



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA (ò\*) Facultat de Química

Departament de Química Orgànica

Programa de Doctorado: Química

REACCIONES DE FRIEDEL-CRAFTS  
ENANTIOSELECTIVAS DE NAFTOLES, FENOLES E  
HIDROXIINDOLES CATALIZADAS POR  
DERIVADOS DE ALCALOIDES DE LA *CINCHONA*

Tesis Doctoral

**Marc Montesinos Magraner**

Burjassot (València), 2016

Directores

José R. Pedro Llinares

Isabel Fernández Picot



**Dr. D. José Ramón Pedro Llinares**, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València, y

**Dra. Dña. Isabel Fernández Picot**, Profesora Titular de Química Orgánica del Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral, titulada **“Reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas de naftoles, fenoles e hidroxindoles catalizadas por derivados de alcaloides de la *Cinchona*”** ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica de la Universitat de València por el licenciado en Química **D. Marc Montesinos Magraner** y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral.

Burjassot (València), 2016

Fdo. José Ramón Pedro Llinares

Fdo. Isabel Fernández Picot





*It is paradoxical, yet true, to say, that the more we know, the more ignorant we become in the absolute sense, for it is only through enlightenment that we become conscious of our limitations. Precisely one of the most gratifying results of intellectual evolution is the continuous opening up of new and greater prospects.*

Nikola Tesla



## AGRAÏMENTS

En primer lloc vull agrair al meus directors de tesi, els professors Dr. José R. Pedro i Dra. Isabel Fernández, per la seua inesgotable confiança i dedicació. Voldria estendre aquest agraiement als professors Dr. Gonzalo Blay i Dra. Mari Llum Cardona i al Dr. Carlos Vila. Tots ells han sigut una gran ajuda i una font continua d'aprenentatge.

A la Universitat de València per la concessió de la beca pre-doctoral "Atracció de Talent".

Al Departament de Química Orgànica, on he desenvolupat aquesta tesi. A la Dra. M. Carmen Muñoz per la resolució d'estructures per rajos-X, a Sales per la seua inestimable dedicació al servei d'espectrometria de masses i a Isabel i César per l'assistència al servei de RMN. A Javi i Óscar per la seua ajuda amb la burocràcia. A Luis M per l'ajuda en la maquetació i a Fermín per la paciència amb la portada.

I would like to express my gratitude to Prof. Gregory C. Fu, for giving me the opportunity to join his research group at the California Institute of Technology. I extend this acknowledgment to the rest of the Fu Group and my roommates Melanie and Victor.

A les persones que durant aquests anys han col·laborat en la realització d'aquesta tesi, Rosa, Rubén, Alejandra i Antonio. Vull també agrair als companys i companyes del grup –i dels laboratoris 3 i 8– i per tots aquests anys, amb millors i pitjors moments, però que recordaré sempre: Andrea, Alicia, Meli, Miguel, Lode, Javi, Marcos, Laura, Antonio, Eric, Guillermo, Nuria, Victor i Ana.

A totes les persones que sempre han cregut en mi i amb les que he compartit penes i alegries Carlos, Vicent, Àlex, Salva, David, Sergio, Marina, Mar, Jose, Aina&Carla i Maria. Als amics de la Xaranga, amb els que tants bons moments he passat i a la resta d'amics i amigues.

A les companyes de la carrera, Javi, Carla, Alaina, Anna, Alba, Cristina, Rosa, Asunta i Fernando.

Als meus "güelos", que sempre s'han interessat per les meues investigacions. A la resta de la meua extensa i estimada família, tan necessària i enyorada quan he estat fora. A totes les persones que considere família i que m'han ajudat a ser qui sóc.

Al meu pare, exemple constant. A la meua mare, infinita inspiració. A Joan i com no, a la meua germana, pilar fonamental a la meua vida.

A Amparo, que trau el millor de mi i fa que tot semble possible.



# ÍNDICE

<b>ABREVIATURAS / ABBREVIATIONS</b> .....	<b>5</b>
<b>1 INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>11</b>
<b>2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS</b> .....	<b>17</b>
<b>2.1 Organocatálisis por Enlace de Hidrógeno</b> .....	<b>17</b>
2.1.1 Cupreínas/Cupreidinas .....	19
2.1.2 Tioureas .....	21
2.1.3 Escuaramidas.....	23
<b>2.2 Reacciones de Friedel-Crafts Enantioselectivas de Naftoles y Fenoles</b> .....	<b>25</b>
2.2.1 Mediante reacciones de adición 1,2.....	25
2.2.1.1 Reacciones con cetonas o acetales .....	25
2.2.1.2 Reacciones con iminas.....	28
2.2.2 Mediante reacciones de adición conjugada .....	33
2.2.2.1 Reacciones con nitroalquenos.....	33
2.2.2.2 Reacciones con aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados .....	35
2.2.2.3 Reacciones con cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas.....	36
2.2.2.4 Reacciones con $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados.....	37
2.2.2.5 Reacción con 4-oxo-4-arilbutenoatos.....	39
2.2.2.6 Reacciones con derivados del ácido de Meldrum.....	39
2.2.2.7 Reacciones con dicianoolefinas .....	40
2.2.2.8 Reacciones con indoleninas.....	40
2.2.3 Mediante reacciones de alilación .....	41
2.2.4 Reacciones de tipo <i>ipso</i> -Friedel-Crafts .....	42
2.2.4.1 Mediante reacciones de alilación.....	42
2.2.4.2 Mediante reacciones de arilación .....	43
2.2.4.3 Mediante otras reacciones de adición.....	45
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>49</b>
<b>4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN</b> .....	<b>53</b>
<b>4.1 Síntesis de Sustratos de Partida: Naftoles y Fenoles</b> .....	<b>53</b>
4.1.1 Síntesis de derivados de 1-naftol .....	54
4.1.2 Síntesis de derivados de 2-naftol .....	55
4.1.3 Síntesis de derivados de fenol .....	56
<b>4.2 Síntesis de Organocatalizadores Bifuncionales</b> .....	<b>57</b>
4.2.1 Síntesis de cupreínas y cupreidinas.....	57
4.2.1.1 Cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éter bencílico .....	57
4.2.1.2 Cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éter arílico .....	58
4.2.1.3 Cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éster .....	59
4.2.2 Síntesis de tioureas y escuaramidas .....	60
<b>4.3 Reacciones de Friedel-Crafts Enantioselectivas de 1-Naftoles y Fenoles con Trifluoropiruvato de Etilo</b> .....	<b>63</b>
4.3.1 Antecedentes bibliográficos .....	63
4.3.2 Optimización de las condiciones de reacción .....	64
4.3.3 Alcance y limitaciones de la reacción.....	66
4.3.4 Transformaciones sintéticas .....	71

4.3.5	Determinación de la configuración absoluta .....	71
<b>4.4</b>	<b>Reacciones de aza-Friedel-Crafts Enantioselectivas de 2-Naftoles con 2,2-Dioxobenzooxatiacinas .....</b>	<b>73</b>
4.4.1	Antecedentes bibliográficos .....	73
4.4.2	Síntesis de 2,2-dioxobenzooxatiacinas.....	73
4.4.3	Optimización de las condiciones de reacción .....	74
4.4.4	Alcance y limitaciones de la reacción.....	79
4.4.5	Transformaciones sintéticas.....	80
4.4.6	Determinación de la configuración absoluta .....	81
<b>4.5</b>	<b>Reacciones de aza-Friedel-Crafts Enantioselectivas de Naftoles y Fenoles con Cetiminas Derivadas de Isatina .....</b>	<b>83</b>
4.5.1	Antecedentes bibliográficos .....	83
4.5.2	Síntesis de las cetiminas derivadas de isatina.....	84
4.5.3	Optimización de las condiciones de la reacción de aza-Friedel-Crafts.....	86
4.5.4	Alcance y limitaciones de la reacción de aza-Friedel-Crafts .....	88
4.5.5	Transformaciones sintéticas.....	92
4.5.6	Determinación de la configuración absoluta .....	93
<b>4.6</b>	<b>Enantioselective Friedel-Crafts Reactions of Hydroxyindoles .....</b>	<b>95</b>
4.6.1	Introduction .....	95
4.6.2	Enantioselective Friedel-Crafts reaction of hydroxyindoles with ketones....	101
4.6.2.1	Optimization of the reaction conditions .....	101
4.6.2.2	Scope of the enantioselective reaction .....	103
4.6.2.3	Synthetic transformations .....	106
4.6.2.4	Determination of the absolute configuration .....	107
4.6.3	Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of hydroxyindoles with isatin-derived ketimines .....	107
4.6.3.1	Optimization of the reaction conditions .....	107
4.6.3.2	Scope of the enantioselective reaction .....	108
4.6.3.3	Synthetic transformations .....	112
4.6.3.4	Determination of the absolute configuration .....	113
<b>5</b>	<b>EXPERIMENTAL SECTION.....</b>	<b>117</b>
<b>5.1</b>	<b>Synthesis of Starting Materials: Naphthols and Phenols .....</b>	<b>119</b>
5.1.1	Synthesis of 1-naphthol derivatives .....	119
5.1.2	Synthesis of 2-naphthol derivatives .....	121
5.1.3	Synthesis of phenol derivatives .....	122
<b>5.2</b>	<b>Synthesis of Bifunctional Catalysts .....</b>	<b>123</b>
5.2.1	Synthesis of cupreines and cupreidines.....	123
5.2.1.1	Synthesis and characterization of cupreine derivatives bearing a benzylic ether group.....	123
5.2.1.2	Synthesis and characterization of cupreine derivatives bearing an aromatic ether group.....	126
5.2.1.3	Synthesis and characterization of cupreine derivatives bearing a benzylic ester group.....	127
5.2.2	Synthesis and characterization of thioureas and squaramides .....	129
<b>5.3</b>	<b>Enantioselective Friedel-Crafts Reactions of 1-Naphthols and Phenols with Ethyl Trifluoropyruvate.....</b>	<b>132</b>

5.3.1	General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction.....	132
5.3.2	General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction .....	132
5.3.3	Characterization of products <b>5</b> and <b>6</b> .....	132
5.3.4	Synthetic transformations.....	138
<b>5.4</b>	<b>Enantioselective aza-Friedel-Crafts Reactions of 2-Naphthols with Benzoxathiazine 2,2-dioxides.....</b>	<b>139</b>
5.4.1	Synthesis and characterization of benzoxathiazines 2,2-dioxides ( <b>8</b> ) .....	139
5.4.2	General procedure for the enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction .....	141
5.4.3	General procedure for the racemic aza-Friedel-Crafts reaction.....	141
5.4.4	Characterization of products <b>9</b> , <b>10</b> and <b>11</b> .....	142
5.4.5	Synthetic transformations.....	148
<b>5.5</b>	<b>Enantioselective aza-Friedel-Crafts Reactions of Naphthols and Phenols with Isatin-Derived Ketimines .....</b>	<b>150</b>
5.5.1	Synthesis and characterization of isatins ( <b>16-19</b> ) .....	150
5.5.2	Synthesis and characterization of isatin-derived ketimines ( <b>20-24</b> ) .....	152
5.5.3	General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction using 1-naphthols <b>1</b> .....	155
5.5.4	General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction using 1-naphthols <b>1</b> .....	156
5.5.5	Characterization of compounds <b>26-29</b> .....	156
5.5.6	General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction using 2-naphthols <b>2</b> and phenols <b>3</b> .....	163
5.5.7	General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction using 2-naphthols <b>2</b> and phenols <b>3</b> .....	163
5.5.8	Characterization of products <b>30-33</b> .....	163
5.5.9	Synthetic transformations.....	170
<b>5.6</b>	<b>Enantioselective Friedel-Crafts Reactions of Hydroxyindoles with Ketones.....</b>	<b>172</b>
5.6.1	General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction with ketones.....	172
5.6.2	General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction with ketones .....	172
5.6.3	Characterization of products <b>37-39</b> and <b>41</b> .....	172
5.6.4	Synthetic transformations.....	178
<b>5.7</b>	<b>Enantioselective aza-Friedel-Crafts Reaction of Hydroxyindoles with Ketimines.....</b>	<b>179</b>
5.7.1	General procedure for the enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction .....	179
5.7.2	General procedure for the racemic aza-Friedel-Crafts reaction.....	179
5.7.3	Characterization of products <b>44-48</b> .....	179
5.7.4	Synthetic transformations.....	190
<b>6</b>	<b>CONCLUSIONS.....</b>	<b>199</b>
<b>7</b>	<b>REFERENCES .....</b>	<b>205</b>
<b>ANEXO</b>	<b>.....</b>	<b>215</b>





## ABREVIATURAS / ABBREVIATIONS

### En castellano

Å	angstrom/10 <sup>-10</sup> m
Ac	acetilo
AcOEt	acetato/etanoato de etilo
AcOH	ácido acético/etanoico
Ac <sub>2</sub> O	anhídrido acético
Ant	antracilo
Ar	arilo
BINOL	1,1'-binaftil-2,2'-diol
Bn	bencilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
Boc <sub>2</sub> O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
BOX	bis(oxazolina)
Bs	bencenosulfonil
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo
Bz	benzoílo
cat.(*)	catalizador (quiral)
CD	cinchonidina
<i>p</i> CF <sub>3</sub> Bn	4-(trifluorometil)bencilo
CN	cinchonina
cod	1,5-ciclooctadieno
Cp*	ciclopentadienilo
CPD	cupreidina
CPME	ciclopentilmetiléter
CPN	cupreína
d	días
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
dba	dibencilidenacetona
DBU	1,8-Diazabicycloundec-7-eno
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DFT	teoría de funcional de densidad/density-functional theory
DMA	<i>N,N'</i> -dimetilacetamida
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
dr	relación de diastereoisómeros
ee	exceso enantiomérico
eq	equivalentes
Et	etilo
EtOH	etanol
GP	grupo protector
EtSH	etanotiol
GP	grupo protector
h	hora
HCPN	dihidrocupreína

HPLC	cromatografía líquida de alta eficacia
HQD	dihidroquinidina
HQN	dihidroquinina
L(*)	ligando (quiral)
M	molar
Me	metilo
<i>o</i> MeBn	2-metilbencilo
<i>p</i> MeBn	4-metilbencilo
<i>p</i> MeOBz	4-metoxibenzoílo
MeOH	metanol
mL	mililitros
mmol	milimol
M	molar
MOM	metoximetilo
Ns	nosil/4-nitrobencenosulfonil
Nft	naftilo
Nu	nucleófilo
Ph	fenilo
PHN	fenantrilo
PMB	4-metoxibencilo
2-Py	2-piridilo
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propilo
RMN	resonancia magnética nuclear
Rto.	rendimiento
SA	ácido salicílico
QD	quinidina
QN	quinina
ta	temperatura ambiente
t	tiempo de reacción
T	temperatura
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
TBME	<i>terc</i> -butilmetiléter
TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
Tf	trifluorometanosulfonilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	tri- <i>iso</i> -propilsililo
TM	tamiz molecular
TMS	trimetilsililo
Tol	tolilo/4-metilfenilo
TRIP	hidrogenofosfato de 3,3'-bis(2,4,6-triisopropilfenil)-1,1'-binaftil-2,2'-diilo
Ts	tosilo/4-metilbencenosulfonil
<i>p</i> TsOH	ácido <i>para</i> -toluensulfónico
VIH	virus de inmunodeficiencia humana

## In English

Å	angstrom/10 <sup>-10</sup> m
Ac	acetyl
Ac <sub>2</sub> O	acetic anhydride
AcOH	acetic acid/etanoic acid
Ant	antracyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
Bn	benzyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BPA	1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate
<i>i</i> -Bu	<i>iso</i> -butyl/2-methylpropyl
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>c</i>	concentration (g/100 mL)
cat	catalyst
CD	cinchonidine
CN	cinchonine
CPN	cupreine
d	days (reaction time)
d	doublet (NMR)
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
dd	doublet of doublets
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
dm	decimeter
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	<i>N,N'</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
dr	diastereomeric ratio
dt	doublet of triplets
E <sup>+</sup>	electrophile
ee	enantiomeric excess
eq	equivalents
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
EtOAc	ethyl acetate
EWG	electron-withdrawing group
g	gram
h	hours
HCPN	dihydrocupreine
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
Hz	hertz
<i>J</i>	coupling constant
L*	chiral ligand
M	molar
m	multiplet
Me	methyl

<i>p</i> MeBn	4-methylbenzyl
mg	milligram
MHz	megahertz
min	minute
mL	milliliter
mm	millimeter
mmol	millimol
MeOH	methanol
<i>p</i> MeOBz	4-methoxybenzoyl
MOM	methoxymethyl
Ms	methanesulfonyl
MS	molecular sieves
MTBE	methyl- <i>tert</i> -butylether
MVK	methylvinylketone
Naft	naphthyl
nm	nanometer
NMR	nuclear magnetic resonance
Ph	phenyl
PHN	phenantryl
Pin	pinacol
ppm	parts per million
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyl
<i>i</i> PrOH	<i>iso</i> -propanol
q	quadruplet
QD	quinidine
QN	quinine
r.t.	room temperature
s	singlet
sat	saturated
t	reaction time
t	triplet (NMR)
T	temperature
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethylsulfonyl
TFA	trifluoroacetic acid/trifluoroetanoic acid
THF	tetrahydrofuran
TIPS	tri- <i>iso</i> -propylsilyl
TLC	thin layer chromatography
TOF	time of flight
TMS	trimethylsilyl
<i>t<sub>r</sub></i>	retention time
TRIP	Bis(2,4,6-triisopropylphenyl)-1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate
UV	ultra-violet
[ $\alpha$ ]	specific rotation
$\delta$	chemical shift
$\mu$ L	microliter

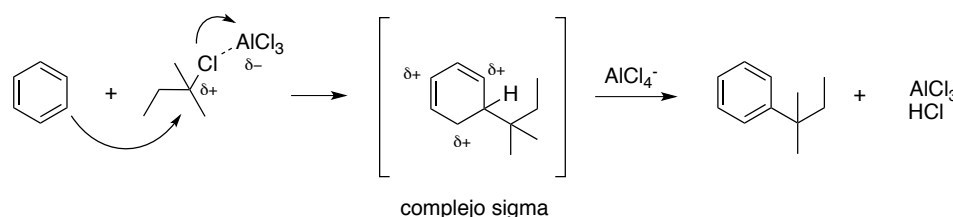
## **1.- INTRODUCCIÓN**



## 1 INTRODUCCIÓN

Charles Friedel y James M. Crafts describieron en 1877 la alquilación de un compuesto aromático mediada por cloruro de aluminio.<sup>1</sup> Los autores observaron que al tratar un gran exceso de benceno con cloruro de amilo en presencia de cloruro de aluminio se producía una mezcla compleja de productos, de la que lograron extraer un compuesto con composición y propiedades idénticas al amilbenceno. Además, probaron que su método funcionaba con otros compuestos aromáticos, haluros de alquilo o sales de aluminio. Había nacido la reacción de Friedel-Crafts.

En los 140 años posteriores, la reacción de Friedel-Crafts (F-C) se ha convertido en una de las reacciones más útiles en Química Orgánica para la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>2,3</sup> La reacción F-C permite la adición de compuestos aromáticos a innumerables compuestos electrófilos mediante una sustitución electrofílica aromática. Así, un determinado ácido de Lewis activa al electrófilo, que es atacado nucleofílicamente por el compuesto aromático. El intermedio que se forma (complejo  $\sigma$ ) está estabilizado por resonancia. Por último, este intermedio es desprotonado para regenerar la aromaticidad, produciendo el producto de la reacción:



**Esquema 1.** Mecanismo de la reacción de alquilación de Friedel-Crafts.

Desde su descubrimiento y debido a la importancia de los compuestos aromáticos en Química Orgánica, la reacción de F-C ha expandido su aplicabilidad de una forma notable. Un gran número de compuestos aromáticos y un sinnúmero de electrófilos se han combinado bajo diferentes condiciones, abriendo un enorme abanico de posibilidades en síntesis.

Además de expandir la aplicabilidad del método, los químicos orgánicos se han centrado en mejorar su selectividad, desde el control de la polialquilación o la regioselectividad hasta el desarrollo de métodos enantioselectivos.<sup>3-6</sup> La primera reacción de F-C enantioselectiva fue descrita por el grupo de Casiraghi, quienes utilizaron cantidades estequiométricas de un complejo de aluminio/mentol para llevar a cabo la reacción entre fenoles y cloral.<sup>7</sup>

Desde entonces se han desarrollado un gran número de procesos de tipo F-C enantioselectivos utilizando cantidades subestoequiométricas de material quiral.

## 1. Introducción

Para ello, se han seguido principalmente dos aproximaciones: la catálisis organometálica y la organocatálisis.

Las numerosas posibilidades de combinar un ión metálico con un ligando orgánico quirral han posibilitado que la expansión de la catálisis enantioselectiva organometálica haya sido muy rápida en las últimas décadas. Así, podemos encontrar ejemplos de la utilización de ligandos privilegiados con diferentes metales en reacciones de F-C enantioselectivas: BOX y PyBOX con Cu (II), Zn (II) o Sc (III); BINOL con Zr (IV), Ti (IV) o Hf (IV); ligandos Salen con Al (III) o Cr (III); ligandos tipo Trost con Zn (II) o diversas fosfinas quirales con Pd (II), Cu (I), Rh (I), etc.

Por otra parte, la organocatálisis enantioselectiva consiste en el uso de moléculas orgánicas relativamente pequeñas (para diferenciarla de la catálisis enzimática) con el objetivo de acelerar una reacción química y, al mismo tiempo, inducir quiralidad. Esta modalidad de catálisis enantioselectiva se conoce desde hace mucho tiempo, pero no se comenzó a explotar de forma sistemática hasta hace relativamente poco.<sup>8</sup> Así, la organocatálisis se ha establecido durante los últimos años como una alternativa a la catálisis metálica, ya que posee una serie de ventajas sobre ésta:

- Robustez: muchas de estas transformaciones no requieren de condiciones secas ni atmósfera inerte.
- Simplicidad operacional: muchos organocatalizadores son disponibles fácilmente, estables y relativamente baratos.
- Baja toxicidad: se elimina el uso de compuestos metálicos potencialmente tóxicos. Además, algunos organocatalizadores se pueden recuperar fácilmente.

Durante los últimos años se han desarrollado un gran número de organocatalizadores, los cuales siguen diferentes mecanismos de activación. En la presente tesis se han utilizado catalizadores de tipo bifuncional, con una unidad básica y otra unidad capaz de actuar como dador de enlaces de hidrógeno. Estos catalizadores son capaces de activar simultáneamente al nucleófilo y al electrófilo en el estado de transición, provocando generalmente una elevada enantioselectividad.<sup>9</sup>

Esta aproximación organocatalítica basada en un mecanismo de activación bifuncional es especialmente interesante cuando el compuesto aromático a utilizar es un hidroxiareno. A diferencia de los compuesto heteroaromáticos (principalmente indol o pirrol) los hidroxiarenos tales como naftoles o fenoles, han sido mucho menos estudiados en catálisis asimétrica. A su menor reactividad frente a electrófilos, se suma la capacidad del grupo fenólico de interactuar con el catalizador de forma indeseada, como por ejemplo provocando el intercambio de



ligandos en el complejo metálico. De esta forma, dada la importancia de los compuestos derivados de hidroxiarenos en campos como la síntesis de productos naturales, la química médica o la ciencia de materiales, nos hemos propuesto estudiar diferentes reacciones de tipo Friedel-Crafts enantioselectivas, utilizando diversos compuestos aromáticos que poseen un grupo hidroxilo tales como naftoles, fenoles e hidroxindoles. Estos compuestos aromáticos se han hecho reaccionar con electrófilos tales como cetonas, aldiminas o cetiminas en presencia de un derivado de quinina, que actúa como organocatalizador bifuncional.



## **2.- ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS**



## 2 ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

Los antecedentes bibliográficos de la presente tesis se han dividido en dos bloques. En el primer bloque, se discutirán los aspectos fundamentales de la organocatálisis por enlace de hidrógeno, haciendo hincapié en los catalizadores bifuncionales utilizados en la presente tesis, así como en algunos catalizadores relacionados. En el segundo bloque, se introducirán las reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas descritas en la bibliografía en las que se utilizan naftoles y fenoles como nucleófilos.

### 2.1 Organocatálisis por Enlace de Hidrógeno

La utilización de pequeñas moléculas orgánicas como catalizadores en distintas reacciones ofrece un gran abanico de posibilidades para la Química Orgánica y se ha convertido en una alternativa interesante a la catálisis metálica y a la biocatálisis.<sup>10,11</sup>

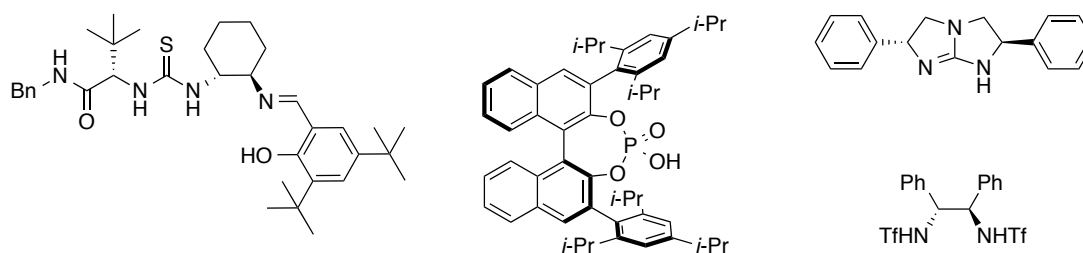
Durante las últimas décadas se han desarrollado una infinidad de organocatalizadores, los cuales han sido utilizados en un gran número de reacciones orgánicas. Podemos clasificar estos catalizadores según su modo de actuación, destacando: catalizadores via enamina o via iminio,<sup>12</sup> catalizadores nucleofílicos,<sup>13</sup> catalizadores por transferencia de fase<sup>14</sup> o mediante la formación de enlaces de hidrógeno.<sup>15</sup> En la presente tesis se han utilizado organocatalizadores que pertenecen a este último grupo. Así, en este apartado se introducirán este tipo de catalizadores haciendo hincapié en aquellos que actúan de forma bifuncional.

El término “enlace de hidrógeno” fue acuñado por el célebre químico Linus Pauling en 1931, en relación a su trabajo sobre el enlace químico. Los enlaces de hidrógeno son una interacción omnipresente en los sistemas biológicos, teniendo una importancia capital tanto en la estructura como en la función de las diferentes biomoléculas. Pueden ser clasificados según la intensidad de la interacción, abarcando un amplio rango tanto de energías como de geometrías de enlace.

Sin embargo, en catálisis asimétrica este tipo de interacción no ha sido utilizado hasta las últimas décadas, cuando su uso se ha extendido notablemente entre la comunidad química. En la Figura 1 podemos observar algunos ejemplos notables de este tipo de catalizadores como las tioureas derivadas de ligandos de tipo Salen, desarrolladas por el grupo de Jacobsen,<sup>16</sup> o los ácidos fosfóricos derivados de BINOL, desarrollados por Akiyama y List entre otros.<sup>17</sup> Estos últimos catalizadores generan un par ácido/base de Brønsted-Lowry, pudiendo ser considerados como una situación límite de catálisis por enlace de hidrógeno. Otros

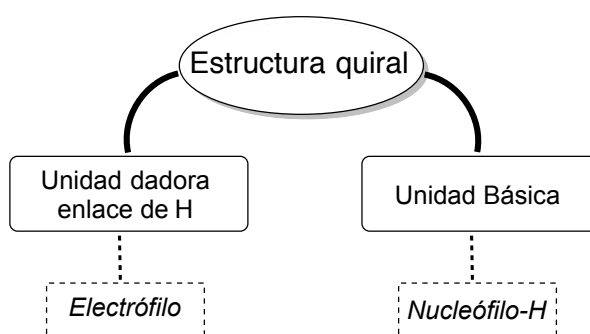
## 2. Antecedentes bibliográficos

grupos funcionales como guanidinas y triflamidas también han sido utilizados como inductores quirales en diferentes reacciones:



**Figura 1:** Diferentes organocatalizadores por enlace de hidrógeno.

Así mismo, durante los últimos años se han desarrollado los denominados catalizadores bifuncionales. El término bifuncional se refiere a la capacidad de dichos compuestos de actuar de dos formas diferentes en una misma transformación. Más concretamente, estos catalizadores poseen una unidad capaz de actuar como dador de enlace de hidrógeno y otra unidad con carácter de base de Brønsted. Ambas unidades están separadas por un esqueleto quiral, responsable de la enantiodiferenciación. Así, mientras la unidad ácida activa al electrófilo, la unidad básica debe activar al nucleófilo simultáneamente. De esta forma se consigue un estado de transición altamente ordenado, facilitando la inducción quiral:

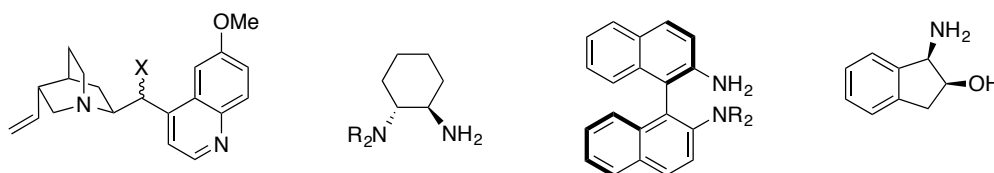


**Figura 2:** Activación propuesta para los organocatalizadores bifuncionales.

En la bibliografía se pueden encontrar una gran variedad de estructuras quirales utilizadas en la síntesis de organocatalizadores. Entre ellos, los alcaloides de la *Cinchona* presentan unas características estructurales ideales que han hecho que se conviertan en una familia privilegiada de catalizadores.<sup>18</sup> Las diaminas quirales también han sido ampliamente explotadas en este campo, desde estructuras sencillas hasta otras más complejas, independientemente de que la quiralidad se deba a un centro estereogénico o a un eje quiral. Otros compuestos estudiados, aunque en menor medida, han sido los aminoalcoholes quirales (Figura 3).

Unidos a este armazón quiral encontramos diferentes combinaciones de grupos dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno. Entre los grupos que pueden

actuar como dadores de enlace de hidrógeno encontramos grupos hidroxilos, ureas, tioureas, escuaramidas o sulfonamidas. Por otra parte, las aminas, especialmente terciarias, son el grupo funcional básico más utilizado, aunque también podemos encontrar alcoholes, iminas, guanidinas, fosfinas o fosfacenos, entre otros.



**Figura 3:** Diferentes estructuras quirales utilizadas en la síntesis de catalizadores bifuncionales.

Si bien es verdad que los enlaces de hidrógeno no destacan por ser interacciones especialmente fuertes individualmente, en conjunto pueden tener un efecto crítico en los procesos químicos. Además, la direccionalidad de estos enlaces, junto con la estructura del esqueleto quiral, pueden provocar una aproximación óptima de ambos reactantes desde el punto de vista de la catálisis asimétrica.

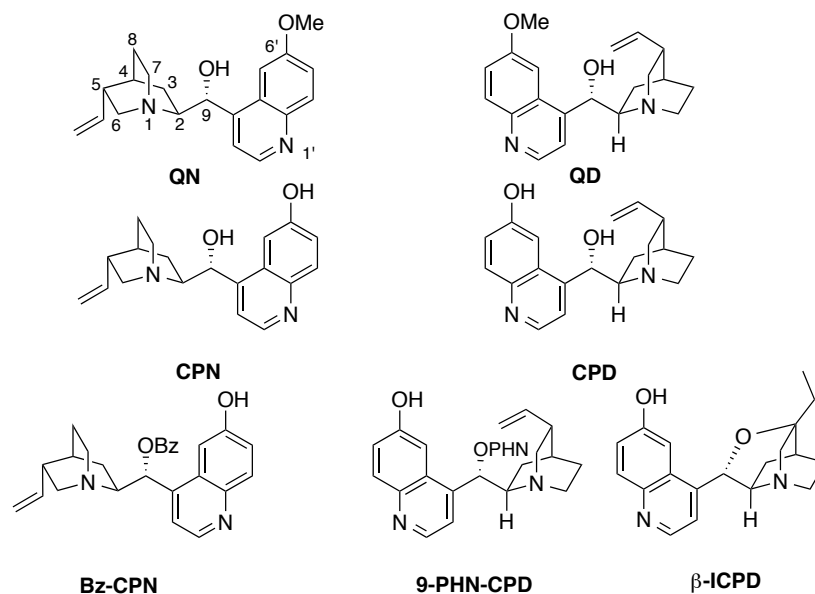
De todas las posibilidades existentes, durante el desarrollo de esta tesis nos hemos centrado en la síntesis y utilización de derivados de alcaloides de la *Cinchona*, especialmente quinina. Estos compuestos presentan en su estructura una unidad de quinuclidina que ha demostrado ser una base privilegiada para catalizar reacciones con fenoles y naftoles. Habiendo establecido el esqueleto quiral y la unidad básica, hemos modificado el grupo dador de enlaces de hidrógeno, encargado de activar al electrófilo. Dependiendo del grupo dador, podemos clasificar los organocatalizadores utilizados en tres grupos: cupreínas/cupreidinas, tioureas y escuaramidas:

### 2.1.1 Cupreínas/Cupreidinas

Aunque los alcaloides de la *Cinchona* poseen un grupo hidroxilo en el C-9 que puede potencialmente actuar como dador de enlace de hidrógeno, este no es suficientemente ácido para activar determinados sustratos. Por otra parte, tanto la quinina (**QN**) como la quinidina (**QD**) poseen un grupo MeO en la posición C6'. La desmetilación de estos compuestos da lugar a la cupreína (**CPN**) y la cupreidina (**CPD**), respectivamente. Estos compuestos con un grupo fenólico en la posición C-6' son notablemente más ácidos y han sido ampliamente utilizados en catálisis asimétrica. Además, el hidroxilo de la posición C-9 permite la introducción de diferentes grupos funcionales, como por ejemplo un éster como el grupo benzoato (**Bz-CPN**) o un éter, como el caso del **9-PHN-CPD**. Estos grupos funcionales confieren diferentes características estéricas y electrónicas que pueden influir en la preferencia conformacional del catalizador. También el doble enlace permite

## 2. Antecedentes bibliográficos

modificaciones estructurales, entre las que destacan la hidrogenación y la ciclación para formar la  $\beta$ -isocupreidina ( $\beta$ -ICPD):

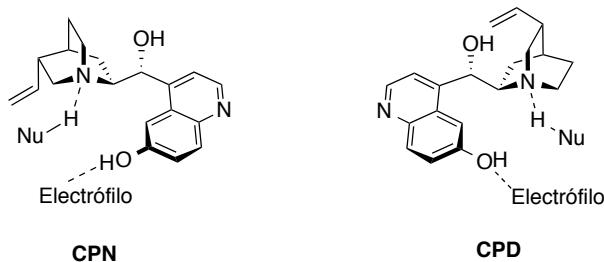


**Figura 4:** Alcaloides de la *Cinchona* utilizados en catálisis asimétrica.

En 1999 el grupo de Hatakeyama describió por primera vez el uso de este tipo de catalizadores en reacciones de tipo Morita-Baylis-Hillman. En este inspirador trabajo ya se señala la importancia del grupo fenólico para obtener las excelentes enantioselectividades que se describen utilizando  $\beta$ -ICPD. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en este tipo de reacciones, la amina terciaria actúa como nucleófilo.<sup>20</sup> Desde entonces, el uso de este catalizador ha sido tremendamente explotado en este tipo de reacciones.

El primer ejemplo en el cual estos catalizadores actúan puramente como dadores/aceptores de enlaces de hidrógeno fue descrito por Deng y colaboradores en 2004.<sup>21</sup> En este primer trabajo los autores describen la adición conjugada de compuestos dicarbonílicos a nitroalquenos. Dicho grupo ha descrito numerosos trabajos en el campo de las adiciones conjugadas utilizando cupreínas y cupreidinas, convirtiéndose en una referencia en este campo de investigación. Además de adiciones conjugadas, en la última década han aparecido en la bibliografía reacciones de aminación electrofílica, de tipo Henry, hidroxilaciones, cicloadiciones, reacciones de Mannich o Friedel-Crafts entre otras.<sup>22,23</sup> En la Figura 5 se representa un modelo estereoquímico para explicar la acción de estos catalizadores. Es importante destacar que los derivados de cupreína y cupreidina dan lugar a productos de estereoquímica absoluta opuesta. Aunque los catalizadores son realmente diastereoisómeros, la configuración de los centros quirales involucrados en la catálisis es la contraria, siendo considerados como pseudo-enantiómeros.



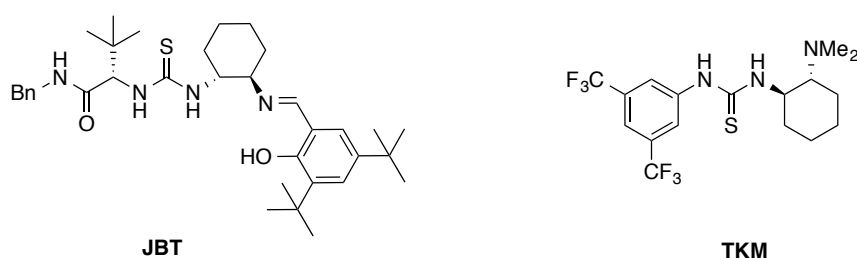


**Figura 5:** Modelo estereoquímico de la activación bifuncional de cupreínas y cupreidinas.

### 2.1.2 Tioureas

El primer ejemplo del uso de tioureas en catálisis enantioselectiva fue descrito por Jacobsen en 1998, durante sus estudios sobre la reacción de Strecker enantioselectiva. Los autores utilizaron como catalizador la tiourea **JBT** (Figura 6). Curiosamente, esta tiourea había sido diseñada como ligando para catálisis organometálica. Sin embargo, los autores descubrieron que los resultados de la reacción eran mejores en ausencia de metal.<sup>16</sup>

Más tarde Takemoto describió una tiourea quiral derivada del 1,2-diaminociclohexano. Los autores diseñaron este sencillo catalizador con la idea de que actuara de forma bifuncional, obteniendo magníficos resultados en la adición de malonatos a nitroolefinas.<sup>24</sup>



**Figura 6:** Catalizadores de Jacobsen (**JBT**) y Takemoto (**TKM**).

Curiosamente, en el año 2005 varios grupos publicaron de forma independiente y simultánea el uso de tioureas derivadas de alcaloides de la *Cinchona* como catalizadores en diferentes reacciones orgánicas. En febrero, Soós y colaboradores describieron la adición de nitrometano a chalconas catalizada por la tiourea derivada de la dihidroquinina (**HQNT**).<sup>25</sup> En agosto apareció publicado un trabajo de Dixon y colaboradores sobre la adición de malonatos a nitroolefinas utilizando la tiourea derivada de cinchonina (**CNT**).<sup>26</sup> Un mes más tarde, Connon y colaboradores presentaron el uso de las tioureas de hidroquinina e hidroquinidina, **HQNT** y **HQDT** respectivamente, también en la adición de malonatos a nitroalquenos.<sup>27</sup>

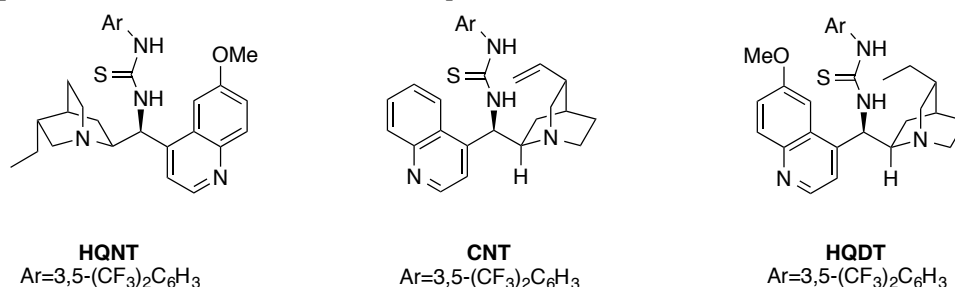
Es de destacar que los tres grupos de investigación llegaron de forma independiente al diseño de estos catalizadores. En los tres existen una serie de

## 2. Antecedentes bibliográficos

características comunes que hacen de ellos catalizadores privilegiados para un gran número de reacciones.<sup>28,29</sup>

Estas características comunes son las siguientes:

- En los tres catalizadores está presente una agrupación tiourea en lugar de urea, debido a su mayor acidez, mayor solubilidad y menor tendencia a la autoagregación.
- La presencia del grupo *N*-3,5-bis(trifluorometil)fenilo también se repite en los tres catalizadores. Este grupo fuertemente atrayente de electrones aumenta la acidez del grupo N-H, y fue introducido en este campo por Schreiner (La tiourea descrita por Takemoto también posee este grupo aromático, Figura 6).<sup>30</sup>
- En los tres catalizadores se utiliza un epímero (en la posición C-9) del alcaloide natural, situando el grupo dador y el receptor en una posición relativa adecuada. Este hecho permite una mejor enantiodiferenciación en el paso determinante de la estereoquímica.

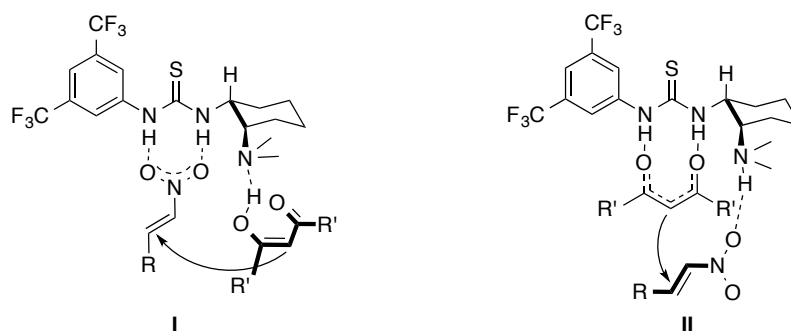


**Figura 7:** Primeras tioureas derivadas de alcaloides de la *Cinchona* utilizadas en catálisis.

Anteriormente, Figura 2, se ha representado de forma genérica el esquema generalmente aceptado para la acción catalítica de los organocatalizadores bifuncionales por enlaces de hidrógeno. Por ejemplo, para la reacción de adición de la acetilacetona a nitroestireno catalizada por la tiourea de Takemoto (**TKM**), el electrófilo estaría activado por la agrupación tiourea, dejando la amina terciaria libre para que se coordine al nucleófilo, como se representa en la estructura ternaria **I** de la Figura 8.<sup>31</sup>

Soós, Papái y colaboradores presentaron en el año 2006 un trabajo teórico sobre esta reacción basado en cálculos DFT.<sup>32</sup> Dichos autores determinaron que el modo de activación propuesto por Takemoto es factible energéticamente, tanto desde el punto de vista cinético, como termodinámico. No obstante, los autores encontraron un modo de activación alternativo más favorable, que se representa en la estructura ternaria **II** (Figura 8). En este caso, la amina terciaria desprotona el compuesto 1,3-dicarbonílico, formando un enolato que migra para coordinarse a la tiourea. A su vez, la amina protonada pasa a establecer un enlace de hidrógeno con la nitroolefina.

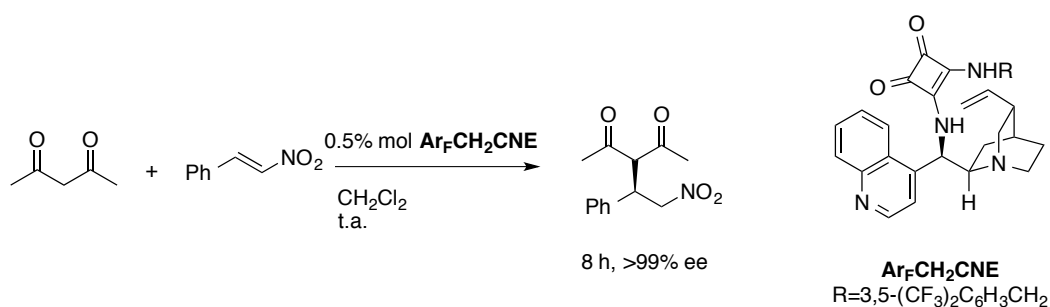
Ambos modos de activación representados en la Figura 8 conducirían al compuesto final con configuración absoluta *R*, que es la observada experimentalmente. Por último, también extrapolan este modo de activación a la adición de nitrometano a chalconas catalizada por la tiourea derivada de quinina (QNT).



**Figura 8:** Diferentes modos de activación descritos por Soós y Pápai.

### 2.1.3 Escuaramidas

Por su parte, las escuaramidas son moléculas derivadas del ácido escuárico y relacionadas con las tioureas, ya que se consideran grupos doblemente dadores de enlaces de hidrógeno. A pesar de la similitud de ambos grupos funcionales en cuanto a su capacidad catalítica, las escuaramidas han sido explotadas como organocatalizadores mucho más tarde que las tioureas. Así, no fue hasta 2008 cuando Rawal describió la primera reacción enantioselectiva utilizando una escuaramida derivada de cinchonina como catalizador bifuncional:<sup>33</sup>



**Esquema 1:** Primera reacción enantioselectiva catalizada por una escuaramida bifuncional.

La escuaramida descrita por Rawal y colaboradores presenta una gran similitud con las tioureas descritas anteriormente. Sin embargo, las escuaramidas presentan una serie de diferencias con las correspondientes tioureas, convirtiéndose en una alternativa al uso de éstas.<sup>34</sup> Así, algunas de las diferencias que se pueden destacar son las siguientes:<sup>35</sup>

- Presentan una rigidez mayor, resultando en una mayor coplanaridad tras la coordinación a un aceptor de enlace de hidrógeno.

## 2. Antecedentes bibliográficos

- La distancia entre los grupos NH dadores es notablemente mayor en las escuaramidas. Además, existe una ligera convergencia de los enlaces N-H, debido a la estructura cuadrada.
- La acidez de las escuaramida es mayor que la de las correspondientes tioureas, permitiendo una mayor actividad catalítica.<sup>36</sup>

En los últimos años se han descrito numerosos ejemplos de reacciones enantioselectivas catalizadas por escuaramidas bifuncionales. Las diferencias estructurales comentadas anteriormente, las convierten no sólo en una alternativa a las tioureas, sino en una opción más adecuada en muchos casos.<sup>37</sup>

## 2.2 Reacciones de Friedel-Crafts Enantioselectivas de Naftoles y Fenoles

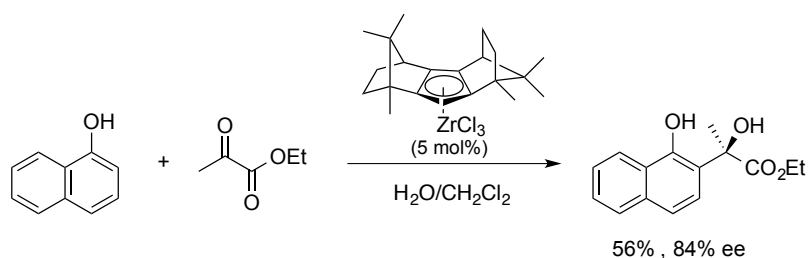
En la siguiente sección se introducen los ejemplos de reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas de naftoles y fenoles descritos en la bibliografía. Se incide en las reacciones que siguen un mecanismo clásico de sustitución electrofílica aromática, ya sean catalizadas por complejos metálicos o por organocatalizadores. Las reacciones están ordenadas en función del electrófilo y desarrolladas en orden aproximadamente cronológico. Finalmente, se presentan algunos ejemplo de reacciones *ipso*-Friedel-Crafts, que conllevan desaromatización del anillo fenólico.

Quedan excluidas de la presente tesis las reacciones que conllevan un proceso redox, como los acoplamientos oxidativos o las ciclaciones oxidativas. Así mismo, también se obvian aquellas reacciones enantioselectivas de naftoles y fenoles en las cuales la reacción tiene lugar por el átomo de oxígeno o en las que se forma un enlace C-heteroátomo.

### 2.2.1 Mediante reacciones de adición 1,2

#### 2.2.1.1 Reacciones con cetonas o acetales

El primer ejemplo de reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva con naftoles fue descrito por Erker en 1990. En este trabajo se presenta la reacción de 1-naftol con el grupo carbonilo de cetona del piruvato de etilo utilizando un catalizador quiral de zirconio. Los resultados son excelentes si tenemos en cuenta que se trata de un trabajo pionero en el campo, aunque el autor se centra más en la síntesis y descripción del nuevo catalizador organometálico que en el desarrollo de la propia reacción enantioselectiva:<sup>38</sup>

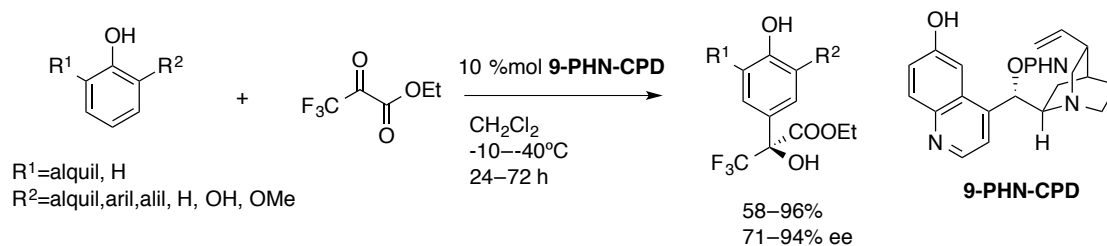


**Esquema 2:** Reacción de 1-naftol con piruvato de etilo catalizada por un complejo de Zr.

El grupo de Chen y Liu describió en 2008 la reacción de fenoles con trifluoropiruvato de etilo catalizada por un derivado de cupreidina (**9-PHN-CPD**). Los resultados obtenidos fueron entre buenos y excelentes, incluso al utilizar fenol. La mayor parte de los ejemplos descritos son fenoles 2,6-disustituídos y la reacción tiene lugar en la posición 4. Curiosamente, en aquellos casos en los que el

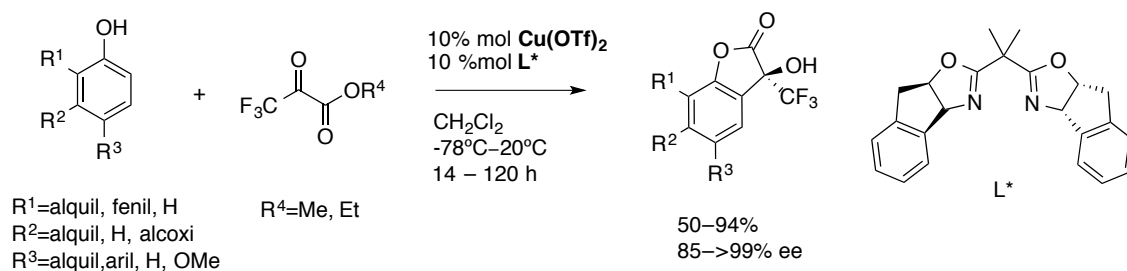
## 2. Antecedentes bibliográficos

fenol tiene alguna posición *orto* al OH no sustituida (incluido el propio fenol), la reacción sigue teniendo lugar en la posición *para* al OH:<sup>39</sup>



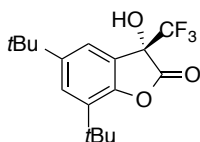
**Esquema 3:** Reacción de fenoles con trifluoropiruvato catalizada por una cupreidina.

Muy recientemente (2015), el grupo de Tang y Wang presentó la reacción de fenoles con trifluoropiruvatos catalizada por un complejo Cu(II)/BOX. En este caso los autores observaron una alta regioselectividad favorable a la adición en la posición *orto* y los productos sufren una lactonización en el medio de reacción, dando lugar a las benzofuranonas correspondientes. Este método permite la utilización de una gran variedad de fenoles, obteniéndose las benzofuranonas correspondientes con una enantioselectividad excelente:<sup>40</sup>



**Esquema 4:** Reacción de Friedel-Crafts/lactonización entre fenoles y trifluoropiruvatos.

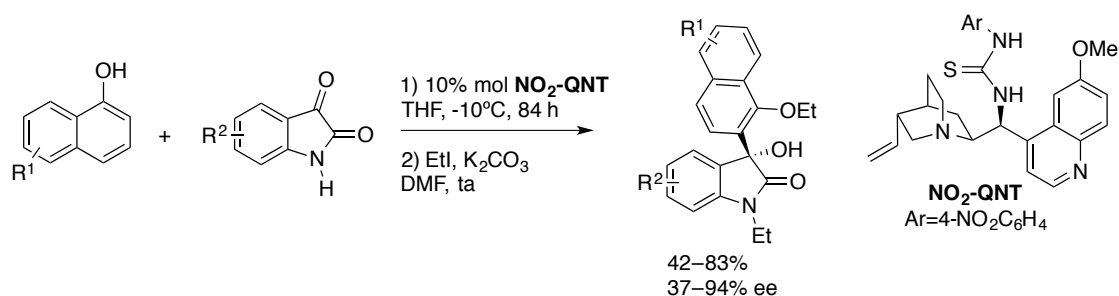
Cabe destacar que esta metodología ha sido utilizada para sintetizar la 3-hidroxi-3-trifluorometilbenzofuranona (–)-BHFF, que ha demostrado propiedades interesantes en el tratamiento de desórdenes neurológicos. Este mismo año el grupo de Gasperi ha descrito el mismo proceso de síntesis de (–)-BHFF, pero utilizando una escuaramida como catalizador bifuncional:<sup>41</sup>



**Figura 9:** Compuesto (–)-BHFF.

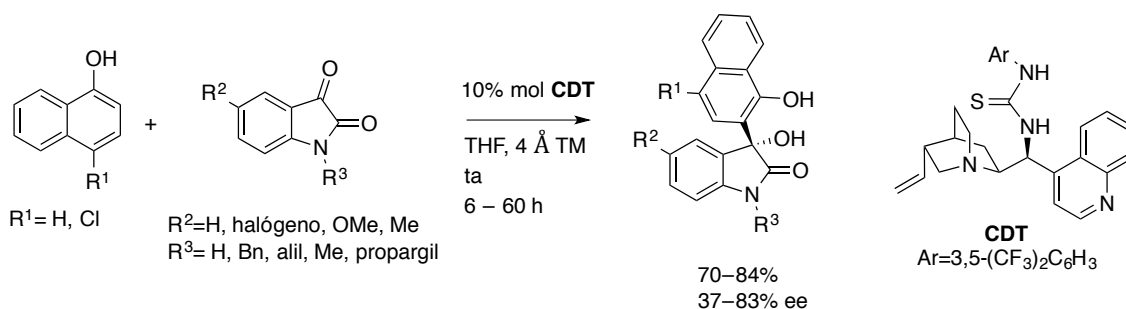
En 2014 apareció publicada la primera reacción enantioselectiva de naftoles con el grupo carbonilo de cetonas, concretamente isatinas. El trabajo realizado por Wang, Zhu y colaboradores, describe el uso de una tiourea derivada de quinina como catalizador en la reacción entre 1-naftoles e isatinas diferentemente sustituidas. Los autores descubrieron que durante el aislamiento y purificación del

producto obtenido se daba una deshidratación espontánea conducente a la formación de una cetona. Sin embargo, este proceso pudo ser evitado mediante la alquilación del grupo fenólico:<sup>42a</sup>



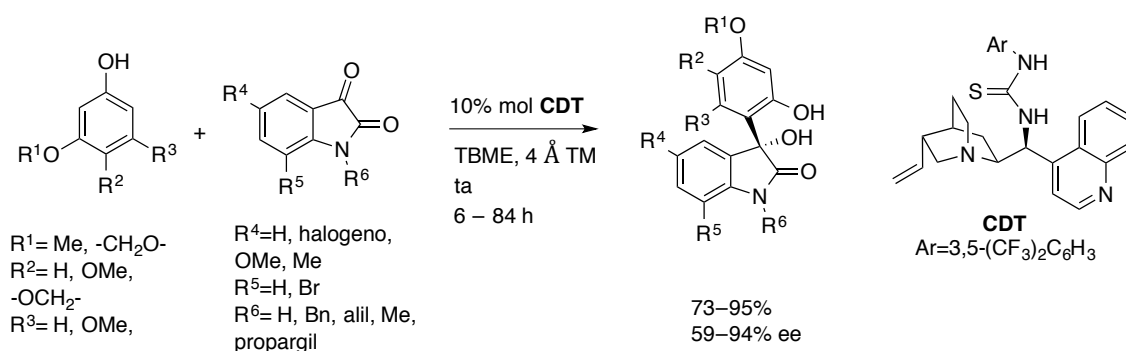
**Esquema 5:** Primera reacción enantioselectiva entre naftoles e isatinas.

