration of the major product *cis*-7j was determined by NOE experiments. See the Supporting Information for details.

(20) See the Supporting Information for details.

(21) (a) Park, J. H.; Bhilare, S. V.; Youn, S. W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2228. (b) Too, P. C.; Chiba, S. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7634. (c) Verma, A. K.; Choudhary, D.; Saunthwal, R. K.; Rustagi, V.; Patel, M.; Tiwari, R. K. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6657. (d) Wang, J.; Huang, K.; Liu, L.; Chang, W.; Li, J. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 2659.

# **Anexo II:**

## **Publicaciones**

Hasta el momento de redactar esta memoria, los resultados aquí descritos han dado lugar a las siguientes publicaciones:

1. Enantioselective Synthesis of  $\alpha$ -Heteroarylpyrrolidines by Copper-Catalyzed 1,3-Dipolar Cycloaddition of  $\alpha$ -Silylimines. A. Pascual-Escudero, M. González-Esguevillas, S. Padilla, J. Adrio, J. C. Carretero, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2228.
2. Highly selective copper-catalyzed asymmetric [3+2] cycloaddition of azomethine ylides with acyclic 1,3-dienes. M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4561.
3. Catalytic Asymmetric Synthesis of Bicycloprolines by a 1,3-Dipolar Cycloaddition/Intramolecular Alkylation Strategy. E. M. Arpa, M. González-Esguevillas, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6128. Highlighted en *Synfacts* **2016**, *12*, 0949.
4. Alkenyl Arenes as Dipolarophiles in Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Ylides. A. Pascual-Escudero, A. Cózar, F. P. Cossío, J. Adrio, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15334. Highlighted en *Synfacts* **2017**, *13*, 0158.
5. Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition/Hydroamination Sequence: Expedient Access to Enantioenriched Pyrroloisoquinoline Derivatives. A. Molina, A. Pascual-Escudero, J. Adrio, J. C. Carretero, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11238.

La estancia predoctoral llevada cabo durante esta Tesis Doctoral en el laboratorio de investigación del Prof. Patrick J. Walsh en University of Pennsylvania (1 de mayo – 31 de julio 2016) ha dado lugar a las siguientes publicaciones:

6. Transition-metal-free chemo- and regioselective vinylation of azaallyls. M. Li, O. Gutierrez, S. Berritt, A. Pascual-Escudero, A. Yeşilçimen, X. Yang, J. Adrio, G. Huang, E. Nakamaru-Ogiso, M. C. Kozłowski, P. J. Walsh, *Nature Chemistry* **2017**, *9*, 997.
7. Transition-Metal-Free Radical C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>2</sup>) and C(sp<sup>3</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) Coupling Enabled by 2-Azaallyls as Super-Electron-Donors and Coupling-Partners. M. Li, S. Berritt, L. Matuszewski, G. Deng, A. Pascual-Escudero, G. B. Panetti, M. Poznik, X. Yang, J. J. Chruma, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *137*, 16327.