Poco después, el grupo de Chimni presentó un trabajo muy similar. En este caso, el catalizador óptimo fue una tiourea derivada de cinchonidina (**CDT**). Los correspondientes 3-aryl-3-hidroxi-2-oxoindoles se obtuvieron con excesos enantioméricos modestos:<sup>42b</sup>



**Esquema 6:** Reacción de 1-naftoles con isatinas catalizada por una tiourea derivada de cinchonidina.

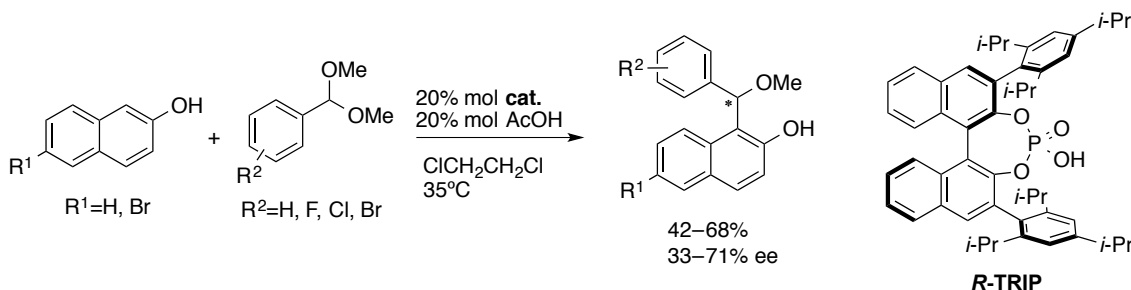
El mismo grupo de investigación describió la reacción entre fenoles con elevada densidad electrónica e isatinas en condiciones similares a las que emplearon para la adición de 1-naftol. Los resultados son entre moderados y excelentes, siendo el sesamol el nucleófilo que proporciona los mejores excesos enantioméricos. Curiosamente, los resultados de las reacciones con fenoles aparecieron en dos publicaciones diferentes de forma casi simultánea:<sup>43,44</sup>



**Esquema 7:** Reacción de fenoles con isatinas descrita por Chimni y colaboradores.

## 2. Antecedentes bibliográficos

Por último, este mismo año Da y colaboradores han descrito la reacción entre 2-naftoles y acetales derivados de aldehídos aromáticos, accediendo a éteres ópticamente enriquecidos. Los autores han utilizado como catalizador un ácido fosfórico quiral (**TRIP**) y los resultados fueron modestos tanto en términos de rendimiento como de exceso enantiomérico. Por otra parte, el método descrito no es de utilidad para la reacción del 1-naftol, que transcurre con una baja enantioselectividad (20% ee), ni para fenoles con elevada densidad electrónica como el 3-metoxifenol, que no reacciona:<sup>45</sup>

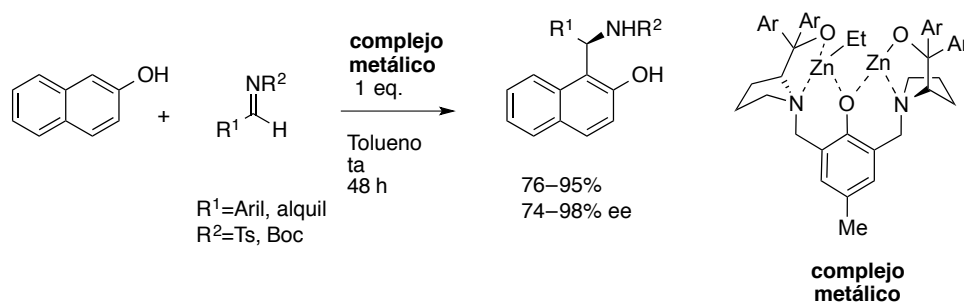


**Esquema 8:** Reacción de 2-naftoles y acetales derivados de aldehídos aromáticos.

### 2.2.1.2 Reacciones con iminas

La reacción enantioselectiva entre compuestos aromáticos e iminas permite tener acceso a aminas bencílicas ópticamente activas, compuestos de alto interés en química médica. Esta reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva ha sido ampliamente desarrollada utilizando compuestos heteroaromáticos con elevada densidad electrónica como indoles y pirroles. Sin embargo, la utilización de compuestos homoaromáticos menos nucleofílicos, como naftoles y fenoles, ha sido mucho menos estudiada.

La primera reacción enantioselectiva entre naftoles y aldiminas fue descrita por el grupo de Hui en 2010. Los autores describieron la utilización de un complejo dinuclear de zinc y un aminoalcohol quiral como catalizador en la reacción entre 2-naftoles y *N*-tosiliminas derivadas de aldehídos (aldiminas). Aunque la reacción también funciona con cantidades subestequiométricas de complejo organometálico, es necesario emplear 1 equivalente de éste para obtener enantioselectividades elevadas:<sup>46</sup>

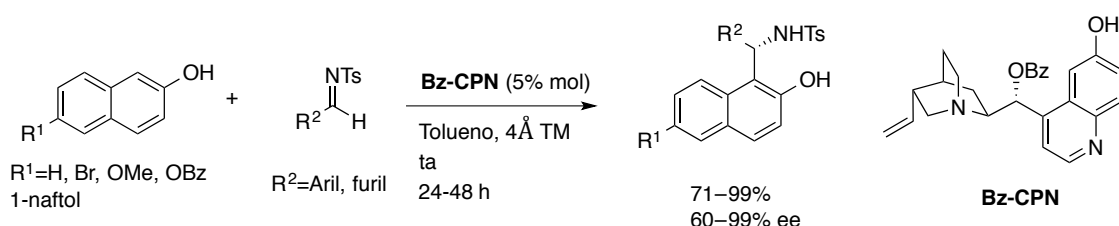


**Esquema 9:** Primera reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva entre naftoles e iminas.



Poco después se publicaron casi simultáneamente dos trabajos que describían la reacción entre naftoles e iminas utilizando cantidades subestequiométricas de catalizadores bifuncionales derivados de alcaloides de la *Cinchona*.

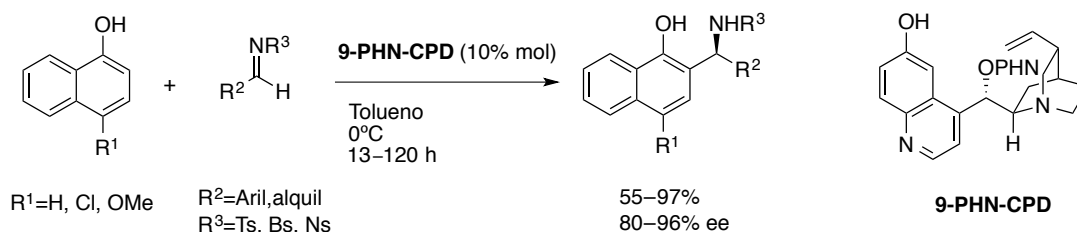
Por un lado, el grupo de Chimni describió la adición de 2-naftoles a *N*-tosilaldiminas derivadas de benzaldehído catalizada por un derivado de cupreína (**Bz-CPN**). Los resultados obtenidos son variables, entre modestos y excelentes para aldminas aromáticas diferentemente sustituidas, obteniéndose los mejores resultados cuando el anillo aromático presenta un átomo de halógeno en posición *orto*. Los autores utilizan 2-naftoles con diferentes sustituyentes en la posición 6. La reacción también funciona con 1-naftol:<sup>47</sup>



**Esquema 10:** Reacción entre 2-naftoles y *N*-tosilaldiminas.

Con el objetivo de racionalizar la configuración absoluta *S* del producto obtenido (determinada experimentalmente por difracción de rayos X), los autores proponen un modelo estereoquímico. Según la propuesta de los autores, el naftol se uniría mediante un enlace de hidrógeno al nitrógeno de la unidad de quinuclidina del catalizador, mientras que el grupo hidroxilo de éste activaría a la imina, favoreciendo el ataque por su cara *Re*.

Simultáneamente, Wang y colaboradores presentaron un trabajo complementario al de Chimni. En este caso, utilizaron **9-PHN-CPD** como catalizador en la reacción de 1-naftoles con aldminas aromáticas y alifáticas, protegidas con diferentes grupos sulfonilo. Bajo estas condiciones, los autores obtuvieron excelentes resultados con 1-naftoles, aunque la reacción del 2-naftol tiene lugar con un descenso muy acusado en la inducción quiral:<sup>48</sup>

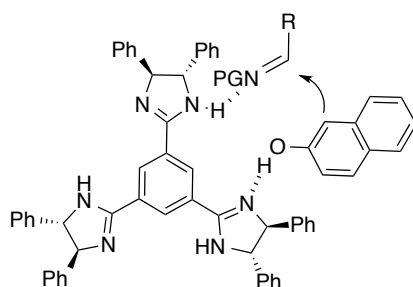


**Esquema 11:** Reacción entre 1-naftoles y *N*-sulfonilaldiminas descrita por Wang.

Más tarde, el grupo de Takizawa y Sasai describió otro ejemplo de reacción entre 2-naftoles y *N*-nosilaldiminas. Los autores obtuvieron excelentes

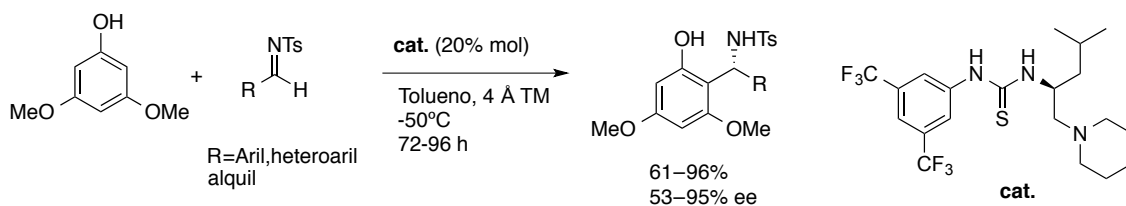
## 2. Antecedentes bibliográficos

rendimientos y excesos enantioméricos variables entre moderados y excelentes utilizando como catalizador una trisimidazolina quiral con simetría  $C_3$ .<sup>49</sup> Los autores afirman que este tipo de catalizador también actúa de forma bifuncional: el NH de un anillo de imidazolina actúa como dador de enlace de hidrógeno activando la imina, mientras que el N(sp<sup>2</sup>) de otro anillo de imidazolina actúa como aceptor de enlace de hidrógeno activando al 2-naftol. Los autores demuestran que son necesarios los tres anillos heterocíclicos para una óptima inducción quiral:



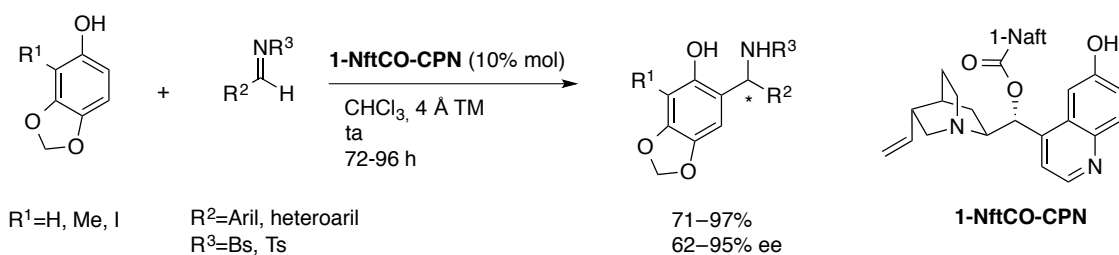
**Figura 10:** Modo de activación utilizando una trisimidazolina como catalizador propuesto por Takizawa y Sasai.

La primera reacción enantioselectiva entre fenoles e iminas fue descrita por el grupo de Qu en 2012, concretamente entre 3,5-dimetoxifenol y *N*-tosilaldiminas. Los autores realizaron una extensa optimización para encontrar el catalizador bifuncional óptimo. Este nuevo catalizador está basado en el esqueleto quiral de leucina y los grupos dador y aceptor de enlaces de hidrógeno son una tiourea y una amina terciaria, respectivamente. Los autores obtuvieron muy buenos resultados con aldiminas aromáticas diferentemente sustituidas. En cambio, tanto aldiminas alifáticas como otros fenoles no proporcionan los resultados deseados bajo estas condiciones:<sup>50</sup>



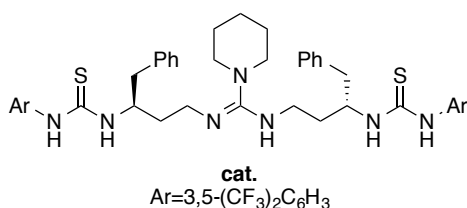
**Esquema 12:** Primera reacción enantioselectiva entre fenoles y aldiminas.

En el año 2013, Chimni describió la reacción entre sesamol y *N*-tosilaldiminas aromáticas utilizando como catalizador una cupreína en la que el grupo hidroxilo en C-9 está funcionalizado como éster de 1-naftoílo. Este método permite obtener los derivados aminometilados del sesamol con buenos rendimientos y enantioselectividades variables entre moderadas y buenas. La reacción también funciona bien con sesamoles sustituidos:<sup>51</sup>



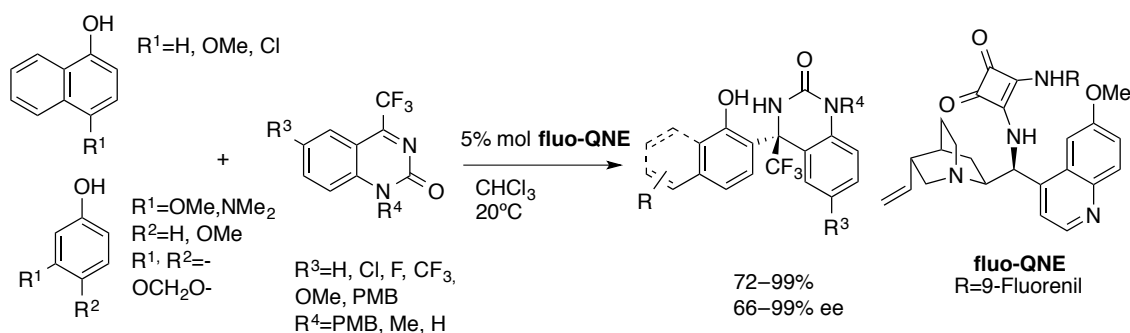
**Esquema 13:** Reacción entre sesamoles y *N*-sulfonilaldiminas.

En el año 2015, el grupo de Nagasawa describió la utilización de una bistiourea para catalizar la reacción de aza-Friedel-Crafts entre sesamol y diferentes *N*-Boc-aldiminas aromáticas, obteniendo unos resultados entre modestos y buenos, tanto en cuanto a rendimiento como a enantioselectividad.<sup>52</sup>



**Figura 11:** Catalizador desarrollado por el grupo de Nagasawa.

Durante la redacción de la presente memoria, Wang y colaboradores presentaron la reacción entre cetiminas fluoradas cíclicas y 1-naftoles o fenoles con elevada densidad electrónica. Para ello utilizaron una escuaramida derivada de la quinina, **fluo-QNE**. En este caso, la presencia de un grupo fluorenil unido a la agrupación NH de la escuaramida permite la obtención del producto de reacción con excelentes excesos enantioméricos. La reacción tolera la presencia de variados sustituyentes en las posiciones 1 y 6 de la imina, así como la utilización de diferentes 1-naftoles. Aunque la reacción no funciona con 2-naftol o fenol, son de destacar los buenos resultados obtenidos con otros fenoles con elevada densidad electrónica.<sup>53</sup>

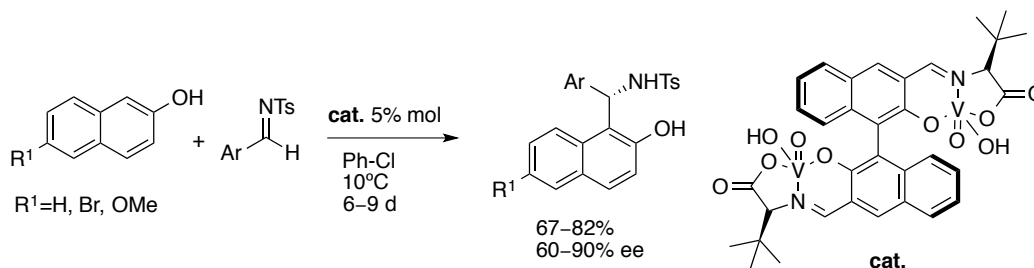


**Esquema 14:** Reacción entre 1-naftoles o fenoles y trifluorometil cetiminas cíclicas.

Es obvio que en este tipo de reacciones enantioselectivas, los organocatalizadores bifuncionales han demostrado ser superiores a los catalizadores metálicos. Sin embargo, se pueden encontrar en la bibliografía

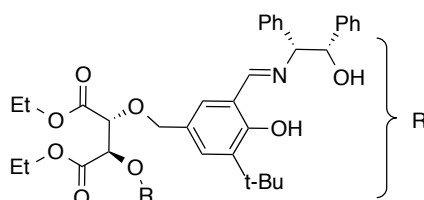
## 2. Antecedentes bibliográficos

algunos ejemplos interesantes de reacciones de aza-Friedel-Crafts enantioselectivas de fenoles con iminas utilizando complejos metálicos quirales. Por ejemplo, Sasai y colaboradores describieron en 2013 el uso de un complejo dinuclear de vanadio en la reacción entre 2-naftoles y *N*-tosilaldiminas. Aunque se obtuvieron resultados buenos, los tiempos de reacción son superiores a 7 días.<sup>54</sup>



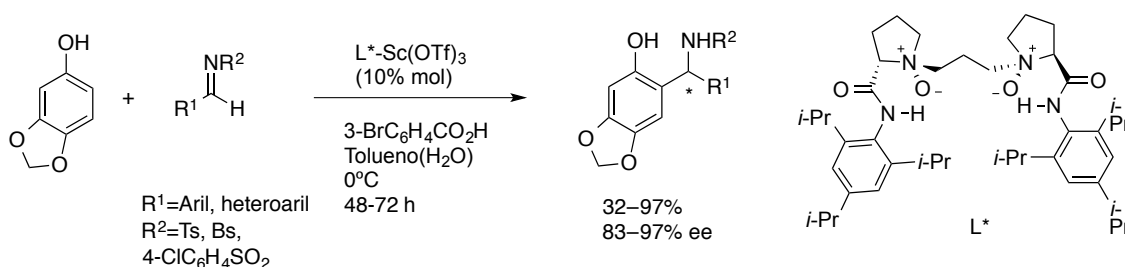
**Esquema 15:** Reacción de aza-Friedel-Crafts descrita por Sasai.

Por otra parte, el grupo de Khan ha descrito la utilización de un catalizador dinuclear de cobre con un ligando de tipo base de Schiff. Los resultados obtenidos son excelentes y el método permite llevar a cabo la reacción con 1- y 2-naftoles. Es de destacar que el catalizador puede reutilizarse, al menos hasta 6 veces.<sup>55</sup>



**Figura 12:** Ligando utilizado por Khan.

Finalmente, el grupo de Feng ha descrito recientemente (2014) el uso de un complejo de Sc(III)/*N,N'*-dióxido de diamina como catalizador metálico en la reacción entre el sesamol y aldminas aromáticas. Este método permite la obtención de los productos correspondientes con una pureza óptica superior al método descrito previamente por Chimni, obteniendo resultados superiores al 90% de exceso enantiomérico exceptuando los ejemplos con aldminas heteroaromáticas o con un anillo fusionado. Sin embargo, los autores sólo estudiaron el caso del sesamol como nucleófilo:<sup>56</sup>

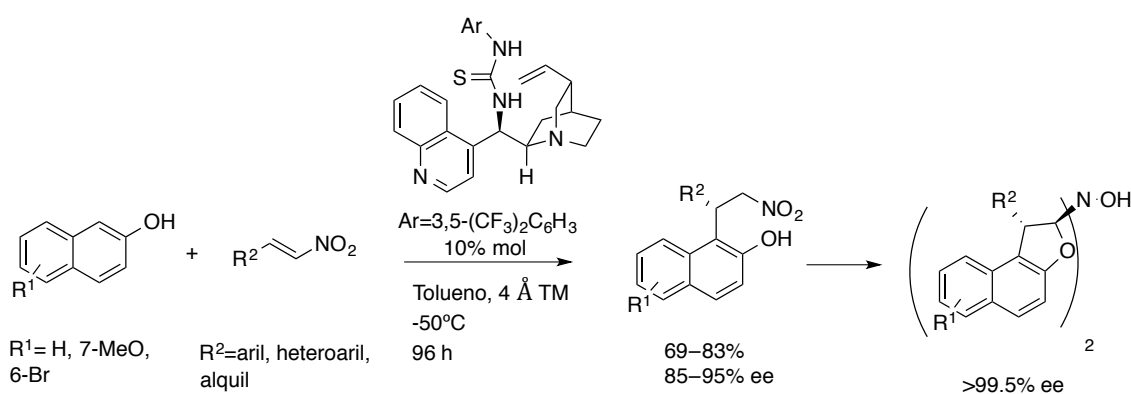


**Esquema 16:** Reacción entre el sesamol y aldminas aromáticas catalizada por un complejo de Sc(III).

## 2.2.2 Mediante reacciones de adición conjugada

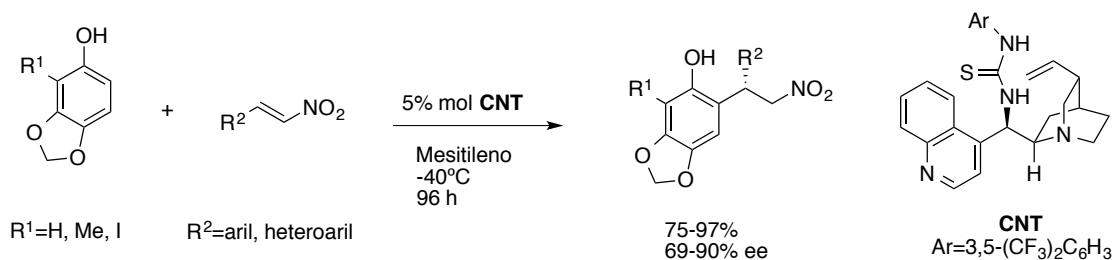
## 2.2.2.1 Reacciones con nitroalquenos

En 2007, Chen y colaboradores describieron la primera reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva de 2-naftoles mediante adición conjugada a nitroolefinas, utilizando una tiourea derivada de cinconina (**CNT**) como catalizador bifuncional. La reacción también funciona con 1-naftol, aunque el exceso enantiomérico disminuye hasta el 80%. Curiosamente, los autores descubrieron que si se dejaba la mezcla de reacción durante 144 horas, el producto mayoritario era el resultado de una dimerización. La hidroxilamina que se forma se enriquece ópticamente mediante una resolución cinética.<sup>57</sup>



**Esquema 17:** Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva entre 2-naftoles y nitroolefinas.

Por su parte, el grupo de Zhang describió en 2010 la primera reacción enantioselectiva entre sesamoles y nitroolefinas, en condiciones muy similares a las descritas por Chen. Los resultados obtenidos fueron variables entre moderados y buenos, aunque continuaban siendo necesarios largos tiempos de reacción (96 h) y bajas temperaturas (-40 °C):<sup>58</sup>

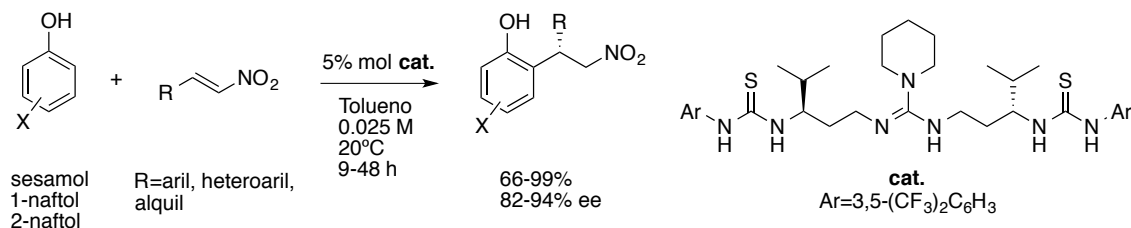


**Esquema 18:** Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva entre sesamoles y nitroolefinas.

Poco después, el grupo de Nagasawa describió un procedimiento que permitió la reacción tanto del sesamol como del 1- o 2-naftol con diferentes nitroalquenos. Los autores desarrollaron un novedoso catalizador bifuncional. En este caso, una guanidina sirve para unir dos unidades de tiourea, que permiten la activación del electrófilo. Este catalizador, comparado con los estudiados hasta ahora, es conformacionalmente más flexible. Esta flexibilidad del catalizador

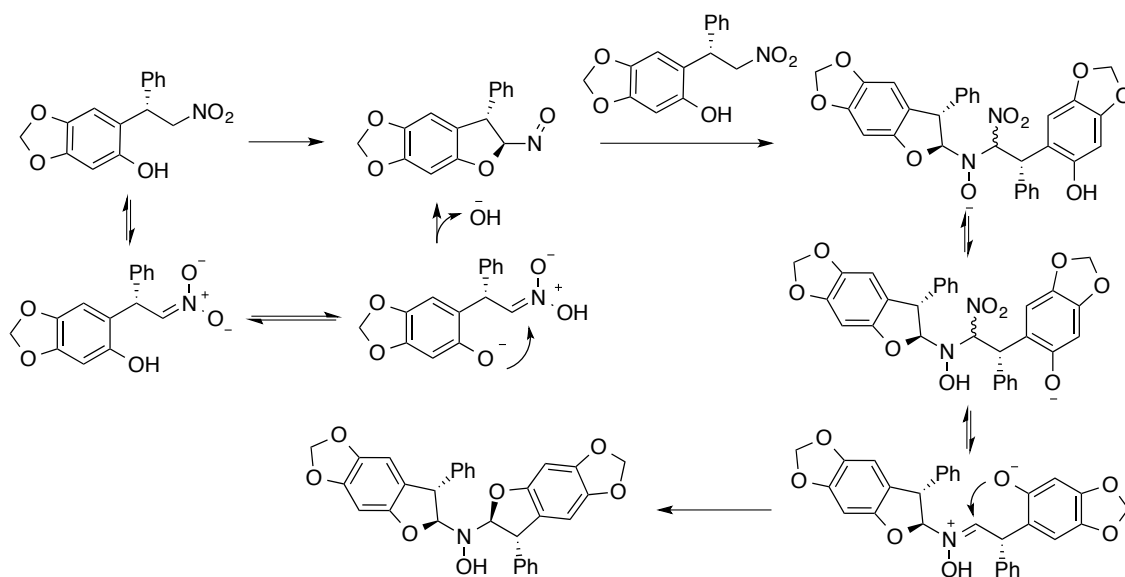
## 2. Antecedentes bibliográficos

provoca que, a bajas concentraciones, la discriminación estereoquímica esté basada en diferencias de entropía, y no de entalpía como es habitual, provocando que la enantioselectividad del proceso sea prácticamente independiente de la temperatura:<sup>59</sup>



**Esquema 19:** Catálisis controlada por diferencia de entropía descrita por Nagasawa.

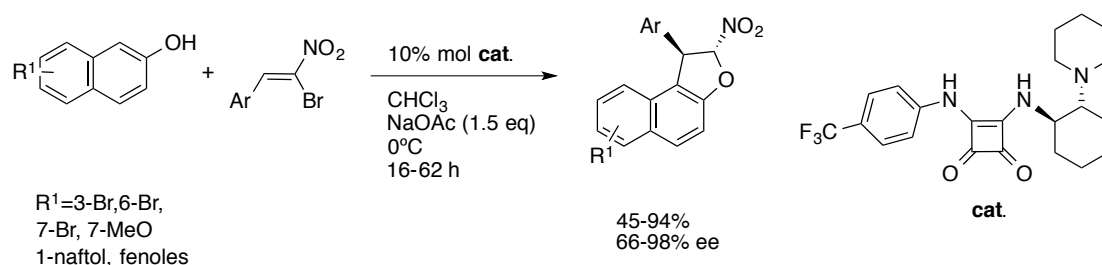
Bajo estas condiciones de reacción, el producto final no sufre el proceso de dimerización que se observa bajo las condiciones descritas anteriormente por Chen. Sin embargo, una vez finalizada la reacción de Friedel-Crafts, los autores fueron capaces de obtener los productos de dimerización añadiendo una base. En una publicación posterior, los autores realizan una serie de estudios mecanísticos tras los cuales llegan a la conclusión de que en el proceso de dimerización se forma un intermedio con un grupo nitroso y se requiere de la acción del catalizador y de la base para que ocurra el proceso redox interno:<sup>60</sup>



**Esquema 20:** Formación de la hidroxilamina según la propuesta mecanística de Nagasawa.

Finalmente, Alemán, Parra y colaboradores describieron en 2013 una nueva reacción de Friedel-Crafts de naftoles con nitroalquenos seguida de sustitución, que les permitió la síntesis de dihidronaftofuranos enantioméricamente enriquecidos. La novedad de este método reside en la presencia de un átomo de bromo en la posición  $\alpha$  del nitroalqueno. Así, tras la reacción de Friedel-Crafts, el grupo hidroxilo fenólico desplaza al átomo de Br mediante una reacción de sustitución nucleofílica. La reacción transcurre con excelentes

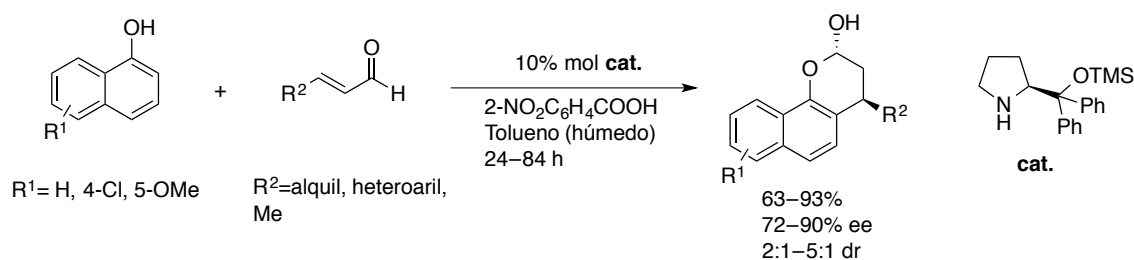
enantioselectividades independientemente del bromonitroalqueno utilizado, ya sea con 2-naftoles, 1-naftol o incluso fenoles con elevada densidad electrónica. Los autores demostraron que bajo estas condiciones se pueden utilizar también bromonitroalquenos alifáticos, aunque en este último caso el tiempo de reacción se alarga hasta los 7 días:<sup>61</sup>



**Esquema 21:** Secuencia de reacción F-C/ciclación catalizada por una escuaramida quiral.

### 2.2.2.2 Reacciones con aldehídos $\alpha,\beta$ -insaturados

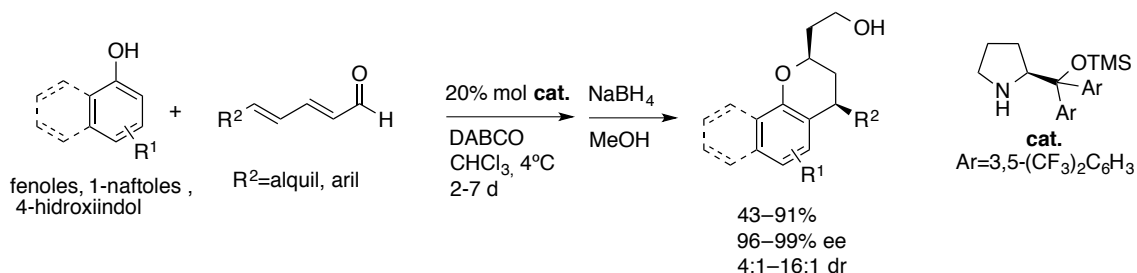
En 2009, el grupo de Wang describió la reacción entre 1-naftoles y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados utilizando un catalizador tipo Hayashi-Jørgensen. En este caso, el organocatalizador reacciona con el grupo carbonilo, formando un intermedio de tipo iminio aumentando su reactividad. Este intermedio de tipo iminio es atacado enantioselectivamente por el naftol formando el nuevo enlace C-C. Por último, el catalizador es expulsado mediante ciclación intramolecular provocada por el grupo hidroxilo fenólico. Los compuestos cíclicos correspondientes fueron obtenidos con buenos rendimientos y enantioselectividades entre moderadas y elevadas, aunque las diastereoselectividades fueron discretas. Los autores observaron un aumento considerable en el rendimiento al utilizar tolueno húmedo, ya que la regeneración de la especie catalítica se ve favorecida por la presencia de una pequeña cantidad de agua:<sup>62</sup>



**Esquema 22:** Reacción enantioselectiva entre 1-naftoles y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

En 2015, Jørgensen describió la reacción entre diferentes fenoles y naftoles con 2,4-dienales utilizando también un catalizador de Hayashi-Jørgensen. La reacción transcurre a través de una secuencia de reacción de 1,6-Friedel-Crafts/1,4-oxa-Michael, dando lugar a los respectivos cromanos quirales con buenos rendimientos, excelente enantioselectividad y entre moderada y excelente diastereoselectividad:<sup>63</sup>

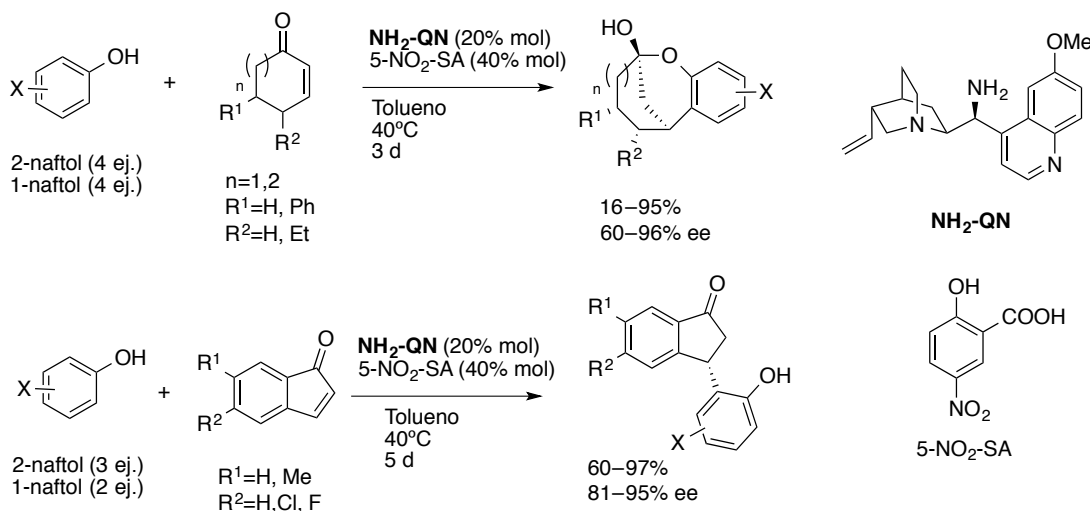
## 2. Antecedentes bibliográficos



**Esquema 23:** Reacción de Friedel-Crafts entre hidroxiarenos y 2,4-dienales descrita por Jørgensen.

### 2.2.2.3 Reacciones con cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

El grupo de Bencivenni publicó en 2012 la reacción de 1- y 2-naftol con cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas, lo que les condujo a la síntesis de estructuras policíclicas enantioméricamente enriquecidas. Los autores utilizaron una activación vía iminio, aumentando así la reactividad del electrófilo. El mejor catalizador para esta transformación resultó ser la amina derivada de la quinina, aunque su pseudo-enantiómero derivado de la quinidina también dio buenos resultados. El policiclo observado como producto final, en el caso de las enonas cíclicas de 6 y 7 miembros, es el resultado de una secuencia de alquilación de Friedel-Crafts seguida de formación del hemiacetal correspondiente. En cambio, al utilizar 1*H*-inden-1-onas como electrófilos se obtuvo como producto final el resultante de la alquilación de Friedel-Crafts:<sup>64</sup>

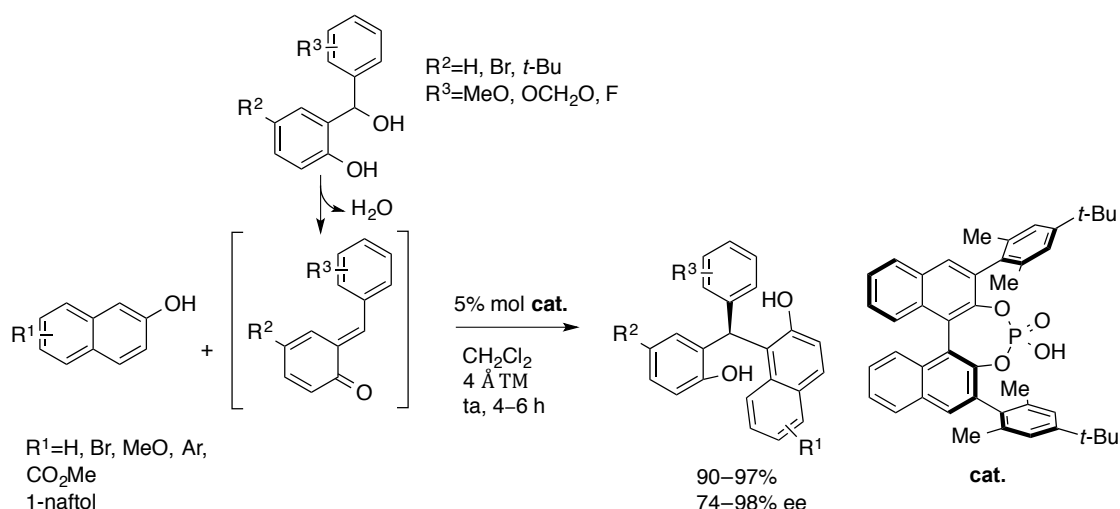


**Esquema 24:** Reacción entre 1 o 2-naftoles y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas.

Recientemente, Schneider y colaboradores presentaron otro ejemplo de adición conjugada enantioselectiva de naftoles a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas generadas *in situ*, como son los metiluros de *orto*-quinona. Los autores utilizaron un ácido fosfórico quiral para la generación de los metiluros de *orto*-quinona a partir de alcoholes *orto*-hidroxibenzhidríficos. Los autores obtuvieron los correspondientes triarilmetanos con excelentes rendimientos y

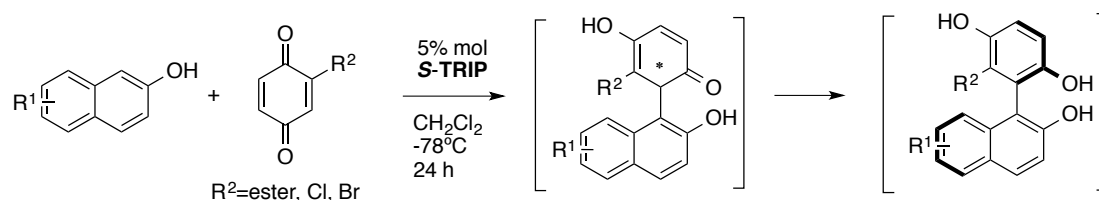


enantioselectividades para una gran variedad de 2-naftoles e incluso para el 1-naftol:<sup>65</sup>



**Esquema 25:** Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva entre naftoles y metiluros de *o*-quinona.

Por último, el grupo de Liu y Tan ha presentado la adición conjugada enantioselectiva de 2-naftoles a *p*-quinonas catalizada por un ácido fosfórico quiral derivado de BINOL. Tras la reacción de Friedel-Crafts, tiene lugar una tautomerización ceto-enólica, cuya fuerza impulsora es la mayor estabilidad del producto final aromático. Así, la quiralidad del centro estereogénico generado inicialmente se transfiere al biarildiol resultante de la reacción en forma de quiralidad axial:<sup>66</sup>

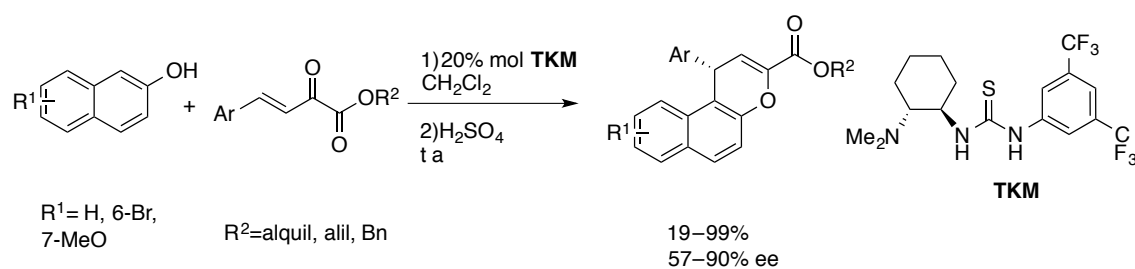


**Esquema 26:** Reacción de Friedel-Crafts atroposelectiva entre 2-naftoles y *p*-quinonas.

#### 2.2.2.4 Reacciones con $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados

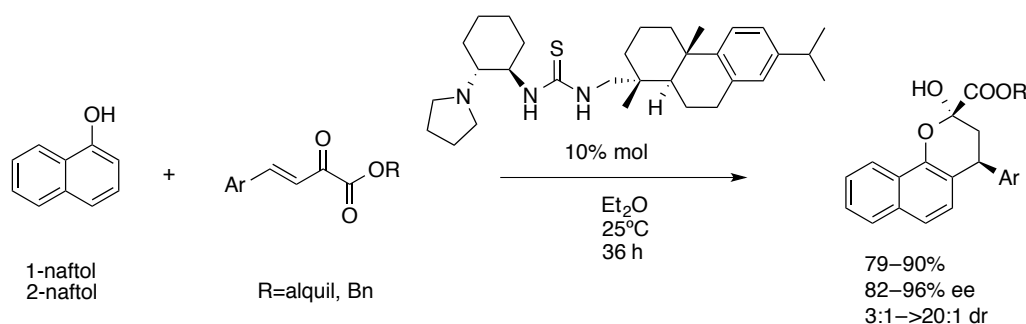
Los  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados han sido utilizados en varias reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas con naftoles y fenoles. En algunos casos, tras la reacción de formación del enlace C-C se produce una reacción de ciclación obteniéndose derivados de naftopirano. Los grupos de Zhao y Yan describieron conjuntamente la primera reacción de este tipo utilizando la tiourea de Takemoto:<sup>67</sup>

## 2. Antecedentes bibliográficos



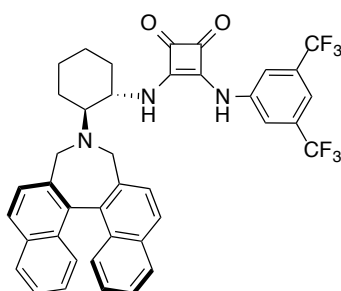
**Esquema 27:** Primera reacción entre naftoles y  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados.

En 2012, Wang y colaboradores describieron una reacción relacionada. En este caso el catalizador bifuncional elegido fue un derivado de los ácidos resínicos de la colofonia con el mismo tipo de grupos dadores y aceptores de enlaces de hidrógeno, es decir una tiourea como grupo dador de enlaces de hidrógeno y una amina terciaria como grupo aceptor. La reacción funciona muy bien tanto con 1- como con 2-naftol y diferentes  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados. Los autores aislaron los hidroxicromanos correspondientes con muy buenos excesos enantioméricos. La relación de diastereoisómeros es muy elevada, especialmente cuando se utiliza 1-naftol como nucleófilo. Finalmente, los autores llevaron a cabo estudios biológicos con estos compuestos en diferentes líneas de células tumorales, obteniendo resultados prometedores:<sup>68</sup>



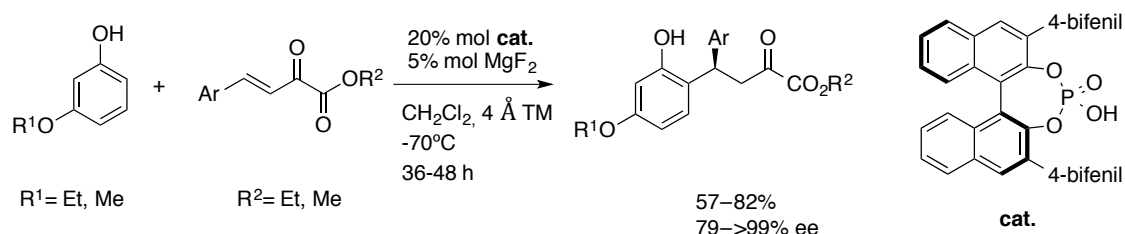
**Esquema 28:** Síntesis de hidroxicromanos utilizando un catalizador bifuncional derivado de colofonia.

El año siguiente, el grupo de Kim publicó la misma reacción utilizando una escuaramida quiral con una amina terciaria que formaba parte de un sistema bifenílico. Los resultados obtenidos son comparables a los presentados por Wang, aunque la relación de diastereoisómeros es inferior:<sup>69</sup>



**Esquema 29:** Catalizador bifuncional utilizado por Kim.

Por su parte, el grupo de Luo describió en 2010 la utilización sinérgica de un ácido de Brønsted quirial y de un ácido de Lewis como catalizadores de la reacción entre 3-alcoxifenoles y  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados. A diferencia de los casos descritos anteriormente, en este caso la reacción se detiene tras la formación del enlace C-C. Los autores utilizan un ácido fosfórico derivado de BINOL como inductor de la quiralidad y sales metálicas como ácido de Lewis. De todas las sales estudiadas, las sales de magnesio fueron las más apropiadas, especialmente  $\text{MgF}_2$ .<sup>70</sup>

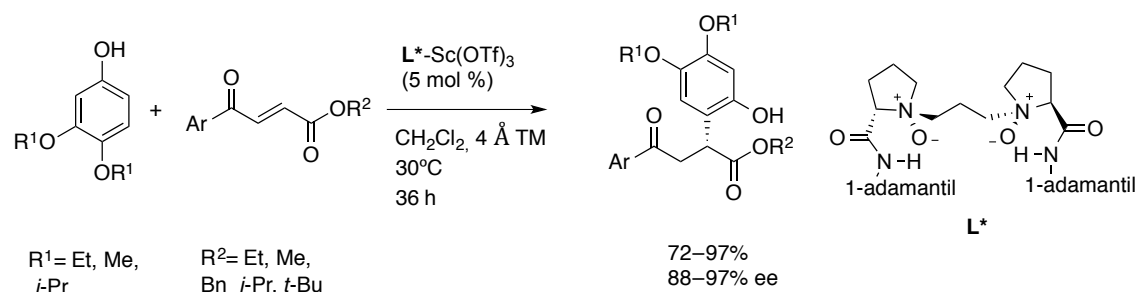


**Esquema 30:** Reacción entre alcoxifenoles y  $\alpha$ -cetoésteres- $\beta,\gamma$ -insaturados.

La reacción solo tiene lugar en presencia de ambos ácidos y además, el uso de sales magnésicas del ácido fosfórico no es efectivo. Estos dos hechos indican un efecto sinérgico de ambos catalizadores y que el papel del ácido fosfórico quirial va más allá de ser un mero contraión, participando en la catálisis via enlace de hidrógeno.

### 2.2.2.5 Reacción con 4-oxo-4-arilbutenoatos

Los 4-oxo-4-arilbutenoatos también pueden utilizarse como electrófilos en reacciones de Friedel-Crafts enantioselectivas con fenoles con elevada densidad electrónica. Así, Feng y colaboradores describieron en 2012 esta reacción utilizando un complejo de escandio y un ligando quirial de tipo *N*-óxido, desarrollados por el propio grupo de investigación. El método conduce a buenos resultados incluso al utilizar (*E*)-1,4-difenil-2-buten-1,4-diona:<sup>71</sup>

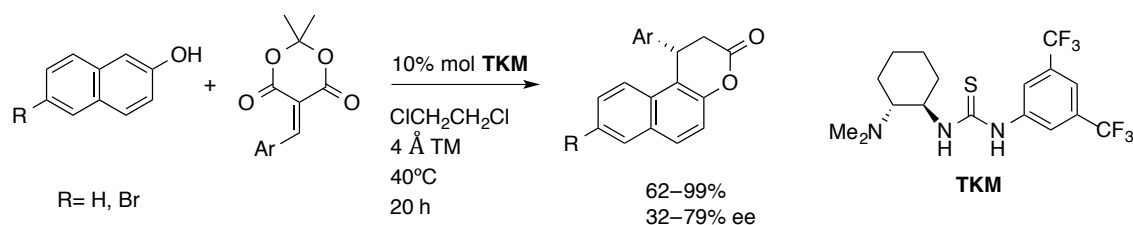


**Esquema 31:** Reacción de Friedel-Crafts entre fenoles y cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

### 2.2.2.6 Reacciones con derivados del ácido de Meldrum

## 2. Antecedentes bibliográficos

Los grupos de Feng y Zhang publicaron en 2012 la reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva entre 2-naftoles y derivados alquilidénicos del ácido de Meldrum, utilizando como catalizador la tiourea de Takemoto. En este caso, la formación del enlace C-C viene seguida de ciclación y descarboxilación, dando lugar a los oxocromanos correspondientes con excelentes rendimientos, pero enantioselectividades entre bajas y moderadas:<sup>72</sup>

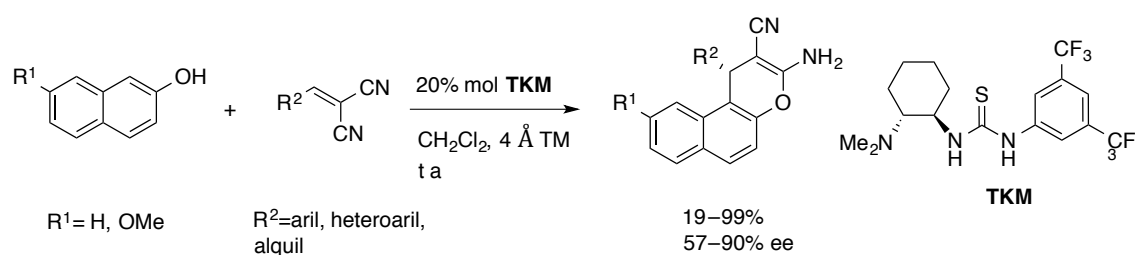


**Esquema 32:** Reacción de Friedel-Crafts entre 2-naftol y derivados alquilidénicos del ácido de Meldrum.

Unos años antes, Bode había descrito la síntesis del mismo tipo de compuestos mediante la reacción entre 2-naftol y 3-fenil-2-propinal catalizada por un carbeno *N*-heterocíclico quiral, aunque también con baja inducción quiral.<sup>73</sup>

### 2.2.2.7 Reacciones con dicianoolefinas

En 2008, los grupos de Yang y Zhao presentaron la reacción asimétrica entre 2-naftol y diferentes  $\alpha,\alpha$ -dicianoolefinas utilizando como catalizador la tiourea bifuncional de Takemoto (**TKM**). Los naftopiranos obtenidos tras la reacción de ciclación fueron aislados con enantioselectividades modestas en general. También describieron un proceso para la síntesis de estos compuestos en una reacción de tres componentes, utilizando directamente el aldehído correspondiente y malononitrilo, aunque con excesos enantioméricos notablemente más bajos:<sup>74</sup>

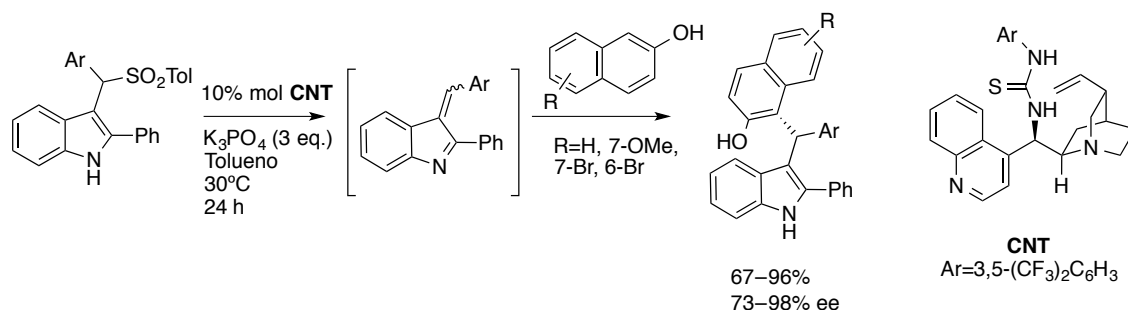


**Esquema 33:** Reacción de Friedel-Crafts entre 2-naftoles y dicianoolefinas.

### 2.2.2.8 Reacciones con indoleninas

Desde su descubrimiento por el grupo de Petrini, los indoles sustituidos en la posición 3 con un grupo arilsulfonilmetilo han sido ampliamente utilizados en catálisis asimétrica para la generación *in situ* de las correspondientes indoleninas. Así, el grupo de Jing presentó en 2013 la reacción entre 2-naftoles y las iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas generadas de esta forma. Los autores utilizaron una base para

promover la eliminación del grupo sulfinato y un catalizador bifuncional derivado de la quinidina para catalizar la reacción de Friedel-Crafts. Las enantioselectividades observadas fueron entre buenas y excelentes, aunque solamente se consigue una inducción quiral satisfactoria con sustratos con el anillo de indol sustituido en la posición 2 con un grupo fenilo:<sup>75</sup>

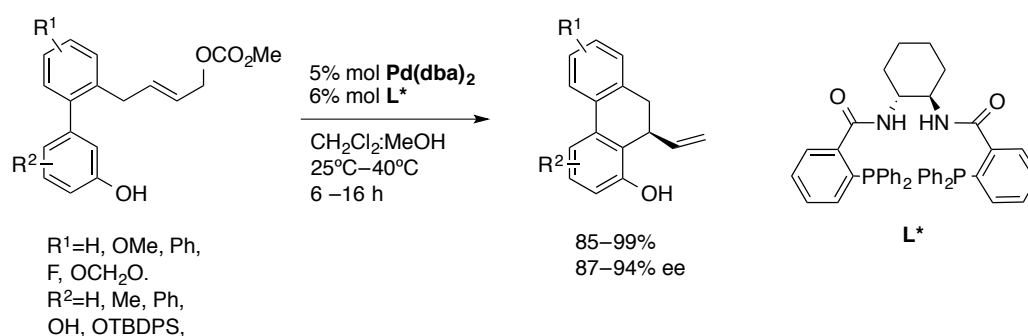


**Esquema 34:** Reacción de Friedel-Crafts entre 2-naftoles e indoleninas generadas *in situ*.

### 2.2.3 Mediante reacciones de alilación

En 2012, Hamada y You presentaron independientemente sendas reacciones de alilación intramolecular de fenoles utilizando, respectivamente, complejos de Pd o Ir como catalizadores.

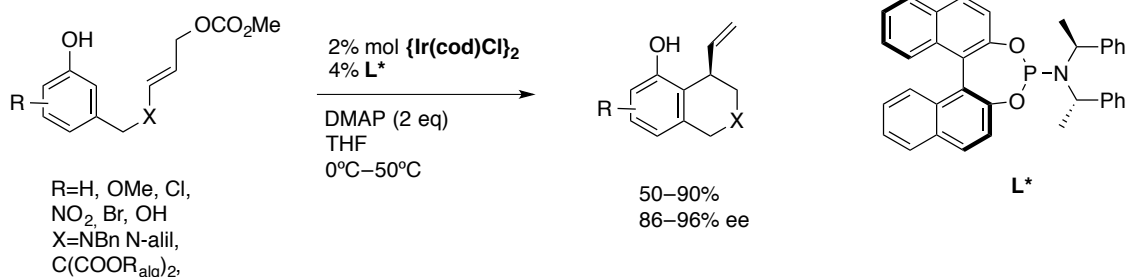
Por una parte, Hamada y colaboradores presentaron la síntesis de 9,10-dihidrofenantrenos mediante la reacción de alilación intramolecular de fenoles sustituidos en *meta* con un anillo bencénico. Dicho anillo bencénico posee un sustituyente alilcarbonato en la posición adecuada para que se pueda dar la reacción intramolecular, tal como se muestra en el esquema:<sup>76</sup>



**Esquema 35:** Reacción de alilación intramolecular catalizada por Pd.

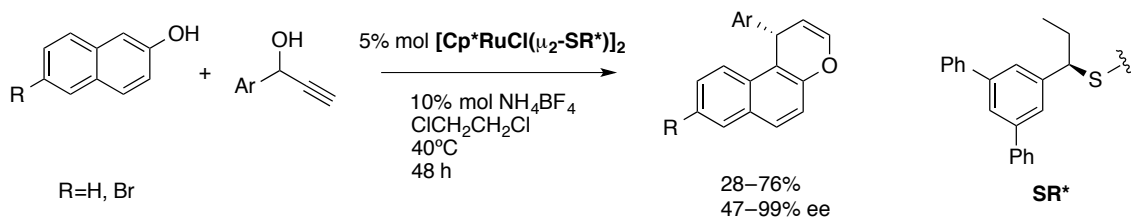
Por su parte, You utilizó una aproximación similar para la síntesis de tetrahidroisoquinoleínas. En este caso, se utilizó como productos de partida fenoles con una cadena de alilcarbonato en *meta* y un catalizador de iridio. Los resultados obtenidos son excelentes, aunque la selectividad *orto/para* es moderada:<sup>77</sup>

## 2. Antecedentes bibliográficos



**Esquema 36:** Reacción de alilación intramolecular catalizada por Ir.

Una transformación relacionada con las alilaciones es la reacción entre 2-naftoles y alcoholes propargílicos descrita por Nishibayashi y colaboradores en 2010. Los autores utilizan un complejo de rutenio como catalizador, sintetizando naftopiranos quirales de forma estereoconvergente. Durante la reacción se forman una serie de intermedios tanto alenilidénicos como vinilidénicos, antes de dar lugar al naftopirano correspondiente mediante una ciclación intramolecular:<sup>78</sup>



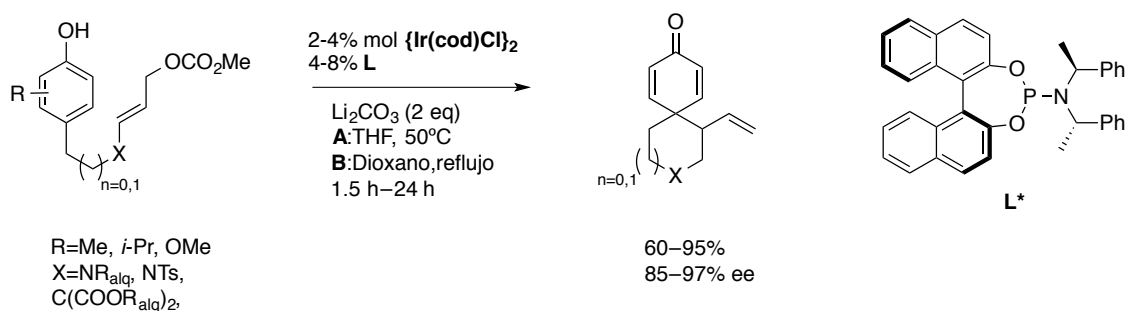
**Esquema 37:** Síntesis de naftopiranos mediante catálisis con Ru.

### 2.2.4 Reacciones de tipo *ipso*-Friedel-Crafts

Aquellas reacciones en las cuales un compuesto aromático reacciona como nucleófilo por un carbono que ya presenta un sustituyente se denominan reacciones *ipso*-Friedel-Crafts. En estas reacciones, el intermedio catiónico formado no puede recuperar la aromaticidad perdiendo un protón, dando lugar a un compuesto desaromatizado.<sup>79</sup> En el caso de los fenoles y naftoles, el grupo hidroxilo puede ceder un par de electrones para contrarrestar la carga positiva generada, dando lugar a la cetona correspondiente tras pérdida de protón.

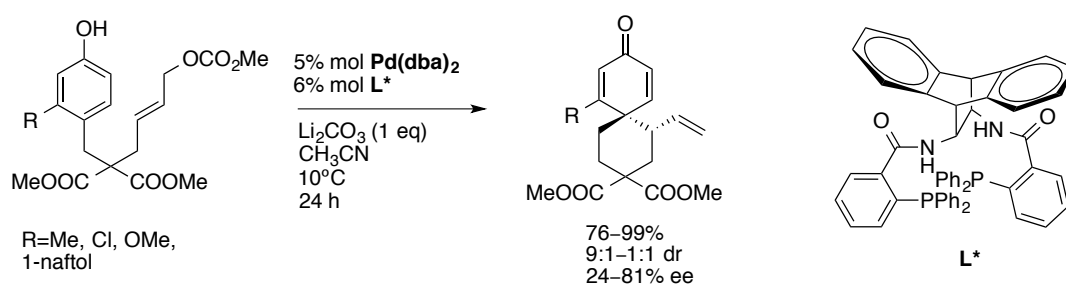
#### 2.2.4.1 Mediante reacciones de alilación

La primera reacción enantioselectiva de tipo *ipso*-Friedel-Crafts con fenoles fue descrita por el grupo de You en 2011. Los autores describieron la alilación intramolecular de fenoles convenientemente sustituidos con un carbonato alílico en posición *para* y un catalizador de iridio, obteniendo compuestos de tipo espiránico:<sup>80</sup>



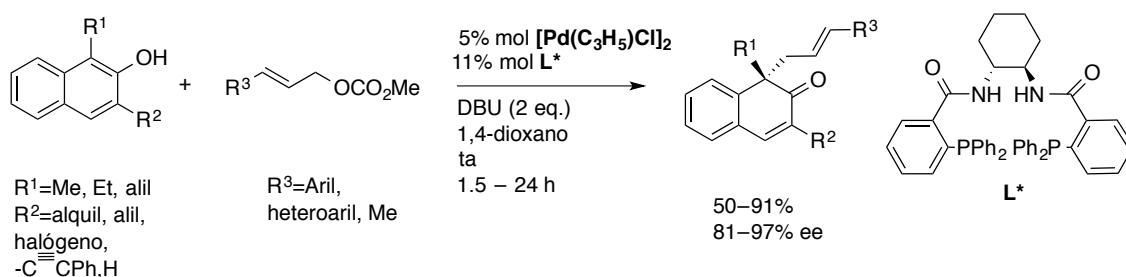
**Esquema 38:** Reacción de tipo *ipso*-Friedel-Crafts por alilación intramolecular de fenoles.

Poco después, Hamada utilizó un catalizador de paladio para llevar a cabo una reacción similar de alilación de tipo *ipso* con fenoles. La novedad en este trabajo reside en la presencia de sustituyentes en la posición 3 del fenol de partida. Así, la reacción puede dar lugar a dos diastereoisómeros diferentes. Sin embargo, los resultados obtenidos fueron discretos. La reacción también funciona utilizando 1-naftol como sustrato de partida:<sup>81</sup>



**Esquema 39:** Reacción de tipo *ipso*-Friedel-Crafts de fenoles sustituidos.

El grupo de You continuó con sus avances en este campo haciendo reaccionar 2-naftoles con carbonatos alílicos utilizando de nuevo un catalizador de Pd. Este ejemplo representa la primera reacción intermolecular de este tipo, dando lugar a benzociclohexenonas altamente sustituidas con excesos enantioméricos elevados:<sup>82</sup>



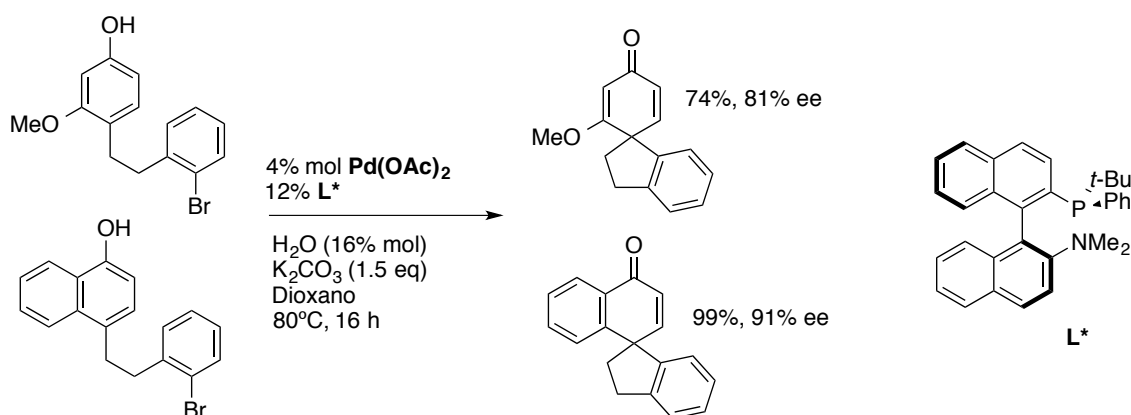
**Esquema 40:** Reacción de *ipso*-alilación de 2-naftoles catalizada por Pd.

#### 2.2.4.2 Mediante reacciones de arilación

Por otra parte, Buchwald y colaboradores presentaron en 2011 la primera reacción de *ipso*-arilación intramolecular de fenoles que transcurre con

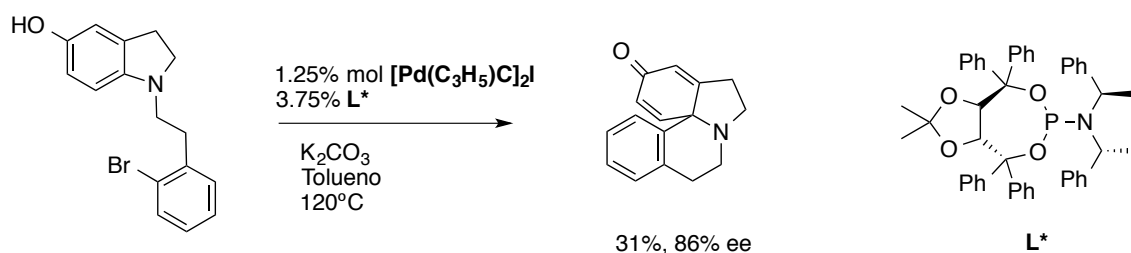
## 2. Antecedentes bibliográficos

desaromatización. En este caso, se utilizaron fenoles y naftoles con un grupo 2-(bromofenil)etil en posición *para* al grupo hidroxilo. En primer lugar, el catalizador de Pd sufre una adición oxidante del bromuro de arilo. El intermedio formado sufre una adición intramolecular para dar lugar a un paladaciclo, que tras eliminación reductiva da lugar al producto observado regenerando el catalizador. Los autores centraron su estudio en la reacción aquiral o racémica, presentando sólo dos ejemplos de reacción enantioselectiva:<sup>83</sup>



**Esquema 41:** Reacción de *ipso*-arilación de fenoles y naftoles catalizada por Pd.

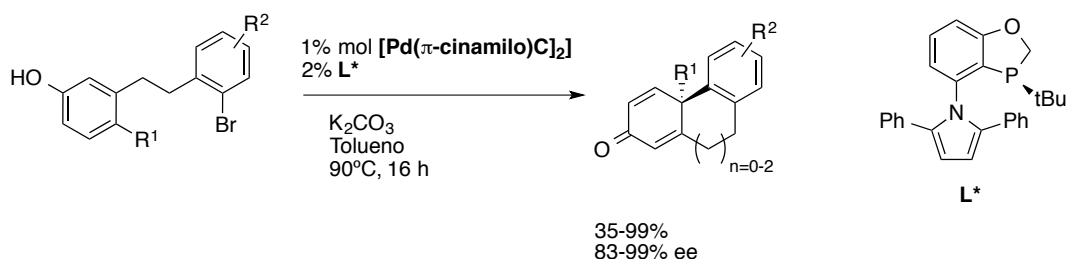
En 2014, You exploró este campo con el objetivo de sintetizar derivados de alcaloides de eritrina. Para ello siguió una aproximación similar a la descrita por Buchwald, pero utilizando 5-hidroxiindolinas sustituidas. El trabajo presentado se centra de nuevo en la síntesis de productos racémicos. Sin embargo, los autores describen un ejemplo de reacción enantioselectiva con resultados prometedores:<sup>84</sup>



**Esquema 42:** Reacción de *ipso*-arilación de hidroxindolinas.

Muy recientemente, Tang y colaboradores han descrito una aproximación similar para la síntesis de derivados de fenantrenona quirales, útiles en la síntesis de terpenos y esteroides. Para ello, los autores hicieron reaccionar un fenol convenientemente sustituido con un grupo (*orto*-bromofenil)etilo en la posición *meta*, utilizando un complejo quiral de Pd.<sup>85</sup>

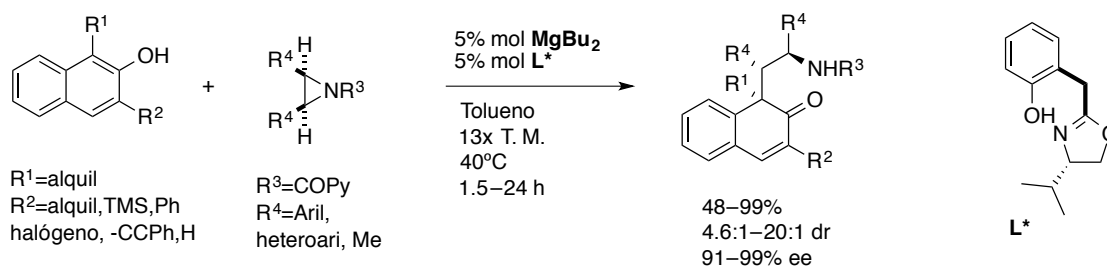




**Esquema 43:** Reacción *ipso*-Friedel-Crafts de arilación de fenoles descrita por Tang.

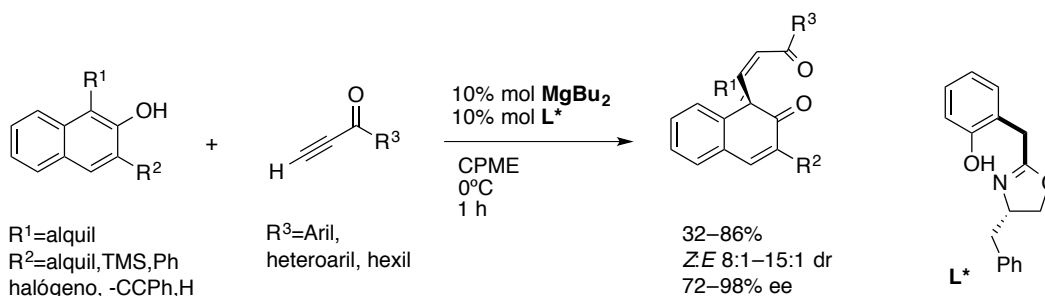
### 2.2.4.3 Mediante otras reacciones de adición

Otro ejemplo de electrófilo que se puede utilizar en este tipo de reacciones son las aziridinas *meso*. Wang y colaboradores han descrito recientemente la aminoalquilación de 2-naftoles convenientemente sustituidos utilizando un catalizador de Mg. Los resultados obtenidos fueron excelentes en términos de rendimiento, exceso enantiomérico y diastereoselectividad. El método permite el uso de 2-naftoles diferentemente sustituidos en las posiciones 1 y 3, así como la utilización de aziridinas bicíclicas o con sustituyentes alquílicos y aromáticos:<sup>86</sup>



**Esquema 44:** Reacción tipo *ipso* entre naftoles y aziridinas *meso*.

Los mismos autores describieron poco después una reacción análoga, pero utilizando cetonas propargílicas como electrófilos. Las dicetonas resultantes fueron obtenidas con buenos rendimientos en general, y con excesos enantioméricos y relaciones *E:Z* entre buenas y excelentes:<sup>87</sup>

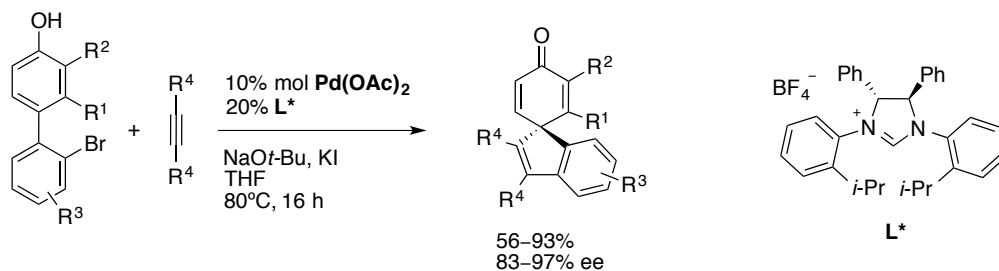


**Esquema 45:** Reacción conjugada de tipo ipso-Friedel-Crafts entre naftoles y cetonas propargílicas.

Por su parte, el grupo de Luan describió en 2015 la reacción entre fenoles con un grupo *orto*-bromoarilo en la posición para y alquinos internos, dando como

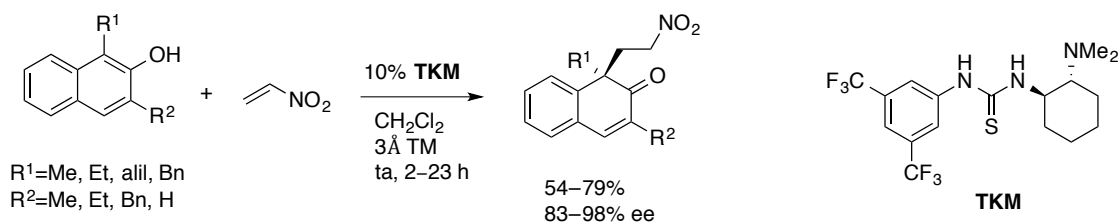
## 2. Antecedentes bibliográficos

producto de reacción las ciclodienonas espiránicas correspondientes con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades:<sup>88</sup>



**Esquema 46:** Reacción entre 4-(2-bromoaril)fenoles y alquinos internos.

Por último, el grupo de You ha descrito muy recientemente la reacción entre 2-naftoles sustituidos y nitroetileno catalizada por la tiourea de Takemoto (**TKM**). El método descrito por estos autores permite obtener las cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas correspondientes con un centro cuaternario quiral.<sup>89</sup>



**Esquema 47:** Reacción organocatalítica de tipo *ipso*-Friedel-Crafts entre 2-naftoles y nitroetileno.

### **3.- OBJETIVOS**



### 3 OBJETIVOS

La reacción de Friedel-Crafts es, aun hoy en día, uno de los métodos más utilizados y versátiles para la construcción de enlaces carbono-carbono entre un compuesto aromático y un electrófilo. Aunque se han desarrollado numerosos métodos describiendo reacciones enantioselectivas con indoles o pirroles, los ejemplos utilizando hidroxiarenos son mucho menos numerosos.

En este contexto, el uso de organocatalizadores quirales, especialmente los denominados bifuncionales, han demostrado ser de gran utilidad para llevar a cabo este tipo de transformación. Sin embargo, existen todavía algunas limitaciones en cuanto al alcance y limitaciones de las metodologías descritas hasta el momento. Por otra parte, la funcionalización enantioselectiva de hidroxiarenos suscita un claro interés en campos como la síntesis de productos naturales, la química médica o el desarrollo de nuevos ligandos quirales.

De esta forma, en la presente tesis doctoral nos hemos propuesto el reto de ampliar el alcance de este tipo de reacciones, utilizando para ello organocatalizadores bifuncionales con estructuras derivadas de los alcaloides de la *Cinchona*. Para ello, nos hemos marcado como objetivo el desarrollo de nuevos métodos enantioselectivos para las reacciones siguientes:

- Reacción de Friedel-Crafts de naftoles y fenoles con trifluoropiruvato de etilo.
- Reacción de aza-Friedel-Crafts de naftoles con aldiminas cíclicas, concretamente 2,2-dioxobenzooxatiacinas.
- Reacción de aza-Friedel-Crafts entre naftoles y fenoles con cetiminas derivadas de isatina.
- Reacción de Friedel-Crafts de hidroxiindoles con isatinas y con cetiminas derivadas de isatina.



## **4.- RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

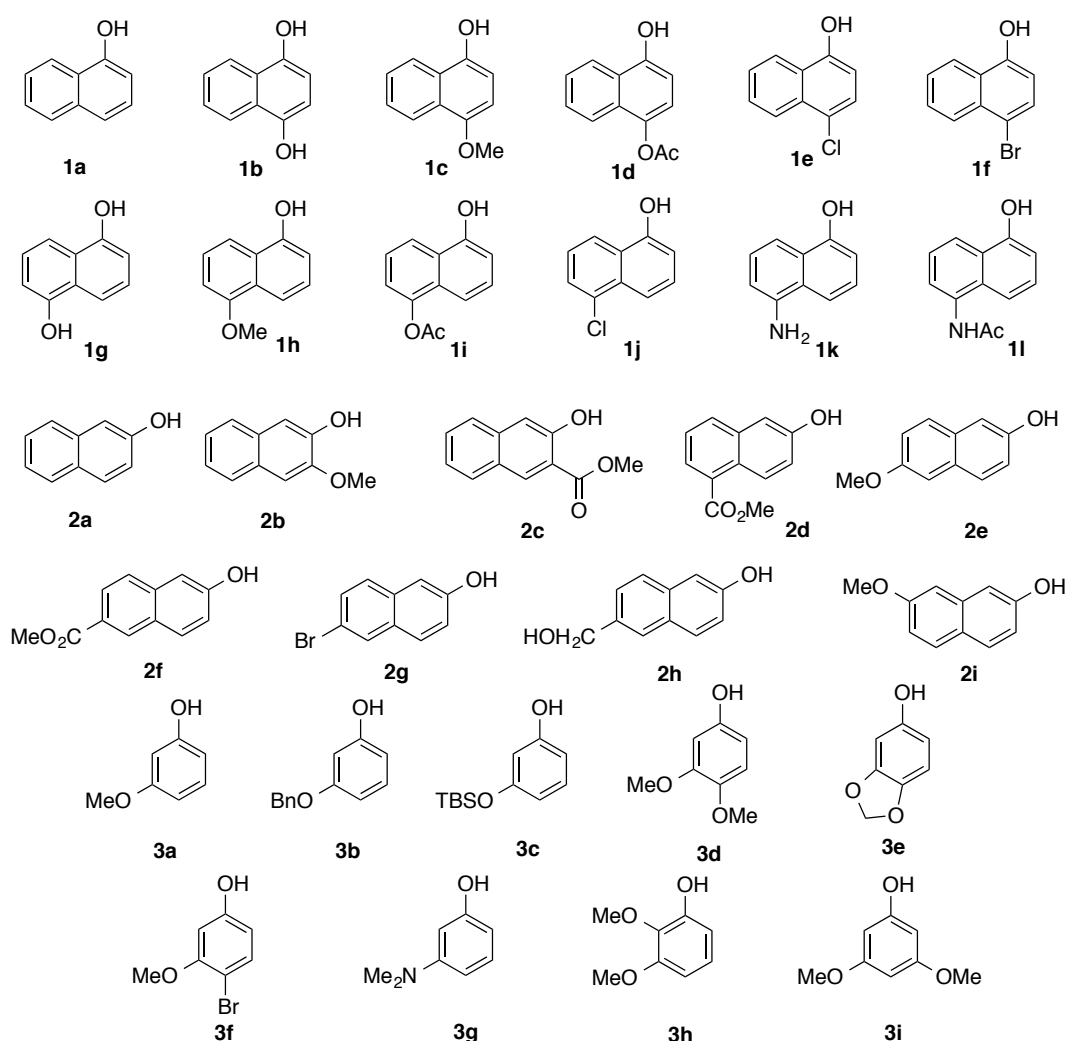




## 4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

## 4.1 Síntesis de Sustratos de Partida: Naftoles y Fenoles

Como se ha mostrado anteriormente en los antecedentes bibliográficos, en la mayor parte de reacciones enantioselectivas de naftoles y fenoles descritas, el estudio del alcance de la reacción es bastante limitado debido a la escasa variabilidad de los compuestos aromáticos utilizados como sustratos de partida. Nosotros hemos estudiado el alcance de estas reacciones de una forma más amplia, concretamente hemos utilizado los siguientes derivados de 1-naftol (**1**), 2-naftol (**2**) y fenoles (**3**) con elevada densidad electrónica:



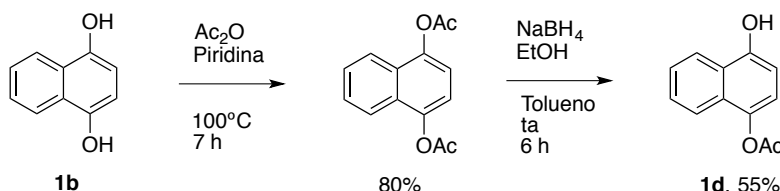
**Figura 13:** 1-, 2-naftoles y fenoles utilizados durante la presente tesis.

Los compuestos **1a**, **1b**, **1c**, **1e**, **1g**, **2a**, **2c**, **2e**, **2g**, **2i**, **3a**, **3d**, **3e**, **3f**, **3g**, **3h** y **3i** se adquirieron de diferentes casas comerciales y los restantes fueron sintetizados en el transcurso de esta tesis, según los métodos que se indican a continuación.

## 4. Resultados y discusión

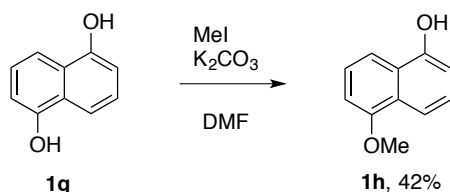
### 4.1.1 Síntesis de derivados de 1-naftol

El 4-acetoxi-1-naftol (**1d**) fue sintetizado a partir de 1,4-dihidroxi-naftaleno (**1b**). El tratamiento de **1b** con anhídrido acético en piridina a 100°C durante 7 horas condujo al producto diacetilado con un buen rendimiento. La reducción del derivado diacetilado con NaBH<sub>4</sub> en presencia de etanol, condujo al producto **1d** con un rendimiento moderado:



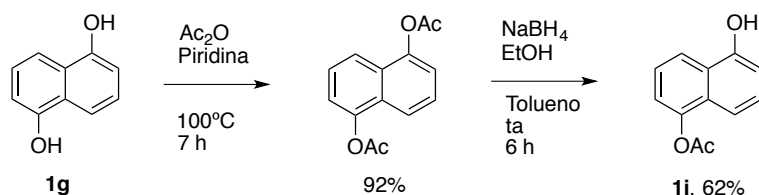
**Esquema 48:** Síntesis de 4-acetoxi-1-naftol (**1d**).

Por su parte, el 5-metoxi-1-naftol (**1h**) fue sintetizado por metilación del 1,5-dihidroxi-naftaleno (**1g**) con MeI. Aunque la reacción no es selectiva y se obtiene también el producto de dimetilación, el compuesto **1h** puede ser obtenido fácilmente tras la apropiada columna cromatográfica:



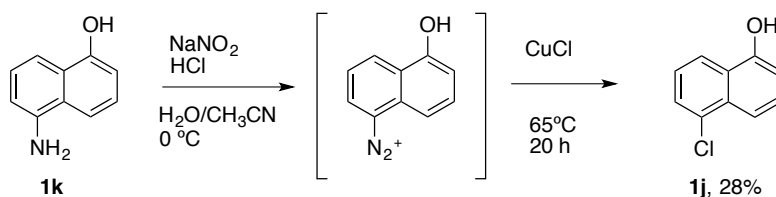
**Esquema 49:** Síntesis de 5-metoxi-1-naftol (**1h**).

El 5-acetoxi-1-naftol (**1i**) fue sintetizado utilizando el mismo método que el empleado para la síntesis de **1d**, pero partiendo de 1,5-dihidroxi-naftaleno (**1g**):<sup>90</sup>



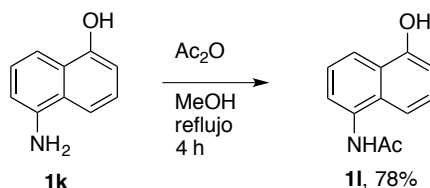
**Esquema 50:** Síntesis de 5-acetoxi-1-naftol (**1i**).

El 5-cloro-1-naftol (**1j**) fue sintetizado a partir del 5-amino-1-naftol (**1k**) mediante una reacción de Sandmeyer. Así, el compuesto **1k** se trató con ácido nitroso, generado *in situ* a partir de nitrito sódico y ácido clorhídrico, para obtener la sal de diazonio intermedia. La mezcla se mantuvo a baja temperatura y se añadió CuCl. Posteriormente, se aumentó la temperatura de reacción hasta 65 °C y se agitó toda la noche para obtener el haluro correspondiente, aunque con un rendimiento bajo:<sup>91</sup>



**Esquema 51:** Síntesis de 5-cloro-1-naftol (**1j**) mediante reacción de Sandmeyer.

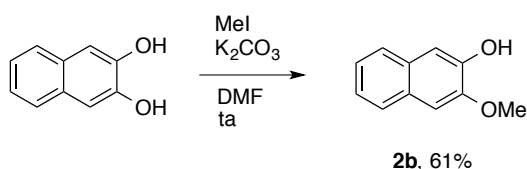
Finalmente, la acetilación selectiva de 5-amino-1-naftol (**1k**) condujo a la síntesis del compuesto **1l** con buen rendimiento:<sup>92</sup>



**Esquema 52:** Síntesis de 5-acetamido-1-naftol (**1l**) mediante reacción de acetilación selectiva.

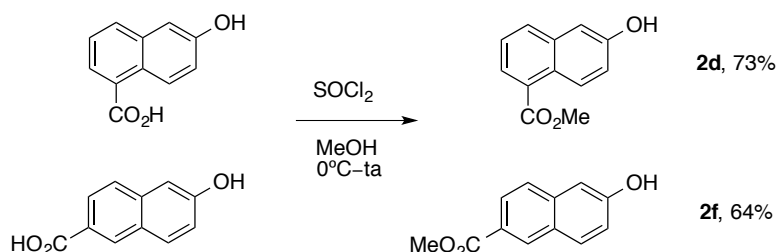
#### 4.1.2 Síntesis de derivados de 2-naftol

La síntesis del 3-metoxi-2-naftol (**2b**) se llevó a cabo siguiendo un procedimiento análogo al utilizado para la síntesis del compuesto **1h**. En este caso se utilizó 2,3-dihidroxinaftaleno como sustrato de partida. De nuevo, la selectividad del proceso es modesta, aunque el producto deseado **2b** se obtuvo con un rendimiento aceptable:<sup>93</sup>



**Esquema 53:** Síntesis de 3-metoxi-2-naftol (**2b**).

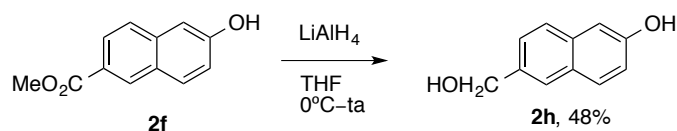
Por otra parte, el 5-metiloxicarbonil-2-naftol (**2d**) y el 6-metiloxicarbonil-2-naftol (**2f**) fueron sintetizados a partir de los correspondientes ácidos carboxílicos por tratamiento con  $\text{SOCl}_2$  en presencia de  $\text{MeOH}$ :<sup>94</sup>



**Esquema 54:** Síntesis de los naftoles **2d** y **2f** a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes.

Por último, el 6-hidroximetil-2-naftol (**2h**) fue sintetizado por reducción del compuesto **2f** con  $\text{LiAlH}_4$ :<sup>95</sup>

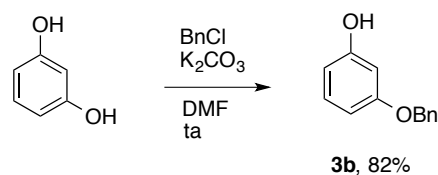
#### 4. Resultados y discusión



**Esquema 55:** Síntesis de 6-hidroximetil-2-naftol (**2h**) por reducción de **2f**.

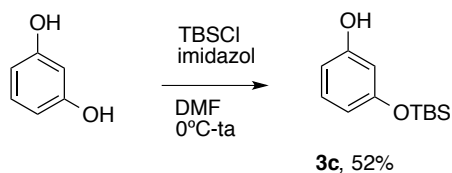
#### 4.1.3 Síntesis de derivados de fenol

El 3-benciloxifenol (**3b**) fue preparado a partir de resorcinol, siguiendo un método de alquilación similar al utilizado anteriormente en la preparación de los naftoles **1h** y **2b**:



**Esquema 56:** Síntesis de 3-benciloxifenol (**3b**) a partir de resorcinol.

Por otra parte, uno de los grupos hidroxilo del resorcinol se pudo proteger selectivamente en forma de éter de sililo, aunque el silioxifenol **3c** se obtuvo con un rendimiento modesto:



**Esquema 57:** Síntesis de 3-silioxifenol **3c** a partir de resorcinol.

## 4.2 Síntesis de Organocatalizadores Bifuncionales

Durante la presente tesis se han utilizado una serie de organocatalizadores bifuncionales, la mayor parte de los cuales derivan de alcaloides de la *Cinchona*. Estos catalizadores se han sintetizado en el laboratorio siguiendo procedimientos descritos en la bibliografía, exceptuando la tiourea de Takemoto (**TKM**) y la de Jacobsen (**JBT**), las cuales han sido adquiridas de casas comerciales. Así, en el siguiente apartado se describen los procedimientos seguidos para la obtención de los organocatalizadores utilizados durante la tesis. Según el grupo dador de enlaces de hidrógeno, estos catalizadores pueden ser clasificados en tres grupos: cupreínas (y cupreidinas), tioureas y escuaramidas. Debido a su similitud en el procedimiento de síntesis, las tioureas y escuaramidas se describen en el mismo apartado.

### 4.2.1 Síntesis de cupreínas y cupreidinas

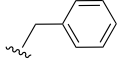
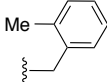
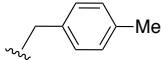
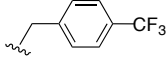
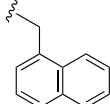
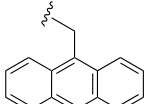
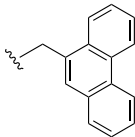
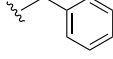
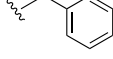
Los derivados de cupreína (y cupreidina) sintetizados en la presente tesis se pueden dividir en tres grupos según el método de síntesis seguido, el cual depende del tipo de sustituyente unido al grupo hidroxilo de la posición C-9:

#### 4.2.1.1 Cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éter bencílico

Todos los catalizadores con estructura de cupreína que presentan un grupo de tipo éter bencílico unido a la posición C-9 han sido preparados siguiendo una ruta sintética similar. En primer lugar, el alcaloide natural quinina (**QN**) se hizo reaccionar con el cloruro bencílico correspondiente, en presencia de NaH y utilizando DMF como disolvente, para obtener el éter **Sust-QN**. Seguidamente, este compuesto se sometió a una reacción de desmetilación utilizando etanotiolato sódico, generado *in situ* a partir de etanotiol e NaH:<sup>21</sup>

#### 4. Resultados y discusión

**Tabla 1:** Síntesis de cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éter bencílico en la posición C-9.

Entrada	R	Catalizador	Rendimiento
1		<b>Bn-CPN</b>	88%
2		<b>oMeBn-CPN</b>	72%
3		<b>pMeBn-CPN</b>	83%
4		<b>pCF<sub>3</sub>Bn-CPN</b>	68%
5		<b>1-NftCH<sub>2</sub>-CPN</b>	71%
6		<b>9-AntCH<sub>2</sub>-CPN</b>	53%
7		<b>9-PHNCH<sub>2</sub>-CPN</b>	48%
8 <sup>c</sup>		<b>Bn-HCPN</b>	76%
9 <sup>d</sup>		<b>Bn-CPD</b>	83%

<sup>a</sup> Quinina (**QN**, 1 eq), NaH (3 eq), R-Cl (1.1 eq) en DMF (0.2 M). <sup>b</sup> EtSH (3 eq), NaH (3.5 eq) en DMF (0.2 M). <sup>c</sup> Utilizando dihidroquinina (**HQN**) en lugar de **QN**. <sup>d</sup> Utilizando quinidina (**QD**) en lugar de **QN**.

##### 4.2.1.2 Cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éter arílico

Los catalizadores de tipo cupreína que contienen un grupo de tipo éter arílico en la posición C-9 han sido sintetizados introduciendo el sustituyente aromático mediante una reacción de Ullmann. Así, la quinina se hizo reaccionar con el yoduro de arilo correspondiente en presencia de CuI obteniéndose el éter arílico

correspondiente, el cual se sometió a las condiciones de desmetilación descritas anteriormente:<sup>21</sup>

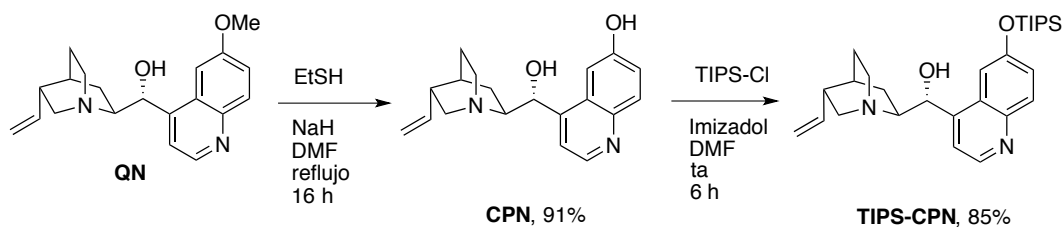
**Tabla 2:** Síntesis de cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éter arílico en la posición C-9.<sup>a</sup>

Entrada	Ar	Catalizador	Rendimiento
1		<b>9-PHN-CPN</b>	45%
2		<b>3,5-Me<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CPN</b>	62%

<sup>a</sup> Quinina (**QN**, 580 mg, 1 eq), NaH (5 eq), Ar-I (1 eq), CuI (1 eq) y piridina (0.3 mL) en DMSO (5 mL). EtSH (3 eq), NaH (3.5 eq) en DMF (0.2 M).

#### 4.2.1.3 Cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éster

Las drásticas condiciones de desmetilación utilizadas en los dos apartados anteriores imposibilitan la síntesis de cupreínas con un grupo éster siguiendo una ruta análoga a la utilizada para la síntesis de derivados de tipo éter. En este caso, la desmetilación de la quinina (**QN**) se llevó a cabo en primer lugar, obteniéndose la correspondiente cupreína sin funcionalizar (**CPN**). Posteriormente, el grupo hidroxilo fenólico, más reactivo que el secundario, se protegió en forma de éter de sililo obteniéndose el producto intermedio **TIPS-CPN**:<sup>96</sup>


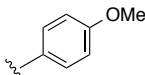
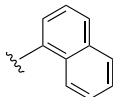


**Esquema 58:** Síntesis de cupreína con el OH protegido en forma de éter de sililo (**TIPS-CPN**).

A continuación, la cupreína protegida **TIPS-CPN** se hizo reaccionar con el cloruro de ácido correspondiente, introduciendo el grupo éster requerido en la posición C-9. Finalmente, el grupo protector se eliminó utilizando una disolución acuosa de HF.

#### 4. Resultados y discusión

**Tabla 3:** Síntesis de cupreínas sustituidas con un grupo de tipo éster aromático en la posición C-9.

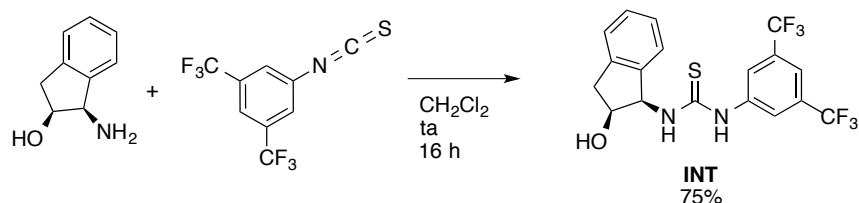
Entrada	Ar	Catalizador	Rendimiento
1		<b>Bz-CPN</b>	88%
2		<b>pMeOBz-CPN</b>	68%
3		<b>1-NftCO-CPN</b>	76%

<sup>a</sup> **TIPS-CPN** (1 eq), **ArCOCl** (1.1 eq) y **Et<sub>3</sub>N** (2 eq) en **CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>** (0.2 M).

#### 4.2.2 Síntesis de tioureas y escuaramidas

Como se ha comentado con anterioridad, las tioureas y escuaramidas utilizadas durante la tesis doctoral se han sintetizado en el laboratorio, exceptuando la tiourea de Takemoto (**TKM**) y la de Jacobsen (**JBT**), que están disponibles comercialmente.

Las tioureas utilizadas han sido sintetizadas mediante una reacción de adición de la amina correspondiente al isotiocianato de 3,5-bis(trifluorometil)fenilo. Como se ha comentado anteriormente, este grupo aromático deficiente en densidad electrónica confiere a la tiourea generada unas características apropiadas para la catálisis. De esta forma, la tiourea **INT** fue sintetizada al hacer reaccionar el (1*R*, 2*S*)-*cis*-1-amino-2-indanol con el isotiocianato indicado:<sup>97</sup>

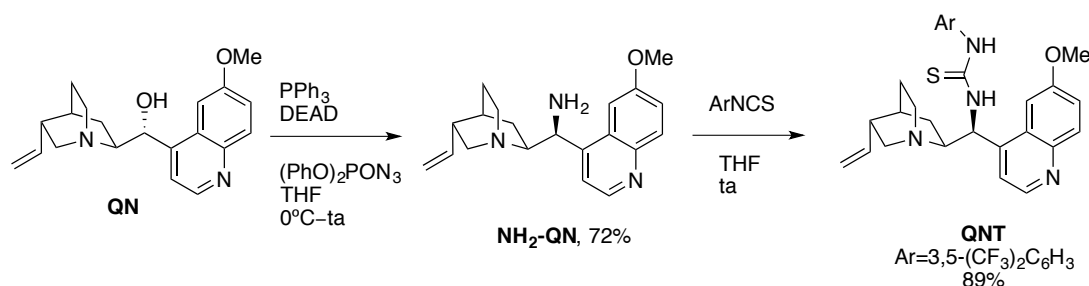


**Esquema 59:** Síntesis del catalizador **INT**.

Por otra parte, la tiourea **QNT**, derivada del alcaloide natural quinina (**QN**), fue sintetizada a partir de la amina **NH<sub>2</sub>-QN**. Esta amina se obtuvo al someter la quinina (**QN**) a una reacción de tipo Mitsunobu con difenilfosforilazida. La reducción *in situ* de esta azida intermedia con **PPh<sub>3</sub>** conduce a la amina deseada con inversión en la configuración de la posición C-9. Una vez obtenida la amina deseada (**NH<sub>2</sub>-QN**), se hizo reaccionar con el isotiocianato de 3,5-

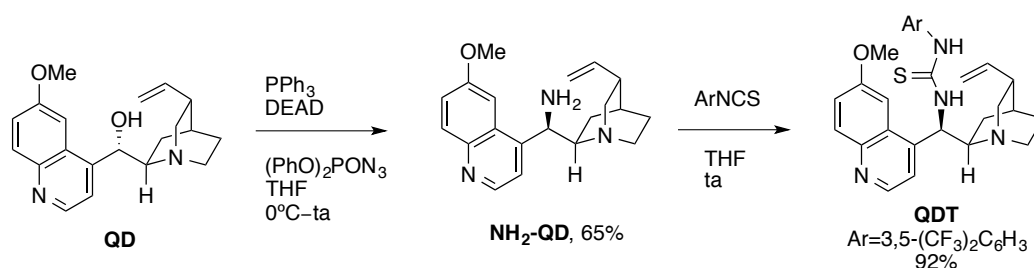


bis(trifluorometil)fenilo como se ha descrito anteriormente,<sup>25</sup> obteniéndose la correspondiente tiourea **QNT**:



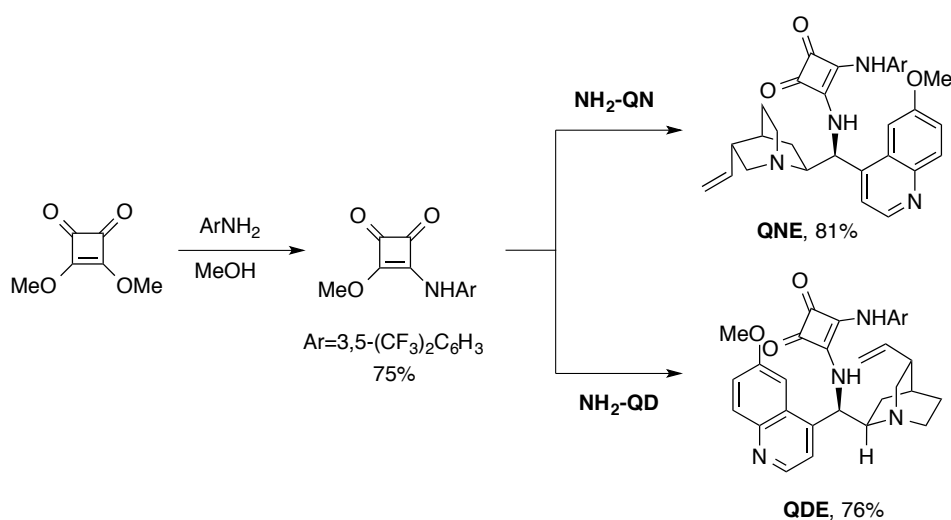
**Esquema 60:** Síntesis del catalizador bifuncional **QNT**.

Alternativamente, el alcaloide quinidina (**QD**) se sometió al mismo proceso, obteniéndose en este caso el catalizador **QDT**.



**Esquema 61:** Síntesis del catalizador bifuncional **QDT**.

Finalmente, las escuaramidas utilizadas se sintetizaron a partir de las aminas correspondientes y el éster dimetílico del ácido escuárico. Es posible llevar a cabo la síntesis de escuaramidas asimétricas utilizando secuencialmente dos aminas diferentes. En nuestro caso, el éster dimetílico del ácido escuárico se hizo reaccionar primero con 3,5-bis(trifluorometil)anilina, obteniendo el amidoéster correspondiente mediante una simple filtración. Posteriormente, se llevó a cabo la reacción de condensación entre el amidoéster y las aminas derivadas de la quinina y la quinidina, obteniendo las escuaramidas deseadas, **QNE** y **QDE** respectivamente:



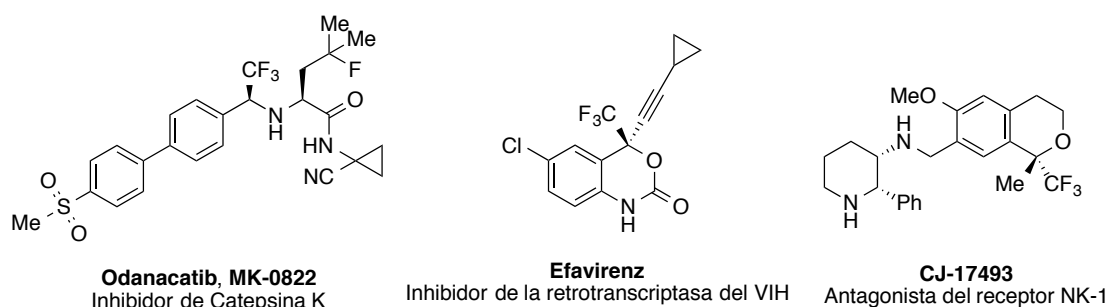
**Esquema 62:** Síntesis de los catalizadores bifuncionales **QNE** y **QDE**.



### 4.3 Reacciones de Friedel-Crafts Enantioselectivas de 1-Naftoles y Fenoles con Trifluoropiruvato de Etilo

#### 4.3.1 Antecedentes bibliográficos

Un gran número de medicamentos presentan un grupo trifluorometilo en su estructura, ya que éste puede hacer variar algunas propiedades químicas, tales como la lipofilia o la estabilidad metabólica. Estas propiedades de los compuestos fluorados aumentan su biodisponibilidad, por lo que son de gran interés en química médica.<sup>98-100</sup>



**Figura 14:** Medicamentos con la agrupación CF<sub>3</sub>.

En la figura 14 podemos observar varios medicamentos que contienen un grupo CF<sub>3</sub> unido a un centro estereogénico. La obtención de este tipo de compuestos de una forma enantioselectiva se puede llevar a cabo siguiendo diferentes estrategias que se pueden clasificar principalmente en dos grupos: 1) trifluorometilación de un electrófilo proquiral<sup>101</sup> o 2) adición de un nucleófilo a un electrófilo trifluorometilado proquiral.

Siguiendo la primera estrategia, se han descrito un gran número de procedimientos, entre los que cabe destacar aquellos que utilizan TMS-CF<sub>3</sub> (reactivo de Ruppert-Prakash) como fuente de trifluorometilo nucleófilo. Un ejemplo notable es la trifluorometilación de cetonas catalizada por sales de amonio cuaternario derivadas de alcaloides de la *Cinchona*.<sup>102</sup>

Siguiendo la segunda estrategia, se encuentran descritas en la bibliografía reacciones de adición conjugada a β-trifluorometilcetonas α,β-insaturadas,<sup>103</sup> reacción de hidrogenación de trifluorometilolefinas,<sup>104</sup> acoplamiento de Negishi con halogenuros de alquilo<sup>105</sup> o adiciones a compuestos carbonílicos<sup>106</sup> e iminas.<sup>107</sup>

Un ejemplo destacable de este grupo de reacciones es la reacción utilizando trifluoropiruvato de metilo o etilo como electrófilo. Así, en la bibliografía encontramos un buen número de ejemplos de reacciones enantioselectivas con este electrófilo como reacciones de Friedel-Crafts,<sup>108-110</sup> reacciones de tipo carbonil-eno,<sup>111,112</sup> reacciones aldólicas,<sup>113,114</sup> adición de alquinos<sup>115</sup> o reacciones de adición de enaminas.<sup>116</sup> En todas ellas se genera un alcohol terciario altamente

#### 4. Resultados y discusión

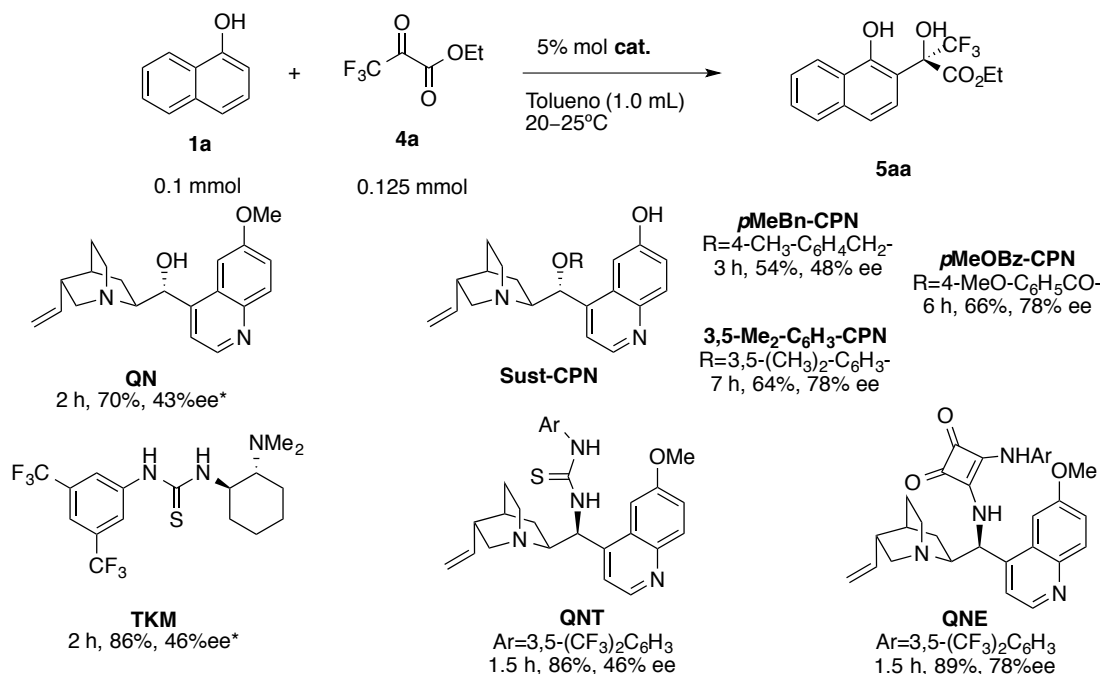
funcionalizado que puede tener variadas aplicaciones. Este capítulo de la tesis se enmarca en este contexto, en el que un naftol o fenol, actuando como nucleófilo, da lugar a una reacción de Friedel-Crafts con el trifluoropiruvato de etilo.

Como hemos visto anteriormente en la sección 2.2.1, Chen describió la funcionalización de fenoles en la posición *para* utilizando este electrófilo.<sup>39</sup> Sin embargo, al inicio de esta tesis no existía ningún precedente de la funcionalización enantioselectiva en *orto* de naftoles y fenoles con trifluoropiruvatos.

#### 4.3.2 Optimización de las condiciones de reacción

El proceso de optimización de las condiciones de reacción se llevó a cabo estudiando la reacción entre el 1-naftol (**1a**) y el trifluoropiruvato de etilo (**4a**). Esta reacción modelo nos permitió estudiar los diferentes factores que afectan a la transformación, estudiando los efectos que estos factores tienen sobre el rendimiento, la enantioselectividad o el tiempo de reacción.

Primero realizamos un estudio del efecto del catalizador. Así, examinamos el efecto de una serie de catalizadores bifuncionales con capacidad para establecer enlaces de hidrógeno de forma bifuncional. En el Esquema 63 se pueden ver los resultados obtenidos al utilizar un 5% molar de los respectivos catalizadores llevando a cabo la reacción en tolueno a temperatura ambiente (alrededor de 20-25°C):



**Esquema 63:** Optimización de las condiciones de reacción entre naftoles y trifluoropiruvato de etilo.\* Enantiómero *S* fue obtenido mayoritariamente.

El alcaloide natural quinina (**QN**) es capaz, de catalizar la reacción entre **1a** y **4a** de forma eficiente en cuanto a rendimiento. Sin embargo la enantioselectividad

conseguida con este catalizador fue discreta (43% ee). Con la intención de establecer una mayor interacción entre el catalizador y el electrófilo, pasamos a utilizar cupreínas, con un grupo fenólico libre, sustituidas en el grupo hidroxilo del C-9. Las cupreínas estudiadas en esta etapa presentaban grupos con diferente naturaleza electrónica. De esta forma, el derivado que contiene un grupo de tipo éter bencílico (**pMeBn-CPN**) no mejoró de forma notoria los resultados obtenidos con la quinina (**QN**). En cambio, la introducción de un grupo éter de tipo arílico (**3,5-Me<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CPN**) resultó en una mejora sustancial en la enantioselectividad (78% ee), aunque con un rendimiento moderado (64%). Un derivado de cupreína con un grupo éster en la posición C-9 (**pMeOBz-CPN**), condujo al producto deseado con resultados similares (66% de rendimiento y 78% ee).

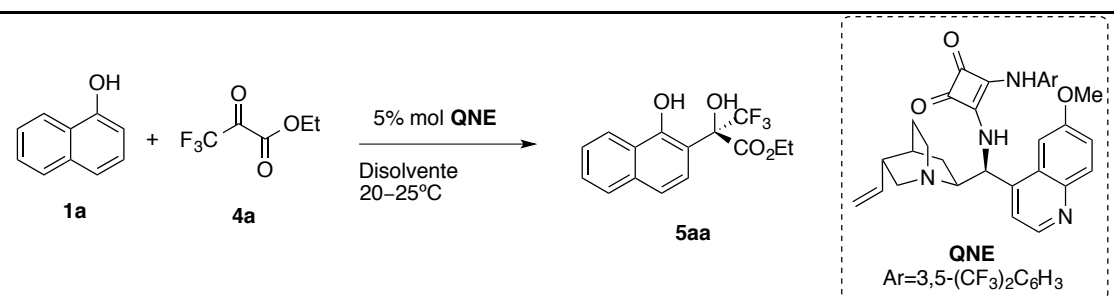
Siguiendo con la búsqueda de un catalizador óptimo, pasamos a estudiar organocatalizadores con grupos dadores de enlace de hidrógeno diferentes, como por ejemplo las tioureas y las escuaramidas. El catalizador de Takemoto (**TKM**), uno de los catalizadores bifuncionales más utilizados, condujo al producto deseado en un rendimiento excelente, sin embargo la enantioselectividad fue otra vez baja (46% ee). De forma similar, la tiourea derivada de quinina (**QNT**) proporcionó resultados idénticos a los obtenidos con el catalizador de Takemoto (86%, 46% ee). Por último, la escuaramida derivada de quinina (**QNE**) permitió llegar a un resultado prometedor (89%, 78% ee), convirtiéndose en el catalizador más adecuado para esta transformación.

El siguiente factor motivo de estudio fue el disolvente utilizado en la reacción. Mientras que el uso de un disolvente organoclorado como el CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> no permitió mejorar los resultados obtenidos, el uso de Et<sub>2</sub>O provocó un aumento en el exceso enantiomérico notable, manteniendo el buen rendimiento (Tabla 4, Entradas 2-3). El acetato de etilo también demostró ser un buen disolvente, aunque con resultados algo inferiores (Tabla 4, Entrada 4). Puesto que el mejor resultado había sido obtenido con el éter etílico, nos dispusimos a estudiar varios éteres como disolvente. Así, tanto *i*Pr<sub>2</sub>O como MTBE permitieron obtener el producto **5aa** con buenas enantioselectividades, aunque en el caso del MTBE la reactividad se veía seriamente comprometida (Tabla 4, Entradas 5-6). De esta forma, se estableció como disolvente óptimo el Et<sub>2</sub>O.

Seguidamente, se estudió el efecto de la temperatura en el resultado de la reacción, obteniendo un excelente resultado (90%, 97% ee) al realizar la reacción a 0°C (Tabla 4, Entrada 7). Por último, se intentó reducir al mínimo la carga catalítica. Una reducción hasta el 2% molar aún permitió obtener el producto con buenos resultados, pero la reacción requería de un tiempo de reacción más largo (Tabla 4, Entrada 8). Una reducción más acusada hasta tan sólo el 1% molar conllevó una descenso dramático en el rendimiento, aunque manteniendo la enantioselectividad (Tabla 4, Entrada 9).

#### 4. Resultados y discusión

**Tabla 4:** Estudio de las condiciones de reacción entre 1-naftol (**1a**) y trifluoropiruvato de etilo (**4a**): disolvente, temperatura y carga catalítica.<sup>a</sup>



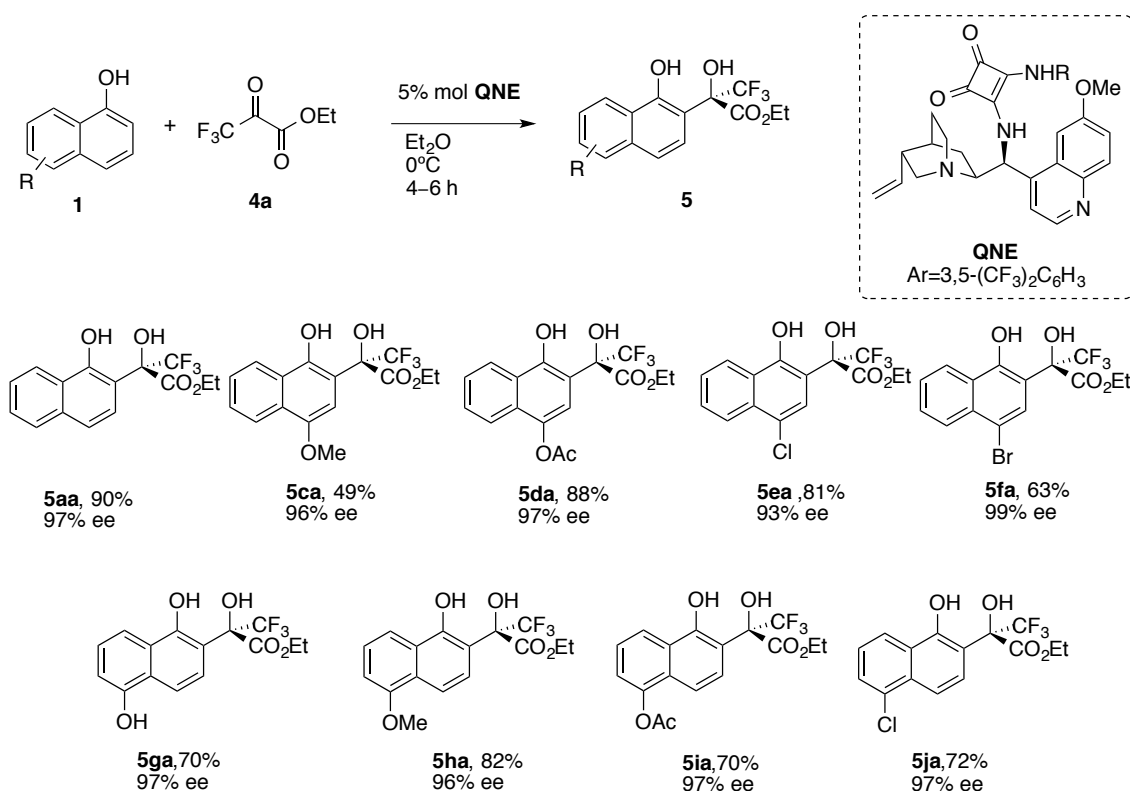
Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Tolueno	ta	1.5	89	78
2	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	ta	1	91	80
3	Et <sub>2</sub> O	ta	2	92	91
4	EtOAc	ta	2	88	87
5	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> O	ta	2	94	87
6	MTBE	ta	24	30	91
7	Et <sub>2</sub> O	0	2	90	97
8 <sup>d</sup>	Et <sub>2</sub> O	0	24	80	98
9 <sup>e</sup>	Et <sub>2</sub> O	0	48	35	96

<sup>a</sup> **1a** (0.1 mmol), **4a** (0.125 mmol), **QNE** (5% mol) disolvente (1 mL). <sup>b</sup> Rendimiento de producto aislado. <sup>c</sup> Determinado mediante HPLC quiral. <sup>d</sup> 2% mol de **QNE**. <sup>e</sup> 1% mol de **QNE**.

De esta forma, las condiciones optimizadas para la reacción enantioselectiva entre 1-naftol (**1a**) y trifluoropiruvato de etilo (**4a**), quedaron establecidas en la utilización de un 5% molar de **QNE** como organocatalizador bifuncional, Et<sub>2</sub>O como disolvente y 0°C como temperatura de reacción.

#### 4.3.3 Alcance y limitaciones de la reacción

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, se procedió a estudiar el alcance y limitaciones de la misma. Primero se aplicaron las condiciones optimizadas en reacciones entre 1-naftoles **1** diferentemente sustituidos y trifluoropiruvato de etilo (**4a**) (Esquema 64):

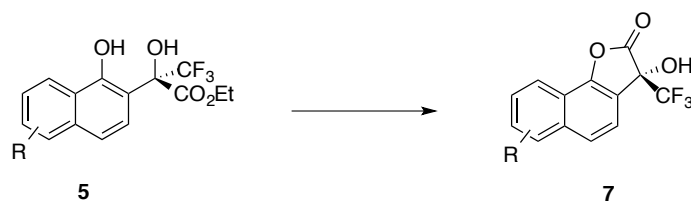


**Esquema 64:** Alcance y limitaciones de la reacción entre 1-naftoles diferentemente sustituidos **1** y trifluoropiruvato de etilo (**4a**).

Las condiciones optimizadas permiten llevar a cabo la reacción con diferentes 1-naftoles con sustituyentes de distinto carácter electrónico, tales como MeO, AcO o halógeno, tanto en posición 4 como en posición 5, obteniéndose resultados satisfactorios en todos los casos. El correspondiente producto de reacción se obtiene con una enantioselectividad excelente (93-99% ee), mientras que los rendimientos son algo variables (49-90%). Cabe destacar el resultado obtenido con el sustrato de partida **1g**. Aunque presenta dos posiciones reactivas, la reacción transcurre de forma selectiva para dar el producto monoalquilado **5ga** con un buen rendimiento y una excelente enantioselectividad (70%, 97% ee).

Durante el transcurso de la reacción, se pueden observar cantidades variables de producto de lactonización **7**, especialmente cuando se utilizan naftoles con elevada densidad electrónica, ya que son más nucleofílicos. La formación de este producto se puede observar por cromatografía de capa fina en algunas reacciones, por ejemplo con el 4-metoxi-1-naftol (**1c**). Afortunadamente, la lactona **7** puede ser separada del producto **5** mediante columna cromatográfica. Sin embargo, pensamos que una pequeña cantidad de este subproducto también se puede generar también durante el proceso de purificación y caracterización (especialmente en el tubo de RMN).

#### 4. Resultados y discusión



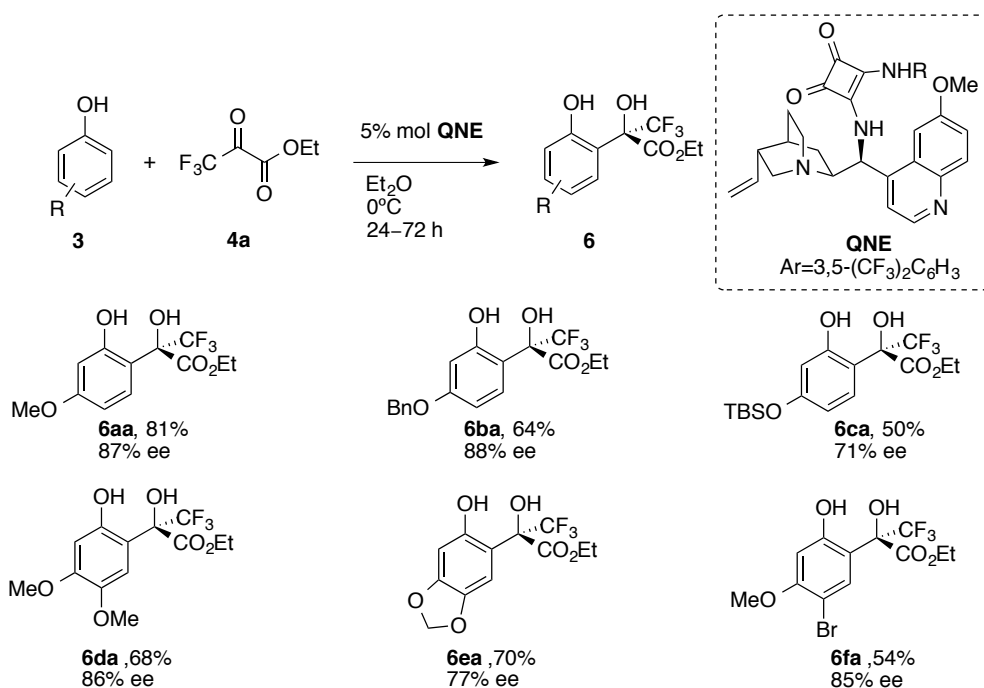
**Esquema 65:** Proceso de lactonización observado con los productos **5**.

Con el objetivo de ampliar la aplicabilidad del método descrito anteriormente, nos propusimos estudiar esta reacción con el 2-naftol (**2a**) y con diferentes fenoles **3** con elevada densidad electrónica. En lo que se refiere al 2-naftol (**2a**), aunque éste es más reactivo que el 1-naftol (**1a**) en reacciones de Friedel-Crafts, no reacciona bajo estas condiciones, seguramente por motivos estéricos (*vide infra*).

Por otra parte, los fenoles son considerados menos reactivos en reacciones de Friedel-Crafts, debido a una mayor pérdida relativa de aromaticidad al producirse el intermedio catiónico. Esta menor reactividad se puede compensar con la presencia de grupos con fuerte carácter dador de electrones. En los antecedentes se han descrito varios ejemplos de reacciones enantioselectivas utilizando fenoles, siendo evidente la falta de generalidad en estas transformaciones. Sin embargo, aplicando las condiciones optimizadas establecidas por nosotros para naftoles, pudimos comprobar como una serie de fenoles con elevada densidad electrónica **3** reaccionan con trifluoropiruvato de etilo (**4a**) para dar los correspondientes fenoles alquilados selectivamente en la posición *orto* más reactiva (Esquema 66).

Así, fenoles con un solo grupo electrón-dador en posición 3 (MeO, BnO y TBSO) reaccionan para dar los productos esperados selectivamente y con enantioselectividades entre moderadas y buenas (71-88% ee). La reacción también da resultados satisfactorios con sustratos de partida con dos grupos MeO (68%, 86% ee) o un grupo metilendioxi (70%, 77% ee). Finalmente, la reacción del 4-bromo-3-metoxifenol (**3f**) bajo las condiciones optimizadas, conduce al producto esperado con un rendimiento moderado pero con buena enantioselectividad (54%, 85% ee).

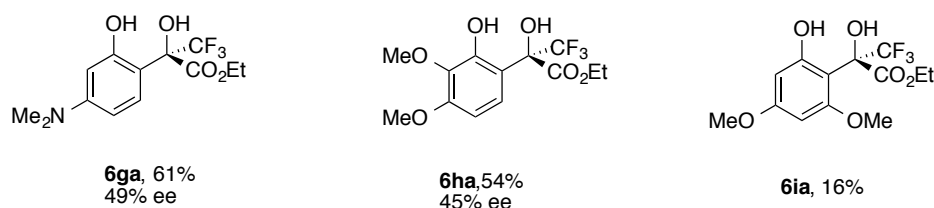




**Esquema 66:** Alcance de la reacción enantioselectiva con diferentes fenoles con elevada densidad electrónica **3**.

Por otra parte, el método descrito presenta algunas limitaciones. Así, ni el 5-amino-1-naftol (**1k**) ni el 5-acetamido-1-naftol (**1l**) reaccionan en las condiciones optimizadas debido posiblemente a su excesiva polaridad o al establecimiento de enlaces de hidrógeno no productivos. La reacción tampoco funciona con fenol.

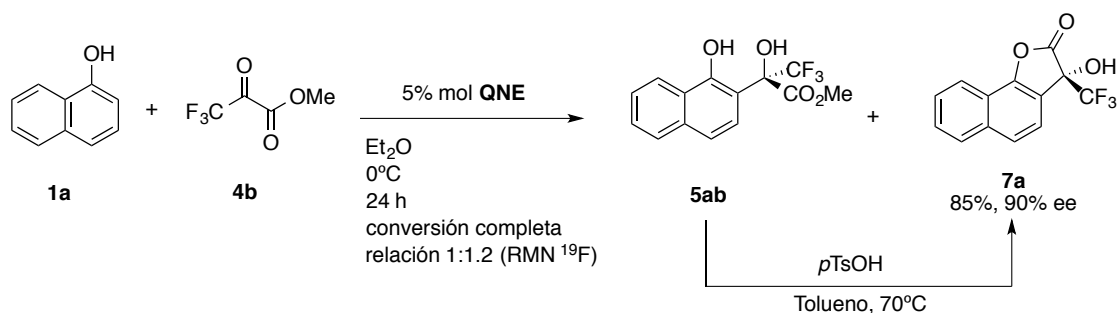
El 3-dimetilaminofenol (**3g**) no es un nucleófilo apropiado en estas condiciones ya que el producto resultante **6ga** se obtiene con un 61% de rendimiento pero una enantioselectividad de tan solo el 49% ee. Finalmente, también fueron evaluados dos dimetoxifenoles más. El regioisómero **3h** (con los dos grupos en posiciones 2,3) proporcionó tan solo un 54% de rendimiento tras 5 días de reacción, con una enantioselectividad baja (45% ee). Por otro lado, el 3,5-dimetoxifenol (**3i**) presenta una reactividad muy baja, produciéndose además la lactona correspondiente **7i** en el medio de reacción. Esta baja reactividad y selectividad se traducen en un rendimiento de tan solo el 16% para el compuesto **6ia**.



**Figura 15:** Limitaciones de la reacción. Fenoles no apropiados.

#### 4. Resultados y discusión

Así, cuando se utiliza trifluoropiruvato de metilo (**4b**) como electrófilo, se obtiene una mezcla del  $\alpha$ -hidroxiéster **5ab** y la lactona correspondiente **7a**, en una proporción 1:1.2 (determinada por RMN  $^{19}\text{F}$ ). Aunque el producto **5ab** no se puede obtener selectivamente, la reacción de ciclación se puede completar por calentamiento en medio ácido:



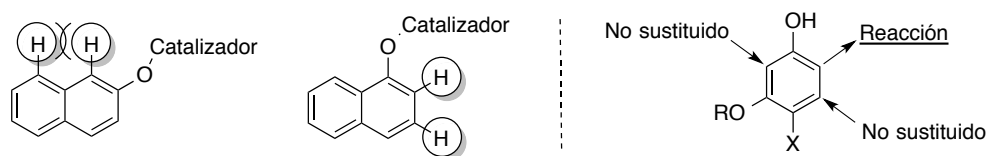
**Esquema 67:** Reacción enantioselectiva de 1-naftol (**1a**) y trifluoropiruvato de metilo (**4b**). Síntesis de la lactona **7a**.

Analizando las limitaciones de la reacción en cuanto a los nucleófilos, hemos llegado a la conclusión de que esta reacción es sensible a factores estéricos.

Es conocido que el 2-naftol es más reactivo que el 1-naftol en reacciones de sustitución aromática electrofílica. Sin embargo, no reacciona bajo nuestras condiciones de reacción. El catalizador utilizado, y sus análogos, deben provocar, mediante la formación de enlaces de hidrógeno, un ordenamiento en el estado de transición que resulta en una alta estereoselectividad. Esta reducción de las posibilidades de aproximación entre los dos reactantes podría acarrear una sensibilidad crítica a factores estéricos.

Nuestra hipótesis para el 2-naftol, es que una vez éste se ha unido al catalizador, el ataque electrofílico debe producirse por la posición 1 del anillo, la cual presenta una interacción de tipo *peri* con el H-8, dificultando la aproximación del electrófilo e imposibilitando la reacción. En el caso del 1-naftol, la reacción tiene lugar por la posición 2, que no presenta interacciones de tipo *peri*.

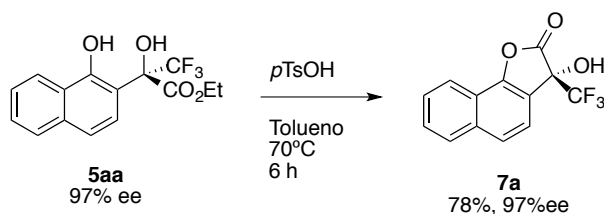
En lo referente a los fenoles, el nucleófilo debe tener, al menos, un grupo dador de electrones en posición 3 que active la posición reactiva frente a un electrófilo. Además, las otras posiciones *orto* y *meta* deben estar libres (como se representa en la Figura 16), seguramente también debido a factores estéricos.



**Figura 16:** Diferencia del impedimento estérico entre 2- y 1-naftol. Patrón de sustitución necesario para la reacción con fenoles.

## 4.3.4 Transformaciones sintéticas

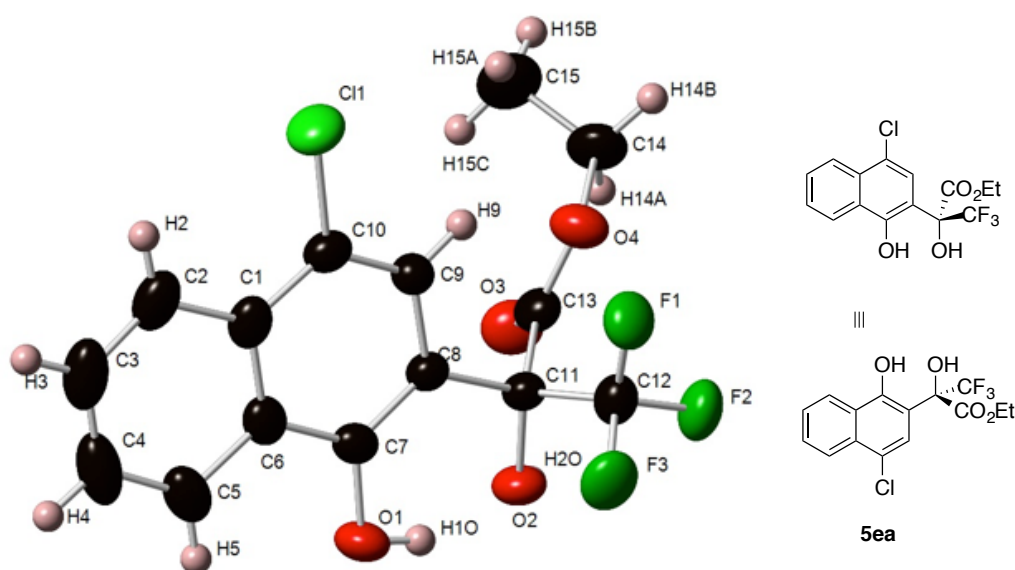
Como hemos visto, durante el transcurso de la reacción con determinados sustratos se forman cantidades variables de la lactona correspondiente **7**. En el caso del producto base **5aa**, se llevó a cabo la ciclación por calentamiento en medio ácido dando lugar al producto **7a** con buen rendimiento y sin afectar a la pureza óptica:



**Esquema 68:** Lactonización de los productos de la reacción de Friedel-Crafts.

## 4.3.5 Determinación de la configuración absoluta

La configuración absoluta del producto **5ea** se determinó mediante cristalografía de rayos-X de monocristal por análisis de la difracción anómala, resultando ser *R*. Al resto de productos se les asignó la misma configuración absoluta asumiendo que la reacción sigue el mismo curso estereoquímico.



**Figura 17:** Estructura de Rayos X obtenida a partir de un monocristal del producto **5ea**.



## 4.4 Reacciones de aza-Friedel-Crafts Enantioselectivas de 2-Naftoles con 2,2-Dioxobenzoxatiacinas

### 4.4.1 Antecedentes bibliográficos

La reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva entre naftoles o fenoles e iminas permite tener acceso a aminas bencílicas enriquecidas ópticamente, las cuales son de gran interés para la industria farmacéutica y en síntesis de compuestos biológicamente activos. Más allá de sus propiedades biológicas, la adición de naftoles a este tipo de compuestos permite el acceso a las denominadas bases de Betti, que han sido utilizadas como catalizadores quirales en reacciones asimétricas.<sup>117-119</sup> A pesar de esto, al inicio de esta tesis, sólo existían ejemplos de este tipo de reacción utilizando *N*-sulfonilimas, principalmente *p*-toluensulfonilimas.

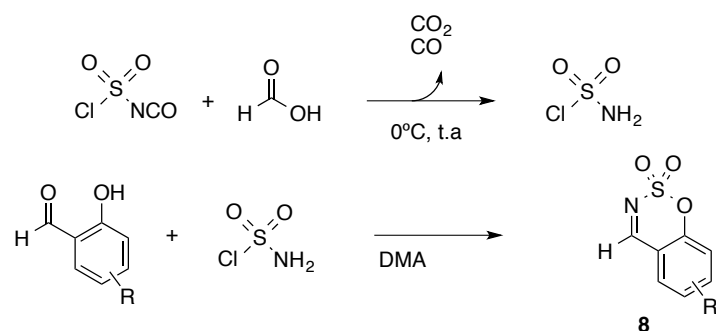
Con el objetivo de ampliar el reducido número de reacciones de aza-Friedel-Crafts con naftoles, fijamos nuestra atención en las 2,2-dioxobenzoxatiacinas. Estas iminas han sido recientemente introducidas en catálisis asimétrica. Su estructura cíclica les confiere una mayor estabilidad conformacional e imposibilita la isomerización *E/Z*, facilitando así la estereodiferenciación. Además, tras la reacción de adición se genera un sulfamidato quiral, grupo funcional presente en algunos compuestos con actividad biológica y que permite funcionalizaciones adicionales. Así, estos electrófilos han sido ampliamente utilizados en reacciones enantioselectivas, catalizadas por complejos de diferentes metales, tales como: hidrogenación<sup>120</sup> y arilación (Pd),<sup>121</sup> alquenilación,<sup>122</sup> alilación<sup>123</sup> y arilación (Rh),<sup>124</sup> Mannich (Cu)<sup>125</sup> o alquilación (Zn).<sup>126</sup> Más recientemente, también han sido empleadas en procesos organocatalíticos como reacciones de Diels-Alder,<sup>127</sup> ciclaciones con enonas e inonas,<sup>128</sup> reacciones de Mannich<sup>129</sup> o reacciones de ciclación [4+2] con alenoatos.<sup>130</sup>

Sin embargo, no se había descrito en la bibliografía ninguna reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva utilizando estos sustratos. Así, nos propusimos llevar a cabo tal transformación siguiendo una aproximación organocatalítica.

### 4.4.2 Síntesis de 2,2-dioxobenzoxatiacinas

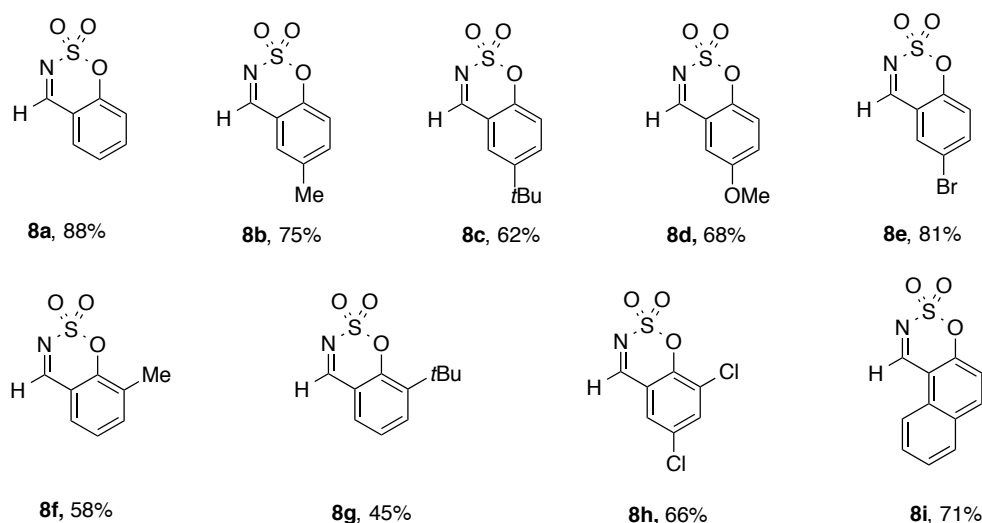
Las 2,2-dioxobenzoxatiacinas utilizadas en este capítulo han sido preparadas a partir del correspondiente salicilaldehído y cloruro de sulfamoilo, como se describe en la bibliografía.<sup>122</sup> Este último reactivo es un sólido sensible a la humedad que se puede preparar fácilmente a partir de isocianato de clorosulfonilo en medio ácido. El reactivo generado puede ser utilizado inmediatamente o conservarse en condiciones anhidras severas:

#### 4. Resultados y discusión



**Esquema 69:** Preparación de 2,2-dioxobenzoxatiacinas (**8**).

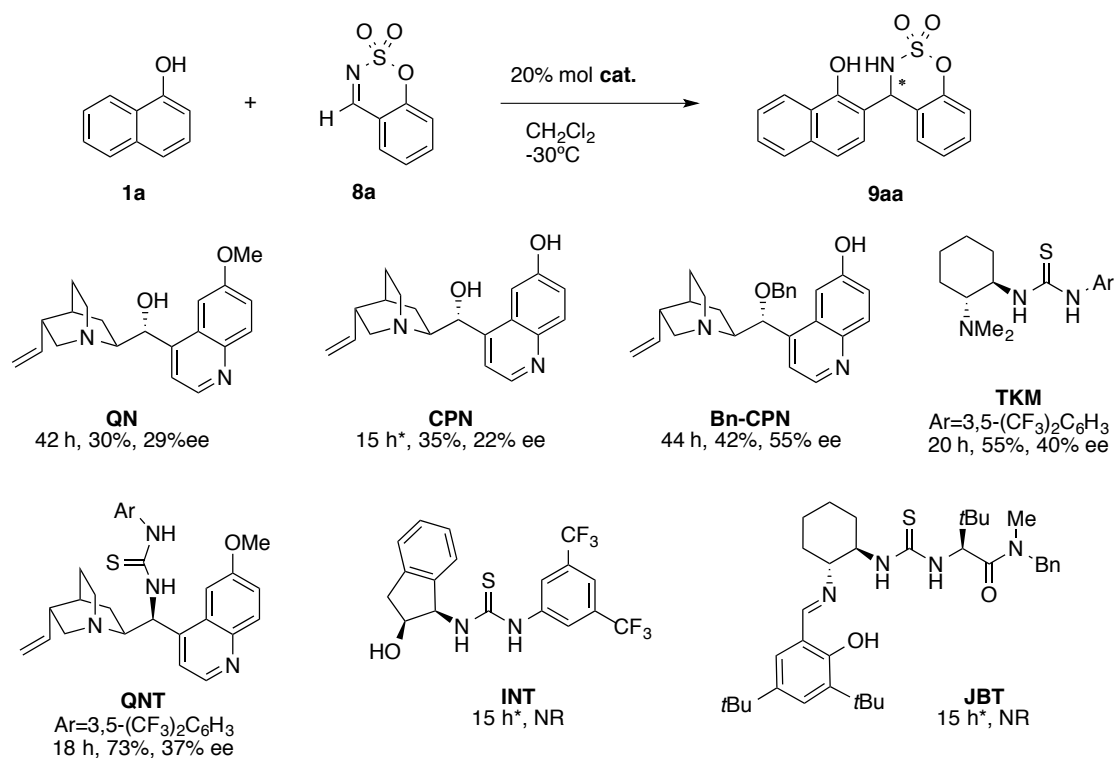
Una vez generado el cloruro de sulfamoilo, este se disuelve en dimetilacetamida y se hace reaccionar con el salicilaldehído correspondiente, generando la imina cíclica mediante una doble reacción de sustitución/condensación intramolecular. De esta forma fueron preparadas una serie de 2,2-dioxobenzoxatiacinas para su posterior empleo en la reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva:



**Figura 18:** Síntesis de 2,2-dioxobenzoxatiacinas diferentemente sustituidas.

#### 4.4.3 Optimización de las condiciones de reacción

Inicialmente tomamos la reacción entre 1-naftol (**1a**) y la 2,2-dioxobenzoxatiacina **8a**, derivada del salicilaldehído, como modelo para la optimización de las condiciones. Tras unos estudios preliminares, se establecieron como punto de partida la utilización de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como disolvente y  $-30^\circ\text{C}$  como temperatura de reacción. Así, fueron evaluados una serie de organocatalizadores, utilizando un 20% molar de carga catalítica (las reacciones marcadas con el símbolo \* fueron llevadas a cabo a  $20^\circ\text{C}$ ):



**Esquema 70:** Evaluación inicial de catalizadores en la reacción entre 1-naftol (**1a**) y la 2-dioxobenzooxatiacina **8a**.

La quinina (**QN**) proporcionó el producto deseado pero con resultados pobres tanto desde el punto de vista de reactividad (30% rendimiento) como de enantioselectividad (29% ee). La cupreína no sustituida (**CPN**) proporcionó resultados igualmente insatisfactorios. Sin embargo, un éter bencílico en la posición C-9 de la cupreína (**Bn-CPN**) resultó beneficioso tanto para la reactividad como para la enantioselectividad (42%, 55% ee). Posteriormente se evaluaron una serie de tioureas como el catalizador de Takemoto (**TKM**), el cual proporcionó resultados algo inferiores (55%, 40% ee) a los obtenidos con **Bn-CPN**. Asimismo, la tiourea derivada de la quinina **QNT** tampoco condujo a mejores resultados. Finalmente, tanto la tiourea derivada de *cis*-1,2-indanol (**INT**) como una de las tioureas de Jacobsen (**JBT**) no mostraron actividad catalítica ni siquiera a temperatura ambiente. Como conclusión general, podemos extraer que es necesaria la presencia de una amina terciaria para que la reacción tenga lugar. Por otra parte, el esqueleto de cupreína sustituida conduce a los mejores resultados.

Aunque estábamos en una fase preliminar de la optimización, nos pareció apropiado estudiar el comportamiento del 2-naftol (**2a**) bajo estas condiciones. A diferencia del capítulo anterior, el producto deseado (**10aa**) fue obtenido con resultados prometedores (26 h, 91%, 71% ee). Por ello, decidimos continuar la optimización utilizando como modelo la reacción con el 2-naftol:

#### 4. Resultados y discusión

Una evaluación de diferentes disolventes evidenció que el uso de THF imposibilita la reacción, mientras que tolueno y acetonitrilo también afectaron negativamente al desarrollo de la reacción, siendo necesario un aumento en la temperatura. La enantioselectividad también se vio comprometida al utilizar estos disolventes. Con estos resultados decidimos estudiar diferentes disolventes clorados. El 1,2-dicloroetano permitió obtener el producto **10aa** con una enantioselectividad algo superior (Tabla 5, Entrada 5). Otros disolventes clorados como el cloroformo, tetracloroetileno, clorobenceno o 1,1,2,2-tetracloroetano no permitieron mejorar los resultados obtenidos con CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> o ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl (Tabla 5, Entradas 6-9). Seguidamente, estudiamos el efecto de la temperatura. Así, encontramos que la reacción llevada a cabo a -20°C en ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl permitía obtener el producto **10aa** con resultados sensiblemente mejores a los obtenidos previamente (Tabla 5, Entrada 10).

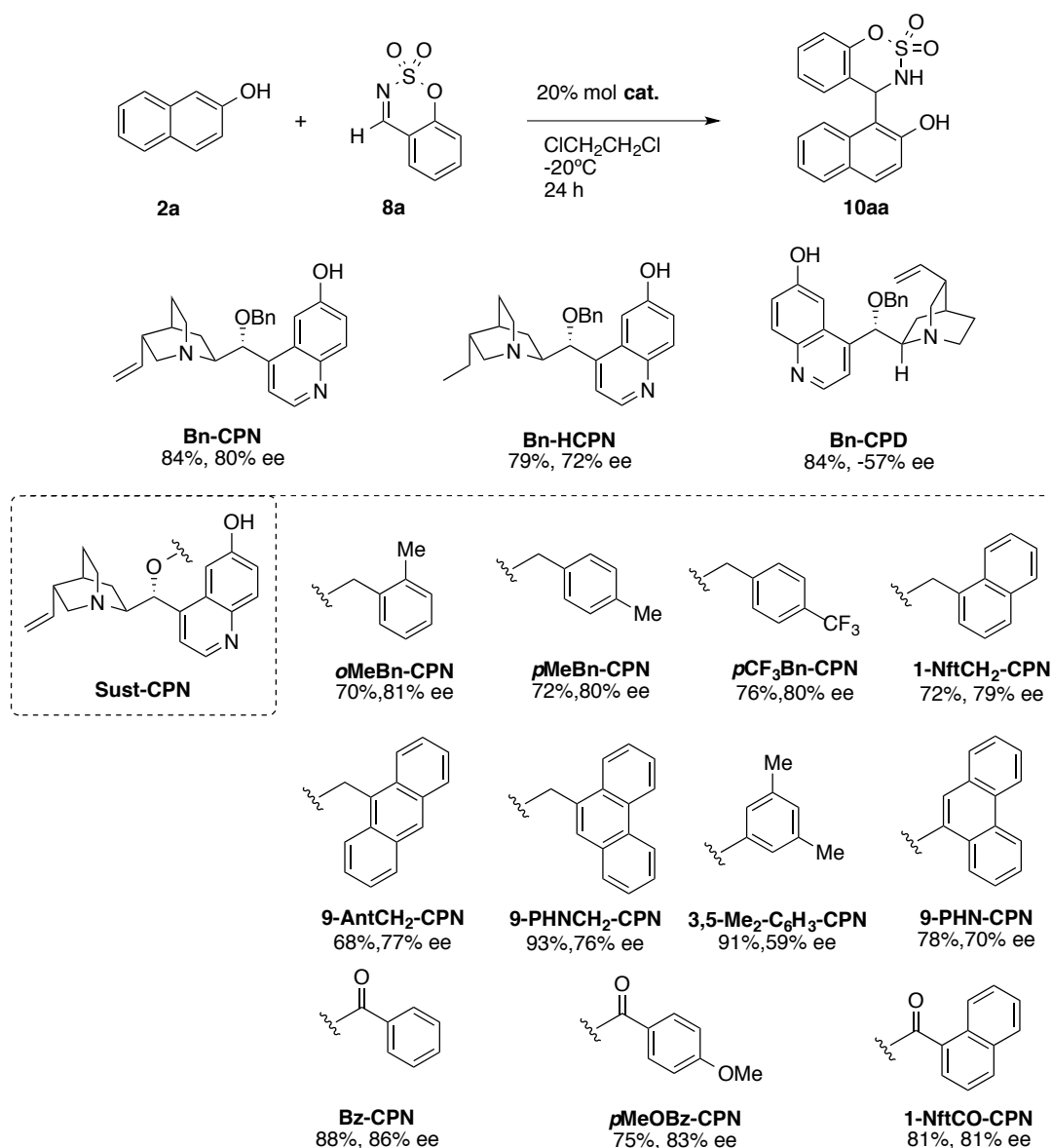
**Tabla 5:** Estudio de las condiciones de reacción entre 2-naftol (**2a**) y 2,2-dioxobenzoxatiacina **8a**: disolvente y temperatura.<sup>a</sup>

Entrada	Disolvente	T (°C)	t (h)	Rto. (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	-30	24	91	71
2	THF	ta	24	NR	-
3	Tolueno	0	16	82	22
4	CH <sub>3</sub> CN	0	16	27	43
5	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-30	48	78	75
6	CHCl <sub>3</sub>	-30	48	78	58
7	Cl <sub>2</sub> CCl <sub>2</sub>	-30	48	34	4
8	PhCl	-30	24	76	41
9	Cl <sub>2</sub> CHCHCl <sub>2</sub>	-30	24	69	64
10	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-20	24	84	80
11	ClCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	-10	20	74	72

<sup>a</sup> **2a** (0.1 mmol), **8a** (0.1 mmol), **Bn-CPN** (20% mol), disolvente (1 mL). <sup>b</sup> Rendimiento de productos aislado. <sup>c</sup> Determinado mediante HPLC quiral.



Considerando estos resultados no satisfactorios, nos propusimos realizar un estudio más detallado sobre el efecto de diferentes catalizadores de tipo cupreína:



**Esquema 71:** Estudio detallado de la influencia de la estructura del catalizador en la reacción entre **2a** y **8a**.

En primer lugar, llevamos a cabo la reacción utilizando dos análogos de **Bn-CPN**. Tanto el catalizador derivado de dihidroquinina (**Bn-HCPN**) como el que deriva de quinidina (**Bn-CPD**) proporcionaron peores resultados que los obtenidos anteriormente. Así pues, establecimos el núcleo de cupreína como óptimo y a continuación realizamos un intensivo estudio sobre el efecto causado por los diferentes sustituyentes en la posición C-9. Se prepararon un total de seis cupreínas adicionales con un grupo éter bencílico en la posición C-9. La presencia de un sustituyente en el anillo bencénico condujo a unos resultados casi idénticos independientemente de su posición o naturaleza (80-81% ee). Grupos aromáticos más voluminosos como 1-naftilo, 9-antracilo o 9-fenantrilo condujeron a

#### 4. Resultados y discusión

resultados ligeramente inferiores (76-79% ee). También se estudiaron dos catalizadores con un grupo éter arílico con diferente congestión estérica, que resultaron ser menos eficientes (59% y 70% ee). Finalmente, los tres catalizadores con un grupo éster demostraron ser catalizadores más apropiados, especialmente la cupreína con un grupo benzoílo (**Bz-CPN**; 88% de rendimiento y 86% ee), convirtiéndose en el mejor catalizador para la reacción de Friedel-Crafts entre el 2-naftol (**2a**) y la imina cíclica **8a**.

Posteriormente, continuamos nuestro estudio modificando diferentes parámetros de la reacción con el objetivo de mejorar la enantioselectividad y poder disminuir la carga catalítica (20% molar). Se variaron múltiples factores como:

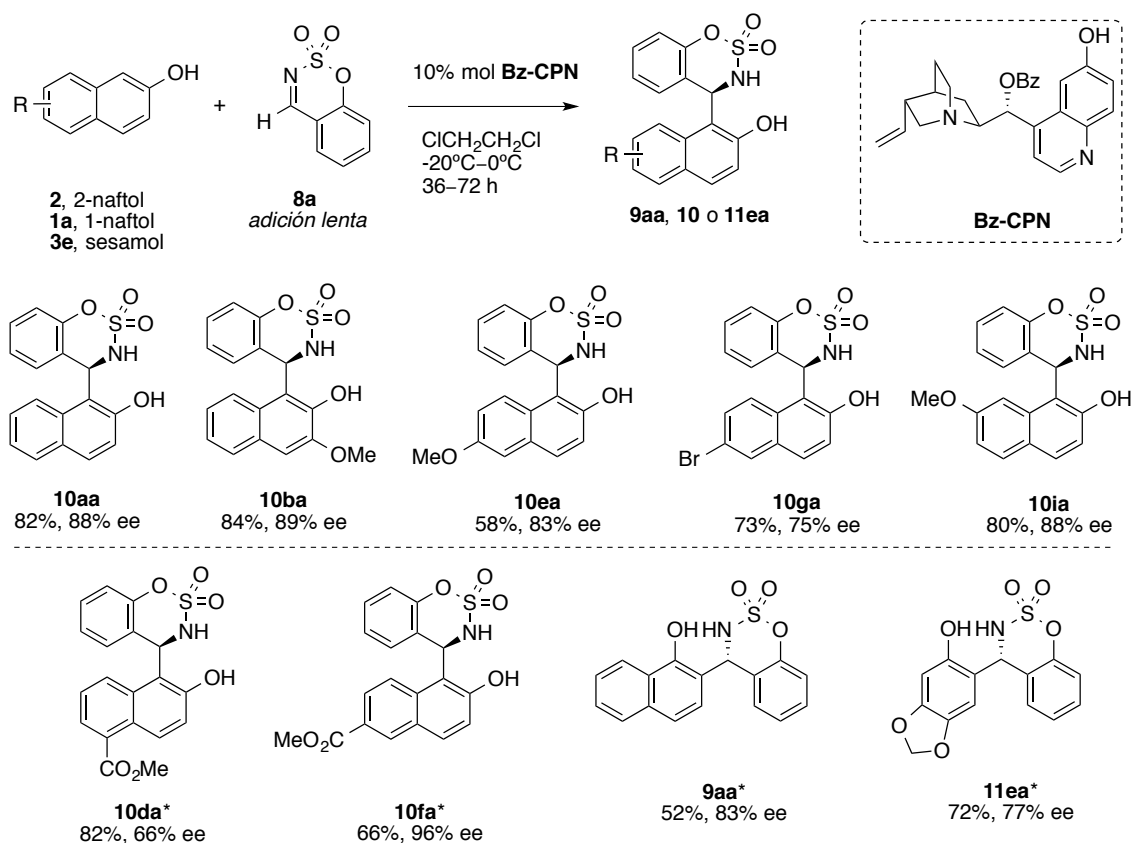
- Relación de equivalentes de los reactantes.
- Cambios en la concentración.
- Utilización de tamiz molecular de 4Å
- Uso de aditivos ácidos, básicos y/o quirales
- Empleo de mezclas de disolventes
- Orden de adición de los reactantes a diferentes tiempos

Desgraciadamente la mayoría de estos cambios fueron infructuosos. No obstante, obtuvimos una mejor enantioselectividad al añadir una disolución de 2-naftol (**2a**), durante 12 horas mediante una bomba de adición, sobre una suspensión de la imina **8a** y el catalizador **BzCPN** a -20°C. Interesantemente, el mismo resultado fue obtenido añadiendo durante 12 horas una disolución de imina (**8a**) sobre la mezcla de 2-naftol (**2a**) y catalizador. Estos buenos resultados se mantuvieron incluso al disminuir la carga catalítica hasta un 10% molar (82%, 88% ee).

De esta forma, las condiciones óptimas de reacción consistieron en la adición, durante 12 h, de una disolución de imina **8a** en 1,2-dicloroetano sobre una suspensión de 2-naftol **2** y **Bz-CPN** en 1,2-dicloroetano a -20°C. Indistintamente, se puede añadir una disolución de 2-naftol (**2a**) a una suspensión de imina **8** y **Bz-CPN**. Este hecho es útil desde el punto de vista práctico, ya que algunos de los sustratos de partida son poco solubles en 1,2-dicloroetano. Así, cuando se estudie el alcance y limitaciones respecto al naftol **2**, podemos añadir la imina **8a** lentamente, mientras que cuando se estudien diferentes iminas **8**, podemos añadir el 2-naftol (**2a**) lentamente. Este cambio en el procedimiento evita posibles problemas debido a la obstrucción de la aguja durante la adición de compuestos poco solubles.

## 4.4.4 Alcance y limitaciones de la reacción

Una vez establecidas las condiciones óptimas, se procedió a evaluar la reacción entre la imina **8a** y diferentes 2-naftoles **2**. Como se ha explicado, la imina **8a** fue disuelta en 1,2-dicloroetano y añadida lentamente a una suspensión del correspondiente 2-naftol y **Bz-CPN**:

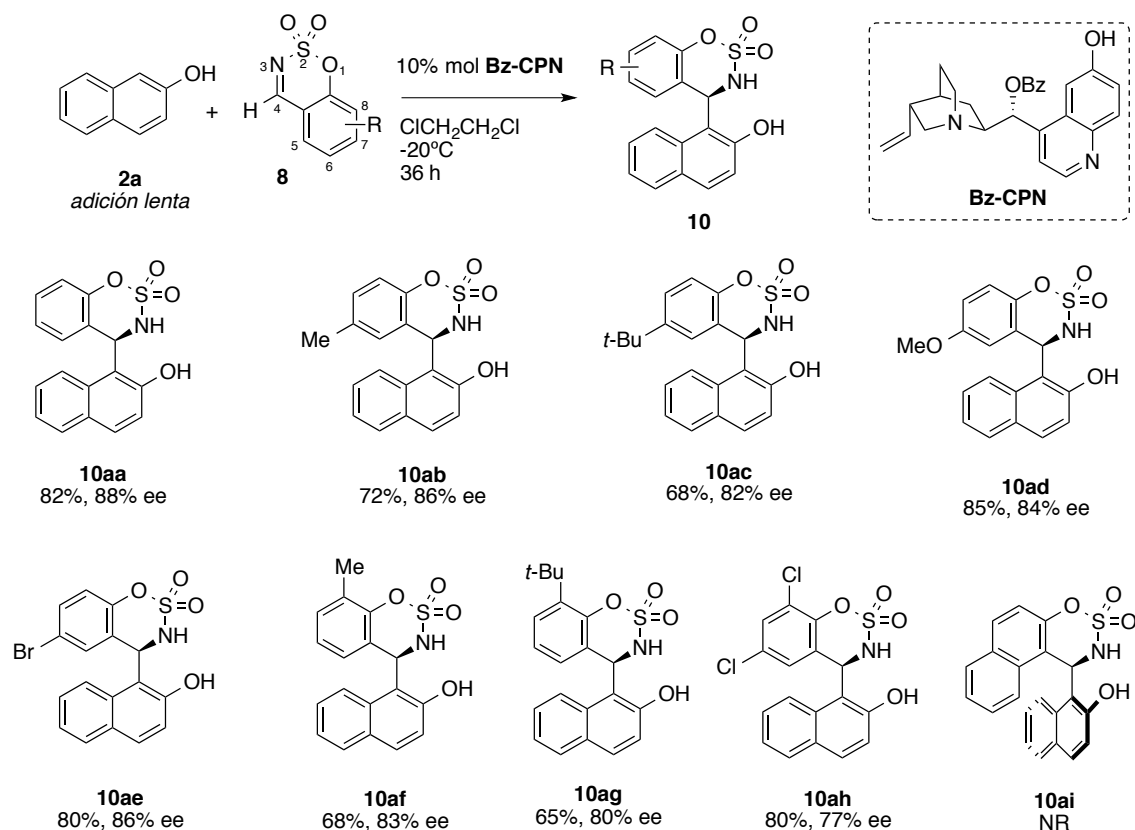


**Esquema 72:** Alcance de la reacción entre naftoles y fenoles y 2,2-dioxobenzoxatiacina (**8a**).  
 \*Reacción llevada a cabo a  $0^\circ\text{C}$  y sin utilizar el método de adición lenta.

Como se observa, el método tolera bien la presencia de un grupo MeO en diferentes posiciones del 2-naftol, proporcionando los productos **10ba**, **10ea** y **10ha** con rendimientos entre moderados y buenos (58-84%) y buenas enantioselectividades (83-89% ee). Sin embargo, el aminometilnaftol **10ga**, que proviene de la reacción entre la imina **8a** y el 6-bromo-2-naftol (**2g**), fue obtenido con una enantioselectividad algo menor (75% ee). Los 2-naftoles sustituidos con un grupo éster (**2d** y **2f**) provocaron un descenso acusado en la reactividad. Así, en ambos casos la reacción se llevó a cabo a  $0^\circ\text{C}$  y sin añadir la imina lentamente. En lo que se refiere a la enantioselectividad, los resultados obtenidos fueron contrapuestos. El 5-carboxilato **10da** fue aislado con un modesto 66% ee, mientras que el derivado sustituido en la posición 6 (**10fa**) fue obtenido con una excelente enantioselectividad (96% ee). De la misma forma, el 1-naftol (**1a**) y el sesamol (**3e**) también reaccionaron en estas condiciones, obteniendo los productos deseados con buenos resultados. Desafortunadamente, la reacción no ocurre al utilizar como

#### 4. Resultados y discusión

nucleófilos el 3-hidroxi-2-naftoato de metilo (**2c**) ni el 6-(hidroximetil)-2-naftol (**2h**).



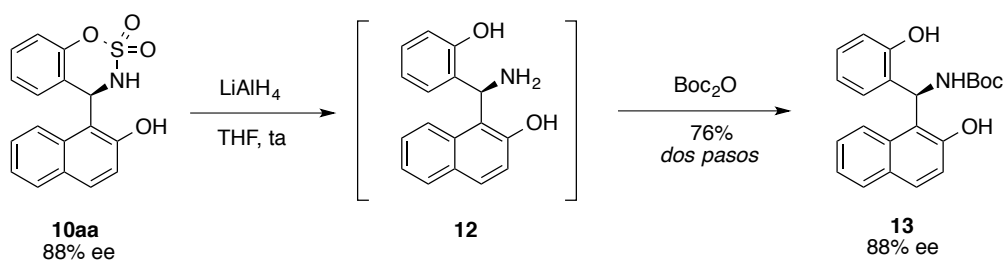
**Esquema 73:** Alcance y limitaciones de la reacción entre 2-naftol y 2,2-dioxobenzoxatiacinas **8**.

Bajo las condiciones optimizadas de reacción, fueron evaluadas un total de nueve 2,2-dioxobenzoxatiacinas en la reacción con el 2-naftol. Las iminas con un grupo dador de electrones (Me, *t*-Bu o MeO) en posición 6 reaccionaron con 2-naftol proporcionando los productos deseados (**10ab**, **10ac** y **10ad**) con buenos rendimientos y enantioselectividades elevadas, independientemente de su naturaleza o congestión estérica (rendimientos entre 68-85% y ee entre 82-86%). Así mismo, la imina **8e** con un átomo de bromo en posición 6 también es un sustrato apropiado para esta transformación (80%, 86% ee). Nuestro método también permite utilizar iminas con grupos alquilo en la posición 8, obteniendo los productos correspondientes con resultados satisfactorios (**10af** y **10ag**; 65-68% de rendimiento, 80-83% ee). La imina disustituida **8h** también reacciona bajo las condiciones descritas, aunque con una ligera disminución en la enantioselectividad (77% ee). Desafortunadamente, el compuesto **10ai** no puede ser preparado bajo estas condiciones, seguramente debido a causas estéricas.

#### 4.4.5 Transformaciones sintéticas

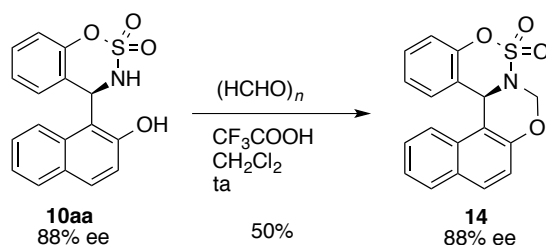
El grupo sulfamidato puede ser fácilmente eliminado en condiciones reductoras con  $\text{LiAlH}_4$ , generando el correspondiente aminometilfenol **12**. Estos

productos son de gran interés en síntesis de ligandos quirales.<sup>131</sup> Por cuestiones prácticas, el compuesto **12** fue protegido *in situ* con un grupo Boc, obteniendo el producto **13** con un buen rendimiento y sin comprometer su pureza óptica:



**Esquema 74:** Síntesis del compuesto **13** a partir del producto **10aa**.

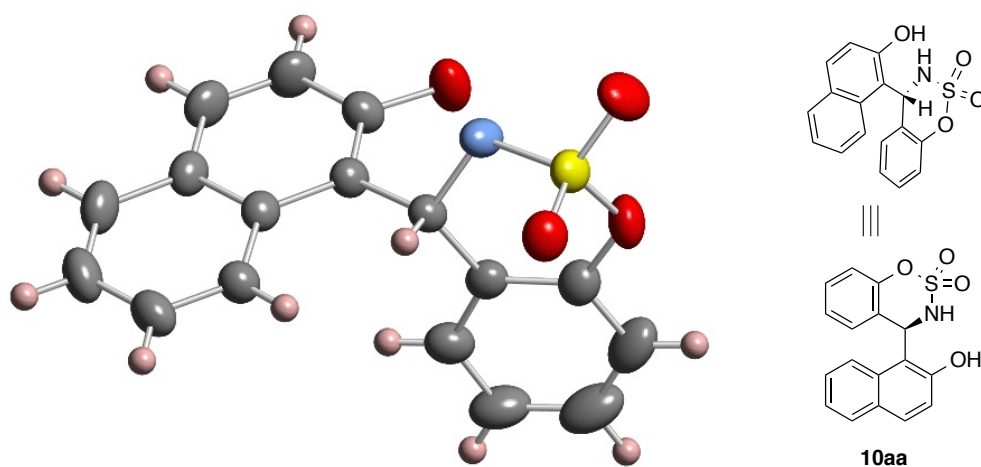
Por otra parte, se pudo preparar el compuesto pentacíclico **14** al tratar el compuesto **10aa** con paraformaldehído en medio ácido:



**Esquema 75:** Síntesis del compuesto pentacíclico **14**.

#### 4.4.6 Determinación de la configuración absoluta

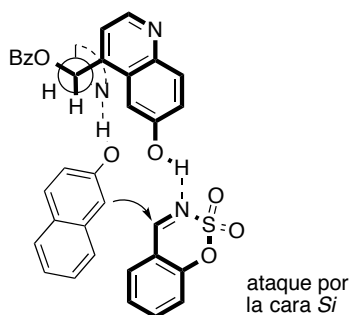
La configuración absoluta del producto **10aa** fue determinada mediante difracción de rayos-X de monocristal resultando ser *R*. Para el resto de compuestos sintetizados se asignó la misma configuración, asumiendo un mecanismo estereoquímico análogo:



**Figura 19:** Estructura de Rayos X obtenida a partir de un monocristal del producto **10aa**.

#### 4. Resultados y discusión

El resultado estereoquímico de la reacción es el fruto de un ataque nucleofílico a la cara *Si* de la imina cíclica. La preferencia por esta cara puede ser explicada mediante un complejo ternario entre el catalizador **Bz-CPN**, la imina **8a** y el naftol (**2a**). La importancia del enlace de hidrógeno entre el grupo hidroxilo del naftol y el catalizador queda patente con el hecho de que el 2-metoxinaftaleno, con una nucleofilia similar al 2-naftol, no reaccione bajo las condiciones optimizadas.

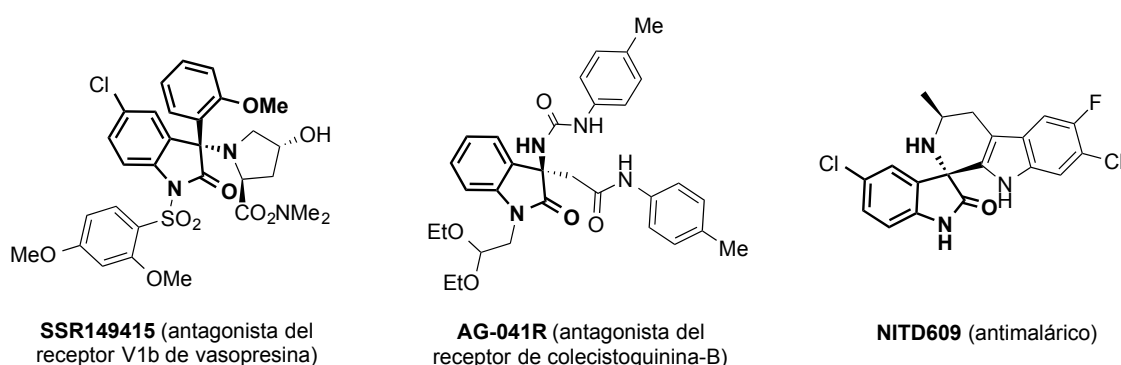


**Figura 20:** Modelo estereoquímico para explicar la configuración absoluta observada en la reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva entre 2-naftoles **2** y 2,2-dioxobenzoxatiacinas **8**, catalizada por **Bz-CPN**.

## 4.5 Reacciones de aza-Friedel-Crafts Enantioselectivas de Naftoles y Fenoles con Cetiminas Derivadas de Isatina

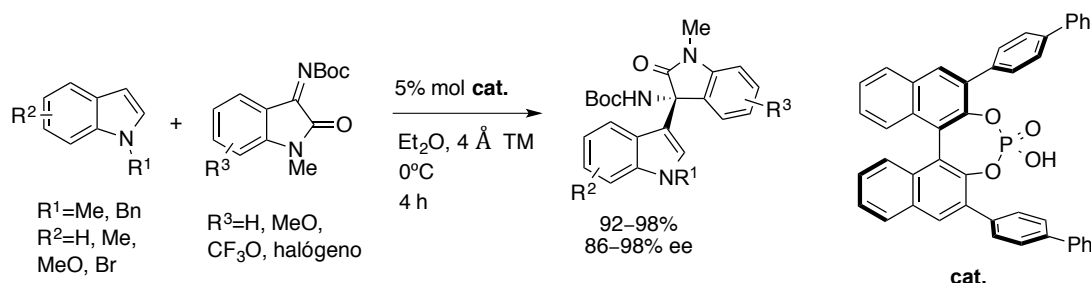
### 4.5.1 Antecedentes bibliográficos

La reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva entre un compuesto aromático y una imina derivada de cetona (cetimina) genera una amina bencílica con un carbono estereogénico tetrasustituido. Si se utiliza una imina derivada de la isatina, la reacción genera un compuesto muy interesante, ya que además de poseer la amina bencílica con un carbono estereogénico tetrasustituido, el esqueleto de 3-amino-2-oxindol que se forma está presente en numerosos compuestos interesantes desde el punto de vista de sus propiedades biológicas.<sup>19</sup>



**Figura 21:** Compuestos biológicamente activos con el motivo estructural 3-amino-2-oxindol.

La estrategia más frecuente para llevar a cabo la construcción de este tipo de estructuras quirales de 3-amino-2-oxindol con un sustituyente en la posición 3 es la adición nucleofílica enantioselectiva a iminas derivadas de isatina.<sup>132</sup> De esta forma se han descrito reacciones de Strecker,<sup>133,134</sup> de Mannich<sup>135-137</sup> aza-Henry,<sup>138,139</sup> aza-Morita-Baylis-Hillman<sup>140</sup> o de fosforilación,<sup>141</sup> incluyendo la reacción de aza-Friedel-Crafts con indoles. En este contexto, Wang describió en 2012 la reacción entre indoles e iminas derivadas de isatina, utilizando un ácido fosfórico derivado de BINOL como catalizador.<sup>142</sup>



**Esquema 76:** Reacción de Friedel-Crafts enantioselectiva entre indoles y cetiminas derivadas de isatina.

#### 4. Resultados y discusión

Sin embargo, la reacción de aza-Friedel-Crafts utilizando naftoles o fenoles no había sido descrita previamente. De esta forma, nos propusimos estudiar la reacción entre naftoles y fenoles con iminas derivadas de isatinas, lo que constituiría la primera reacción enantioselectiva entre estos nucleófilos y una cetimina. Para ello, decidimos utilizar organocatalizadores bifuncionales sintetizados a partir de alcaloides de la *Cinchona*.

##### 4.5.2 Síntesis de las cetiminas derivadas de isatina

Los sustratos de partida empleados en este capítulo fueron sintetizados, a partir de las respectivas isatinas, siguiendo el procedimiento descrito en la bibliografía.<sup>137</sup>

En primer lugar, tratando la isatina **15a** con NaH y el halogenuro correspondiente en DMF fueron preparadas varias isatinas con diferentes grupos protectores (**16a-19a**). Los primeros ensayos de la reacción de aza-Friedel-Crafts con el 1-naftol demostraron que la imina derivada de la isatina **19a** proporcionaba los mejores resultados, así que se prepararon los derivados bencilados de isatinas diferentemente sustituidas en el anillo aromático (**19b-19k**):



**Tabla 6:** Funcionalización de isatinas en el átomo de nitrógeno.<sup>a</sup>

Reaction scheme: R1c1ccc2c(c1)c(=O)[nH]c2=O + R2-X >>[NaH, DMF] R1c1ccc2c(c1)c(=O)n(R2)c2=O

Entrada	R <sup>1</sup>	Sustrato de partida	R <sup>2</sup> -X	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	H	<b>15a</b>	Me-I	<b>16a</b>	74
2	H	<b>15a</b>	Alil-Br	<b>17a</b>	86
3	H	<b>15a</b>	MOM-Cl	<b>18a</b>	92
4	H	<b>15a</b>	Bn-Cl	<b>19a</b>	95
5	5-Me	<b>15b</b>	Bn-Cl	<b>19b</b>	87
6	5-MeO	<b>15c</b>	Bn-Cl	<b>19c</b>	78
7	5-Cl	<b>15d</b>	Bn-Cl	<b>19d</b>	99
8	5-Br	<b>15e</b>	Bn-Cl	<b>19e</b>	76
9	5-NO <sub>2</sub>	<b>15f</b>	Bn-Cl	<b>19f</b>	65
10	6-Cl	<b>15g</b>	Bn-Cl	<b>19g</b>	87
11	7-Me	<b>15h</b>	Bn-Cl	<b>19h</b>	88
12	7-F	<b>15i</b>	Bn-Cl	<b>19i</b>	91
13	5,7-diMe	<b>15j</b>	Bn-Cl	<b>19j</b>	79
14	4,7-diCl	<b>15k</b>	Bn-Cl	<b>19k</b>	80

<sup>a</sup> **15** (1 eq), R<sup>2</sup>-X (1.1 eq), NaH (1.3 eq), DMF (0.4 M).

#### 4. Resultados y discusión

Posteriormente, las diferentes isatinas fueron sometidas a una reacción de aza-Wittig con  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NBoc}$ , obteniendo así las iminas protegidas con un grupo *tert*-butoxicarbonilo (**20-24**):

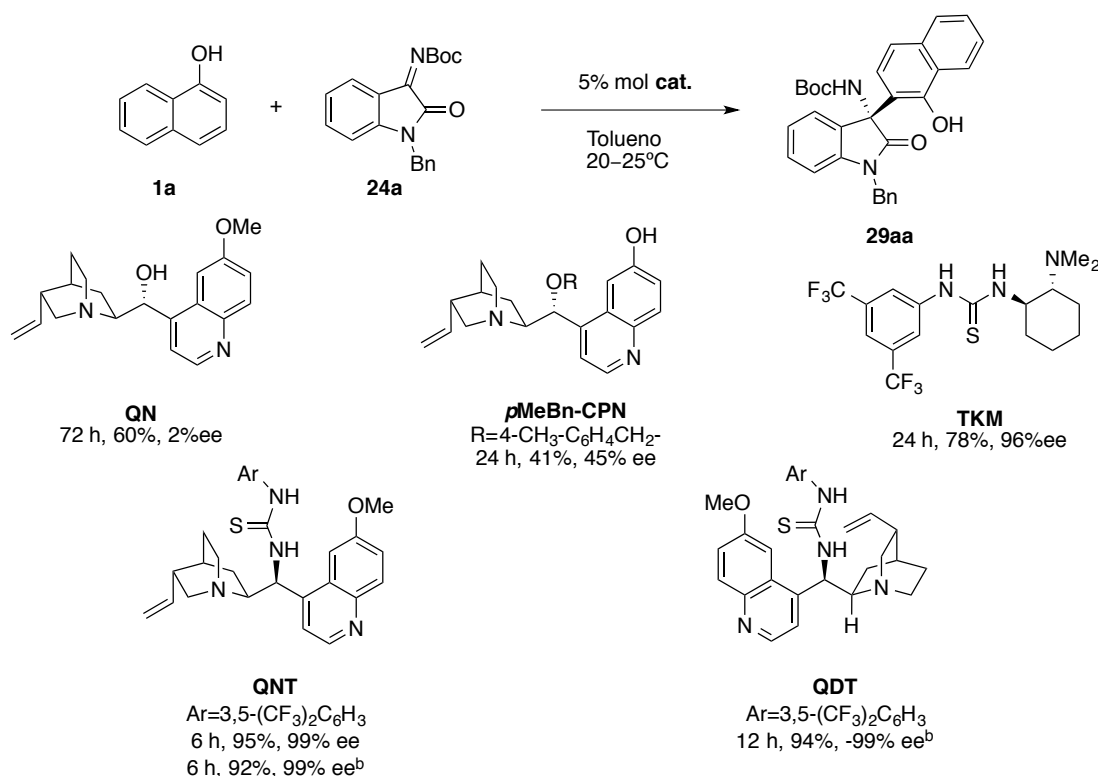
**Tabla 7:** Síntesis de las iminas **20-24** mediante reacción de aza-Wittig.<sup>a</sup>

Entrada	R <sup>1</sup>	Sustrato de partida	R <sup>2</sup>	Producto	Rto. (%) <sup>b</sup>
1	H	<b>15a</b>	H	<b>20a</b>	68
	H	<b>16a</b>	Me	<b>21a</b>	95
2	H	<b>17a</b>	Alil	<b>22a</b>	82
3	H	<b>18a</b>	MOM	<b>23a</b>	75
4	H	<b>19a</b>	Bn	<b>24a</b>	88
5	5-Me	<b>19b</b>	Bn	<b>24b</b>	97
6	5-MeO	<b>19c</b>	Bn	<b>24c</b>	90
7	5-Cl	<b>19d</b>	Bn	<b>24d</b>	88
8	5-Br	<b>19e</b>	Bn	<b>24e</b>	77
9	5-NO <sub>2</sub>	<b>19f</b>	Bn	<b>24f</b>	70
10	6-Cl	<b>19g</b>	Bn	<b>24g</b>	74
11	7-Me	<b>19h</b>	Bn	<b>24h</b>	82
12	7-F	<b>19i</b>	Bn	<b>24i</b>	65
13	5,7-diMe	<b>19j</b>	Bn	<b>24j</b>	89
14	4,7-diCl	<b>19k</b>	Bn	<b>24k</b>	80

<sup>a</sup> **15-19** (1 eq),  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NBoc}$  (1.3 eq), dioxano (0.6 M).

#### 4.5.3 Optimización de las condiciones de la reacción de aza-Friedel-Crafts

En este caso, como modelo se estudió la reacción entre el 1-naftol (**1a**) y la imina bencilada **24a**, que había demostrado ser la más adecuada en estudios preliminares. Una vez más, se ensayaron primero diferentes organocatalizadores bifuncionales, llevando a cabo la reacción en tolueno y a una temperatura entre 20 y 25°C:



**Esquema 77:** Optimización de las condiciones de reacción: utilización de diferentes organocatalizadores bifuncionales.<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **1a** (0.1 mmol), **24a** (0.1 mmol) y catalizador (5% mol), tolueno (1.5 mL).<sup>b</sup> 2% mol de catalizador.

Utilizando la quinina (**QN**), observamos una baja reactividad (50% en 72 h) y obtuvimos el producto **29aa** de forma prácticamente racémica. A la vista de este mal resultado, pasamos a ensayar la reacción con la cupreína **pMeBn-CPN**, con un grupo hidroxilo fenólico libre y con un sustituyente de tipo éter bencílico en la posición C-9. Con este catalizador observamos una mejor reactividad (41% en 24 h), sin embargo la enantioselectividad aún era modesta (45% ee). Posteriormente, pasamos a estudiar catalizadores con un grupo tiourea como dador de enlace de hidrógeno. Así, la tiourea de Takemoto (**TKM**) nos permitió obtener el producto deseado con un buen rendimiento y una excelente enantioselectividad (78%, 96% ee). Afortunadamente, la tiourea **QNT**, derivada de la quinina, proporcionó una mejora importante tanto en la reactividad como en la enantioselectividad (95%, 99%).

Una vez establecido el catalizador óptimo, estudiamos el efecto del disolvente. La reacción puede llevarse a cabo en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sin perjudicar la enantioselectividad, aunque la reactividad se ve ligeramente afectada (84% y 99% ee, tiempo de reacción 12 h). En cambio, el uso de THF provoca un notable descenso en la reactividad, aunque manteniendo un buen exceso enantiomérico (20% y 92% ee, tiempo de reacción 24 h). A la vista de estos resultados, el tolueno fue el disolvente elegido para llevar a cabo esta transformación. Por último, nos propusimos reducir la carga catalítica. La reacción entre 1-naftol (**1a**) y la imina

#### 4. Resultados y discusión

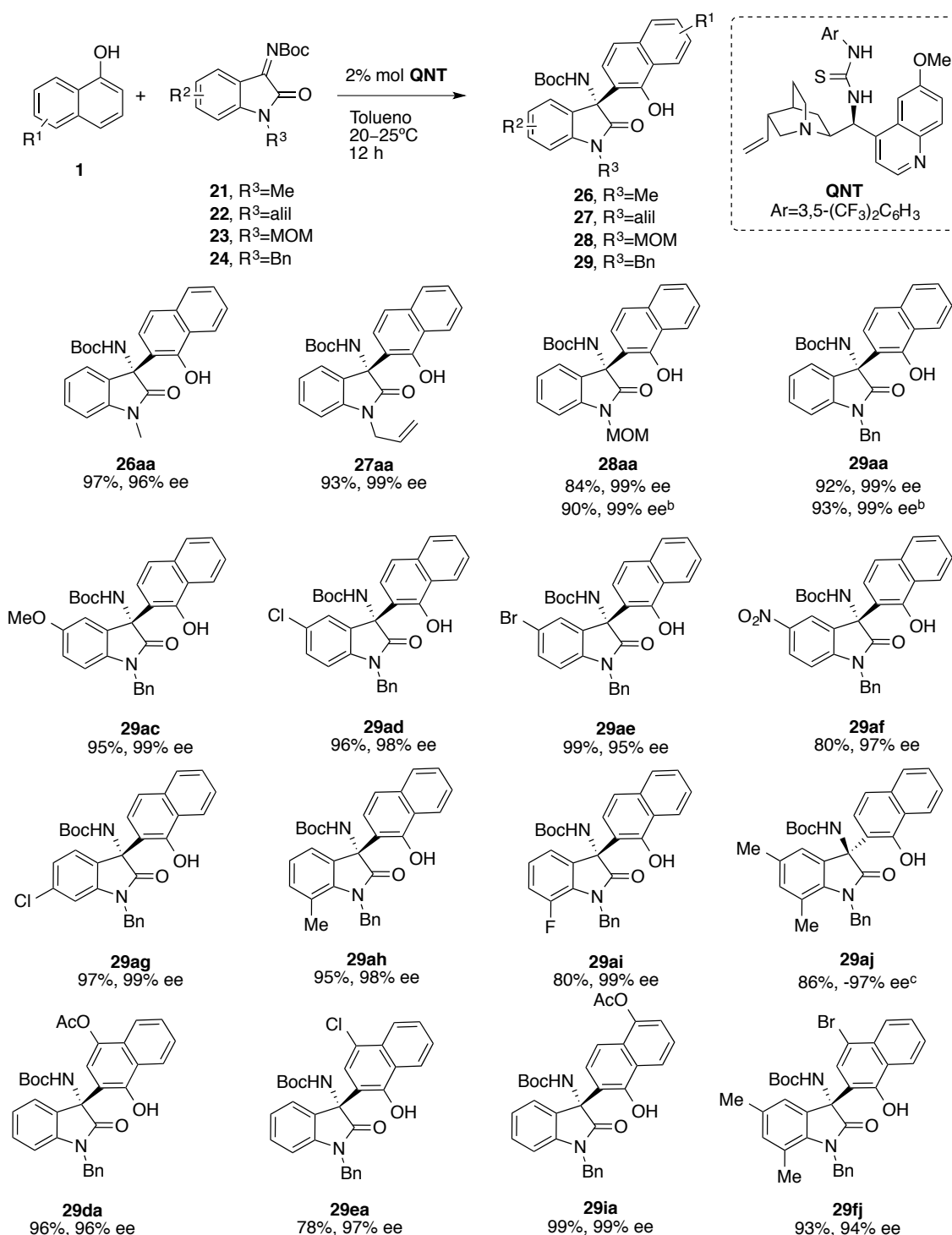
**24a** transcurre sin cambios apreciables en el rendimiento o la enantioselectividad al disminuir la carga catalítica hasta un 2% molar (Esquema 77). Desafortunadamente, el resultado empeora ligeramente al bajar al 1% molar (94%, 96% ee). Cabe destacar que la tiourea **QDT** derivada de la quinidina permite acceder al enantiómero opuesto (*ent*-**29aa**) con excelente rendimiento y enantioselectividad (Esquema 77). Este catalizador **QDT**, aunque es un diastereoisómero de la tiourea derivada de la quinina **QNT**, se suele considerar su *pseudo*-enantiómero, ya que proporciona normalmente el enantiómero opuesto a éste.

De esta forma, las condiciones optimizadas para la reacción entre 1-naftol (**1a**) y la cetimina derivada de la isatina **24a** quedaron establecidas como sigue: utilización de un 2% molar de **QNT**, llevando a cabo la reacción en tolueno y a temperatura ambiente (20-25°C).

##### 4.5.4 Alcance y limitaciones de la reacción de aza-Friedel-Crafts

Una vez establecidas las condiciones óptimas de reacción, se pasó a estudiar el alcance y las limitaciones de la misma entre 1-naftol (**1a**) y diferentes iminas derivadas de isatina. Nuestro método permite utilizar iminas con grupos protectores diferentes de Bn. Así, las iminas **21a**, **22a** y **23a** –con un grupo metilo, alilo o metoximetilo, respectivamente, sobre el nitrógeno– reaccionan con 1-naftol (**1a**) bajo las condiciones optimizadas, para dar los correspondientes productos, con excelentes resultados (84-97%, 96-99% ee), (Esquema 78). La presencia de grupos con diferente naturaleza electrónica – tales como MeO, Br, Cl o incluso NO<sub>2</sub> – en la posición 5 de la imina, permite la obtención de los correspondientes productos (**29ac-29af**) con resultados igualmente sobresalientes (80-99%, 95-99% ee). Las posiciones 6 y 7 también admiten sustituyentes tanto dadores como aceptores de electrones, conduciendo a resultados comparables: **29ag** (97%, 99% ee), **29ah** (95%, 98% ee) y **29ai** (80%, 99% ee). La imina disustituida **24j** también es un sustrato apropiado para esta transformación, aunque en este caso, debido a que utilizamos el catalizador derivado de quinidina **QDT**, obtuvimos el enantiómero opuesto.

En cambio, encontramos una limitación al llevar a cabo la reacción con la imina **20a**, derivada de isatina sin sustituir en el átomo de N. El producto de reacción de aza-Friedel-Crafts fue aislado en tan sólo un 56% de rendimiento después de 48 h, y con un exceso enantiomérico bajo (11% ee). Por otra parte, la reacción no tiene lugar al utilizar la imina **24k**, con dos sustituyentes Cl en las posiciones 4 y 7. Creemos que esta carencia total de reactividad se debe a motivos estéricos, ya que el sustituyente en la posición 4 (Cl) queda muy cerca del centro reactivo. A la ya elevada congestión estérica propia de una imina derivada de cetona, se añade en este caso el impedimento estérico producido por el átomo de cloro situado en la posición 4.



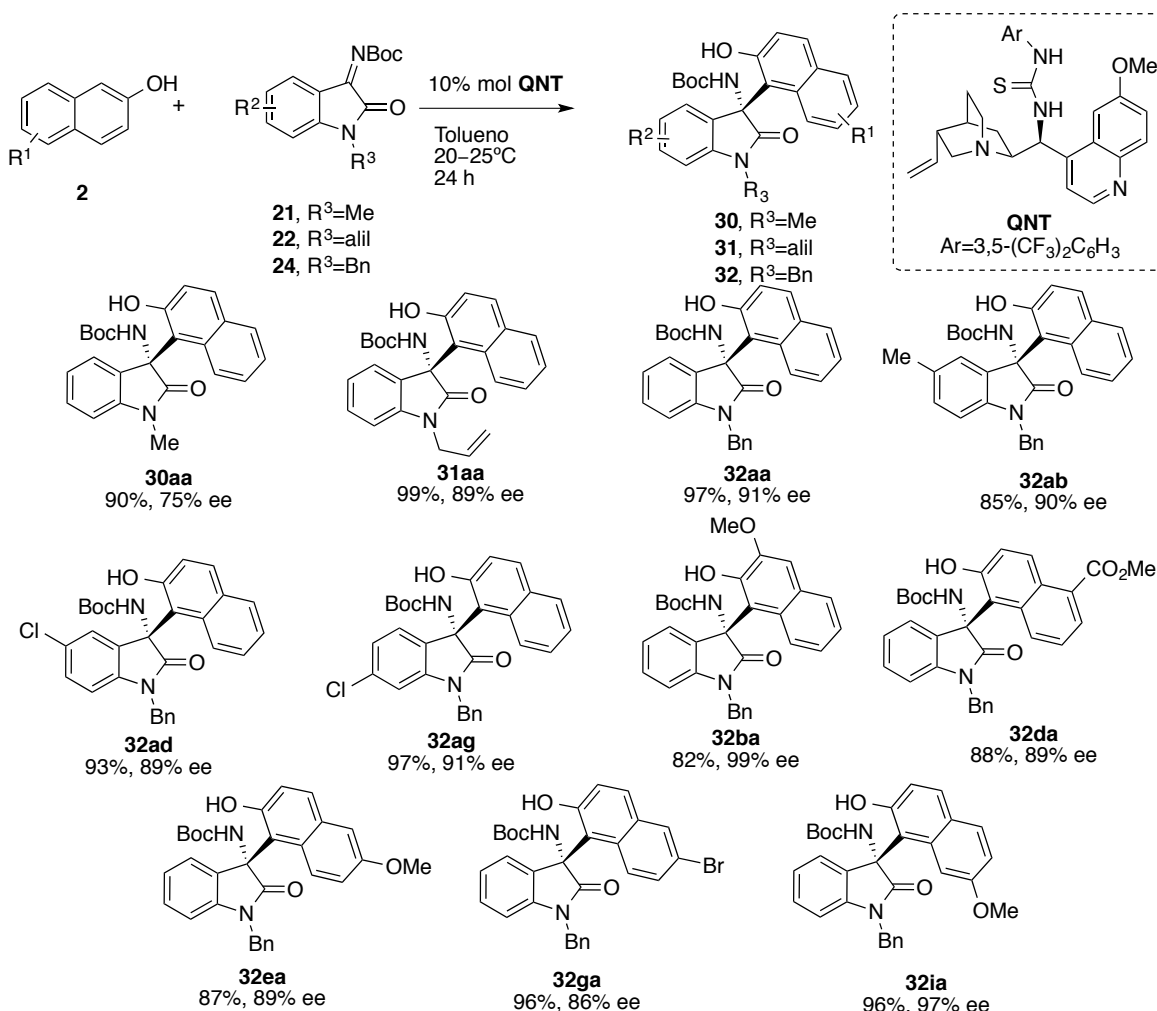
**Esquema 78:** Alcance de la reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva entre 1-naftoles **1** y cetiminas derivadas de isatina **21-24**.<sup>a</sup> Condiciones de reacción: **1** (0.1 mmol), **21-24** (0.1 mmol) y catalizador (2% mol) en tolueno (1.5 mL).<sup>b</sup> **1** (1 mmol), **23** o **24** (1 mmol) y catalizador (2% mol), tolueno (15 mL).<sup>c</sup> Se utilizó el catalizador **QDT** (2% mol).

Como se puede observar en la parte inferior del Esquema 78, también es posible llevar a cabo la reacción de la imina **24a** con 1-naftoles con diferentes sustituyentes. La reacción funciona de forma igualmente satisfactoria con 1-naftoles que presentan un grupo acetoxi, ya sea en la posición 4 (96%, 96% ee) o en la posición 5 (99%, 99% ee). De igual forma, el 4-cloro-1-naftol (**1e**)

#### 4. Resultados y discusión

proporciona el producto deseado **29ea** con buen rendimiento y excelente enantioselectividad. La reacción entre un 1-naftol monosustituido **1f** y una imina doblemente sustituida **24j**, también conduce al producto de forma eficaz (Esquema 78; **29fj**, 93%, 94% ee).

Continuando con nuestro objetivo de ampliar el alcance de las reacciones de aza-Friedel-Crafts con diferentes naftoles y fenoles, nos propusimos aplicar nuestra metodología a la reacción entre 2-naftoles y cetiminas derivadas de la isatina (Esquema 79). La reacción entre 2-naftol (**2a**) y la imina con un grupo *N*-bencilo **24a** proporcionó el producto deseado **32aa** con excelente rendimiento y elevada enantioselectividad, aunque la carga catalítica debió ser incrementada hasta el 10% molar. Bajo las mismas condiciones, la reacción entre 2-naftol y la imina con un grupo *N*-alilo **22a** condujo al producto **31aa** con resultados comparables (99%, 89% ee). Sin embargo, al utilizar la imina con un grupo metilo *N*-metilo **21a**, el producto **30aa** fue obtenido con tan sólo un 75% de exceso enantiomérico.



**Esquema 79:** Alcance y limitaciones de la reacción de aza-Friedel-Crafts enantioselectiva entre 2-naftoles y cetiminas derivadas de isatina. Condiciones de reacción: **2** (0.1 mmol), **21a**, **22a** o **24** (0.1 mmol), **QNT** (10% mol), tolueno (1.5 mL) durante 24 h. Rendimiento de productos aislados. ee determinado mediante HPLC quiral.

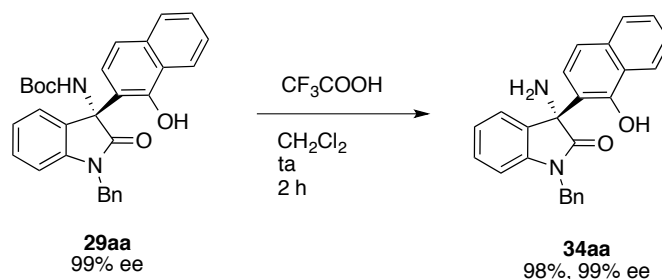


#### 4. Resultados y discusión

Con la finalidad de ampliar aún más la aplicabilidad de nuestra metodología, estudiamos la utilización de fenoles con elevada densidad electrónica (Esquema 80). De esta forma, al someter el 3,4-dimetoxifenol (**3d**) a las condiciones de reacción descritas anteriormente con el 2-naftol, se pudo obtener el producto **33da** con excelentes resultados (96%, 96% ee). El fenol **3d** también puede hacerse reaccionar con iminas derivadas de isatinas diferentemente sustituidas, obteniendo los productos deseados **33dd** y **33dh** con resultados excelentes (89-91%, 94-99% ee). El sesamol (**3e**) también reacciona en las mismas condiciones de reacción, obteniéndose los productos **33ea** y **33ec** con buenos resultados (93%, 91% ee y 91%, 92% ee; respectivamente). Por último, nuestro método permite incluso utilizar 3-dimetilaminofenol (**3g**), obteniéndose el producto **33ga** con un 51% de rendimiento y un 88% de exceso enantiomérico, aunque fue necesario aumentar el tiempo de reacción hasta 36 h. Desafortunadamente, el método no permite hacer reaccionar 3-metoxifenol (**3a**), seguramente debido a su menor nucleofilia.

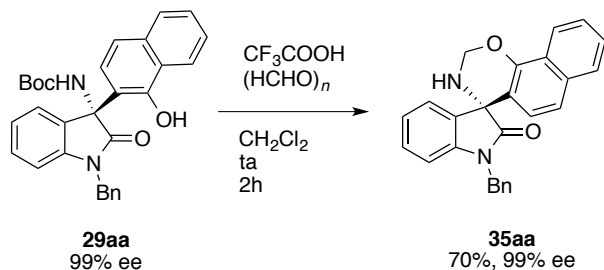
##### 4.5.5 Transformaciones sintéticas

El grupo protector *tert*-butoxicarbonilo puede ser fácilmente eliminado tratando el compuesto con ácido trifluoroacético en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. De esta forma obtuvimos el (1-hidroxi-2-naftoil)-3-amino-2-oxindol **34aa** con un rendimiento excelente y sin comprometer la pureza óptica del sustrato de partida:



**Esquema 81:** Síntesis del compuesto **34aa** a partir del producto **29aa**.

Alternativamente, si la reacción de desprotección se lleva a cabo en presencia de paraformaldehído, se obtiene el compuesto espirocíclico **35aa** con un buen rendimiento:

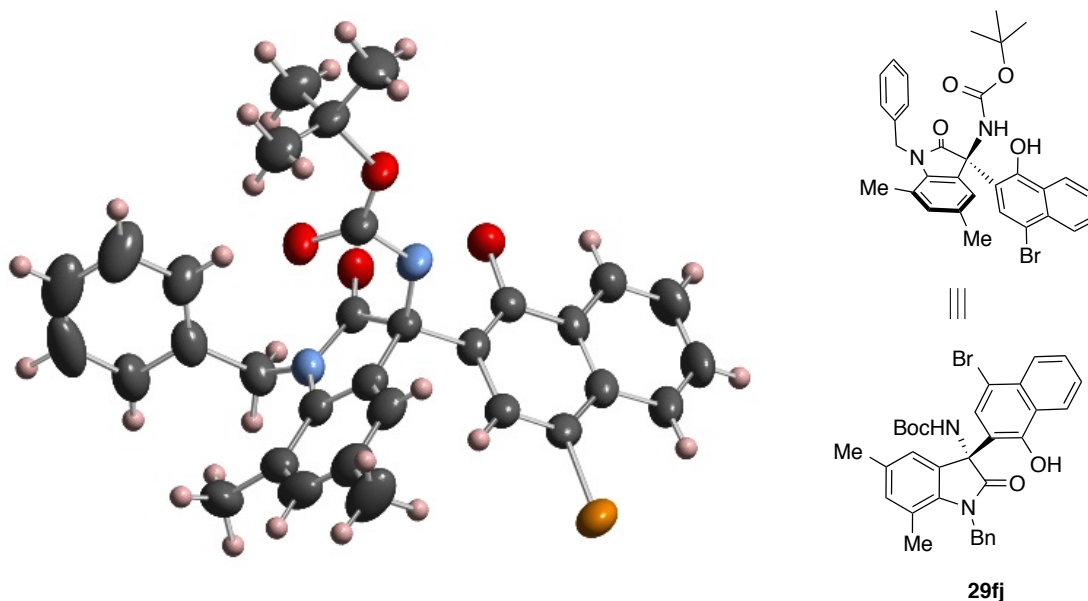


**Esquema 82:** Síntesis del compuesto espirocíclico **35aa**.



## 4.5.6 Determinación de la configuración absoluta

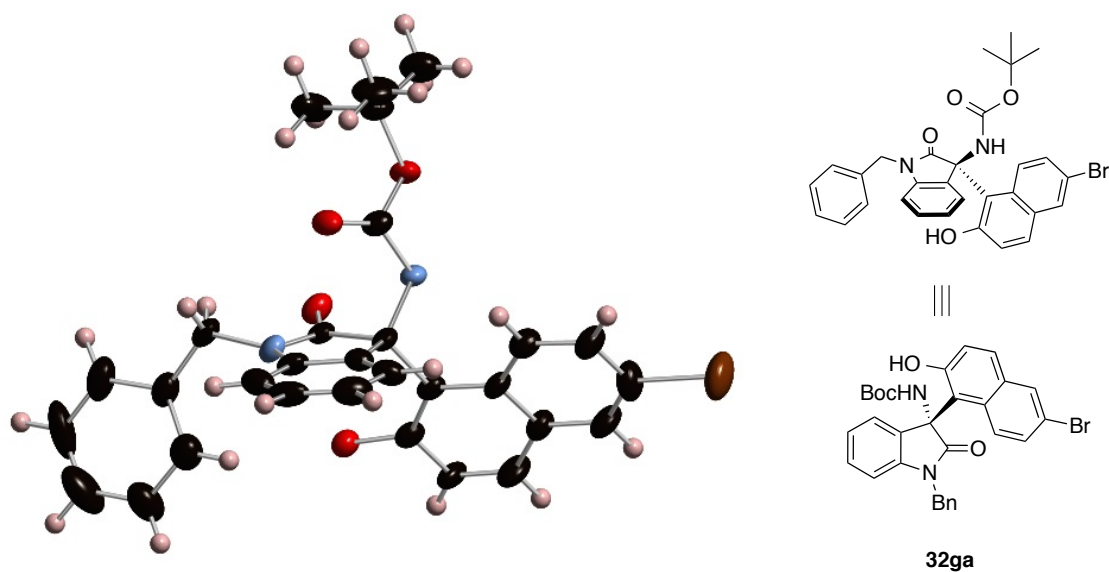
Pudimos asignar la configuración absoluta de los productos resultantes de la reacción de aza-Friedel-Crafts entre 1-naftoles e iminas derivadas de la isatina. Así, la configuración absoluta *R* del compuesto **29fj** se asignó mediante difracción de rayos X de monocristal. Esta configuración resulta del ataque del 1-naftol a la cara *Re* de la imina. Para el resto de compuestos, se asignó la misma configuración absoluta asumiendo un mecanismo estereoquímico uniforme.



**Figura 22:** Estructura de rayos-X obtenida a partir de un monocristal del compuesto **29fj**.

También pudimos asignar la configuración absoluta de los productos resultantes de la reacción de aza-Friedel-Crafts con 2-naftol. Así, mediante difracción de rayos X de monocristal del compuesto **32ga** se le asignó la configuración *R*. Por lo tanto, el ataque de este nucleófilo también se produce por la cara *Re* de la imina. Para el resto de compuestos, se asignó la misma configuración absoluta asumiendo un mecanismo estereoquímico uniforme:

#### 4. Resultados y discusión



**Figura 23:** Estructura del compuesto **32ga** obtenida mediante difracción de rayos-X.

Unos meses después de que nuestro trabajo fuera publicado, apareció en la bibliografía un trabajo describiendo exactamente la misma reacción, aunque el estudio del alcance y limitaciones de la reacción era mucho más reducido. No obstante, los autores presentaron una serie de estudios experimentales (RMN y cinéticos) y teóricos (cálculos DFT). En este trabajo, los autores estudian la causa de la elevada enantioselectividad observada, y llegan a la conclusión de que la reacción por la cara *Re* de la imina se ve favorecida por una serie de atracciones electrostáticas.<sup>143</sup>

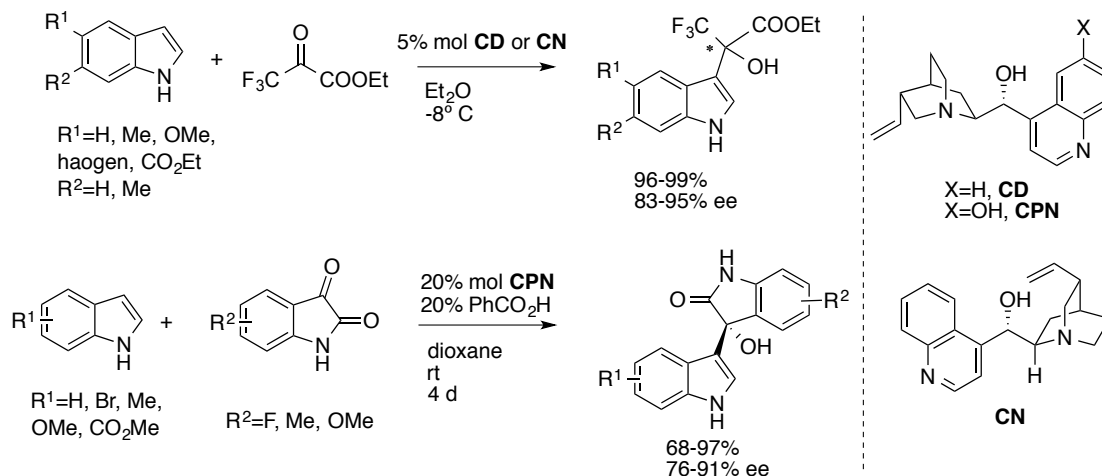
## 4.6 Enantioselective Friedel-Crafts Reactions of Hydroxyindoles

## 4.6.1 Introduction

The indole framework is a privileged structure and it is present in more than 10000 biologically active compounds. The number of drugs either commercialized or in clinical trials bearing an indole moiety is increasing every year. Moreover, indoles are also attractive in materials science and natural products synthesis.<sup>144</sup> As a result of this wide interest, synthesis and functionalization of indoles is a cornerstone in Organic Chemistry.<sup>145,146</sup>

Typically, indoles are reacted as nucleophiles following an aromatic electrophilic substitution pathway, like in the Friedel-Crafts reaction. The C-3 position of indoles is the most prone to react (enamine attack), although C-2 and N-1 positions can also be easily functionalized.

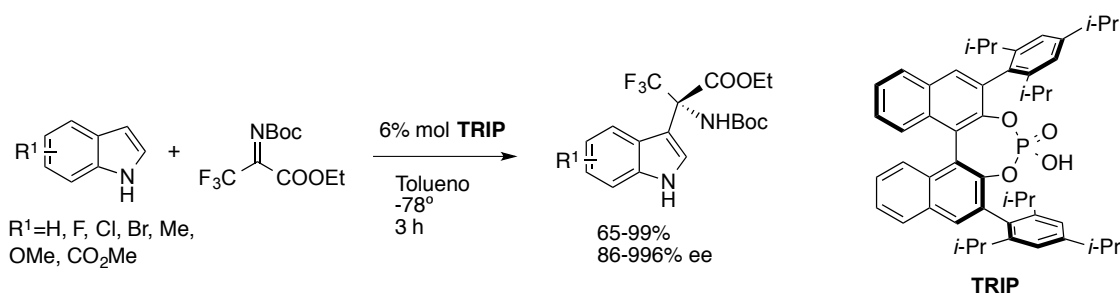
The enantioselective C-3 alkylation of indoles has been extensively studied. Regarding the asymmetric reaction between indoles and ketones, Prakash, Torok and coworkers reported in 2005 an example of the Friedel-Crafts reaction of indoles with ethyl trifluoropyruvate, catalyzed by cinchonidine (**CD**) or cinchonine (**CN**).<sup>147</sup> More recently, Wang, Li *et alii* have reported a cupreine-catalyzed Friedel-Crafts reaction of indoles with isatins:<sup>148</sup>



**Scheme 83:** Enantioselective Friedel-Crafts reactions of indoles with ketones.

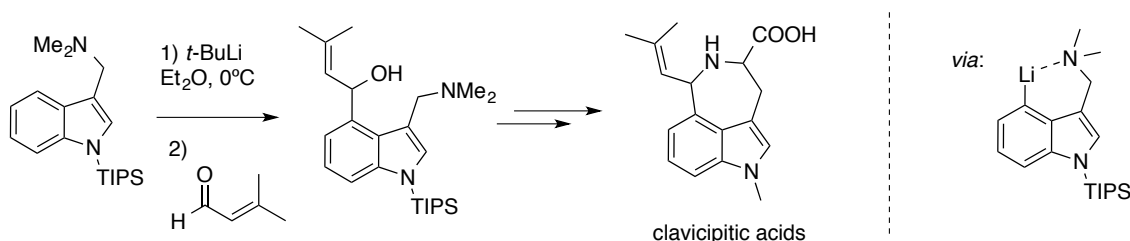
Enantioselective aza-Friedel-Crafts reactions of indoles with imines have been also deeply studied during the last decade. In this context, chiral phosphoric acids have showed excellent catalytic properties, even for the reaction with ketimines. For example, Bolm, Rueping and coworkers described the reaction of indoles with trifluoropyruvate-derived ketimines<sup>107</sup>. As we described in Section 4.5.1, Wang reported in 2012 the aza-Friedel-Crafts addition of indoles and isatin-derived ketimines, also using a chiral phosphoric acid as a catalyst.<sup>142</sup>

#### 4. Resultados y discusión



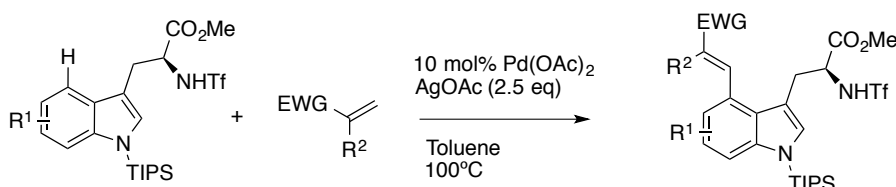
**Scheme 84:** Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of indoles with trifluoropyruvate-derived ketimine.

However, the high reactivity of theazole ring of indole turns into a drawback when a selective functionalization of the carbocyclic ring is aimed, in particular when an unsubstituted 5-membered ring is required. Nevertheless, we can find a few examples for the functionalization of the carbocyclic ring of indoles using different approaches. For example, Iwao and coworkers published in the 90's the functionalization of indoles via lithiation of the carbocyclic ring.<sup>149,150</sup> In the case depicted in the Scheme 85, *N*-TIPS gramine was lithiated selectively in the C-4 position, and then reacted with 3-methyl-2-butenal in the course to the synthesis of ( $\pm$ )-*cis*- and ( $\pm$ )-*trans*-clavicipitic acids:



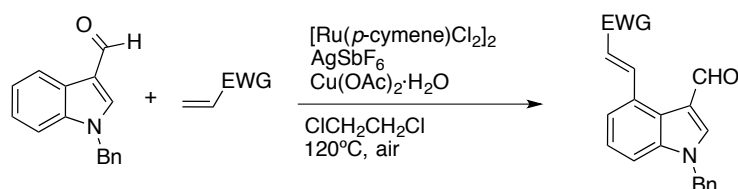
**Scheme 85:** Synthesis of clavicipitic acids *via* gramine metallation.

More recently, the Jia research group has reported the Pd-catalyzed C-H activation of tryptophan derivatives, also in the C-4 position, introducing different activated alkenes in good yields. The authors also described the synthesis of both *cis*- and *trans*-clavicipitic in an enantiopure form.<sup>151</sup>



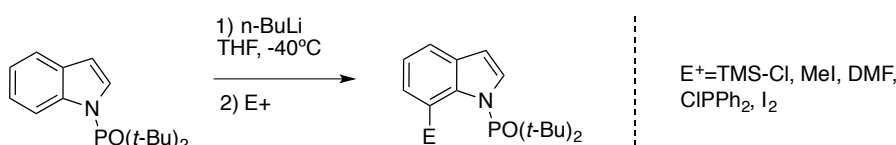
**Scheme 86:** C-H functionalization of tryptophan derivatives.

A similar approach was followed by Prabhu *et alii* in a Rh-catalyzed olefination of 3-formylindoles:<sup>152</sup>



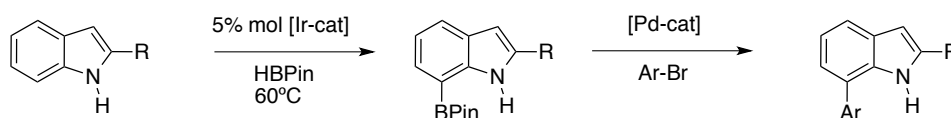
**Scheme 87:** Rh-catalyzed regioselective functionalization of indoles.

Direct *ortho*-metalation can also be used to introduce diverse electrophiles in the C-7 position. In 2003, the Snieckus research group presented the direct *ortho*-metalation of indoles, bearing a directing group attached to the N-1 atom, and the introduction of a wide range of electrophiles at the C-7 position:<sup>153</sup>



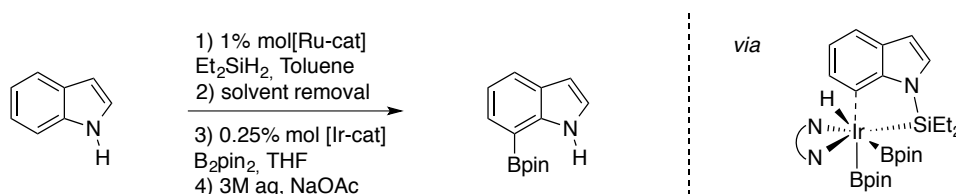
**Scheme 88:** C-7 Direct *ortho*-metalation of protected indoles.

Additionally, Maleczka, Smith and coworkers described in 2006 the C-7 regioselective borylation of 2-substituted indoles using an iridium catalyst. The authors observed that in the absence of the C-2 substituent, the diborylated product was formed. Interestingly, this methodology can be applied to C-7 arylation in a one-pot fashion:<sup>154</sup>



**Scheme 89:** C-7 borylation of NH indoles/Suzuki coupling.

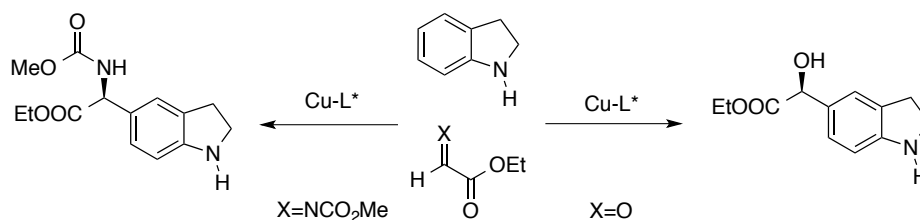
Moreover, Hartwig and coworkers presented in 2010 the C-7 borylation of free indole. In order to reach such a goal, the authors followed an elegant silylation/borylation/desilylation one-pot protocol. The authors used the hydrosilyl directing group for the C-H activation in the C-7 position, avoiding substitution in the C-2, which is generally more reactive towards metalation:<sup>155</sup>



**Scheme 90:** One-pot procedure for the C-7 borylation of indoles.

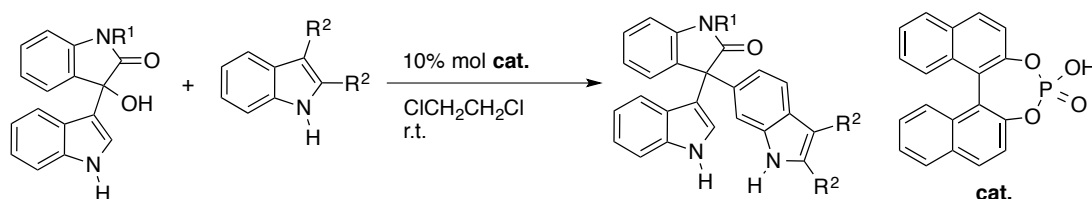
A different strategy must be followed in order to introduce substituents in the C-5 and C-6 positions. For example, Jørgensen and co-workers described the enantioselective C-5 functionalization of indolines with glyoxylate<sup>156</sup> and related imines<sup>157</sup>. The reaction products can be easily converted into indoles by oxidation.

#### 4. Resultados y discusión



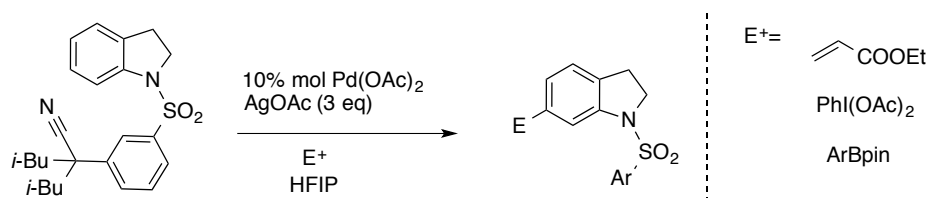
**Scheme 91:** Indolines as indole surrogates in enantioselective reactions.

Regarding the introduction of substituents in the C-6 position, You<sup>158</sup> and Shi<sup>159</sup> independently reported the C-6 functionalization of disubstituted indoles in both C-2 and C-3 positions. The authors described the organocatalytic reaction between 2,3-disubstituted indoles and isatin-derived 3-indolylmethanols, using a racemic phosphoric acid as a catalyst:



**Scheme 92:** Organocatalytic C-6 functionalization of indoles.

Finally, Movassaghi, Yu and coworkers reported in 2014 the *meta*-C-H functionalization of indolines using a *U*-shaped template and a palladium catalyst. The authors were able to introduce different groups such as activated olefines, an acetoxy group or aromatic rings in the C-6 position:<sup>160</sup>

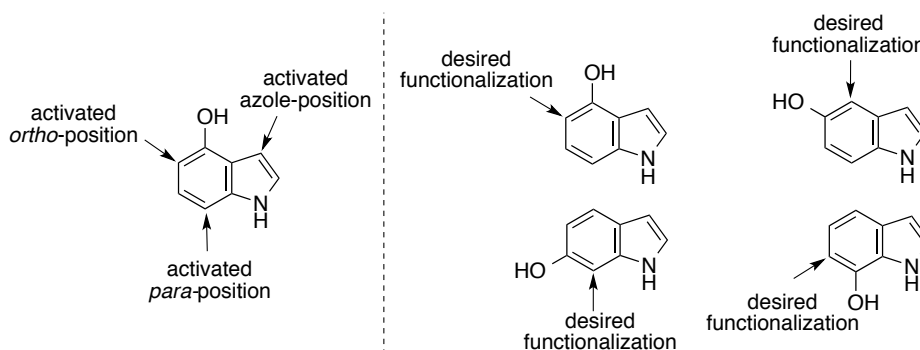


**Scheme 93:** Pd-catalyzed C-6 functionalization of indolines using a *U*-shaped directing group.

Most of the examples described so far require the presence of a deactivating group, either electronically or sterically, in the azole ring and the employment of transition metals as catalysts. At this point, we thought a general method for the functionalization of the carbocyclic ring of indoles without substituents in the five-membered ring was desirable, particularly if we aim for an enantioselective and metal-free procedure.

Then, we turned our attention to the directing and activating properties of the hydroxy group. Our hypothesis was that we could use hydroxyindoles in enantioselective Friedel-Crafts reactions, taking advantage of the *ortho*-directing properties of the hydroxy group. Moreover, we believed we could introduce substituents in every position of the carbocyclic ring by just switching the position

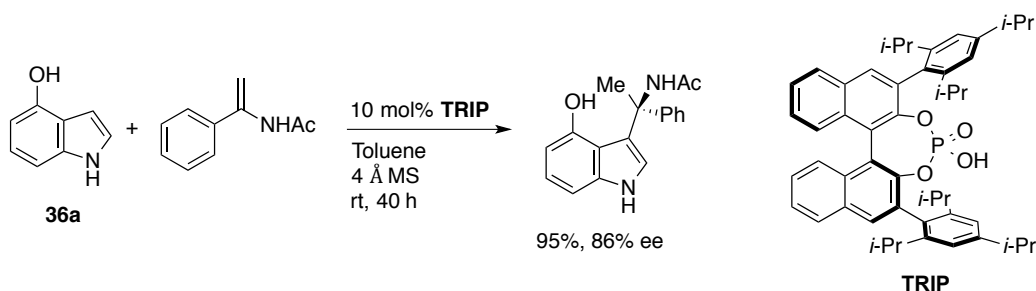
of the directing group in the starting material, even when the azole ring was unsubstituted.



**Figure 24:** Activated positions of 4-hydroxyindole for an electrophilic substitution reaction. Desired functionalization position of the four regioisomeric carbocyclic-functionalized hydroxyindoles.

In fact, Monti and Seeman described the use of different hydroxyindoles in simple Mannich-type reactions in the late 60's.<sup>161-163</sup> The authors accessed to differently substituted indole rings, depending on the position of the hydroxy group in the starting material. Despite this interesting finding, the utility of hydroxyindoles has remained almost unexplored in asymmetric catalysis.

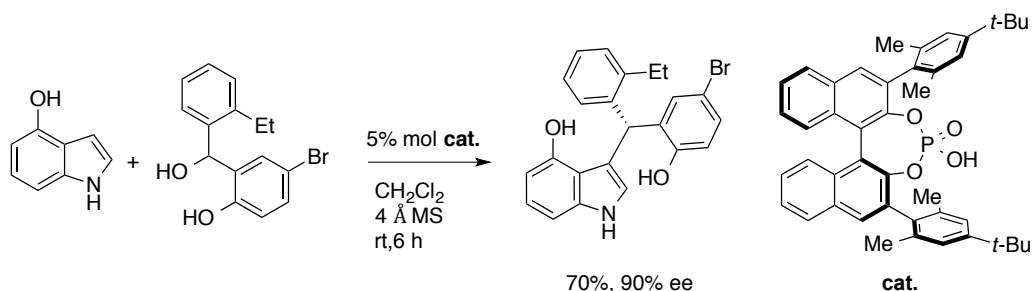
We have found a few examples of asymmetric reaction using hydroxyindoles as nucleophiles, although most of them occurred at the C-3 position, as it is expected for indoles. In 2007, Zhou described the reaction between indoles and  $\alpha$ -aryl enamides, catalyzed by a chiral phosphoric acid, to yield 3-substituted indoles with a tetrasubstituted stereogenic center. The authors used the same method to react 4-hydroxyindole (**36a**), obtaining the C-3 alkylated product:<sup>163</sup>



**Scheme 94:** Enantioselective Friedel-Crafts reaction 4-hydroxyindole.

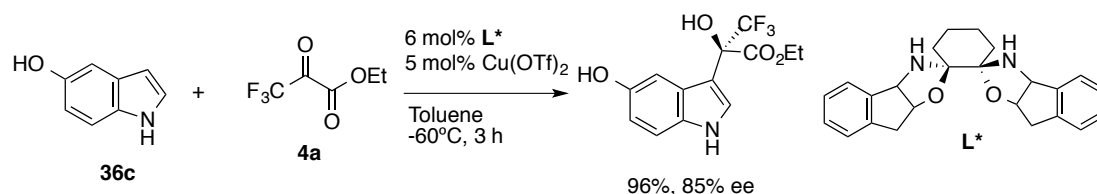
Other example of 4-hydroxyindole (**36a**) reacting in the C-3 position was found in the enantioselective synthesis of diarylindolylmethanes described by Schneider in 2015 (see Section 2.2.2.3).<sup>65</sup> Under the optimized reaction conditions, the authors obtained the C-3 alkylated indole in good yield and with excellent enantioselectivity:

#### 4. Resultados y discusión



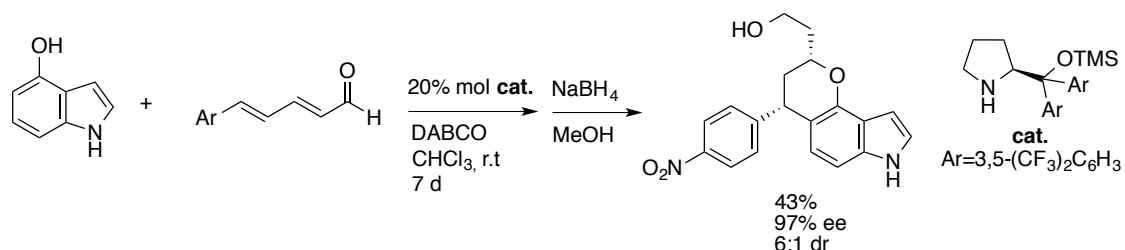
**Scheme 95:** Enantioselective Friedel-Crafts alkylation of 4-hydroxyindoles.

Regarding 5-hydroxyindoles, Wolf and coworker described in 2011 the reaction between 5-hydroxyindole (**36c**) and ethyl trifluoropyruvate, catalyzed by a copper (II) complex, as a part of their study of the enantioselective Friedel-Crafts reaction of indoles with this electrophile.<sup>165</sup> Under their optimized reaction conditions the C-3 alkylated-5-hydroxyindole was isolated in excellent yield and with good enantioselectivity:



**Scheme 96:** Enantioselective Friedel-Crafts reaction between 5-hydroxyindol and ethyl trifluoropyruvate.

We found just one example for a hydroxyindole acting as a phenol in an enantioselective reaction. Very recently, Jørgensen and coworkers described the synthesis of chiral chromans through a 1,6-Friedel-Crafts/1,4-oxa-Michael reaction sequence, starting from hydroxyarenes and 2,4-dienals (see Section 2.2.2.2). The authors reported the reaction of 4-hydroxyindole and a 2,4-dienal to give the corresponding 5-alkylated product with excellent enantioselectivity and good diastereoisomeric ratio. However, this product was isolated in low yield, even if the reaction was performed at room temperature for 7 days and with 20 mol% of catalyst loading:<sup>63</sup>



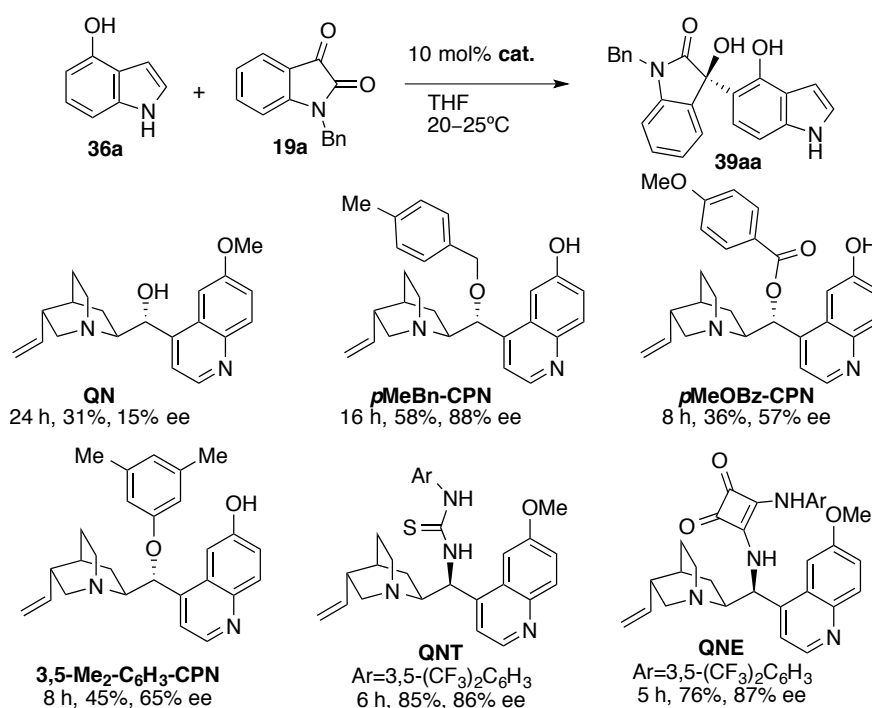
**Scheme 97:** Asymmetric reaction using 4-hydroxyindole reported by Jørgensen.



## 4.6.2 Enantioselective Friedel-Crafts reaction of hydroxyindoles with ketones

## 4.6.2.1 Optimization of the reaction conditions

In order to prove our hypothesis was correct, we decided to study the reaction between hydroxyindoles and ketones, specifically isatins. These cyclic ketones are interesting substrates for enantioselective transformation, delivering precious enantioenriched 3-hydroxy-3-substituted-2-oxindoles after the addition reaction. Concerning the reactivity, isatins are also appropriate starting materials with an intermediate reactivity. This intermediate reactivity is desirable, as we need to avoid the reaction in the C-3 position, allowing the functionalization to happen in the carbocyclic ring. For this project, we chose the reaction between 4-hydroxyindole (**36a**) and *N*-benzylisatin (**19**) as a model. We started our study using different bifunctional catalysts and carrying out the reaction in THF (based on previous studies) and at room temperature (20-25°C).



**Scheme 98:** Preliminary study with different bifunctional organocatalyst. **36a** (0.1 mmol), **19** (0.1 mmol), **cat.** (10 mol%), THF (1.5 mL) at rt (20-25°C).

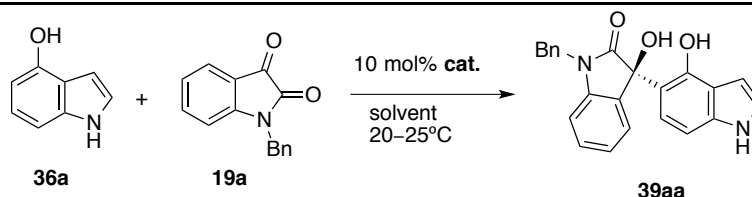
First of all, we employed simple quinine (**QN**) as a catalyst for the model reaction. Interestingly, the reaction yielded the desired product **39** with excellent regioselectivity, although in low yield and with poor enantioselectivity. We then moved to cupreine derivatives. To our delight, catalyst **pMeBn-CPN** afforded the desired product in moderate yield but in good enantioselectivity (58%, 88% ee). With this promising result in hand, we studied different cupreine derivatives with substituents of distinct nature in the C-9 position. However, neither catalyst

#### 4. Resultados y discusión

*p*MeOBz-CPN, with an ester group, nor 3,5-Me<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-CPN, with an aromatic ether, afforded the product **39aa** in better enantioselectivity. On the other hand, quinine-derived thiourea (QNT) and squaramide (QNE) allowed us to obtain the desired product in comparable enantiomeric excess (86% and 87% ee, respectively).

We continued our optimization process studying the effect of different solvents in the reaction outcome. First of all, we carried out the model reaction in Et<sub>2</sub>O as a solvent and using catalysts *p*MeBn-CPN, QNT and QNE, as they gave similar results in terms of enantioselectivity (see Scheme 98). We found again comparable enantioselectivities in all cases, although the reaction was faster than in THF (Table 8, entries 1-3). We also performed the reaction with these three catalysts employing toluene as a solvent, although in this case the enantiomeric excesses dropped in all cases (Table 8, entries 4-6). At this point, we decided to continue the solvent screening with QNT, as QNE showed similar results and *p*MeBn-CPN gave poorer reactivity so far. So, we carried out the model reaction with catalyst QNT in different solvents such as CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, EtOAc, *i*Pr<sub>2</sub>O or dioxane (Table 8, entries 7-10). Nevertheless, we did not find a better candidate than Et<sub>2</sub>O.

**Table 8:** Optimization of the reaction conditions for 4-hydroxyindole (**36a**) and *N*-benzylisatin (**19a**): solvent and catalyst.<sup>a</sup>



Entry	Solvent	t (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Et <sub>2</sub> O	3	59	85
2	Et <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	1	83	87
3	Et <sub>2</sub> O <sup>e</sup>	2	72	88
4	Toluene	4	94	57
5	Toluene <sup>d</sup>	2	96	66
6	Toluene <sup>e</sup>	2	92	68
7	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> <sup>d</sup>	2	67	73
8	EtOAc <sup>d</sup>	3	79	84
9	<i>i</i> Pr <sub>2</sub> O <sup>d</sup>	3	91	60
10	Dioxane <sup>d</sup>	18	63	81

<sup>a</sup> **36a** (0.1 mmol), **19** (0.1 mmol), *p*MeBn-CPN (10 mol%) in solvent (1.5 mL) at rt (20–25°C). <sup>b</sup> Isolated product. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC. <sup>d</sup> QNT (10 mol%) used as a catalyst. <sup>e</sup> QNE (10 mol%) used as a catalyst.

Once we had chosen Et<sub>2</sub>O as optimum solvent, we examined the effect of the temperature. We did not find a significant difference in the reaction outcome when we performed the model reaction at 0°C, using either **QNT** or **QNE** as a catalyst. We did not observe any variation in the enantioselectivity when the reaction was carried out at 35 °C (Table 9, entries 1-4). So, we decided to continue carrying out the reaction at room temperature (20-25°C). Then, we reduced the catalyst loading to 5 mol% for both catalysts (Table 9, entries 5 and 6). Although enantioselectivities are still comparable for these two catalysts, we got better yield with squaramide **QNE**. Unfortunately, further reduction in the catalyst loading to 2 mol% resulted in a lower enantioselectivity. As a summary of the optimization process, we established Et<sub>2</sub>O as optimum solvent, performing the reaction at room temperature and using **QNE**, in 5 mol%, as the catalyst.

**Table 9** Optimization of the reaction conditions for 4-hydroxyindole (**36a**) and *N*-benzylisatin (**19a**): temperature and catalyst loading.<sup>a</sup>

Entrada	Cat. (x mol%)	T (°C)	t (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>QNT</b> (10 mol%)	0	5	94	87
2	<b>QNE</b> (10 mol %)	0	6	88	88
3	<b>QNT</b> (10 mol %)	35	1	96	88
4	<b>QNE</b> (10 mol %)	35	1	92	87
5	<b>QNT</b> (5 mol %)	20	4	80	89
6	<b>QNE</b> (5 mol %)	20	4	91	90
7	<b>QNT</b> (2 mol %)	20	7	84	75
8	<b>QNE</b> (2 mol %)	20	7	86	85

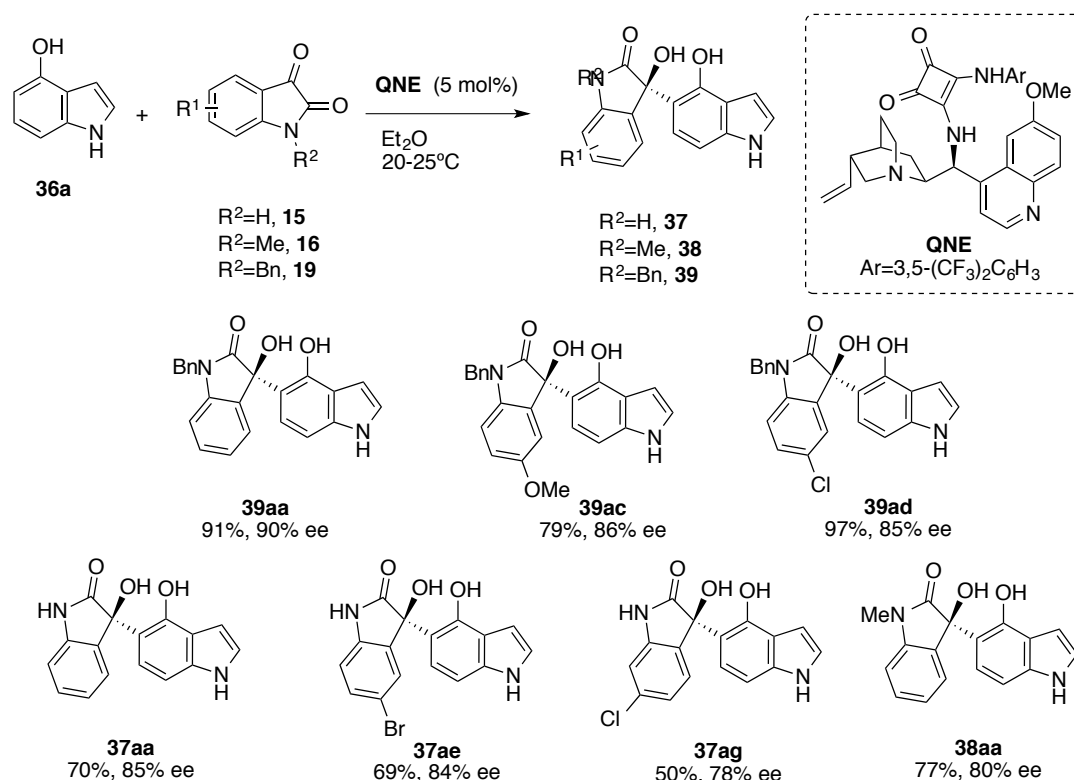
<sup>a</sup> **36a** (0.1 mmol), **19** (0.1 mmol), **cat.** (x mol%), solvent (1.5 mL) at T (x°C). <sup>b</sup> Isolated product. <sup>c</sup> Determined by chiral HPLC.

#### 4.6.2.2 Scope of the enantioselective reaction

With the optimized conditions in hand we studied the scope of the reaction between 4-hydroxyindole (**36a**) and different *N*-benzyl isatins **19**. The reaction works well with isatins with substituents in the 5 position, regardless of their electronic nature (**39ac** and **39ad**). In this reaction, isatin (**15a**), with a free NH group, is also a suitable starting material. Accordingly, products **37aa**, **37ae** and

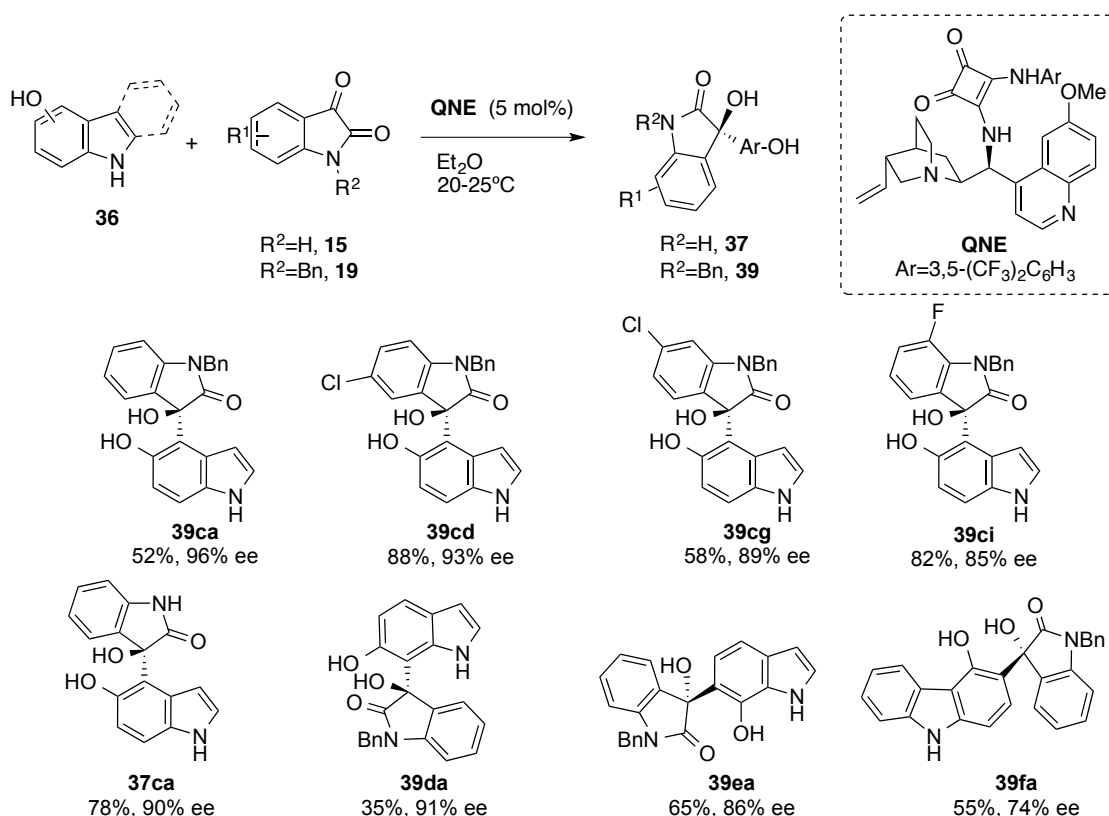
#### 4. Resultados y discusión

**37ag** were obtained in variable yields and good enantioselectivities. Moreover, compound **38aa** was also synthesized following our procedure in good yield and enantioselectivity, starting from *N*-methylisatin (**16a**).



**Scheme 99:** Scope for the enantioselective Friedel-Crafts reaction between 4-hydroxyindole (**36a**) and differently substituted isatins.

Once we had proved our hypothesis for the 4-hydroxyindole, we planned to carry out the reaction with different regioisomers of hydroxyindole. Fortunately, 5-hydroxyindole (**36c**) reacts with **19a** under the optimized conditions to give 4-alkylated indole **39ca** (52%, 96% ee), as we had previously hypothesized. Other substituted *N*-benzylisatins were reacted with **36c** to give the corresponding products **39cd**, **39cg** and **39ci** in moderate to good yields (58-88%) and with high enantioselectivities (85-93% ee). Additionally, unprotected isatin (**15a**) is also a good reaction partner with this nucleophile, giving the desired product **37ca** in good yield and excellent enantioselectivity (78%, 90% ee). However, 6-hydroxyindole (**36d**) is not a suitable nucleophile for this transformation. Although the reaction showed a high regio- and enantioselectivity (91% ee) towards the desired product **39da**, the 7-alkylated indole was isolated in low yield (35%) due to low conversion of starting material. In sharp contrast, 7-hydroxyindole (**36e**) does react with isatin **19a**, giving the expected product **39ea** in good yield and enantioselectivity. Finally, we also reacted 4-hydroxycarbazol (**36f**) with **19a** under the optimized reaction conditions. As expected, the reaction yielded product **39fa**, although we observed a reduction in the yield and enantioselectivity (55%, 74% ee).

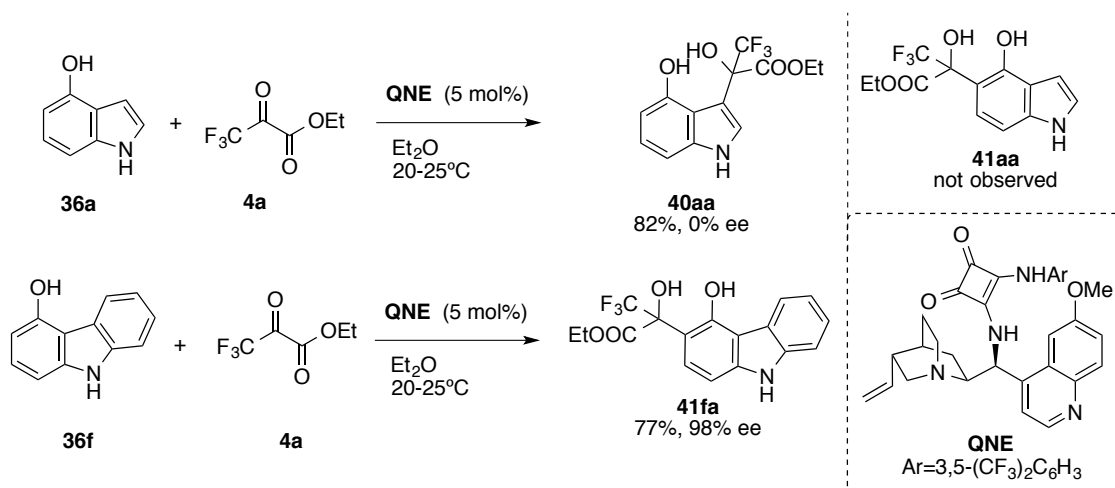


**Scheme 100:** Scope for the enantioselective Friedel-Crafts reaction between hydroxyindoles **36** and differently substituted isatins.

Once we had proved our methodology was convenient for the functionalization in the carbocyclic ring of hydroxyindoles with isatins, we tried to expand our method. Accordingly, we reacted 4-hydroxyindole (**36a**) with ethyl trifluoropyruvate (**4a**) under our optimized reaction conditions. Unfortunately, we isolate 3-alkylated compound **40aa** as the only reaction product. This undesired product was formed in a racemic form, maybe through an uncatalyzed pathway.<sup>165,166</sup> This drawback reflects the relevance of the intermediate reactivity of the electrophile in this transformation. So, ethyl trifluoropyruvate (**4a**) is too reactive under our optimized reaction conditions and the catalyst cannot influence in the reaction outcome.

On the other hand, 4-hydroxycarbazole (**36f**) was successfully reacted with ethyl trifluoropyruvate (**4a**) under the optimized reaction conditions, affording the expected product **41fa** in good yield and excellent enantioselectivity:

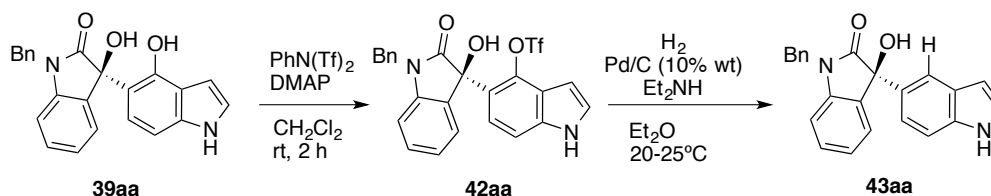
#### 4. Resultados y discusión



**Scheme 101:** Friedel-Crafts reactions between different hydroxyarenes and ethyl trifluoropyruvate (4a).

##### 4.6.2.3 Synthetic transformations

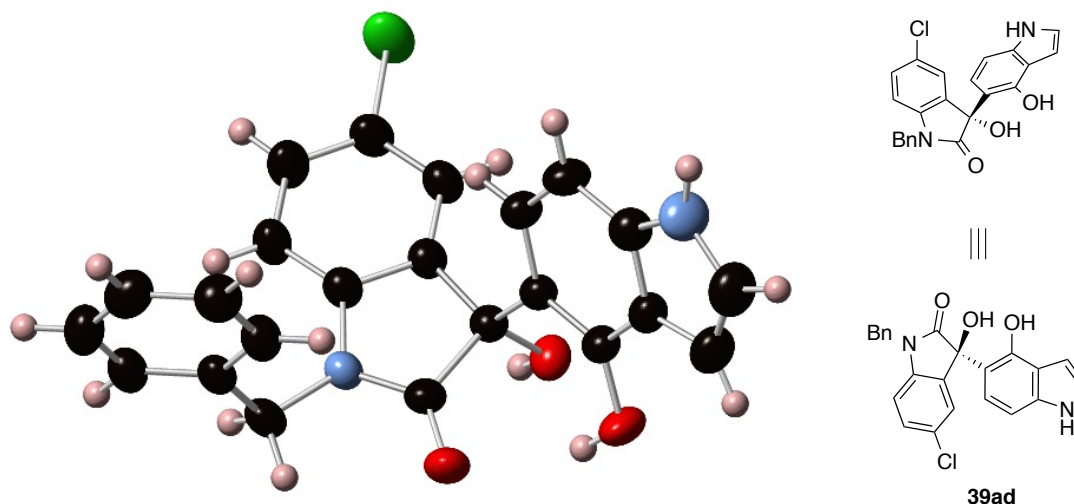
Once we had proved the ability of the hydroxy moiety as a directing/activating group for the enantioselective functionalization in the carbocyclic ring of indoles, we thought about its removal. For this purpose, we converted compound **39aa** in the corresponding trifluoromethane sulfonate **42aa** using PhN(Tf)<sub>2</sub> as a mild triflating agent. Then, compound **42aa** subjected to Pd-catalyzed hydrogenolysis<sup>167</sup> affording 5-aminoalkylated indole **43aa** in good overall yield and with no erosion in the optical purity:



**Scheme 102:** Removal of the hydroxy group in product **39aa**.

## 4.6.2.4 Determination of the absolute configuration

The absolute configuration of compound **39ad** was ascertained as *R* on the basis of X-ray crystal analysis. The configurations of the rest of products were assigned assuming a uniform mechanism.



**Figure 25:** Crystal structure of compound **39ad**.

## 4.6.3 Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of hydroxyindoles with isatin-derived ketimines

Our next goal was to expand the methodology for the organocatalytic and enantioselective functionalization of indoles in the carbocyclic ring using other electrophiles. So, we thought about carrying out the Friedel-Crafts reaction between hydroxyindoles and isatin-derived ketimines.

## 4.6.3.1 Optimization of the reaction conditions

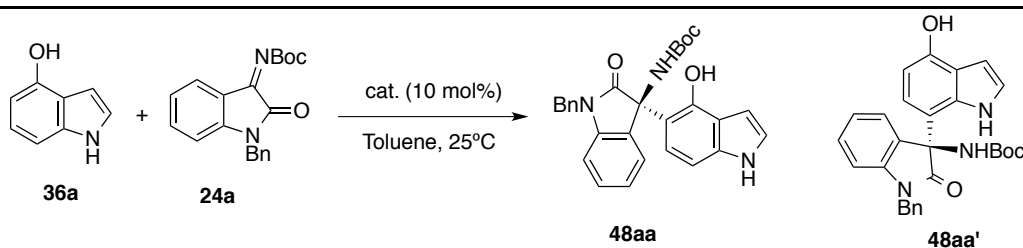
Consistently with previous optimization processes, we chose the reaction between 4-hydroxyindole (**36aa**) and ketimine **24a** as a model. In this case, we started with the screening of the bifunctional catalyst, although we started from the conditions reported in Section 4.5, using toluene as a solvent and performing the reaction at room temperature (20-25°C).

First we carried out the model reaction with natural occurring quinine (**QN**) as a catalyst (10 mol%). Under these reaction conditions we obtained a complex reaction mixture. We were able to isolate desired product **48aa**, although in low yield and with poor enantioselectivity (Table 10, Entry 1). Interestingly, compound **48aa'** (hydroxy group acting as *para*-directing group) was also isolated from the reaction mixture in comparable yield (35%) and slightly better enantiodifferentiation (35% ee). Next, we used cupreine derivative **pMeBn-CPN**, which afforded product **48aa** in good yield (we did not observed product **48aa'**),

#### 4. Resultados y discusión

but still with very poor enantiocontrol (Table 10, Entry 2). We moved then to thiourea-containing catalyst, such as Takemoto catalyst **TKM**. Product **48aa** was produced in low yield, but enantioselectivity reached 93% ee (Table 10, Entry 3). In this case, the low yield was due to the formation of compound **48aa'** as a major product (62% yield) and in excellent enantioselectivity (98% ee). We continue our catalyst screening with quinine-based thiourea **QNT**, which gave excellent results in terms of yield and enantioselectivity (Table 10, Entry 4). To our delight, squaramide **QNE** afforded even better reactivity and a superb enantioselectivity (Table 10, Entry 5). Then, we reduced the catalyst loading, obtaining still excellent results with just 1 mol% (Table 10, Entry 6). Finally, opposite enantiomer is also available using quinidine-derived squaramide **QDE** (Table 10, Entry 7).

**Table 10** Optimization of the reaction conditions for 4-hydroxyindole (**36a**) and *N*-benzylisatin-derived ketimine **24a**.<sup>a</sup>



Entry	Catalyst	t (h)	Yield (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	<b>QN</b>	5	38	18
2	<b><i>p</i>MeBn-CPN</b>	24	72	14 <sup>d</sup>
3	<b>TKM</b>	16	32	93 <sup>d</sup>
4	<b>QNT</b>	5	91	98
5	<b>QNE</b>	2	95	>99
6	<b>QNE<sup>e</sup></b>	12	98	99
7	<b>QDE</b>	12	93	92 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> 36a (0.2 mmol), 24a (0.2 mmol), cat. (10 mol%), solvent (2 mL) at rt (20-25°C). <sup>b</sup> Isolated product.

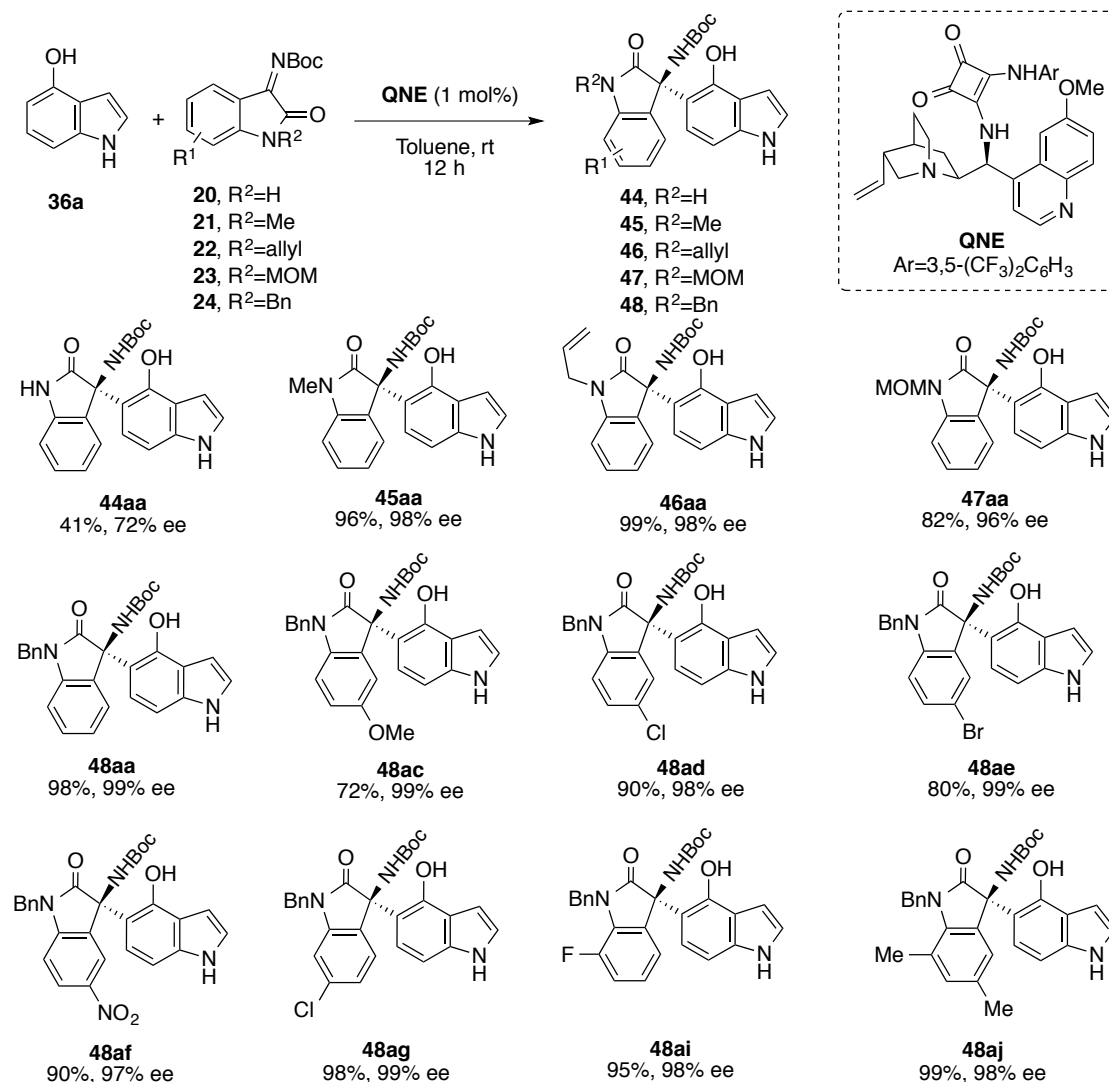
<sup>c</sup> Determined by chiral HPLC. <sup>d</sup> Opposite enantiomer. <sup>e</sup> cat. (1 mol%).

##### 4.6.3.2 Scope of the enantioselective reaction

Once we had established the optimum conditions for our model reaction, we applied this methodology to the enantioselective Friedel-Crafts reaction of 4-hydroxyindole (**24a**) with different isatin-derived ketimines (Scheme 103). First, we examined ketimines with different protecting group attached to the N of the amide moiety, such as methyl (**21a**), allyl (**22a**) or methoxymethyl (**23a**). We obtained the desired products in good to quantitative yield (82-99%) and excellent enantioselectivities in all cases (96-98% ee). Unfortunately, in this case ketimine



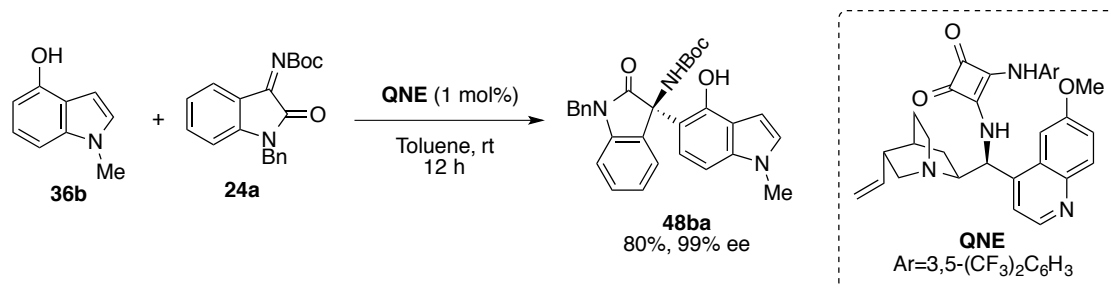
with a free amide group (**20a**) was not a suitable reaction partner, affording the expected product in low yield and moderate enantioselectivity (41%, 72% ee). Our methodology can also be applied to Bn-protected isatin-derived ketimines with different substituents in the aromatic ring. For example, we carried out the reaction with ketimines bearing different groups in the 5 position, such as a methoxy group (**24c**), chlorine (**24d**), bromine (**24e**) or a nitro group (**24f**). The desired products were isolated in good to high yields (72-90%) and excellent enantioselectivities (97-99% ee), regardless of the electronic nature of the substituents. We could also expand the scope of the transformation with ketimines substituted in position 6 with a chlorine atom (**48ag**, 98% yield and 99% ee) or with a fluorine atom in the 7 position (**48ai**, 95% yield and 98% ee). Finally, disubstituted ketimine **24j** was also subjected to the reaction conditions, yielding product **48aj** in quantitative yield and very high enantioselectivity.



**Scheme 103:** Substrate scope for the enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of 4-hydroxyindole (**36a**) with isatin-derived ketimines.

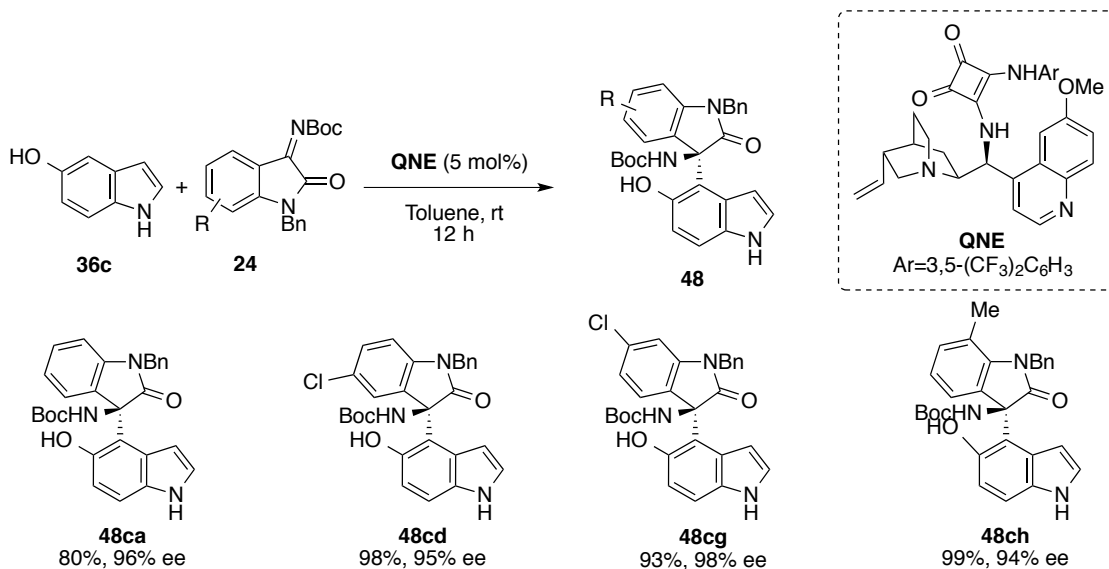
#### 4. Resultados y discusión

We continue our study about the scope for this transformation reacting *N*-methyl-4-hydroxyindole (**36b**) with ketimine **24a** under the optimized reaction conditions. So, product **48ba** was isolated in good yield and very good enantioselectivity (Scheme 104).



**Scheme 104:** Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of 1-methyl-4-hydroxyindole (**36b**) with isatin-derived ketimines.

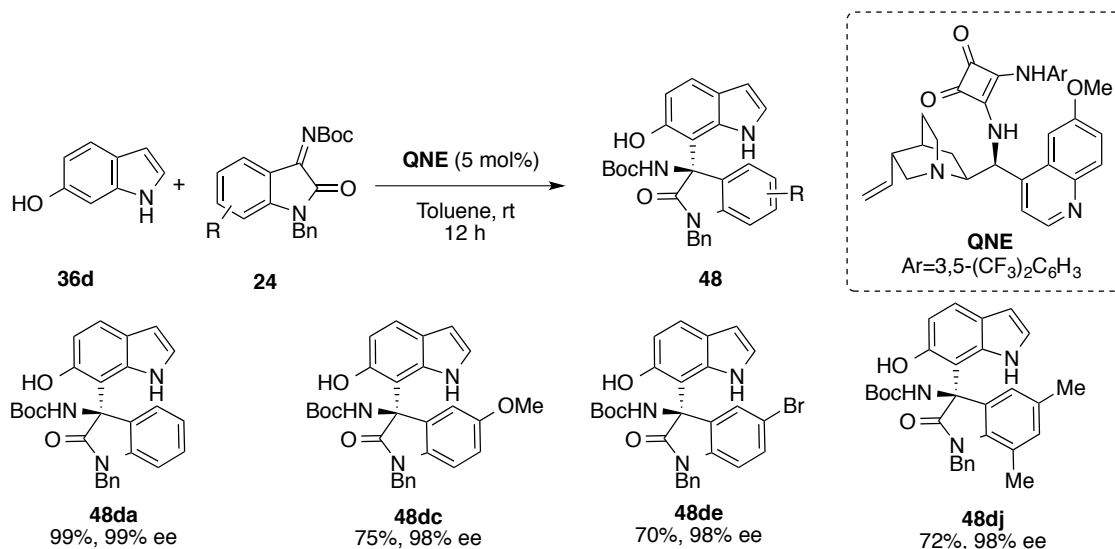
As we did for the asymmetric reaction between hydroxyindoles and ketones commented in the previous section, we expanded our methodology to different regioisomeric hydroxyindoles. First, we studied the reaction with 5-hydroxyindole (**36c**). Although we had to increase the catalyst loading to 5 mol%, we obtained excellent results in terms of yield (80-99%) and enantioselectivity (94-98% ee), for the 4-aminoalkylated products, regardless of the electronic nature or position of the substituent in the isatin-derived ketimine (Scheme 105).



**Scheme 105:** Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of 5-hydroxyindole (**36c**) with isatin-derived ketimines.

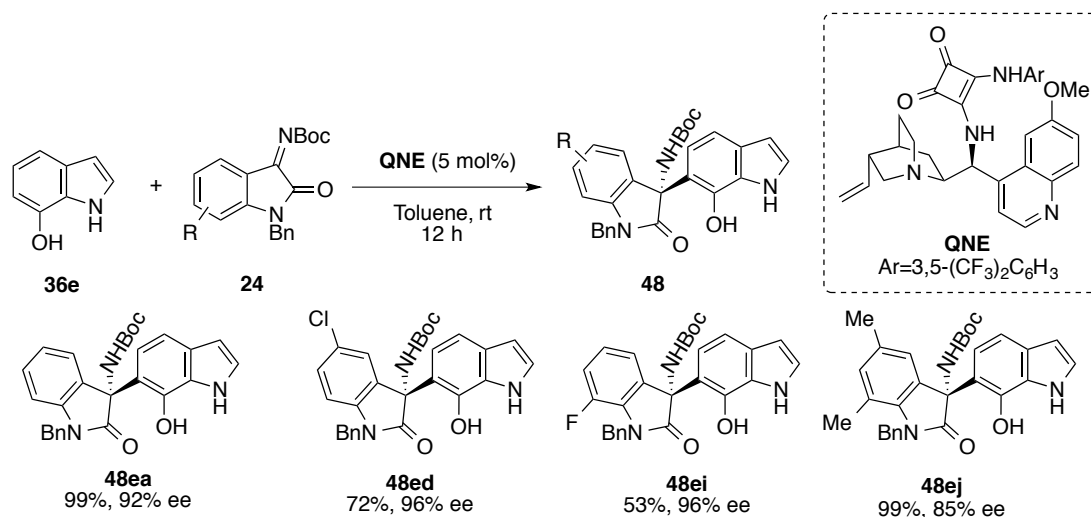
In sharp contrast to isatins (Section 4.6.2.2), their derived ketimines react successfully with 6-hydroxyindole to give 7-aminoalkylated indoles. Good yields and good to excellent enantioselectivities were reached with ketimines bearing electron-donating or withdrawing substituents in the 5 position (Scheme 106). Disubstituted isatin-derived ketimine **24j** was also a good reaction partner.

We must point out that 5- and 6-hydroxyindole are specially challenging substrates for this transformation, as they have two *ortho*-positions available. Fortunately, we obtained very high regioselectivity in all cases, as we did not observe the formation of any different regioisomer.



**Scheme 106:** Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of 6-hydroxyindole (**36d**) with isatin-derived ketimines.

To complete our study, we performed the aza-Friedel-Crafts reaction using also 7-hydroxyindole (**36e**) with different ketimines **24**. As we expected, the aminoalkylation took place in the C-6 position of indole, yielding the desired products in moderate to quantitative yields and good to excellent enantioselectivities (Scheme 107).



**Scheme 107:** Enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction of 7-hydroxyindole (**36e**) with isatin-derived ketimines.

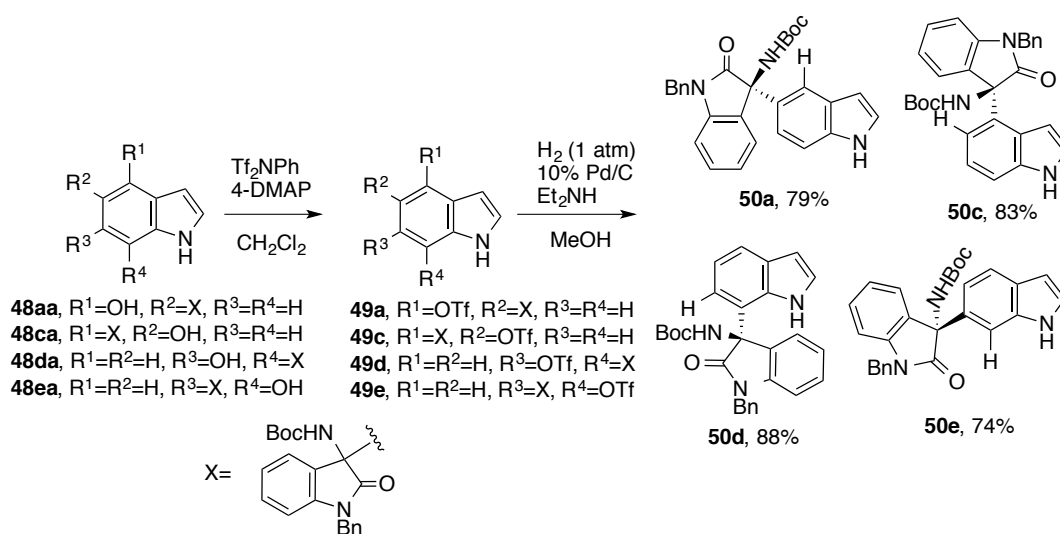
In order to prove the high selectivity and the synthetic utility of our methodology, we performed a 3 mmol scale reaction between 4-hydroxyindole

#### 4. Resultados y discusión

(**36a**) and *N*-Boc protected ketimine **24a**. Moreover, the catalyst loading was reduced to just 0.1 mol%. In this way, we isolated pure product **48aa** after 36 h, in 88% yield and with still high optical purity (89% ee).

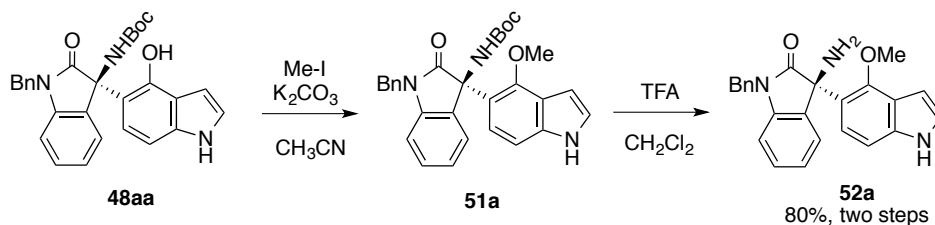
##### 4.6.3.3 Synthetic transformations

Although aminoalkylated hydroxyindoles are already interesting compounds, we performed the removal of the directing group as we described in Section 4.6.2.3. Under these reaction conditions we had access to triflates **49**, which were subjected to catalytic hydrogenolysis. These mild conditions gave access to the four possible regioisomers of indole **50** in high overall yield and with an exquisite optical purity.



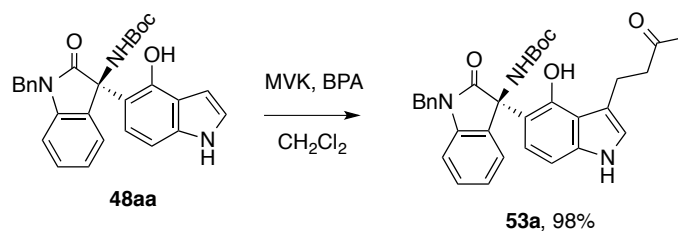
**Scheme 108:** Directing group removal for compounds **48**.

Moreover, we were able to remove the *N*-Boc protecting group of compound **48aa** accessing free amine **52a** in high yield. Firstly, we carried out the selective methylation of the phenolic group, in order to avoid undesirable side reaction in the acid-catalyzed deprotection. Then, compound **51a** was treated with trifluoroacetic acid, yielding free amine **52a** in 80% yield (two steps), without erosion in the optical purity.



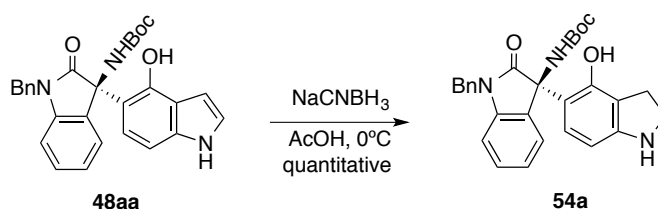
**Scheme 109:** Selective methylation of compound **48aa** and subsequent deprotection of *N*-Boc moiety.

Furthermore, compounds **48aa** are still good nucleophiles for further Friedel-Crafts reaction, as we demonstrated reacting our final product with methylvinylketone in an acid-catalyzed Michael-type addition. The corresponding ketone was isolated in almost quantitative yield and optically pure.



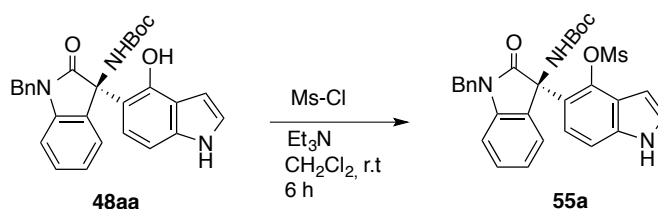
**Scheme 110:** Phosphoric acid-catalyzed Friedel-Crafts between compound **48aa** and a Michael acceptor.

We could also convert our final product in a hydroxyindoline by a reduction reaction with  $\text{NaCNBH}_3$  in  $\text{AcOH}/\text{MeOH}$  in quantitative yield.



**Scheme 111:** Synthesis of indoline **54a** by selective reduction of **48aa**.

Finally, mesylate **55a** was synthesized from **48aa** by a nucleophilic substitution reaction using methanesulfonyl chloride:



**Esquema 112:** Nucleophilic substitution reaction of compound **48aa** with methanesulfonyl chloride.

#### 4.6.3.4 Determination of the absolute configuration

The X-ray crystal analysis of compound **55a** revealed the *R* configuration for the stereogenic center. Consistently to our previous finding, the observed absolute configuration of compound **48aa** corresponds to a attack from the *Re* face of 4-hydroxyindole (**36a**) to the isatin-derived ketimine **24a**.

Moreover, we also got a crystal of compound **49c**, which was suitable for X-ray diffraction analysis. The *R* absolute configuration of compound **48ca** also confirms the hydroxyindoles attack from the *Re* face of the imine.

Finally, we grew a crystal of compound **49e**. Although this crystal was racemic, we could confirm the aminoalkylation reaction took place at the C-6 position.

#### 4. Resultados y discusión

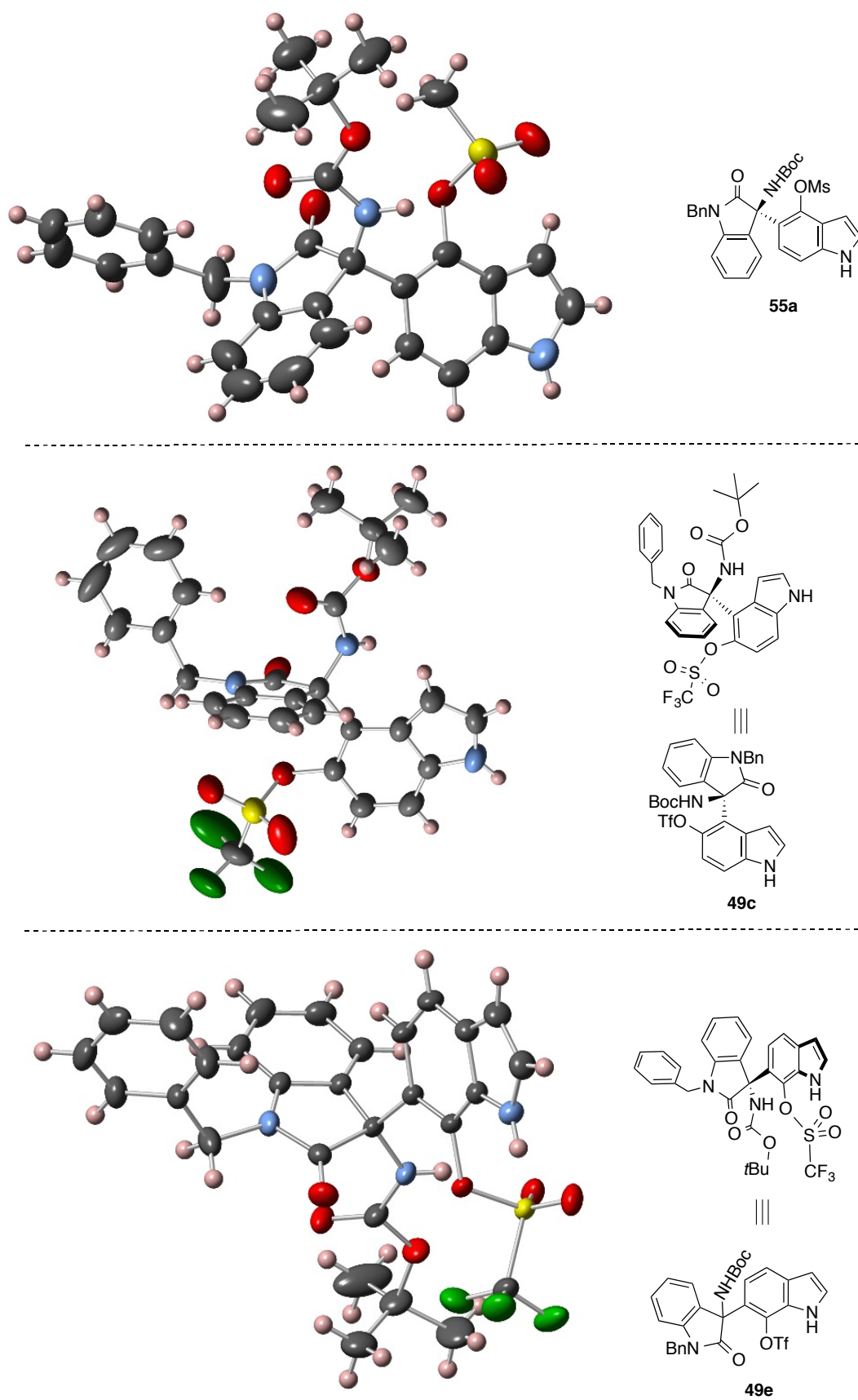


Figure 26: X-ray structure for compounds (R)-55a, (R)-49c and rac-49e.

## **5.- EXPERIMENTAL SECTION**





## 5 EXPERIMENTAL SECTION

### General Procedures

Glassware for catalytic reactions and moisture-sensitive reactions was dried overnight in an oven at 120 °C. Thin layer chromatography (TLC) was employed to monitor the reaction, using Merck Silica Gel 60 F-254 thin layer plates and visualized using both a UV lamp (254 nm) and then a CAM solution (an aqueous solution of ceric ammonium molybdate). Flash column chromatography was performed on Merck silica gel 60, 0.040-0.063 mm.

### Solvents and Reagents

Analytical quality solvents were used for general purposes. Solvents were dried as follows: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ClCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Cl, CH<sub>3</sub>CN and toluene were freshly distilled from CaH<sub>2</sub> under nitrogen; THF, dioxane and diethyl ether were freshly distilled from Na/benzophenone ketyl under nitrogen; DMF, Et<sub>3</sub>N, CHCl<sub>3</sub>, EtOAc, *i*-Pr<sub>2</sub>O and MTBE were dried and stored over activated 4 Å molecular sieves; MeOH was dried and stored over activated 3 Å molecular sieves.

Most reagents were commercially available and were used as purchased without further purification. 4-Hydroxyindole (**36a**) was purchased from Apollo Scientific. 5-Hydroxyindole (**36c**) was purchased from Molekula. 6-Hydroxyindole (**36d**) and 7-Hydroxyindole (**36e**) were purchased from Fluorochem. 7-Hydroxyindole (**36e**) was purified by column chromatography (hexanes:EtOAc).

### Melting points

Melting points were determined in capillary tubes in a "Büchi M-560" instrument and are uncorrected.

### Nuclear magnetic resonance (NMR)

NMR spectra were run at 300 MHz for <sup>1</sup>H, 75 MHz for <sup>13</sup>C and 282 MHz for <sup>19</sup>F in a Bruker Avance 300 DPX spectrometer. Alternatively, some samples were measured in a Bruker Avance spectrometer.

Chemical shifts ( $\delta$  values) are given in ppm. Coupling constants ( $J$ ) are given in Hz. The carbon multiplicity was determined by DEPT experiments. Residual nondeuterated solvent was used as internal standard:  $\delta$  7.26 ppm for <sup>1</sup>H NMR and  $\delta$  77.0 ppm for <sup>13</sup>C in the case of CDCl<sub>3</sub>;  $\delta$  2.50 ppm for <sup>1</sup>H NMR and  $\delta$  39.5 ppm for <sup>13</sup>C in the case of DMSO-*d*<sub>6</sub>.  $\delta$  2.05 ppm for <sup>1</sup>H NMR and  $\delta$  29.8 ppm for <sup>13</sup>C in the case of acetone-*d*<sub>6</sub>;  $\delta$  3.31 ppm for <sup>1</sup>H NMR and  $\delta$  49.0 ppm for <sup>13</sup>C in the case of MeOD. For <sup>19</sup>F NMR experiments, CFCl<sub>3</sub> was used as internal standard.

## 5. Experimental Section

### Polarimetry

Specific optical rotations were measured in a Perkin-Elmer polarimeter using sodium light (D line 589 nm) and a 1 dm cell. Concentrations ( $c$ ) are given in g/100 mL.

### Mass spectrometry

High resolution mass spectra (ESI) was recorded on a AB SCIEX Triple TOF™ spectrometer equipped with an electrospray source with a capillary voltage of 4.5 kV(ESI)

### HPLC analyses

Chiral HPLC analyses were performed in a Hitachi Elite Lachrom instrument equipped with a Hitachi UV diode-array L-2455U detector using chiral stationary columns from Daicel, using the corresponding mixture of hexane:isopropanol (HPLC grade) as mobile phase. Retention times are expressed in minutes.

### X-Ray Crystallography

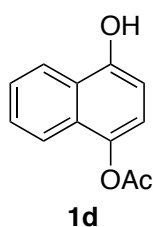
Independent reflections were collected on a Enraf Nonius CCD diffractometer by using graphite-monochromated MoK $\alpha$  radiation ( $\lambda=0.71073$  Å) operating at 50 kV and 30 mA. The cell parameters were determined and refined by a least-squares fit of all reflections. The structure was solved by direct methods and Fourier synthesis. It was refined by fullmatrix least-squares procedures on F<sup>2</sup> (SHELXL-97). All non-hydrogen atoms were refined anisotropically. All hydrogen atoms were included in calculated positions and refined riding on the respective carbon atoms

### Syringe pump

Slow addition was performed using a kdScientific (Model 100) apparatus, a 1 mL Braun syringe and a 120 mm Braun needle.

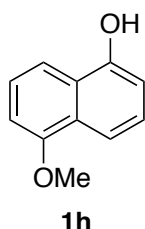
## 5.1 Synthesis of Starting Materials: Naphthols and Phenols

## 5.1.1 Synthesis of 1-naphthol derivatives

**4-Hydroxynaphthalen-1-yl acetate (1d)**

Naphthalene-1,4-diol (**1b**) was dissolved in a mixture of pyridine (11 mL) and Ac<sub>2</sub>O (10 mL) and heated for 7 h at 100 °C under N<sub>2</sub>. Then, it was allowed to reach room temperature and water was added to quench the excess of Ac<sub>2</sub>O. The mixture was poured into 100 mL of H<sub>2</sub>O and stirred at room temperature for 30 minutes. The formed precipitate was filtered, washed with H<sub>2</sub>O and passed through a plug of silica gel eluting with hexane/EtOAc (9:1). The obtained diacetylated intermediate was dissolved in 15 mL of EtOH and 45 mL of PhMe. Then, 0.25 g of NaBH<sub>4</sub> were added and the mixture was stirred for 6 h at room temperature. Then, the solution was diluted with Et<sub>2</sub>O (120 mL) and washed with H<sub>2</sub>O (2 x 40 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Column chromatography afforded the desired product in 65% yield.<sup>90</sup>

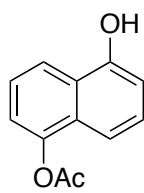
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.10 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.0, 1H), 6.56 (d, *J* = 8.0, 1H), 5.82 (s, 1H), 2.47 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 170.7, 149.7, 139.8, 127.4, 126.9, 125.6, 125.1, 122.3, 120.8, 117.8, 107.7, 21.0.

**5-methoxynaphthalen-1-ol (1h)**

A 25 mL round bottomed flask containing 1,5-dihydroxynaphthalene (**1g**, 500 mg, 3.13 mmol, 1 eq.) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (900 mg, 6.26 mmol, 2 eq.) was equipped with a stirring bar and a septum and was purged with N<sub>2</sub>. Then, DMF (10 mL) was added via syringe. Then, the flask was placed in an oil bath and the reaction mixture was heated at 100°C. After, 30 min. MeI (0.195 mL, 3.13 mmol, 1 eq) was added dropwise and the reaction was allowed to cool down to room temperature and stirred for 15 h. The reaction mixture was quenched with water (80 mL) and the aqueous solutions was extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 50 mL). The combined organic layers were washed with water (50 mL), brine (50 mL) and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The volatiles were removed under rotatory evaporation and the residue was purified by column chromatography (hexanes 85: EtOAc 15) to afford compound **1h** in 42% yield.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 7.9, 7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.18 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 155.3, 151.1, 126.9, 125.3, 125.0, 114.6, 113.7, 109.4, 104.5, 55.3 ppm.

### 5-Hydroxynaphthalen-1-yl acetate (**1i**)

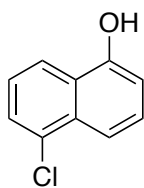


**1i**

Same procedure as described above for compound **1d**, starting from 1,5-dihydroxynaphthalene (**1g**).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.08 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.52-7.41 (m, 2H), 7.33 (dd, *J* = 8.5, 7.4 Hz, 1H), 7.32-7.24 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, *J* = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.48 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 170.2, 151.7, 146.35, 127.95, 126.6, 125.8, 124.5, 120.15, 118.6, 113.4, 109.2, 21.0 ppm.

### 5-Chloronaphthalen-1-ol (**1j**)

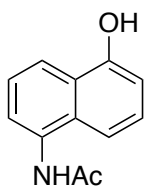


**1j**

To an ice cooled solution of 5-aminonaphthalen-1-ol (1.4 g, 9 mmol, 1 eq.) in conc. aq. HCl (10 mL) and H<sub>2</sub>O (10 mL) a solution of NaNO<sub>2</sub> (0.87 g, 14 mmol, 1.6 eq.) in H<sub>2</sub>O (2 mL) was added. The mixture was stirred for 1 h. Then, CuCl (1.3 g, 14 mmol, 1.6 eq.) was dissolved in conc. aq. HCl (2 mL) and the resulting solution was added to the mixture containing the diazonium salt intermediate. After the addition of CH<sub>3</sub>CN (5 mL), the reaction mixture was heated to 65°C and stirred for additional 30 minutes. After cooling the flask to room temperature, EtOAc (50 mL) was added and the mixture was washed with H<sub>2</sub>O (3 x 15 mL) and brine (25 mL); and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified by flash column chromatography using a mixture of hexanes:EtOAc (95:5 to 80:20).<sup>91</sup>

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.15 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.34 (m, 2H), 6.87 (dd, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 151.5, 132.1, 131.8, 126.9, 126.8, 125.6, 124.95, 120.9, 117.2, 109.4 ppm.

### *N*-(5-Hydroxynaphthalen-1-yl)acetamide (**1l**)

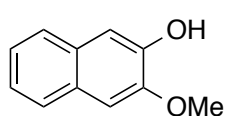


**1l**

In a 25 mL round bottomed flask equipped with a condenser, 5-aminonaphthalen-1-ol (1 g, 6.26 mmol, 1 eq.) was dissolved in MeOH (7 mL) under inert atmosphere. Then, acetic anhydride (0.62 mL, 6.62 mmol, 1.05 eq.) was added and the mixture was heated to reflux for 90 minutes. The reaction mixture was cooled down to room temperature.

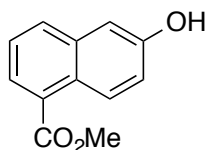
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 9.17 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 8.59 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 8.52 – 8.31 (m, 3H), 7.95 – 7.82 (m, 1H), 5.89 (s, 3H), 5.87 (s, 1H). ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CD<sub>3</sub>OD)** δ 172.7, 154.8, 133.6, 131.4, 127.6, 127.1, 124.8, 124.35, 121.9, 114.2, 109.1, 23.2 ppm.

## 5.1.2 Synthesis of 2-naphthol derivatives

**3-Methoxynaphthalen-2-ol (2b)****2b**

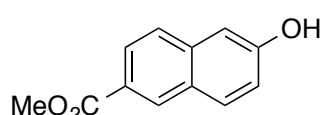
Same procedure as described above for compound **1h**.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ = 7.92 – 7.24 (m, 2H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 5.87 (s, 1H), 3.99 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 149.4, 130.2, 130.1, 126.5, 126.1, 124.8, 124.0, 110.1, 106.5, 103.0, 56.5.

**Methyl 6-hydroxy-1-naphthoate (2d)****2d**

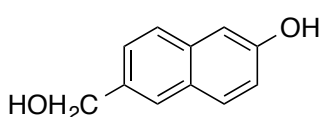
To a stirred solution of 6-hydroxy-1-naphthoic acid (1 g, 5.3 mmol, 1 eq) in MeOH (50 mL), thionyl chloride was added dropwise (0.56 mL, 8 mmol, 1.5 eq). The mixture was heated to reflux for 2 h. Volatiles were removed under vacuum and the residue was dissolved in EtOAc. The organic layer was washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic layer was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvent was removed *in vacuo* and the residue was purified by column chromatography.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 9.90 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 7.91 (*d*, *J* = 8 Hz, 1H), 7.86 (*d*, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.40 (*t*, *J* = 8 Hz, 1H), 7.26–7.12 (m, 2H), 3.90 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 165.6, 155.3, 138.7, 136.4, 132.2, 131.2, 129.0, 127.6, 127.3, 126.9, 121.0, 117.9, 52.0 ppm.

**Methyl 6-hydroxy-2-naphthoate (2f)****2f**

Same procedure as described above for compound **2d**.

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 10.16 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.98 (*d*, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.85 (*dd*, *J* = 1.5, 8.0 Hz, 1H), 7.79 (*d*, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.23–7.12 (m, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 165.3, 158.0, 136.4, 131.2, 130.1, 127.8, 126.5, 126.3, 124.7, 118.3, 109.0, 50.9 ppm.

**6-(hydroxymethyl)naphthalen-2-ol (2h)****2h**

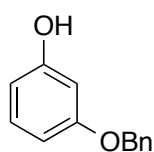
Methyl 6-hydroxy-2-naphthoate (360 mg, 1.8 mmol, 1 eq) was dissolved in THF (15 mL). The solution was cooled to 0 °C and lithium aluminum hydride (140 mg, 3.6 mmol) was added in small portions. The mixture was then allowed to rise to room temperature gradually and stirred at room temperature overnight. The mixture was cooled again to 0 °C using ice/water bath,

## 5. Experimental Section

and 1M aq.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (5 mL) was added dropwise to quench the reaction.  $\text{H}_2\text{O}$  (20 mL) was added to the reaction mixture and it was extracted with EtOAc (3 x 50 mL), washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Purification by column chromatography afforded compound **2i**.  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.60 (s, 1H), 7.75-7.60 (m, 3H), 7.38-7.35 (m, 1), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 4.62 (s, 2H).  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )** 154.9, 136.5, 133.6, 129.2, 127.6, 125.8, 125.6, 124.4, 118.6, 108.5, 62.9 ppm.

### 5.1.3 Synthesis of phenol derivatives

#### 3-(benzyloxy)phenol (**3b**)

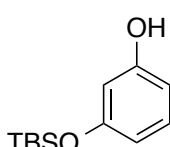


**3b**

Same procedure as described above for compound **1h**, but using benzyl chloride as alkylating agent.

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.53-7.28 (m, 5H), 7.12 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.53 (ddd,  $J = 8.0, 2.5, 1.0$  Hz, 1H), 6.48 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.45 (ddd,  $J = 8.0, 2.5, 1$  Hz), 5.04 (s, 2H); 6.92 (s, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  160.5, 156.7, 137.0, 130.5, 128.8, 128.2, 127.6, 108.2, 107.6, 102.63, 70.2 ppm.

#### 3-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)phenol (**3c**)



**3c**

*tert*-Butyldimethylsilyl chloride (950 mg, 1.6 mmol, 1.05 eq) was added to a solution of resorcinol (500 mg, 4.5 mmol, 1.0 eq) and imidazole (650 mg, 9.55 mmol, 2.1 eq) in DMF (2 mL) at 0 °C. The reaction was allowed to reach room temperature slowly. After completion (TLC),  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) as added and the reaction mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . The solvent was removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography.<sup>168</sup>

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.05 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.46-6.40 (m, 2H), 6.35 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 0.97 (s, 9H), 0.20 (s, 6H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  157.1, 156.8, 130.0, 112.6, 108.8, 107.7, 25.8, 18.3, -4.2 ppm.

## 5.2 Synthesis of Bifunctional Catalysts

### 5.2.1 Synthesis of cupreines and cupreidines

#### 5.2.1.1 Synthesis and characterization of cupreine derivatives bearing a benzylic ether group

##### *General method for the alkylation reaction*

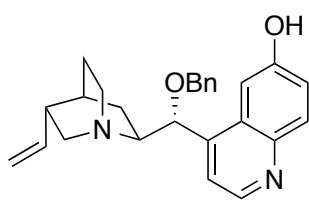
The corresponding *Cinchona* alkaloid (1 eq) was dissolved in DMF (0.2 M) and NaH (60% in mineral oil, 2.3 eq) was added in small portions at 0 °C. The reaction mixture was allowed to reach room temperature and stirred for 2 h. Then, alkyl halide (1.05 eq) was added dropwise. The resulting suspension was stirred overnight at rt. The flask was cooled down using an ice bath and brine was added carefully. The resulting mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

##### *General method for the demethylation reaction*

The corresponding *Cinchona* alkaloid derivative (1 eq) was placed in a two-neck round-bottomed flask equipped with a condenser. Then, DMF (0.15 M) was added and the mixture was stirred for 10 minutes. NaH (60% in mineral oil, 3 eq) was added in small portions. EtSH (3 eq) was added dropwise (Stinky!) and the reaction mixture was refluxed overnight. The resulting suspensions was cooled down to room temperature and aq. sat. NH<sub>4</sub>Cl was added carefully until the pH was around 7. Then H<sub>2</sub>O was added and the mixture was extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed three times with brine and dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvent was removed under vacuum and the residue was subjected to column chromatography, typically eluting with EtOAc:MeOH (95:5) to EtOAc:MeOH:NH<sub>4</sub>OH (100:10:1).<sup>21</sup>

##### *Characterization of bifunctional catalysts*

#### 4-((*R*)-(benzyloxy)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (Bn-CPN)



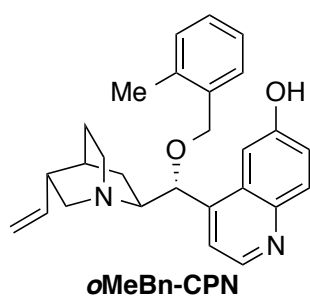
**Bn-CPN**

(s, 1H) ppm.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 7.42-7.29 (m, 5H), 5.74-5.50 (m, 2H), 5.01-4.82 (m, 2H), 4.50-4.30 (m, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.22 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.07 (s, 1H), 2.62 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.38 (s, 1H), 2.12 (s, 1H), 1.89 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.62 (t, *J* = 10 Hz, 1H), 1.51

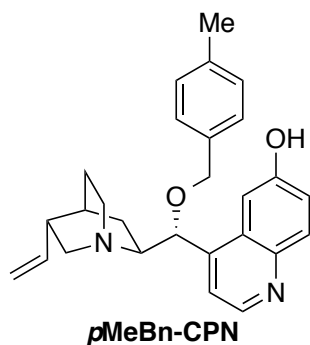
## 5. Experimental Section

### 4-((*R*)-((2-methylbenzyl)oxy)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (*o*MeBn-CPN)



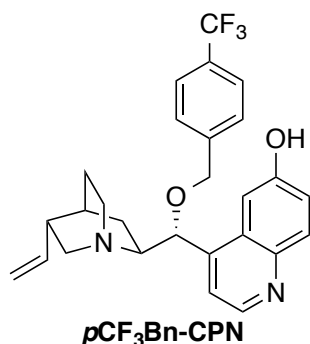
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.86 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.51 – 7.04 (m, 6H), 5.60 (ddd, *J* = 17.5, 10.4, 7.5 Hz, 2H), 4.99 – 4.76 (m, 2H), 4.52 – 4.25 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.17 (d, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.87 – 2.62 (m, 2H), 2.36 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.87 (s, 2H), 1.54 (dt, *J* = 25.4, 12.8 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156.9, 146.5, 143.6, 143.16, 140.25, 135.9, 135.55, 131.5, 130.1, 127.7, 127.6, 127.4, 125.9, 123.1, 117.7, 115.2, 105.6, 69.0, 59.55, 56.05, 43.25, 39.0, 27.6, 26.7, 18.65 ppm.

### 4-((*R*)-((4-methylbenzyl)oxy)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (*p*MeBn-CPN)



**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.76 (d, *J* = 4.4 Hz, 0H), 8.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.20 – 7.85 (m, 2H), 7.68 – 7.30 (m, 2H), 7.17 (q, *J* = 8.0 Hz, 5H), 5.61 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.5 Hz, 1H), 5.01 – 4.74 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.30 – 2.98 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.74 – 2.50 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.05 (s, 1H), 1.97 – 1.71 (m, 2H), 1.55 (dd, *J* = 26.7, 12.8 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156.85, 146.7, 143.7, 143.7, 140.5, 137.4, 134.7, 131.3, 129.1, 128.0, 127.6, 123.2, 117.9, 115.1, 106.9, 71.1, 59.6, 56.2, 43.3, 39.3, 27.7, 26.75, 21.2 ppm.

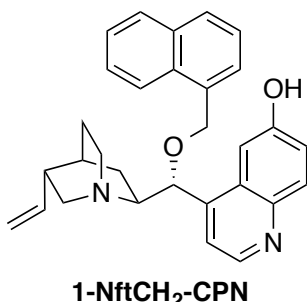
### 4-((*R*)-((4-(trifluoromethyl)benzyl)oxy)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (*p*CF<sub>3</sub>Bn-CPN)



**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.70 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.64-7.50 (m, 1H), 7.46 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.68-5.60 (m, 1H), 5.00-4.85 (m, 2H), 4.59 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.40-3.10 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.90 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.78 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.90 (s, 2H), 1.60 (s, 2H).

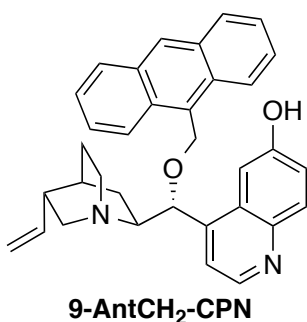


**4-((R)-(naphthalen-1-ylmethoxy)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (1-NftCH<sub>2</sub>-CPN)**



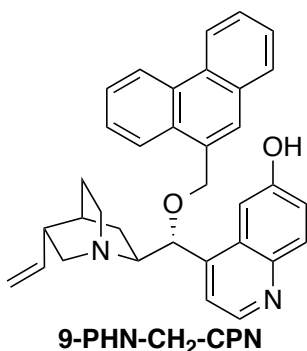
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.00 (dd, *J* = 11.1, 8.3 Hz, 2H), 7.82 (ddd, *J* = 18.7, 9.0, 2.4 Hz, 4H), 7.64 – 7.32 (m, 6H), 7.05 (s, 3H), 6.18 (s, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 17.2, 10.4, 7.0 Hz, 1H), 5.16 – 4.83 (m, 4H), 3.88 (s, 1H), 3.39 (dd, *J* = 21.9, 12.4 Hz, 2H), 3.22 – 3.07 (m, 1H), 2.96 (t, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 2.20 – 2.08 (m, 1H), 2.00 – 1.80 (m, 2H), 1.72 – 1.57 (m, 1H), 1.50 (dd, *J* = 18.3, 7.6 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156.85, 146.4, 143.9, 141.1, 138.4, 133.5, 132.9, 131.85, 131.1, 128.8, 128.6, 127.0, 126.4, 126.0, 125.9, 125.3, 123.3, 122.9, 118.0, 116.5, 69.35, 59.6, 55.1, 45.5, 43.6, 37.8, 27.1, 25.25 ppm.

**4-((R)-(anthracen-9-ylmethoxy)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (9-AntCH<sub>2</sub>-CPN)**



**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.68 (dt, *J* = 11.3, 4.6 Hz, 1H), 8.18 – 7.99 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 22.5, 17.1, 8.7 Hz, 3H), 7.45 (dd, *J* = 9.1, 2.2 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.61 (ddd, *J* = 17.3, 10.2, 7.4 Hz, 1H), 5.17 – 4.65 (m, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.30 – 2.99 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 34.2, 11.7 Hz, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.11 (s, 1H), 1.88 (s, 1H), 1.63 – 1.34 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156.5, 145.85, 143.0, 142.5, 139.4, 131.0, 130.9, 130.8, 130.3, 130.15, 129.9, 128.4, 127.1, 127.0, 126.8, 126.55, 126.45, 126.4, 123.9, 122.9, 122.6, 122.1, 117.9, 115.2, 102.7, 69.4, 59.1, 55.5, 43.2, 38.2, 27.0, 25.8, 19.4 ppm.

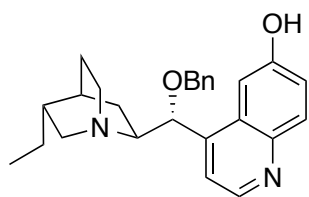
**4-((R)-(phenanthren-9-ylmethoxy)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (9-PHN-CH<sub>2</sub>-CPN)**



**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 10.09 (s, 1H), 8.82 (dd, *J* = 14.4, 7.9 Hz, 2H), 8.69 (d, *J* = 4.3 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 8.00 – 7.89 (m, 2H), 7.85 – 7.46 (m, 7H), 7.39 (dd, *J* = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 5.80 (ddd, *J* = 10.3, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.91 (dt, *J* = 29.3, 16.3 Hz, 4H), 3.86 – 2.74 (m), 2.24 (s, 1H), 2.03 – 1.22 (m, 5H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 155.7, 146.7, 143.5, 141.5, 131.75, 131.3, 130.9, 130.0, 130.0, 129.9, 128.7, 127.7, 127.15, 127.0, 126.8, 124.7, 123.3, 122.8, 121.6, 114.7, 105.1, 69.2, 59.6, 54.9, 48.6, 41.9, 27.1, 26.5 ppm.

## 5. Experimental Section

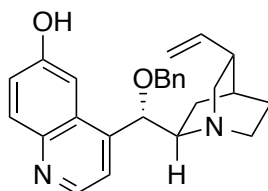
### 4-((R)-(benzyloxy)((1S,2S,4S,5R)-5-ethylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (Bn-HCPN)



**Bn-HCPN**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.68 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.43 – 7.07 (m, 8H), 5.72 (s, 1H), 4.59 – 4.22 (m, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.41 – 3.06 (m, 2H), 2.91 (dt, *J* = 11.0, 5.2 Hz, 1H), 2.51 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 2.22 – 2.01 (m, 1H), 2.01 – 1.70 (m, 2H), 1.59 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H), 1.42 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.19 (p, *J* = 7.5 Hz, 2H), 0.76 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 157.25, 146.5, 143.8, 142.4, 137.6, 131.6, 128.5, 127.8, 127.6, 127.5, 123.3, 117.8, 105.7, 71.2, 59.4, 57.6, 43.5, 36.5, 27.1, 26.7, 25.1, 11.7 ppm.

### 4-((S)-(benzyloxy)((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (Bn-CPD)



**Bn-CPD**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 10.75 (s, 1H), 8.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 2.5 Hz, 9.0 Hz, 1H), 7.29-7.25 (m, 5H), 5.97-5.85 (m, 1H), 5.52 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.34-4.25 (m, 2H), 3.53 (s, 1H), 3.07-3.01 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.28-2.21 (m, 2H), 1.72 (s, 1H), 1.54-1.37 (m, 2H), 1.12 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 156.8, 146.8, 144.3, 141.9, 137.0, 132.3, 131.6, 131.0, 129.3, 129.1, 127.7, 127.5, 126.8, 125.2, 125.0, 124.6, 123.0, 118.5, 116.2, 64.0, 59.8, 49.7, 48.6, 37.7, 30.0, 29.6, 27.9, 24.3, 22.8 ppm.<sup>6</sup>

#### 5.2.1.2 Synthesis and characterization of cupreine derivatives bearing an aromatic ether group

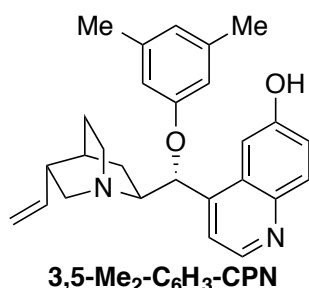
##### *General method for the synthesis of bifunctional catalysts*

A two-necked round-bottomed flask equipped with a condenser was charged with *Cinchona* alkaloid (1.0 eq) and purges with N<sub>2</sub>. Then, DMSO was added followed by NaH (1.5 eq, 60% suspension in mineral oil). After stirring for 10 minutes, pyridine (2.0 eq), CuI (1.2 eq) and 8-iodophenanthrene (1.0 eq) were sequentially added. The resulting mixture was stirred at 120°C for 72 h. Then, the reaction mixture was allowed to cool down to room temperature and diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. To this mixture H<sub>2</sub>O and Et<sub>2</sub>O were added, followed by ethylenediaminetetraacetate disodium salt dihydrate and aq. 25% NH<sub>3</sub>. The mixture was placed in a separatory funnel and the phases were separated. The aqueous phase was extracted three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phase was washed with aq. 5% NH<sub>3</sub> and brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. The organic solvents were removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography.

The arylated Cinchona alkaloid was subjected to a demethylation reaction using NaH and EtSH in DMF as described above.<sup>21</sup>

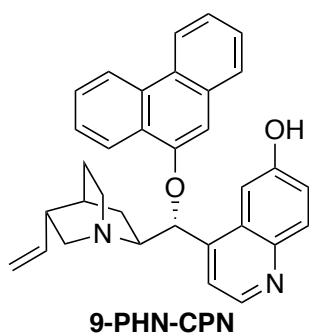
#### Characterization of bifunctional catalysts

##### 4-((*R*)-(3,5-dimethylphenoxy)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (3,5-Me<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>-HCPN)



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.59 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.09 – 7.80 (m, 2H), 7.57 – 7.13 (m, 6H), 6.48 (s, 1H), 6.34 – 6.08 (m, 3H), 5.69 (ddd, *J* = 17.5, 10.5, 7.0 Hz, 1H), 5.12 – 4.84 (m, 2H), 3.71 – 3.51 (m, 1H), 3.41 (dd, *J* = 10.5, 7.0 Hz, 1H), 3.30 (dd, *J* = 13.5, 10.5 Hz, 1H), 3.00 – 2.74 (m, 2H), 2.51 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.36 – 2.06 (m, 2H), 1.95 (s, 7H), 1.85 – 1.66 (m, 1H), 1.55 (ddt, *J* = 13.5, 10.5, 3.0 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 156.9, 156.05, 146.6, 143.6, 141.8, 139.7, 139.4, 131.7, 126.5, 123.4, 123.3, 118.1, 115.6, 112.7, 105.9, 75.7, 59.1, 55.9, 43.4, 38.7, 27.7, 26.35, 21.1, 19.7 ppm.

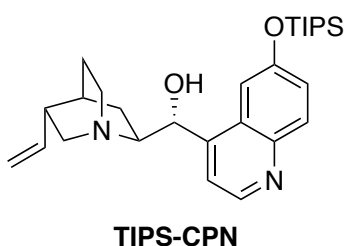
##### 4-((*R*)-(phenanthren-9-yloxy)((1*S*,2*S*,4*S*,5*R*)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)quinolin-6-ol (9-PHN-HCPN)



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73-8.60 (m, 2H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.20 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.90 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.50 (d, 8.0 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.80-5.71 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.72-3.60 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.36-3.25 (m, 1H), 2.92-2.83 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.38-2.21 (m, 1H), 2.10 (s, 1H), 1.80-1.75 (m, 2H) ppm.<sup>21</sup>

#### 5.2.1.3 Synthesis and characterization of cupreine derivatives bearing a benzylic ester group

##### Synthesis and characterization of the TIPS-protected cupreine (TIPS-CPN)



Unsubstituted cupreine (CPN) was synthesized by demethylation of quinine as described above. The crude product of the demethylation reaction was dissolved in DMF and imidazole (2 eq) and TIPS-Cl (2 eq) were added. The reaction was stirred at room temperature until completion (TLC). Then, to the resulting mixture H<sub>2</sub>O was added and extracted 3 times

## 5. Experimental Section

with EtOAc. The combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> and brine, and then dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvent was removed under vacuum and the residue was purified by column chromatography.<sup>96</sup>

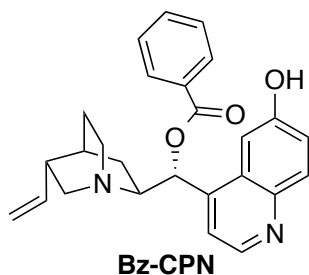
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.69 (d, *J* = 4.5, 1.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, *J* = 16.0, 9.0 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 3.5 Hz, 1H), 7.33-7.21 (m, 1H), 5.75-5.65 (m, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.93 (dd, *J* = 15.0, 14.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 1H), 3.18 (dt, *J* = 12.5, 6.0 Hz, 1H), 3.12-3.08 (m, 1H), 2.75 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.35 (s, 1H), 1.85 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.82-3.68 (m, 2H), 1.50 (t, *J* = 14.5 Hz, 1H), 1.40-1.28 (m, 3H), 1.13 (dd, *J* = 7.5, 4.0 Hz, 18H) ppm.

### General method for the ester synthesis

**TIPS-CPN** was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and ArCO-Cl (1.1 eq) was added dropwise followed by Et<sub>3</sub>N (2 eq). The resulting solution was stirred at room temperature until completion (TLC). The solution was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with NaHCO<sub>3</sub>. The solvent was removed under rotatory evaporation. The resulting residue was dissolved in CH<sub>3</sub>CN and treated with a 40% aq. solution of HF. Once all the starting material was consumed, sat. aq. NaHCO<sub>3</sub> was added. The mixture was extracted three times with EtOAc, washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Column chromatography purification afforded the corresponding catalyst.<sup>96</sup>

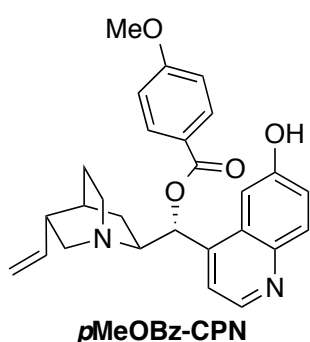
### Characterization of bifunctional catalysts

#### **(R)-(6-hydroxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl benzoate (Bz-CPN)**



**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.68 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.13 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 2H), 8.00 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.68-7.57 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 15.0, 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 8.5, 3.5 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 5.74 (ddd, *J* = 17.0, 10.0, 7.5, 1H), 7.12-4.57 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.35 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 14.0, 10.5 Hz, 2H), 2.85 (dd, *J* = 12.5, 6.5 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.95 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 13.0, 10.5 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 1.23 (s, 1H) ppm.<sup>96</sup>

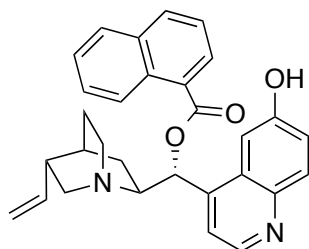
#### **(R)-(6-hydroxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl 4-methoxybenzoate (pMeOBz-CPN)**



**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.65 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.10 – 7.91 (m, 3H), 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 6.97 – 6.88 (m, 2H), 6.84 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 5.72 (ddd, *J* = 17.5, 10.5, 7.5 Hz, 1H), 5.03 – 4.85 (m, 2H), 3.97 – 3.75 (m, 4H), 3.54 – 3.40 (m, 1H), 3.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.0, 10.5 Hz, 1H), 2.73 (td, *J* =

15.0, 14.0, 5.0 Hz, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.05 – 1.69 (m, 4H), 1.59 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.8, 163.8, 156.2, 146.5, 143.7, 143.2, 140.8, 132.4, 131.7, 131.5, 126.9, 122.6, 122.0, 117.8, 115.1, 113.9, 105.5, 73.6, 58.95, 56.4, 55.5, 42.7, 39.2, 27.6, 27.3, 22.6 ppm.

**(R)-(6-hydroxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl 1-naphthoate (1-NftCO-CPN)**

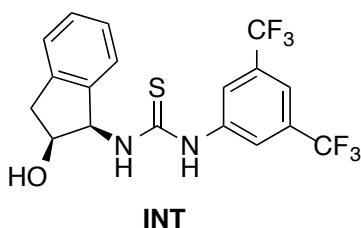


**1-NftCO-CPN**

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.27 – 8.12 (m, 2H), 7.90 (dd,  $J = 7.3, 1.3$  Hz, 1H), 7.84 – 7.75 (m, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 1H), 7.45 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.28 – 7.08 (m, 5H), 6.88 (dd,  $J = 9.1, 2.5$  Hz, 1H), 6.10 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 5.51 (ddd,  $J = 17.6, 10.3, 7.6$  Hz, 1H), 4.71 – 4.46 (m, 2H), 3.08 (q,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.71 (d,  $J = 4.6$  Hz, 0H), 2.43 (dd,  $J = 13.6, 10.0$  Hz, 1H), 2.05 (p,  $J = 1.9$  Hz, 16H), 1.91 – 1.71 (m, 1H), 1.58 (t,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 1.42 – 0.85 (m, 4H) ppm.

5.2.2 Synthesis and characterization of thioureas and squaramides

**1-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-3-((1R,2S)-2-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)thiourea (INT)**



**INT**

3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (1 mmol, 1 eq) was added to an ice-bath cooled solution of (1R,2S)-1-amino-2-indanol (1 mmol, 1 eq) in THF (3 mL). The resulting mixture was stirred for 14 h at room temperature. Then, the volatiles were removed under rotatory evaporation the resulting residue was purified by column chromatography.<sup>96</sup>

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  10.61 (s, 1H), 8.42 (s, 2H), 8.25 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.55-7.11 (m, 4H), 5.82-5.80 (m, 1H), 5.45 (d,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 4.55 (q,  $J = 4.5$  Hz, 1H), 3.12 (dd,  $J = 16.0, 4.5$  Hz, 1H), 2.84 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H) ppm.

*General procedure for the synthesis of 9-amino-9-deoxyepi-quinine and quinidine.*

In a round bottomed flask were dissolved the corresponding Cinchona alkaloid and triphenylphosphine. Then, the flask was placed in an ice-bath and diisopropylazodicarboxylate (1.2 eq) was added dropwise, followed by a solution of diphenylphosphoryl azide (1.2 eq) in THF. The resulting mixture was allowed to reach room temperature and stirred overnight. Next, the flask was placed in an oil bath at 50°C for 2 hours. Triphenylphosphine (1.5 eq) was added and the reaction was stirred at 50°C for 4 hours (until the gas evolution was finished). After cooling the solution down to room temperature, water was added and the solution stirred for 3 h. Volatiles were directly removed by rotatory evaporation and the residue was dissolved in a 1:1 mixture of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and aq. 10% HCl. The aqueous phase was

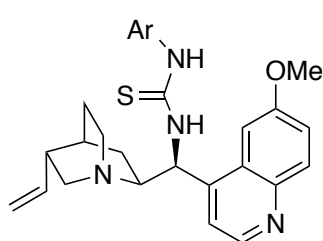
## 5. Experimental Section

washed three times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Then, the aqueous phase was made alkaline with aq. 25% NH<sub>3</sub> (a cloudy precipitate appeared) and extracted four times with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic phases were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvent was removed and the residue was purified by column chromatography using a 80:20:1 mixture of EtOAc, MeOH and NH<sub>4</sub>OH.<sup>25</sup>

*General procedure for the synthesis and characterization of chiral thioureas.*

**NH<sub>2</sub>-QN** (or **NH<sub>2</sub>-QD**) was dissolved in THF at room temperature. Then, 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl isothiocyanate (1 eq) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature overnight. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography.<sup>25</sup>

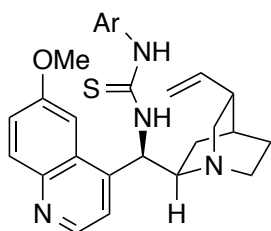
### 1-(3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl)-3-((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl))((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methylthiourea (QNT)



**QNT**  
Ar=3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO- *d*<sub>6</sub>) δ 10.24 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.95 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.83 (ddd, *J* = 17.5, 10.3, 7.4 Hz, 1H), 5.09 – 4.78 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.21 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 2.33 – 2.20 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.25 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 0.85 (q, *J* = 6.9, 6.4 Hz, 2H).

### 1-(3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl)-3-((R)-(6-methoxyquinolin-4-yl))((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methylthiourea (QDT)



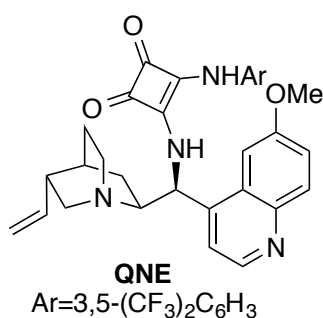
**QDT**  
Ar=3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD) δ 8.69 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 8.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H), 6.35 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.98 (ddd, *J* = 17.0, 10.5, 6.0 Hz, 1H), 5.22 (dt, *J* = 10.5, 1.5 Hz, 1H), 5.15 (dt, *J* = 17.0, 1.5 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.54 (dd, *J* = 13.5, 10.0 Hz, 1H), 3.34 (ddd, *J* = 13.5, 4.5, 2.5 Hz, 1H), 3.31 (q, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.02-2.99 (m, 2H), 2.39-2.33 (m, 1H), 1.67-1.64 (m, 1H), 1.62-1.58 (m, 2H), 1.23 (ddd, *J* = 13.5, 10.5, 2.5 Hz, 1H), 1.05 (dd, *J* = 13.5, 10.5 Hz, 1H) ppm.<sup>25</sup>

*General procedure for the synthesis and characterization of chiral squaramides.*

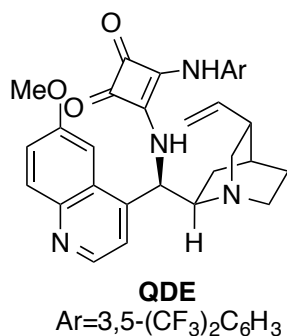
**NH<sub>2</sub>-QN** (or **NH<sub>2</sub>-QD**) was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> at room temperature. Then, 3-((3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-methoxycyclobut-3-ene-1,2-dione (1 eq) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature for 3 days. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by column chromatography.<sup>169</sup>

**3-((3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((S)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2S,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (QNE)**



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10.1 (s, 1H), 8.81 (d, *J* = 4.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02–7.96 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H), 6.06–5.95 (m, 2H), 5.05 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.51–3.40 (m, 1H), 3.32–3.24 (m, 1H), 3.20 (dd, *J* = 14.0, 10.5 Hz, 1H), 2.72–2.63 (m, 2H), 2.32 (s, 1H), 1.60 (s, 1H), 1.59–1.43 (m, 3H), 0.70–0.65 (m, 1H) ppm.

**3-((3,5-bis(Trifluoromethyl)phenyl)amino)-4-(((R)-(6-methoxyquinolin-4-yl)((1S,2R,4S,5R)-5-vinylquinuclidin-2-yl)methyl)amino)cyclobut-3-ene-1,2-dione (QDE)**



<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.51 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78–7.62 (m, 3H), 7.39–7.30 (m, 3H), 6.20 (s, 1H), 5.94–5.84 (m, 1H), 5.15 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.11 (s, 1H), 2.91 (s, 1H), 2.82–2.75 (m, 2H), 2.22 (s, 1H), 1.65 (s, 1H), 1.50 (s, 2H), 1.13 (s, 1H), 1.01 (s, 1H) ppm.

## 5. Experimental Section

### 5.3 Enantioselective Friedel-Crafts Reactions of 1-Naphthols and Phenols with Ethyl Trifluoropyruvate

#### 5.3.1 General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction

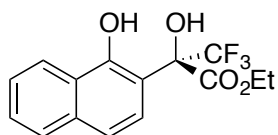
Naphthol **2** (0.1 mmol), or phenol **3**, ethyl trifluoropyruvate **4** (0.12 mmol) and squaramide **QNE** (2.4 mg, 0.05 mmol) were dissolved in 1.0 mL of ether and the mixture stirred at 0°C until the reaction was complete (TLC). Finally, the reaction mixture was directly poured into the column chromatography, using hexane:Et<sub>2</sub>O (95:5) as eluent to afford product **5**, or **6**.

#### 5.3.2 General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction

Naphthol **2** (0.1 mmol), or phenol **3**, ethyl trifluoropyruvate **3** (0.12 mmol) and a 1:1 mixture of squaramide **QNE** and **QDE** (5 mg, 0.1 mmol in total) were dissolved in 1.0 mL of ether and the mixture stirred at room temperature until the reaction was complete (TLC). Finally, the reaction mixture was directly poured into the column chromatography, using hexane:Et<sub>2</sub>O (95:5) as eluent to afford product **5**, or **6**.

#### 5.3.3 Characterization of products **5** and **6**

##### (*R*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)propanoate (**5aa**)

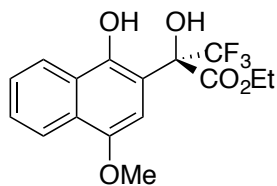


**5aa**

Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 7.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 6.4$  min.

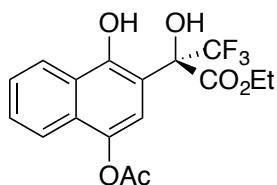
Oil;  $[\alpha]_D^{20} +89.99$  ( $c$  1.03, CHCl<sub>3</sub>) (97% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.58 (s, 1H), 8.48-8.25 (m, 1H), 7.74 (dd,  $J = 7.1, 2.3$  Hz, 1H), 7.61-7.42 (m, 3H), 7.32 (dd,  $J = 8.9, 1.0$  Hz, 1H), 5.29 (s, 1H), 4.60-4.43 (m, 2H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  168.8, 154.6, 135.2, 128.2, 127.4, 126.3, 126.1, 124.2 (q,  $J_{C-F} = 1.6$  Hz), 123.4, 123.0 (q,  $J_{C-F} = 286.0$  Hz), 119.5, 107.5, 80.9 (q,  $J_{C-F} = 31.8$  Hz), 65.7, 14.3 ppm. **<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  -77.2 (s, CF<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 315.0847 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>F<sub>3</sub> requires 315.0839.



**(R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(1-hydroxy-4-methoxynaphthalen-2-yl)propanoate (5ca)****5ca**

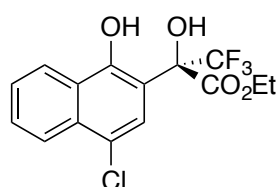
Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 9.0$  min, minor enantiomer  $t_r = 7.3$  min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +10.5$  ( $c$  0.35,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% *ee*).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.13 (s, 1H), 8.34-8.24 (m, 1H), 8.21-8.04 (m, 1H), 7.59-7.45 (m, 2H), 6.89 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.51 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  168.8, 148.6, 148.4, 128.5, 128.4, 127.7, 126.7, 123.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.5$  Hz), 123.2, 121.8, 106.2, 102.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.7$  Hz), 80.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.3$  Hz), 65.6, 56.0, 14.4 ppm.  **$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -77.0 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS: 315.0460 [ $\text{M} - \text{CH}_2\text{CH}_3$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_5\text{F}_3$  requires 315.048.

**(R)-Ethyl 2-(4-acetoxy-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (5da)****5da**

Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AS-H), hexane-*i*-PrOH gradient from 98:02 to 90:10 in m 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 21.6$  min, minor enantiomer  $t_r = 20.5$  min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +59.7$  ( $c$  0.64,  $\text{CHCl}_3$ ) (97% *ee*).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.66 (s, 1H), 8.42-8.30 (m, 1H), 7.81-7.69 (m, 1H), 7.64-7.47 (m, 2H), 7.43 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.59-4.45 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  169.7, 167.9, 152.32, 138.7, 128.3, 127.95, 126.5, 126.2, 123.5, 122.82 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.5$  Hz), 116.24 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.0$  Hz), 120.55, 105.7, 80.12 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.4$  Hz), 65.55, 20.9, 13.8 ppm.  **$^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  -77.3 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 372.0736 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{F}_3$  requires 371.0742.

**(R)-Ethyl 2-(4-chloro-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (5ea)****5ea**

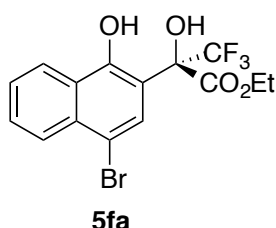
Enantiomeric excess (93%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 0.7 mL/min, major enantiomer  $t_r = 7.6$  min, minor enantiomer  $t_r = 7.1$  min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +40.5$  ( $c$  0.89,  $\text{CHCl}_3$ ) (93% *ee*).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.64 (s, 1H), 8.36 (ddd,  $J = 8.3, 1.4, 0.8$  Hz, 1H), 8.13 (ddd,  $J = 8.5, 1.3, 0.8$  Hz, 1H), 7.68 (d,  $J = 1.1$  Hz, 1H), 7.64 (ddd,  $J = 8.3, 6.8, 1.3$  Hz, 1H), 7.55 (ddd,  $J = 8.3, 6.9, 1.3$  Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 4.68-4.35 (m, 2H), 1.45 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  168.0, 153.5, 131.8, 128.8, 126.9, 126.4, 123.9, 123.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.0$  Hz), 123.4, 122.8

## 5. Experimental Section

(q,  $J_{C-F}$  = 286.5 Hz), 122.2, 107.0, 80.0 (q,  $J_{C-F}$  = 31.3 Hz), 65.7, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.3 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 347.0289 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{F}_3\text{Cl}$  requires 347.0303.

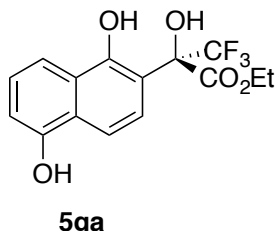
### (R)-Ethyl 2-(4-bromo-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (5fa)



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 10.8 min, minor enantiomer  $t_r$  = 8.5 min.

Brown solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +36.9 ( $c$  1.30,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.68 (s, 1H), 8.37 (ddd,  $J$  = 8.3, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 8.11 (ddd,  $J$  = 8.5, 1.1, 0.6 Hz, 1H), 7.90 (d,  $J$  = 1.1 Hz, 1H), 7.66 (ddd,  $J$  = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (ddd,  $J$  = 8.2, 6.9, 1.2 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.58 (q,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 1.48 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.0, 154.15, 133.0, 129.1, 127.3 (q,  $J_{C-F}$  = 2.0 Hz), 127.0, 126.6, 126.4, 123.4, 122.75 (q,  $J_{C-F}$  = 286.5 Hz), 112.1, 107.6, 79.9 (q,  $J_{C-F}$  = 31.6 Hz), 65.7, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.3 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 390.9781/392.9763 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrO}_4\text{F}_3$  requires 390.9793/392.9772.

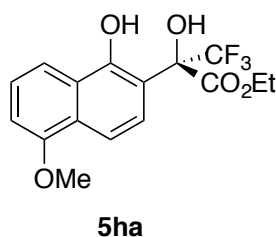
### (R)-Ethyl 2-(1,5-dihydroxynaphthalen-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (5ga)



Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AS-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 29.4 min, minor enantiomer  $t_r$  = 19.4 min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20}$  +65.0 ( $c$  0.63,  $\text{CHCl}_3$ ) (97% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.58 (s, 1H), 7.92 (dt,  $J$  = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.66 (dd,  $J$  = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 7.55 (dd,  $J$  = 9.2, 1.1 Hz, 1H), 7.32 (dd,  $J$  = 8.5, 7.5 Hz, 1H), 6.88 (dd,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.64 – 4.45 (m, 2H), 1.44 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 154.0, 150.9, 127.9, 127.3, 125.7, 123.1 (q,  $J_{C-F}$  = 1.8 Hz), 122.95 (q,  $J_{C-F}$  = 286.2 Hz), 115.6, 112.8, 110.6, 107.75, 80.5 (q,  $J_{C-F}$  = 31.0 Hz), 65.3, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.1 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 255.0270 [ $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{12}\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_3$  requires 255.0275.

### (R)-Ethyl 2-(5-methoxy-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (5ha)

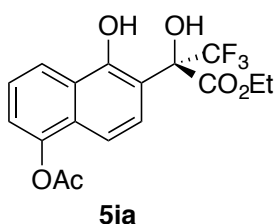


Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 8.0 min, minor enantiomer  $t_r$  = 9.9 min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20}$  +83.1 ( $c$  0.6,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.53 (s, 1H), 7.91 (dt,  $J$  = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.74 (dd,  $J$  = 9.2, 0.7 Hz, 1H), 7.53 (dt,  $J$  = 10.4, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J$  = 8.5, 7.7 Hz, 1H), 6.89

(dd,  $J = 7.7, 0.6$  Hz, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.63-4.43 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 154.95, 153.9, 127.0, 126.9, 125.7, 123.03 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 122.96 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.3$  Hz), 115.0, 113.2, 107.8, 105.7, 80.50 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.4$  Hz), 65.2, 55.6, 13.90 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.1 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 269.0429 [ $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3\text{F}_3$  requires 269.0431.

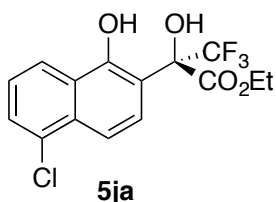
**(R)-Ethyl 2-(5-acetoxy-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (5ia)**



Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AS-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 14.0$  min, minor enantiomer  $t_r = 7.5$  min.

Oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +88.2$  ( $c$  0.52,  $\text{CHCl}_3$ ) (97% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.69 (s, 1H), 8.25 (dt,  $J = 8.6, 0.9$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 9.2, 1.1$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 8.5, 7.6$  Hz, 2H), 5.36 (s, 1H), 4.63-4.40 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.43 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.5, 168.1, 154.4, 146.1, 128.2, 127.3, 125.2, 124.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.3$  Hz), 121.2, 120.0, 112.3, 107.6, 80.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.3$  Hz), 65.35, 20.9, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.2 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 372.0735 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{O}_6\text{F}_3$  requires 371.0742.

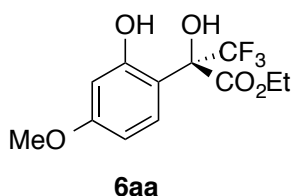
**(R)-Ethyl 2-(5-chloro-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (5ja)**



Enantiomeric excess (91%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 12.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 9.7$  min.

Oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +81.5$  ( $c$  0.50,  $\text{CHCl}_3$ ) (91% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.73 (s, 1H), 8.29 (dt,  $J = 8.6, 1.0$  Hz, 1H), 7.76 (dd,  $J = 9.3, 0.7$  Hz, 1H), 7.68 (dd,  $J = 9.3, 1.1$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 7.4, 1.1$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 8.5, 7.5$  Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.67 - 4.45 (m, 2H), 1.46 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2, 154.4, 132.2, 131.3, 128.0, 127.2, 125.4, 125.0 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 122.85 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.4$  Hz), 122.2, 115.5, 107.8, 80.35 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.4$  Hz), 65.5, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.2 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 347.0306 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}_4\text{F}_3$  requires 347.0298.

**(R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-hydroxy-4-methoxyphenyl)propanoate (6aa)**

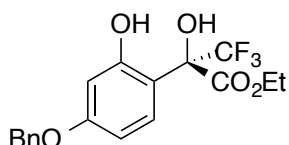


Enantiomeric excess (87%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 27.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 19.3$  min.

## 5. Experimental Section

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +21.8$  (*c* 1.15,  $\text{CHCl}_3$ ) (87% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 6.51 – 6.39 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.60 – 4.36 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.35, 162.0, 158.6, 128.8 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 1.8 Hz), 122.85 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 286.0 Hz), 106.9, 106.75, 103.1, 79.7 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 31.3 Hz), 65.1, 55.3, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.6 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 219.0284 [ $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ ] $^-$ ,  $\text{C}_9\text{H}_6\text{O}_3\text{F}_3$  requires 219.0269.

### (*R*)-Ethyl 2-(4-(benzyloxy)-2-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (6ba)

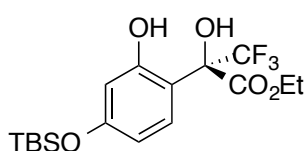


6ba

Enantiomeric excess (88%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 44.7 min, minor enantiomer  $t_r$  = 29.4 min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +16.0$  (*c* 1.14,  $\text{CHCl}_3$ ) (88% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.63 (s, 1H), 7.46 – 7.30 (m, 6H), 6.55 – 6.49 (m, 2H), 5.09 (s, 1H), 5.03 (s, 2H), 4.58 – 4.41 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 161.1, 158.6, 136.5, 128.8 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 1.7 Hz), 128.6, 128.1, 127.5, 122.8 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 286.0 Hz), 107.4, 107.3, 104.05, 79.7 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 31.3 Hz), 70.0, 65.1, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.5 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 371.1082 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_5\text{F}_3$  requires 371.1106.

### (*R*)-Ethyl 2-(4-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (6ca)

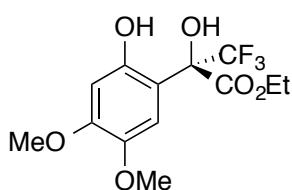


6ca

Enantiomeric excess (71%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 7.15 min, minor enantiomer  $t_r$  = 6.1 min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +54.9$  (*c* 0.25,  $\text{CHCl}_3$ ) (71% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.49 (s, 1H), 7.33 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.40 – 6.38 (m, 1H), 6.36 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.61 – 4.39 (m, 2H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.99 – 0.95 (m, 9H), 0.22 – 0.18 (m, 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.4, 158.4, 158.3, 128.6 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 1.7 Hz), 122.85 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 286.0 Hz), 112.04, 109.7, 107.9, 79.8 (q,  $J_{\text{C-F}}$  = 31.2 Hz), 65.0, 25.6, 18.15, 13.9, -4.4 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.5 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 393.1330 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{SiO}_5\text{F}_3$  requires 393.1345.

### (*R*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)propanoate (6da)

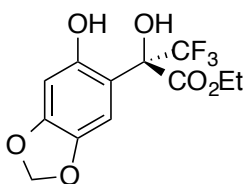


6da

Enantiomeric excess (86%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AS-H), hexane-*i*PrOH 95:05, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 34.3 min, minor enantiomer  $t_r$  = 31.1 min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +16.8$  (*c* 0.51,  $\text{CHCl}_3$ ) (86% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.50 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.42 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.25, 152.2, 151.6, 142.1, 122.85 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.1$  Hz), 111.1 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1.8$  Hz), 104.5, 102.4, 79.7 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.3$  Hz), 65.0, 56.6, 55.8, 14.0 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.6 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 249.0374 [ $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{O}_4\text{F}_3$  requires 249.0380.

**(R)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(6-hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)propanoate (6ea)**

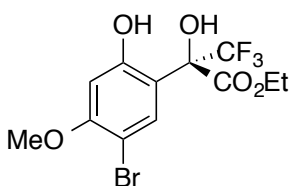


6ea

Enantiomeric excess (77%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AS-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 8.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 5.8$  min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} +4.7$  (*c* 0.53,  $\text{CHCl}_3$ ) (77% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.33 (s, 1H), 6.95-6.84 (m, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.85 (s, 2H), 5.02 (s, 1H), 4.56-4.31 (m, 2H), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.3, 153.3, 149.7, 141.0, 122.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.1$  Hz), 106.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 1.9$  Hz), 101.5, 100.2, 79.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.3$  Hz), 65.2, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.4 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 233.0073 [ $\text{M} - \text{C}_3\text{H}_7\text{O}_2$ ] $^-$ ,  $\text{C}_9\text{H}_4\text{O}_4\text{F}_3$  requires 233.0062.

**(R)-Ethyl 2-(5-bromo-2-hydroxy-4-methoxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (6fa)**

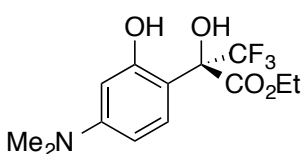


6fa

Enantiomeric excess (85%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 95:05, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 26.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 32.8$  min.

Solid;  $[\alpha]_D^{20} -3.5$  (*c* 0.35,  $\text{CHCl}_3$ ) (85% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.80 (s, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.53 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 1.44 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.9, 158.2, 157.9, 131.8, 122.6 (q,  $J_{\text{C-F}} = 286.2$  Hz), 107.6, 102.4, 101.3, 79.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 31.7$  Hz), 65.5, 56.2, 13.9 ppm.  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -77.8 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 370.9733/372.9710 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{BrO}_5\text{F}_3$  requires 370.9742/372.9721.

**(R)-Ethyl 2-(4-(dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-3,3,3-trifluoro-2-hydroxypropanoate (6ga)**



6ga

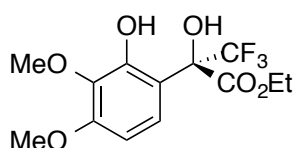
Enantiomeric excess (49%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 9.9$  min, minor enantiomer  $t_r = 15.2$  min.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.83 (s, 1H), 7.48 - 7.32 (m,

## 5. Experimental Section

1H), 6.71 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.15 (dd,  $J = 9.0, 2.5$  Hz, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.62 – 4.38 (m, 2H), 2.90 (s, 6H), 1.40 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.1, 158.0, 152.6, 131.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.0$  Hz), 122.9 (q,  $J_{\text{C-F}} = 285.0$  Hz), 108.9, 105.0, 104.1, 82.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 32.0$  Hz), 65.3, 40.2, 14.0 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  – 77.7 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm.

### (*R*)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(2-hydroxy-3,4-dimethoxyphenyl)propanoate (6ha)



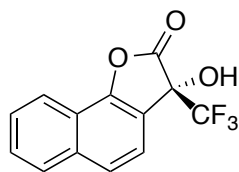
6ha

Enantiomeric excess (45%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AS-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 9.4$  min, minor enantiomer  $t_r = 16.4$  min.

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20 (dq,  $J = 9.0, 1.7$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.50 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.37 (qq,  $J = 10.7, 7.1$  Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.30 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.0, 153.2, 148.3, 135.7, 123.3 (q,  $J_{\text{C-F}} = 287.0$  Hz), 122.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 2.5$  Hz), 112.9, 103.6, 77.4 (q,  $J_{\text{C-F}} = 30.0$  Hz), 63.8, 61.0, 55.8, 13.8 ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –74.9 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm.

### 5.3.4 Synthetic transformations

#### (*R*)-3-hydroxy-3-(trifluoromethyl)naphtho[1,2-*b*]furan-2(3H)-one (7a)



7a

A solution of **5aa** (30 mg, 0.095 mmol) and *p*TSOH (4 mg, 0.019 mmol) in toluene (0.4 mL) was stirred for 6 h at 70 °C. The corresponding reaction mixture was purified directly by flash chromatography on silica gel afforded compound **7** (19.8 mg, 78%). Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 90:10, 1 mL/min, major enantiomer  $t_r = 7.0$  min, minor enantiomer  $t_r = 7.9$  min.

Oil;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  –6.7 ( $c$  0.37,  $\text{CHCl}_3$ ).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10–8.03 (m, 1H), 7.98–7.89 (m, 1H), 7.81–7.77 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.68–7.62 (m, 2H), 7.58 (dd,  $J = 8.5, 1.1$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.8, 151.7, 136.4, 129.1, 128.8, 128.0, 125.9, 122.8 (q,  $J_{\text{C-F}} = 285.5$  Hz), 122.0, 121.1, 119.9, 115.4, 76.2 (q,  $J_{\text{C-F}} = 33.5$  Hz) ppm.  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  –77.3 (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 269.0420  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{O}_3\text{F}_3$  requires 269.0431.

## 5.4 Enantioselective aza-Friedel-Crafts Reactions of 2-Naphthols with Benzoxathiazine 2,2-dioxides

### 5.4.1 Synthesis and characterization of benzoxathiazines 2,2-dioxides (**8**)

Benzoxathiazines 2,2-dioxides (**8**) were prepared, according to a procedure described by Lam,<sup>122</sup> from the corresponding salicylaldehyde and ClSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>.

#### *Synthesis of ClSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>:*

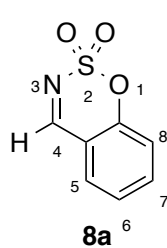
Anhydrous HCOOH was added carefully to neat chlorosulfonyl isocyanate under vigorous stirring at 0°C. The mixture was stirred at room temperature until the gas evolution ceased (1-2 h).

#### *General procedure for the synthesis of benzoxathiazines 2,2-dioxides (**8**):*

Freshly prepared ClSO<sub>2</sub>NH was then dissolved in DMA and added dropwise to a solution of the corresponding salicylaldehyde in DMA at room temperature. This solution was then stirred at room temperature during 18 h. Then, ice-cold water was added to quench the reaction. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic layers were washed with sat. aq. NaHCO<sub>3</sub>, then with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was removed under rotatory evaporation. The residue was heated under vacuum to remove the volatiles and the crude product was purified by column chromatography.

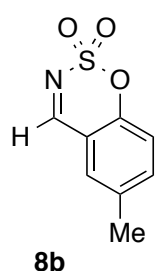
#### *Characterization of benzoxathiazines 2,2-dioxides (**8**):*

##### **Benzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**8a**)**



White solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.72 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.42 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.8 (CH), 154.3 (C), 137.5 (CH), 130.6 (CH), 126.3 (CH), 118.4 (CH), 115.2 (C) ppm.<sup>122</sup>

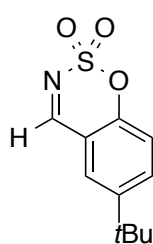
##### **6-Methylbenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (**8b**)**



White solid. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.62 (s, 1H), 7.56 (dd, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 167.9 (CH), 152.3 (C), 138.4 (CH), 136.2 (C), 130.5 (CH), 118.1 (CH), 115.2 (C), 20.6 (CH<sub>3</sub>) ppm.<sup>122</sup>

## 5. Experimental Section

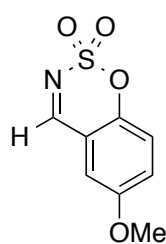
### 6-(*tert*-Butyl)benzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (8c)



8c

Yellow solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.60 (d,  $J = 0.6$  Hz, 1H), 7.71 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.59 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 7.19 – 7.07 (m, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.7 (CH), 152.5 (C), 150.2 (C), 135.7 (CH), 127.8 (CH), 118.5 (CH), 115.3 (C), 35.2 (C), 31.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

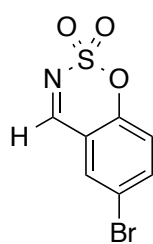
### 6-Methoxybenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (8d)



8d

Pale yellow solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.65 (s, 1H), 7.36 – 7.25 (m, 1H), 7.24 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 3.0$  Hz, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.2 (CH), 157.3 (C), 148.1 (CH), 124.5 (C), 119.6 (CH), 115.6 (C), 113.4 (CH), 56.3 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.<sup>122</sup>

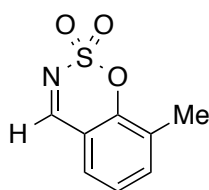
### 6-Bromobenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (8e)



8e

Yellow solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.20 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.4 (CH), 153.0 (C), 140.2 (CH), 132.7 (CH), 119.8 (CH), 118.5 (C), 116.3 (C) ppm.<sup>123</sup>

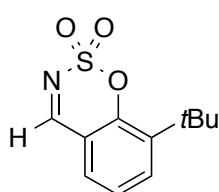
### 8-Methylbenzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (8f)



8f

White solid; mp 89.5-90.9 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.58 – 7.36 (m, 2H), 7.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 2.25 (t,  $J = 0.8$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  168.2 (CH), 152.1 (C), 139.1 (CH), 128.6 (CH), 127.98 (C), 125.5 (CH), 114.9 (C), 14.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.

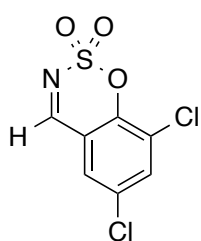
### 8-(*tert*-Butyl)benzo[*e*][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (8g)



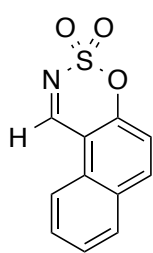
8g

White solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.65 (dd,  $J = 7.9, 1.7$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.3 (CH), 153.5 (C), 140.7 (C), 135.8 (CH), 129.7 (CH), 126.4 (CH), 116.6 (C), 35.4 (C), 30.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm.



**6,8-dichlorobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (8h)****8h**

White solid; mp 136.0-137.3 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.62 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 1H), 7.59 (dd,  $J = 2.4, 0.8$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.9 (CH), 148.9 (C), 137.2 (CH), 131.6 (C), 128.3 (CH), 125.1 (C), 116.8 (C) ppm.

**Naphtho[1,2-e][1,2,3]oxathiazine 3,3-dioxide (8i)****8i**

White solid.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.43 (s, 1H), 8.33 (d,  $J = 8.5, 0.8$  Hz, 1H), 8.23 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.87 - 7.78 (m, 1H), 7.72 - 7.65 (m, 1H), 7.35 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  164.4 (CH), 155.9 (C), 139.4 (CH), 130.8 (C), 130.6 (CH), 129.7 (CH), 127.3 (CH), 120.5 (CH), 117.1 (CH), 109.5 (C) ppm.<sup>122</sup>

## 5.4.2 General procedure for the enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction

To a solution of naphthol **2** (0.1 mmol) and catalyst **Bz-CPN** (0.01 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 mL) at -20 °C under inert atmosphere, was added a solution of imine **8a** (0.1 mmol) in 1,2-dichloroethane (1 mL) during 12 hours using a syringe pump. Alternatively, naphthol **2a** can be added to a solution of imine **8** and catalyst **Bz-CPN**. The reaction was followed by TLC using  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  as eluent. Once the reaction was complete, the mixture was directly subjected to flash chromatography eluting with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  to  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOAc}$  (95:5).

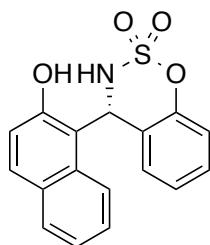
## 5.4.3 General procedure for the racemic aza-Friedel-Crafts reaction

To a solution of naphthol **2** (0.1 mmol) and imine **8** (0.1 mmol) in 1 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 10  $\mu\text{L}$  of  $\text{Et}_3\text{N}$  were added. The solution was stirred at room temperature. The reaction was followed and purified as described above.

## 5. Experimental Section

### 5.4.4 Characterization of products **9**, **10** and **11**

#### **(+)-(R)-4-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10aa)**

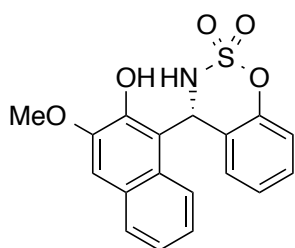


**10aa**

Enantiomeric excess (88%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 7.9$  min, minor enantiomer  $t_r = 6.0$  min.

White solid; mp 159-161 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 102.1$  (*c* 0.64, MeOH, 85% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.82 – 7.69 (m, 2H), 7.53 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 7.25 – 7.14 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.86 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.55 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  153.2 (C), 151.2 (C), 132.9 (C), 131.0 (CH), 128.85 (C), 128.8 (CH), 128.5 (C), 127.8 (CH), 126.7 (CH), 124.8 (CH), 123.5 (CH), 123.05 (C), 121.3 (CH), 117.9 (CH), 114.3 (C), 54.3 (CH) ppm. **HRMS (ESI):** *m/z*: 326.0493 [M-H]<sup>-</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S requires 326.0487.

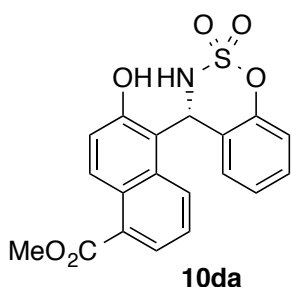
#### **(+)-(R)-4-(2-Hydroxy-3-methoxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10ba)**



**10ba**

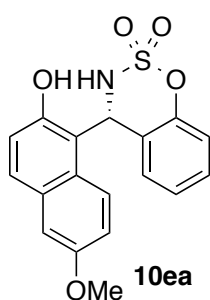
Enantiomeric excess (89%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 17.8$  min, minor enantiomer  $t_r = 13.0$  min.

Brown solid; mp 160-170 °C;  $[\alpha]_D^{20} 119.6$  (*c* 0.83, MeOH, 89% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.78 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.50 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 3H), 7.05 (dd, *J* = 8.5, 1.0 Hz, 1H), 6.91 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.58 (dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  151.8 (C), 147.1 (C), 144.7 (C), 129.6 (CH), 129.4 (C), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 126.3 (CH), 125.4 (CH), 125.2 (CH), 123.1 (C), 121.9 (CH), 118.6 (CH), 115.2 (C), 107.9 (CH), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH) ppm. **HRMS (ESI):** *m/z*: 358.0748 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S requires 358.0749.

**(+)-Methyl (R)-5-(2,2-dioxido-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazin-4-yl)-6-hydroxy-1-naphthoate (10da)**

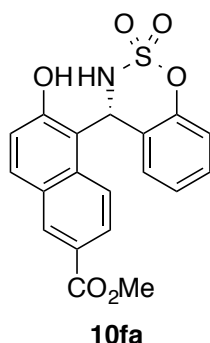
Enantiomeric excess (66%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 12.9 min, minor enantiomer  $t_r$  = 9.4 min.

White solid;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.48 (s, 1H), 8.06-7.75 (m, 2H), 7.57 (dd,  $J$  = 7.2, 6.8 Hz, 1H), 7.50 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.31 – 7.10 (m, 2H), 7.09 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.80 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 3.87 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172.1 (C), 160.5 (C), 157.3 (C), 141.5 (CH), 137.3 (CH), 136.8 (CH), 133.0 (CH), 131.6 (C), 131.5 (CH), 131.0 (CH), 129.1 (CH), 127.1 (C), 126.1 (CH), 123.6 (CH), 123.4 (CH), 119.2 (C), 59.4 ( $\text{CH}_3$ ), 56.8 (CH) ppm.

**(+)-(R)-4-(2-Hydroxy-6-methoxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3] oxathiazine 2,2-dioxide (10ea)**

Enantiomeric excess (83%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 11.2 min, minor enantiomer  $t_r$  = 8.9 min.

Brown solid; mp 163-164 °C;  $[\alpha]^{20}_D$  + 106.0 (c 0.89, MeOH, 83% ee).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.93 (d,  $J$  = 9.5 Hz, 1H), 7.64 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 2H), 7.15 (d,  $J$  = 2.5 Hz, 1H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.94 – 6.82 (m, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.56 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  155.9 (C), 151.3 (C), 151.1 (C), 129.7 (CH), 129.0 (CH), 128.2 (C), 126.7 (CH), 124.9 (CH), 123.05 (CH), 120.3 (CH), 118.5 (CH), 118.1 (CH), 114.9 (C), 107.2 (CH), 55.3 ( $\text{CH}_3$ ), 54.9 (CH) ppm. HRMS (ESI):  $m/z$ : 358.0738  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5\text{S}$  requires 358.0749.

**(+)-(R)-Methyl 5-(2,2-dioxido-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazin-4-yl)-6-hydroxy-2-naphthoate (10fa)**

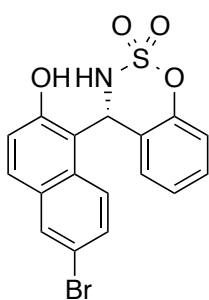
Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 12.1 min, minor enantiomer  $t_r$  = 11.1 min.

White solid; mp 200-205 °C;  $[\alpha]^{20}_D$  + 115.5 (c 0.23, MeOH, 96% ee).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.56 (s, 1H), 8.05 – 7.90 (m, 2H), 7.28 – 7.13 (m, 2H), 7.03 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.90 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.7 (C), 160.1 (C), 155.7 (C), 139.9

## 5. Experimental Section

(CH), 137.1 (CH), 136.4 (CH), 133.4 (CH), 131.9 (C), 131.5 (CH), 130.8 (CH), 129.3 (CH), 127.2 (C), 126.0 (CH), 123.2 (CH), 122.4 (CH), 118.9 (C), 59.1 (CH<sub>3</sub>), 56.5 (CH) ppm. **HRMS (ESI):**  $m/z$ : 384.0573 [M-H]<sup>-</sup>, C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S, requires 384.0542.

### (+)-(R)-4-(6-Bromo-2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10ga)

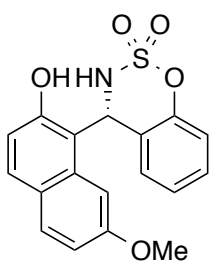


10ga

Enantiomeric excess (75%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 10.4 min, minor enantiomer  $t_r$  = 8.6 min.

Brown solid; mp 198-199 °C;  $[\alpha]^{20}_D$  + 86.0 (c 0.72, MeOH, 75% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.96 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 7.89 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J$  = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J$  = 16.0, 8.0 Hz, 2H), 6.90 (td,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.51 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 153.4 (C), 151.3 (C), 131.6 (C), 131.0 (CH), 130.7 (CH), 130.2 (CH), 129.7 (C), 129.1 (CH), 126.5 (CH), 125.0 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 119.1 (CH), 118.1 (CH), 117.2 (C), 114.7 (C), 54.7 (CH) ppm. **HRMS:**  $m/z$ : 423.0008/424.9987 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> (100/57.7), C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requires 423.0014/424.9994.

### (+)-(R)-4-(2-Hydroxy-7-methoxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10ia)

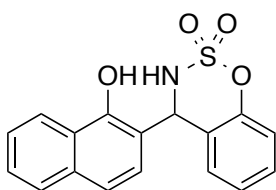


10ia

Enantiomeric excess (88%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 13.6 min, minor enantiomer  $t_r$  = 18.6 min.

Brown solid; mp 167-168 °C;  $[\alpha]^{20}_D$  + 105.9 (c 0.81, MeOH, 88% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.78 – 7.67 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 7.12 – 7.02 (m, 2H), 6.99 – 6.86 (m, 2H), 6.64 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.92 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 159.5 (C), 153.5 (C), 151.3 (C), 134.4 (C), 130.9 (CH), 130.5 (CH), 123.0 (CH), 126.7 (CH), 124.9 (CH), 124.1 (C), 123.1 (C), 118.1 (CH), 116.0 (CH), 115.2 (CH), 113.8 (C), 100.4 (CH), 55.4 (CH<sub>3</sub>), 55.0 (CH) ppm. **HRMS (ESI):**  $m/z$ : 358.0755 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>5</sub>S requires 358.0749.

### 4-(1-Hydroxynaphthalen-2-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (9aa)



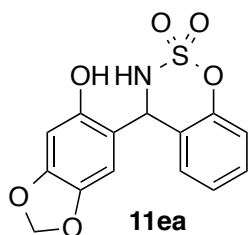
9aa

Enantiomeric excess (83%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 14.3 min, minor enantiomer  $t_r$  = 9.65 min.

Brown solid;  $[\alpha]^{20}_D$  + 232.6 (c 0.6, MeOH, 83% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, acetone-*d*<sup>6</sup>)** δ 8.43 – 8.33 (m, 1H), 8.14 (s, 1H),

7.96 – 7.86 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.45 – 7.33 (m, 2H), 7.17 – 7.08 (m, 2H), 6.91 – 6.77 (m, 1H), 6.60 (s, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz, acetone- $d_6$ )**  $\delta$  152.7 (C), 151.65 (C), 135.7 (C), 130.1 (CH), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.6 (CH), 126.6 (CH), 126.2 (C), 125.8 (CH), 124.2 (C), 122.6 (CH), 121.6 (CH), 120.0 (C), 119.0 (CH), 57.1 (CH) ppm. **HRMS (ESI):**  $m/z$ : 328.0638  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  requires 328.0644.

**4-(6-Hydroxybenzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (11ea)**

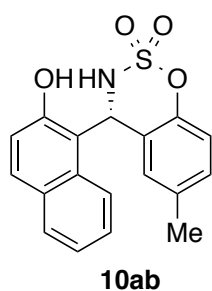


Enantiomeric excess (77%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 14.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 13.4$  min.

White solid; mp 83-87 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 12.6$  (c 0.7, MeOH, 77% ee).

**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.05 (ddd,  $J = 15.7, 7.9, 1.1$  Hz, 2H), 6.84 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.97 (d,  $J = 0.9$  Hz, 2H), 5.81 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.62 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H), 5.40 (s, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  151.05 (C), 149.1 (C), 148.6 (C), 142.0 (C), 129.45 (CH), 127.2 (CH), 125.1 (CH), 122.4 (C), 118.45 (CH), 114.9 (C), 110.0 (CH), 101.8 (CH<sub>2</sub>), 99.25 (CH), 59.5 (CH) ppm. **HRMS (ESI):**  $m/z$ : 322.0386  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{NO}_6\text{S}$  requires 322.0385.

**(+)-(R)-4-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)-6-methyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10ab)**

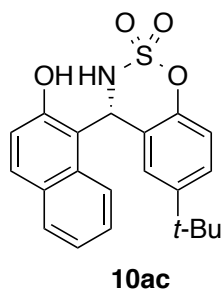


Enantiomeric excess (86%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 8.3$  min, minor enantiomer  $t_r = 5.65$  min.

Orange solid; mp 152-154 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 132.8$  (c 0.87, MeOH, 82% ee).  **$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8.03 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.87 – 7.74 (m, 2H), 7.57 (ddd,  $J = 8.5, 7.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 1H), 7.10 – 6.99 (m, 2H), 6.93 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 5.0$

Hz, 1H), 6.39 – 6.31 (m, 1H), 2.04 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  152.8 (C), 149.2 (C), 134.7 (C), 133.0 (C), 131.2 (CH), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (C), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 123.7 (CH), 122.6 (CH), 121.5 (CH), 117.9 (C), 117.85 (CH), 114.6 (C), 54.7 (CH), 20.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  342.0791,  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{NO}_4\text{S}$  requires 342.0800.

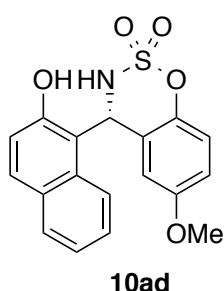
**(+)-(R)-6-(tert-Butyl)-4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3] oxathiazine 2,2-dioxide (10ac)**



Enantiomeric excess (82%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 10.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 9.1$  min.

Brown solid; mp 154-159 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 39.0$  (c 0.88, MeOH, 82% ee).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8.06 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.85 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 1H), 7.42 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8.5, 2.0$  Hz, 1H), 7.05 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 11.5$  Hz, 1H), 0.99 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  152.4 (C), 149.0 (C), 148.1 (C), 133.0 (CH), 131.3 (CH), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 126.1 (CH), 123.9 (CH), 123.3 (CH), 122.05 (CH), 121.5 (CH), 117.9 (CH), 117.8 (C), 117.6 (CH), 114.8 (C), 55.0 (CH), 34.2 (C), 31.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. **HRMS:**  $[\text{M}+\text{H}]^+$  384.1269,  $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{NO}_4\text{S}$  requires 384.1270.

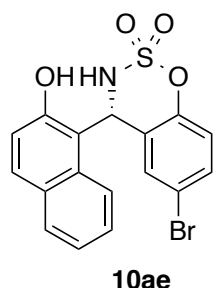
**(+)-(R)-4-(2-Hydroxynaphthalen-1-yl)-6-methoxy-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3] oxathiazine 2,2-dioxide (10ad)**



Enantiomeric excess (84%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 13.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 7.6$  min.

White solid; mp 163-164 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 70.2$  (c 0.88, MeOH, 84% ee).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.75 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1H), 7.70 – 7.60 (m, 1H), 7.38 – 7.27 (m, 1H), 6.97 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 6.91 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.69 (dd,  $J = 9.0, 3.0$  Hz, 1H), 6.60 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.45 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 6.07 – 5.99 (m, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  156.2 (C), 153.2 (C), 145.1 (C), 132.8 (C), 131.0 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (C), 127.7 (CH), 124.1 (C), 123.3 (CH), 121.0 (CH), 118.6 (CH), 117.8 (CH), 114.0 (C), 113.4 (CH), 112.0 (CH), 55.2 ( $\text{CH}_3$ ), 54.71 (CH) ppm. **HRMS (ESI):**  $m/z$ : 358.0747  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$  requires 358.0749.

**(+)-(R)-6-bromo-4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3] oxathiazine 2,2-dioxide (10ae)**

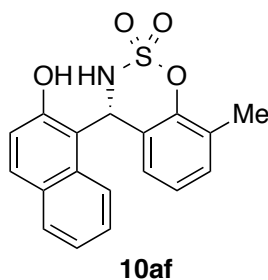


Enantiomeric excess (86%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 8.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 5.9$  min.

White solid; mp 198-199 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 38.7$  (c 0.84, MeOH, 82% ee).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8.00 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.88 – 7.76 (m, 2H), 7.59 (ddd,  $J = 8.5, 7.0, 1.5$  Hz, 1H), 7.42 (ddd,  $J = 8.0, 7.2, 1.0$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 8.5, 2.5$  Hz, 1H), 7.07 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.93 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.69 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 3.5$  Hz, 1H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$**

**NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  152.9 (C), 150.4 (C), 132.75 (C), 132.0 (CH), 131.6 (CH), 129.2 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 125.3 (CH), 123.8 (C), 121.1 (CH), 119.9 (CH), 117.9 (C), 117.8 (C), 117.6 (CH), 113.8 (C), 54.4 (CH) ppm. **HRMS:**  $m/z$ : 423.0010/424.9989 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S requires 423.0014/ 424.9994.

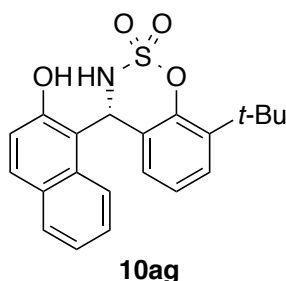
**(+)-(R)-4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-8-methyl-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10af)**



Enantiomeric excess (83%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 7.25 min, minor enantiomer  $t_r$  = 5.6 min.

Brown solid; mp 177-179 °C;  $[\alpha]^{20}_D$  + 132.8 (c 0.74, MeOH, 83% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 12.5, 8.5 Hz, 2H), 7.55 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.12 – 7.03 (m, 2H), 6.78 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.40 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  152.95 (C), 149.9 (C), 133.0 (C), 131.05 (C), 130.5 (CH), 128.8 (CH), 128.6 (C), 127.85 (CH), 127.3 (C), 124.2 (CH), 124.1 (CH), 123.6 (CH), 122.8 (CH), 121.5 (CH), 117.9 (CH), 114.65 (C), 54.7 (CH), 15.5 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI):**  $m/z$ : 342.0805 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>S, requires 342.0800.

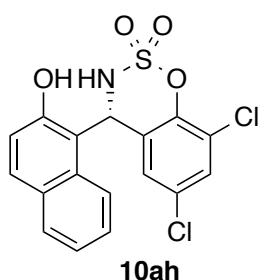
**(+)-(R)-8-(tert-Butyl)-4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10ag)**



Enantiomeric excess (80%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 90:10, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 10.7 min, minor enantiomer  $t_r$  = 8.65 min.

Brown solid; mp 90 °C (decompose);  $[\alpha]^{20}_D$  +132.8 (c 0.74, MeOH, 80% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.00 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.80 (dd,  $J$  = 11.5, 8.5 Hz, 2H), 7.54 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 1H), 7.30 – 7.22 (m, 1H), 7.07 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 6.84 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 5.5 Hz, 1H), 6.45 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 1.47 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  152.9 (C), 150.7 (C), 139.3 (C), 132.9 (C), 131.2 (C), 131.1 (CH), 128.8 (CH), 128.7 (C), 127.9 (CH), 126.7 (CH), 124.7 (CH), 124.3 (CH), 121.5 (CH), 118.0 (CH), 114.65 (C), 54.5 (CH), 34.9 (C), 30.0 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI):**  $m/z$ : 384.1266 [M+H]<sup>+</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub>S, requires 384.1270.

**(+)-(R)-6,8-dichloro-4-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-3,4-dihydrobenzo[e][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (10ah)**



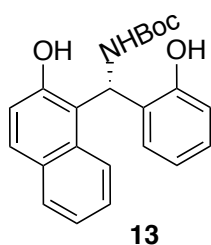
Enantiomeric excess (77%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 85:15, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 7.85 min, minor enantiomer  $t_r$  = 6.3 min.

## 5. Experimental Section

White solid; mp 184-186 °C;  $[\alpha]^{20}_D + 70.0$  (c 0.90, MeOH, 77% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.07 – 7.90 (m, 1H), 7.89 – 7.77 (m, 2H), 7.60 (ddd, *J* = 8.5, 7.0, 1.5 Hz, 1H), 7.43 (ddd, *J* = 8.0, 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 2.5, 1.0 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 153.0 (C), 146.05 (C), 132.7 (C), 131.8 (CH), 129.7 (C), 129.5 (CH), 129.0 (CH), 128.71 (C), 128.3 (CH), 126.4 (C), 124.9 (CH), 124.0 (C), 123.9 (CH), 121.0 (CH), 117.8 (CH), 113.5 (C), 54.65 (CH) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 393.9694/395.9666/397.9639 [M-H]<sup>-</sup> (100.0/70.8/15.5) C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>S requires 393.9708/395.2300/397.9649.

### 5.4.5 Synthetic transformations

#### **tert-Butyl (R)-((2-hydroxynaphthalen-1-yl)(2-hydroxyphenyl)methyl)carbamate (13)**

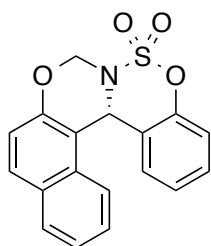


Sulfamidate **9aa** (33 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) was dissolved in THF (2 mL). The solution was placed in an ice-bath and was stirred for 10 min. Then, a 1M solution of LiAlH<sub>4</sub> in THF (0.36 mL, 0.36 mmol, 3 eq) was added dropwise. The resulting solution was stirred overnight at room temperature. The reaction was cooled down to 0° and EtOAc (1 mL), EtOH (1 mL) and H<sub>2</sub>O (1 mL) were added. Finally, Boc<sub>2</sub>O (65.5 mg, 0.36 mmol, 3 eq) was added. The resulting mixture was stirred for 1 hour and after completion the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 30 mL) and the combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvents were removed under rotatory evaporation and the residue was subjected to column chromatography purification.

Enantiomeric excess (89%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 7.6 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 5.2 min.

White solid, mp 171-173 °C,  $[\alpha]^{20}_D - 228.3$  (c 0.45, MeOH, 89% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 10.02 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.42 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.97 (dt, *J* = 18.1, 8.1 Hz, 3H), 6.69 (dd, *J* = 13.4, 7.2 Hz, 2H), 1.56 – 1.16 (m, 10H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)** δ 154.67 (C), 154.3 (C), 152.8 (C), 132.3 (C), 128.6 (C), 128.5 (CH), 128.4 (C), 128.1 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (C), 125.9 (CH), 123.4 (CH), 122.4 (CH), 119.5 (C), 118.7 (CH), 118.4 (CH), 114.95 (CH), 78.0 (C), 39.7 (CH), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 364.1542 [M-H]<sup>-</sup> C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>4</sub> requires 364.1549.



**(R)-4H,11cH-benzo[e]naphtho[1',2':5,6][1,3]oxazino[3,4-c][1,2,3]oxathiazine 2,2-dioxide (14)****14**

Sulfamidate **9aa** (33 mg, 0.12 mmol, 1.0 eq) was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL). The solution was placed in an ice-bath and stirred for 10 min. Then, a  $\text{CF}_3\text{COOH}$  (40  $\mu\text{L}$ , 0.5 mmol, 5 eq) was added dropwise. The reaction was allowed to reach room temperature and stirred for 1.5 h. Then, paraformaldehyde (18 mg, 0.6 mmol, 6 eq) was added and the resulting suspension was stirred until completion (TLC). Then, volatiles were removed under vacuum

and the residue was subjected to column chromatography purification.

Enantiomeric excess (85%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 95:05, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 9.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 10.65$  min.

White solid, mp 203-206 °C,  $[\alpha]^{20}_{\text{D}} + 343.4$  (c 0.90,  $\text{CHCl}_3$ , 85% *ee*).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.77 (dd,  $J = 8.5, 0.7$  Hz, 1H), 7.58 (ddd,  $J = 8.4, 6.9, 1.4$  Hz, 1H), 7.48 (ddd,  $J = 8.1, 6.9, 1.2$  Hz, 1H), 7.36 (dddd,  $J = 8.3, 5.9, 3.1, 0.8$  Hz, 1H), 7.17 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.07 – 6.99 (m, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.47 (dd,  $J = 7.9, 1.5$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H) ppm  **$^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  150.2 (C), 150.0 (C), 131.8 (C), 131.0 (CH), 130.3 (CH), 129.6 (CH), 129.5 (C), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 125.5 (CH), 124.6 (CH), 122.3 (CH), 121.4 (C), 118.51 (CH), 118.46 (CH), 110.25 (C), 73.35 ( $\text{CH}_2$ ), 54.9 (CH) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 340.0636  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{NO}_4\text{S}$  requires 340.0644.

## 5. Experimental Section

### 5.5 Enantioselective aza-Friedel-Crafts Reactions of Naphthols and Phenols with Isatin-Derived Ketimines

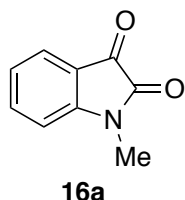
#### 5.5.1 Synthesis and characterization of isatins (**16-19**)

##### *General procedure for the alkylation of isatins*

Isatin **15** was dissolved in DMF and the resulting solution was cooled to 0°C using an ice-bath. Then, NaH (60% in mineral oil, 1.1 eq) was added with caution. The resulting suspension was stirred for 10 min., and the required alkyl halide was added dropwise (1.1 eq). After completion (TLC), the reaction was quenched with sat. aq. NH<sub>4</sub>Cl and extracted three times with EtOAc. The combined organic layers were washed with brine and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvents were removed under rotatory evaporation and the residue was subjected to column chromatography purification.

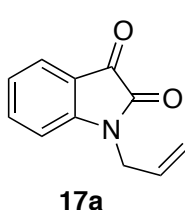
##### *Characterization of compounds 16-19*

#### 1-Methylindoline-2,3-dione (**16a**)



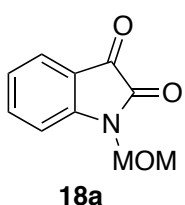
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.63 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.92 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 183.0, 156.0, 151.3, 138.5, 124.8, 123.5, 117.2, 109.9, 26.0.

#### 1-Allylindoline-2,3-dione (**17a**)

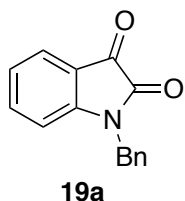


**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.62 (s, 1H), 7.58 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.59-5.57 (m, 1H), 5.35-5.23 (m, 2H), 4.38 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 183.2, 157.9, 150.8, 138.3, 130.4, 125.4, 123.8, 118.7, 117.6, 110.9, 42.5 ppm.

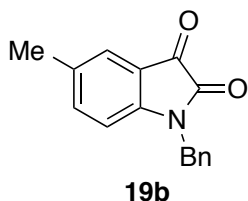
#### 1-(Methoxymethyl)indoline-2,3-dione (**18a**)



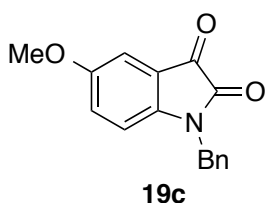
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.67-7.60 (m, 2H), 7.10 (dt, *J* = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.37 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 183.0, 156.0, 151.3, 138.5, 124.8, 123.5, 117.2, 109.9, 26.0.

**1-Benzylindoline-2,3-dione (19a)**

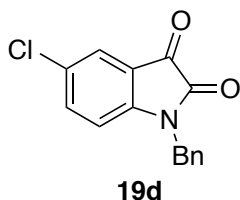
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.62 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (7, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.38-7.27 (m, 5H), 7.08 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 183.5, 158.3, 151.1, 138.5, 134.5, 129.0, 128.2, 127.7, 125.5, 124.1, 117.9, 111.3, 44.2 ppm.

**1-benzyl-5-methylindoline-2,3-dione (19b)**

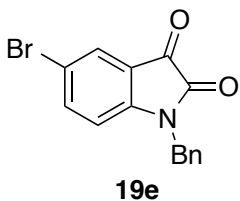
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.41 (s, 1H), 7.38-7.23 (m, 6H), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 2.31 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 183.8, 158.4, 148.7, 138.7, 134.6, 133.6, 129.0, 128.1, 127.8, 125.9, 117.9, 111.2, 44.1, 21.0 ppm.

**1-Benzyl-5-methoxyindoline-2,3-dione (19c)**

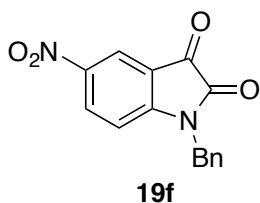
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.40-7.27 (m, 5H), 7.14 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.5, 3.0 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.81 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 183.75, 158.7, 156.7, 144.6, 134.6, 129.3, 128.1, 127.6, 124.9, 118.0, 112.1, 109.7, 56.3, 44.2 ppm.

**1-Benzyl-5-chloroindoline-2,3-dione (19d)**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.61 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.71 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.91 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 182.2, 157.6, 148.7, 137.7, 134.1, 129.6, 129.0, 128.3, 127.3, 125.5, 118.6, 112.5, 44.2 ppm.

**1-Benzyl-5-bromoindoline-2,3-dione (19e)**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 7.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.40-7.23 (m, 5H), 6.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181.9, 157.6, 149.7, 140.7, 134.2, 129.2, 128.55, 128.3, 127.6, 118.8, 116.9, 113.2, 44.2 ppm.

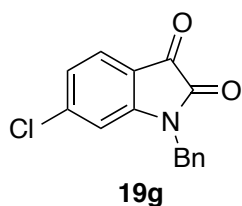
**1-Benzyl-5-nitroindoline-2,3-dione (19f)**

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.45 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.41 (dd, *J* = 9.0, 2.5 Hz, 1H), 7.40-7.30 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 181.0, 157.8,

## 5. Experimental Section

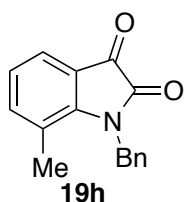
154.7, 144.3, 133.6, 133.4, 129.3, 128.6, 121.2, 117.4, 111.2, 44.7 ppm.

### 1-Benzyl-6-chloroindoline-2,3-dione (19g)



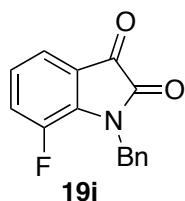
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.08 (d,  $J$  = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 6.76 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  181.9, 158.1, 151.8, 144.7, 134.2, 129.3, 128.4, 127.3, 126.6, 124.2, 116.0, 111.6, 44.2 ppm.

### 1-Benzyl-7-methylindoline-2,3-dione (19h)



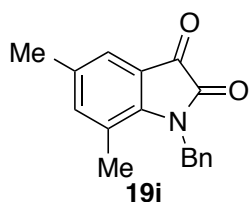
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.46 (dd,  $J$  = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.32-7.08 (m, 6H), 6.95 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.19 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  183.6, 159.6, 148.6, 142.2, 136.2, 129.1, 127.65, 125.6, 124.0, 123.6, 122.0, 118.8, 45.3, 18.6 ppm.

### 1-Benzyl-7-fluoroindoline-2,3-dione (19i)



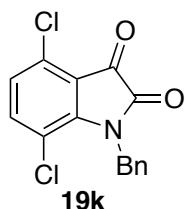
**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.44 (dd,  $J$  = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.38-7.23 (m, 6H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.02 (s, 2H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  182.2, 158.1, 148.0 (d,  $J$  = 248.0 Hz), 136.8 (d,  $J$  = 9.0 Hz), 135.6, 128.8, 128.2, 127.7, 127.0 (d,  $J$  = 20.0 Hz), 124.9 (d,  $J$  = 7.0 Hz), 121.5, 120.4, 46.0 (d,  $J$  = 5.0 Hz) ppm.

### 1-Benzyl-5,7-dimethylindoline-2,3-dione (19j)



**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.30-7.15 (m, 4H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.14 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  183.9, 159.7, 146.3, 143.0, 136.0, 133.8, 129.0, 127.6, 125.7, 123.9, 121.75, 118.9, 45.2, 20.3, 18.4 ppm.

### 1-Benzyl-4,7-dichloroindoline-2,3-dione (19k)



**$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  7.42-7.20 (m, 6H), 7.02 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H) ppm.  **$^{13}\text{C}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  179.2, 158.0, 147.1, 140.6, 135.8, 133.0, 128.8, 127.8, 126.5, 117.0, 115.7, 45.1 ppm.

## 5.5.2 Synthesis and characterization of isatin-derived ketimines (20-24)

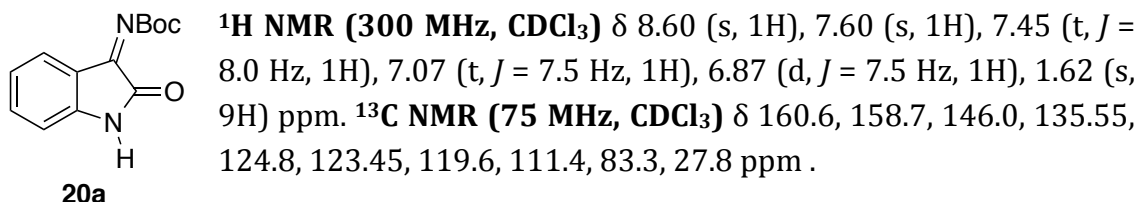
### General procedure for the aza-Wittig reaction

A round bottomed flask was charged with the required isatin and  $\text{Ph}_3\text{P}=\text{NBoc}$  (1.3 eq) and equipped with a condenser and stirring bar. The flask was then purged

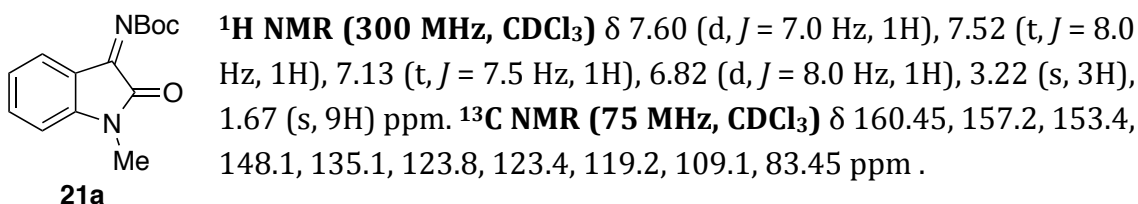
with N<sub>2</sub> and dioxane was added. The resulting solution was refluxed for 16 hours. After completion (TLC), the dioxane was removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography.<sup>170,140</sup>

*Characterization of isatin-derived ketimines*

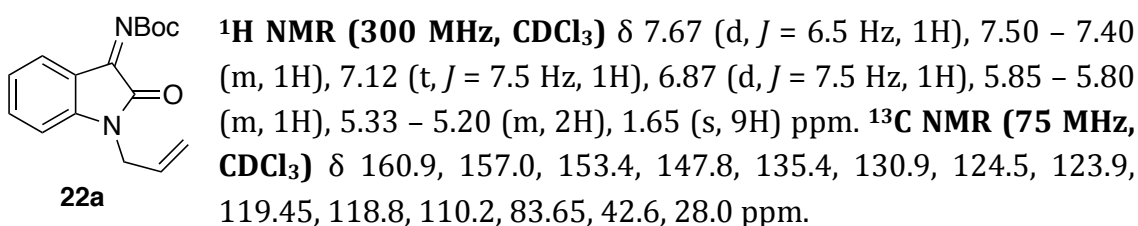
***tert*-Butyl (2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (20a)**



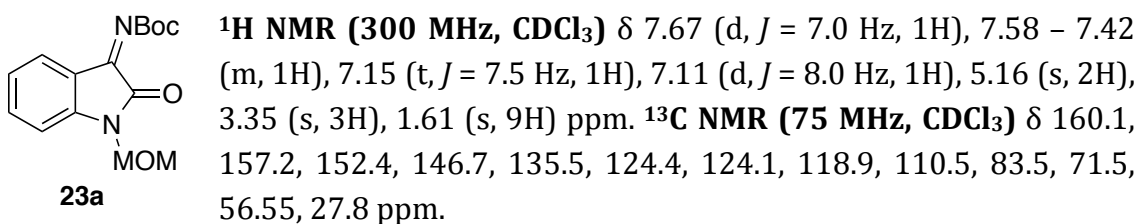
***tert*-Butyl (1-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (21a)**



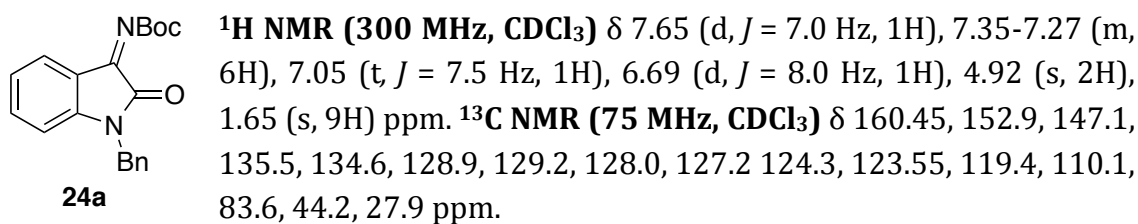
***tert*-Butyl (1-allyl-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (22a)**



***tert*-Butyl (1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (23a)**

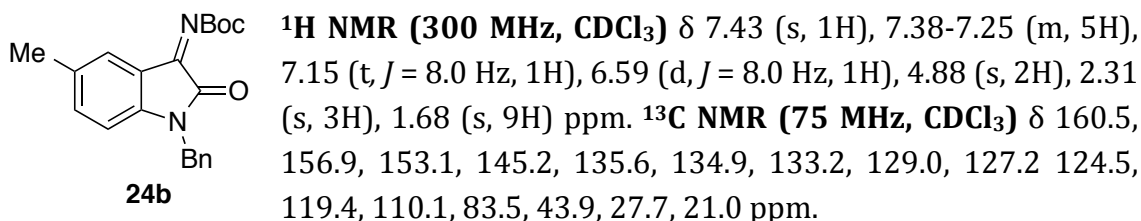


***tert*-Butyl (1-benzyl-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24a)**

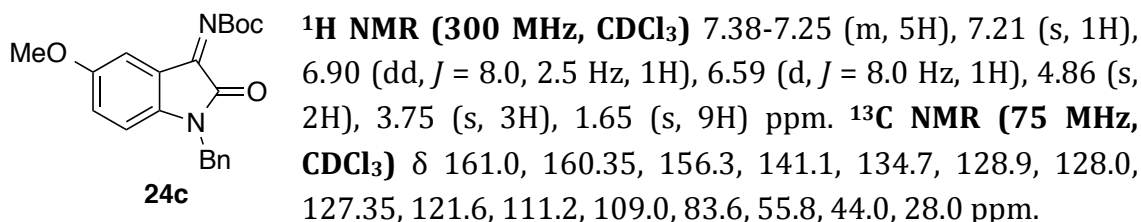


## 5. Experimental Section

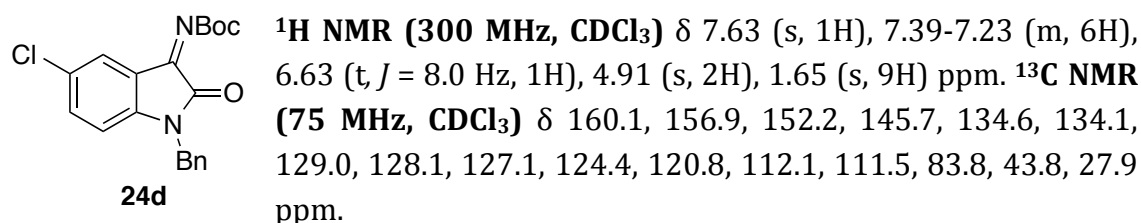
### ***tert*-Butyl (1-benzyl-5-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24b)**



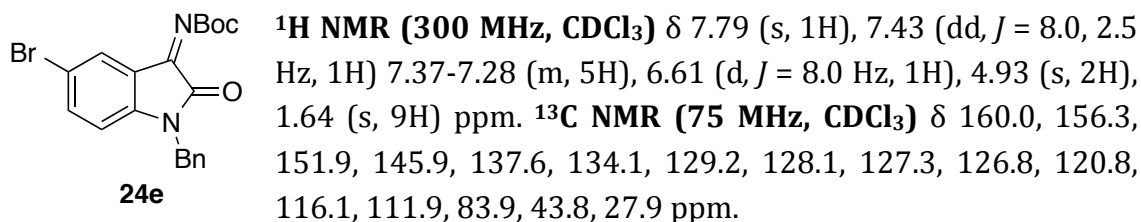
### ***tert*-Butyl (1-benzyl-5-methoxy-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24c)**



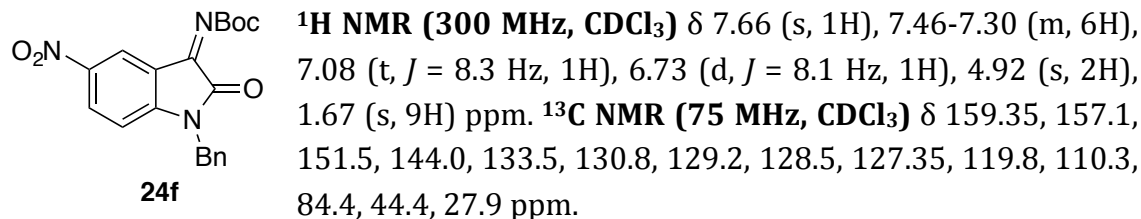
### ***tert*-Butyl (1-benzyl-5-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24d)**



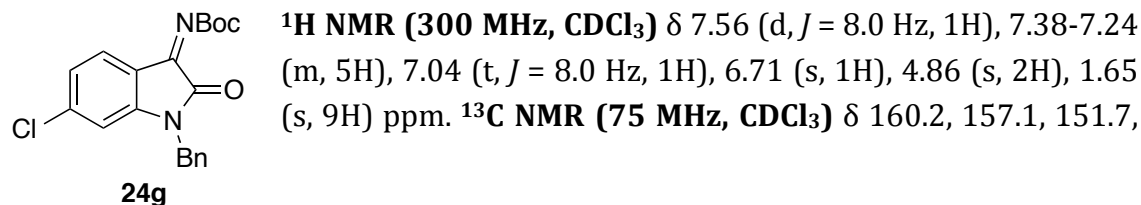
### ***tert*-Butyl (1-benzyl-5-bromo-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24e)**



### ***tert*-Butyl (1-benzyl-5-nitro-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24f)**

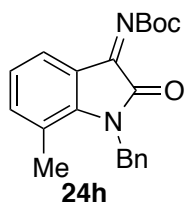


### ***tert*-Butyl (1-benzyl-6-chloro-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24g)**



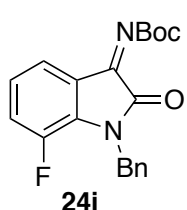
148.0, 141.5, 133.8, 129.1, 128.1, 127.35, 125.1, 123.6, 117.8, 110.7, 84.0, 44.1, 27.9 ppm.

***tert*-butyl (1-benzyl-7-methyl-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24h)**



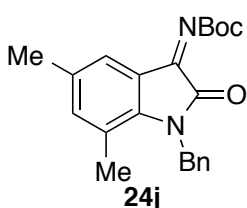
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.67 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.51-7.18 (m, 6H), 7.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.73 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  160.6, 152.3, 145.3, 141.2, 139.4, 136.4, 129.0, 127.5, 125.6, 123.6, 122.5, 121.5, 83.4, 45.2, 28.0, 18.4 ppm.

***tert*-Butyl (1-benzyl-7-fluoro-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24i)**



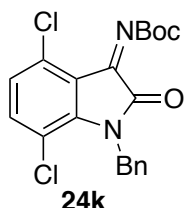
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.52-7.44 (m, 1H), 7.37-7.24 (m, 5H), 7.20-7.12 (m, 1H), 7.08-7.01 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 1.52 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.7, 156.8, 152.0, 147.3 (d,  $J = 245.0$  Hz), 135.4, 133.2 (d,  $J = 9.0$  Hz), 128.4, 127.9, 127.2, 124.0, 123.0 (d,  $J = 20.0$  Hz), 122.0, 120.3, 83.5, 45.2 (d,  $J = 3.5$  Hz), 27.9 ppm.

***tert*-Butyl 1-benzyl-5,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24j)**



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.31 (s, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 2H), 6.91-6.84 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.55 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.1, 153.9, 143.7, 143.45, 140.6, 140.4, 136.9, 133.7, 129.4, 127.9, 126.1, 123.3, 83.8, 45.5, 28.4, 20.9, 18.7 ppm.

***tert*-Butyl 1-benzyl-4,7-dichloro-2-oxoindolin-3-ylidene)carbamate (24k)**



$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35-7.23 (m, 5H), 7.23 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.03 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 1.65 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159.8, 156.9, 150.3, 143.7, 137.4, 135.8, 131.8, 128.7, 127.7, 126.22, 126.18, 118.1, 114.7, 83.9, 44.8, 28.0, 18.7 ppm.

**5.5.3 General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction using 1-naphthols **1****

A test tube containing naphthol **1** (0.1 mmol), imine **21-24** (0.1 mmol) and thiourea **QNT** (1.2 mg, 0.002 mmol) was purged with  $\text{N}_2$ . Then, 1.5 mL of toluene was added and the mixture stirred at room temperature until the reaction was complete (TLC). Finally, the reaction mixture was directly poured into the column for flash chromatography, using hexane:Et<sub>2</sub>O (95:5) as eluent to afford products **26-29**.

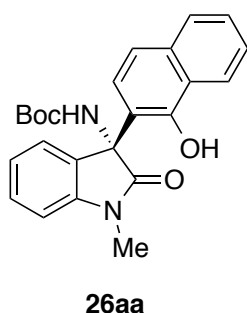
## 5. Experimental Section

### 5.5.4 General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction using 1-naphthols **1**

1 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added to a vial charged with naphthol **1** (0.05 mmol), imine **21-24** (0.1 mmol) and 1,3-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)thiourea (10 mg, 0.02 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 h and purified as described for the enantioselective reaction.

### 5.5.5 Characterization of compounds **26-29**

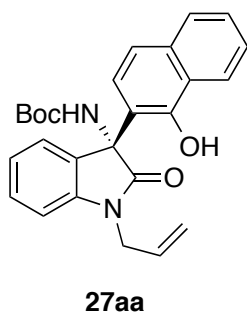
#### (+)-*tert*-Butyl (R)-(3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-1-methyl-2-oxindolin-3-yl)carbamate (**26aa**)



Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 6.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 7.5$  min.

mp 95-99 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 390.8$  ( $c$  0.425, CHCl<sub>3</sub>) (96% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.86 (s, 1H), 8.50-8.41 (m, 1H), 7.73-7.65 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 2H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.30 (dd,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.24 (s, 3H), 1.29 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.5 (C), 154.2 (C), 153.8 (C), 143.4 (C), 134.8 (C), 129.5 (CH), 129.25 (C), 127.4 (CH), 127.0 (C), 126.9 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 123.4 (CH), 123.2 (CH), 119.4 (CH), 114.2 (C), 109.2 (CH), 80.6 (C), 66.1 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 26.8 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS:** 427.1633 [M + Na]<sup>+</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> requires 427.1634.

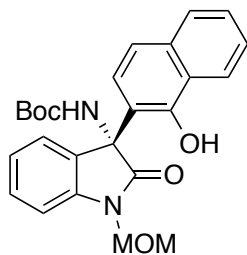
#### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-allyl-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate (**27aa**)



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 6.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 5.7$  min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20} + 383.3$  ( $c$  0.365, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.80 (s, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 7.70 (dt,  $J = 6.9, 3.1$  Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 2H), 7.46-7.38 (m, 2H), 7.32-7.23 (m, 1H), 7.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.89-5.69 (m, 2H), 5.22 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.15 (dd,  $J = 10.4, 0.9$  Hz, 1H), 4.49 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 4.25 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.4, 154.1, 153.8, 142.6, 134.8, 130.5, 129.4, 129.2, 127.4, 126.99, 126.97, 125.6, 125.35, 125.0, 123.4, 123.2, 119.55, 117.8, 114.4, 110.1, 80.65, 66.0, 42.8, 28.1 ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 431.1965 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 431.1971.

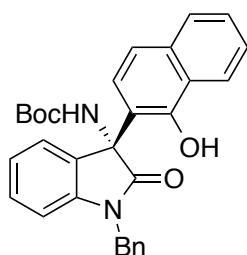


**(+)-tert-Butyl (R)-(3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (28aa)****28aa**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 5.0$  min, minor enantiomer  $t_r = 6.0$  min.

mp 147-150 °C;  $[\alpha]_D^{20} +359.4$  ( $c$  0.325, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.55 (s, 1H), 8.50-8.40 (m, 1H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.56-7.40 (m, 4H), 7.31 (td,  $J = 7.5, 1.0$  Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 2H), 6.79 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H),

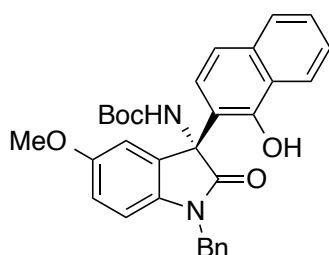
5.18 (d,  $J = 11.0$  Hz, 1H), 5.12 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  180.4 (C), 154.0 (C), 153.8 (C), 141.7 (C), 134.9 (C), 129.65 (CH), 128.7 (C), 127.45 (CH), 127.0 (CH), 126.9 (C), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 125.0 (CH), 123.85 (CH), 123.2 (CH), 119.7 (CH), 114.4 (C), 110.7 (CH), 80.8 (C), 72.0 (CH<sub>2</sub>), 66.3 (C), 56.5 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 433.1774 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requires 433.1763.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29aa)****29aa**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 53.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 11.2$  min.

mp 104-105 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 359.6$  ( $c$  0.44, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  10.82 (s, 1H), 8.52-8.42 (m, 1H), 7.76-7.66 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H), 7.42 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.30 (td,  $J = 7.7, 1.5$  Hz, 1H), 7.27-7.15 (m, 7H), 6.81 (d,  $J =$

8.8 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.06 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.83 (d,  $J = 14.4$  Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  179.8 (C), 154.1 (C), 153.85 (C), 142.5 (C), 134.9 (C), 134.8 (C), 129.4 (CH), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 127.4 (CH), 127.00 (C), 126.99 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 125.05 (CH), 123.45 (CH), 123.2 (CH), 119.6 (CH), 114.5 (C), 110.3 (CH), 80.7 (C), 66.1 (C), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 481.2129 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 481.2127.

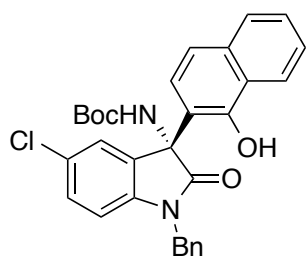
**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-5-methoxy-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29ac)****29ac**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AY-H), hexane-*i*-PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 25.8$  min, minor enantiomer  $t_r = 11.5$  min.

## 5. Experimental Section

mp 100-103 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 385.9$  ( $c$  0.325,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  10.93 (s, 1H), 8.54-8.40 (m, 1H), 7.78-7.67 (m, 1H), 7.55-7.48 (m, 2H), 7.28-7.17 (m, 6H), 7.04 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.82 (dd,  $J = 8.5$ , 2.6 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.02 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.85 (d,  $J = 14.1$  Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  179.4 (C), 156.6 (C), 154.2 (C), 153.9 (C), 135.8 (C), 134.9 (C), 130.6 (C), 128.75 (CH), 127.6 (CH), 127.40 (CH), 127.09 (C), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.0 (CH), 123.2 (CH), 119.65 (CH), 114.6 (C), 113.6 (CH), 112.7 (CH), 110.8 (CH), 80.7 (C), 66.4 (C), 55.8 (CH<sub>3</sub>), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 511.2218  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5$  requires 511.2233.

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-5-chloro-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29ad)

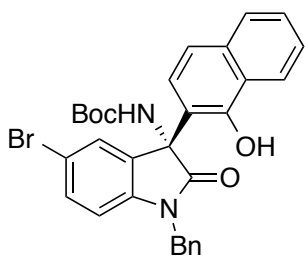


**29ad**

Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 26.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 8.1$  min.

mp 115-118 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 412.5$  ( $c$  0.345,  $\text{CHCl}_3$ ) (98% *ee*).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  10.63 (s, 1H), 8.52- 8.41 (m, 1H), 7.77 -7.69 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.35 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 7H), 6.78 (dd,  $J = 5.3$ , 3.5 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  179.5 (C), 154.1 (C), 153.9 (C), 141.1 (C), 134.9 (C), 134.4 (C), 131.0 (C), 129.4 (CH), 129.1 (C), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 123.2 (CH), 119.9 (CH), 113.85 (C), 111.4 (CH), 81.1 (C), 66.1 (C), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 537.1555  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{Cl}$  requires 537.1557.

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-5-bromo-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29ae)



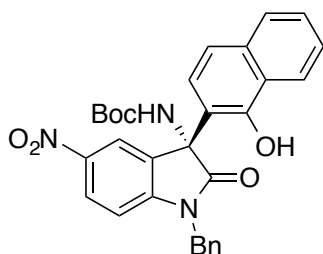
**29ae**

Enantiomeric excess (95%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 5.8$  min, minor enantiomer  $t_r = 5.15$  min.

mp 117-120 °C;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 419.2$  ( $c$  0.275,  $\text{CHCl}_3$ ) (95% *ee*).  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  10.64 (s, 1H), 8.53-8.36 (m, 1H), 7.77-7.64 (m, 1H), 7.58-7.46 (m, 3H), 7.39 (dd,  $J = 8.3$ , 2.0 Hz, 1H), 7.22-7.16 (m, 6H), 6.76 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.96 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.84 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm.  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  179.3 (C), 154.0 (C), 153.9 (C), 141.6 (C), 134.9 (C), 134.3 (C), 132.3 (CH), 131.3 (C), 128.8 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.6 (CH),

127.1 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 124.6 (CH), 123.2 (CH), 119.9 (CH), 116.4 (C), 113.8 (C), 111.8 (CH), 81.1 (C), 66.1 (C), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 557.1056/559.1037 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 557.1076/559.1055.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-5-nitro-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29af)**



**29af**

Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 31.1 min, minor enantiomer  $t_r$  = 14.3 min.

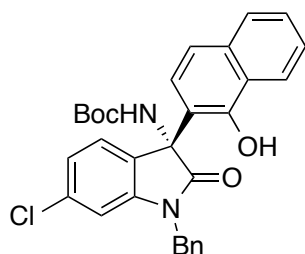
mp 145-147 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  + 498.5 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>) (97% *ee*).

**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.36 (s, 1H), 8.51-8.42 (m, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.26 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H),

7.78-7.69 (m, 1H), 7.60-7.49 (m, 2H), 7.27 (s, 5H), 7.20 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 1.41 (s, 9H) ppm.

**<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.2 (C), 154.0 (C), 148.1 (C), 144.1 (C), 135.0 (C), 133.7 (C), 130.45 (C), 129.0 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.2 (CH), 127.03 (C), 127.00 (CH), 126.4 (CH), 126.0 (CH), 124.1 (CH), 123.1 (CH), 120.9 (CH), 120.3 (CH), 112.85 (C), 110.2 (CH), 81.5 (C), 65.7 (C), 44.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 524.1815 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> requires 524.1822.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-6-chloro-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29ag)**



**29ag**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 9.9 min, minor enantiomer  $t_r$  = 6.7 min.

mp 130-133 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  + 371.8 (*c* 0.255, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*).

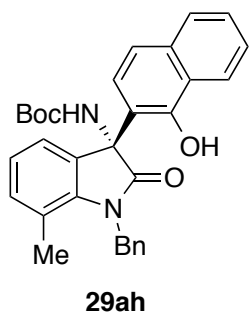
**<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.63 (s, 1H), 8.51-8.43 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.35 (d, *J* = 7.9

Hz, 1H), 7.29-7.17 (m, 7H), 6.78 (dd, *J* = 5.3, 3.5 Hz, 2H), 5.87 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 1.37 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.8 (C), 154.05 (C), 153.9 (C), 143.7 (C), 135.2 (C), 134.9 (C), 134.3 (C),

128.9 (CH), 127.8 (CH), 127.65 (C), 127.5 (CH), 127.05 (CH), 126.95 (CH), 126.2 (CH), 125.75 (CH), 124.7 (CH), 123.5 (CH), 123.2 (CH), 119.85 (CH), 114.0 (C), 111.0 (CH), 81.0 (C), 65.75 (C), 44.5 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 537.1557 [M + Na]<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NaClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 537.1557.

## 5. Experimental Section

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-7-methyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29ah)

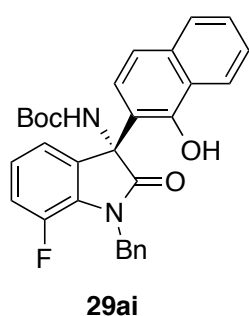


Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 61.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 15.7$  min.

mp 96-99 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 437.5$  ( $c$  0.25, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.87 (s, 1H), 8.54-8.40 (m, 1H), 7.81-7.70 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.37-7.02 (m, 9H), 6.82 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.27 (d,  $J = 16.9$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 17.6$

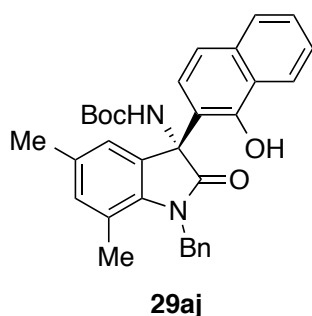
Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.6 (C), 154.2 (C), 153.9 (C), 140.5 (C), 136.8 (C), 134.9 (C), 133.45 (CH), 130.0 (C), 128.8 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 127.05 (C), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.6 (CH), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 123.3 (CH), 123.2 (CH), 120.9 (C), 119.6 (CH), 115.0 (C), 80.7 (C), 65.45 (C), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 493.2162 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 493.2127.

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-7-fluoro-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29ai)



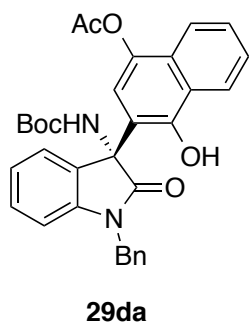
Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 39.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 11.3$  min.

$[\alpha]_D^{20} + 404.9$  ( $c$  0.35, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.66 (s, 1H), 8.53-8.41 (m, 1H), 7.76-7.68 (m, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.28-7.15 (m, 8H), 7.14-7.04 (m, 1H), 6.73 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.15 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  201.6 (C), 179.6 (C), 154.1 (C), 153.9 (C), 148.15 (d,  $J = 246.0$  Hz, C), 136.0 (C), 134.9 (C), 132.3 (d,  $J = 8.9$  Hz, C), 129.2 (d,  $J = 9.3$  Hz, C), 128.5 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 124.8 (CH), 124.2 (d,  $J = 6.4$  Hz, CH), 123.2 (CH), 121.2 (d,  $J = 3.1$  Hz, CH), 119.8 (CH), 117.7 (d,  $J = 19.7$  Hz, CH), 114.1 (C), 81.0 (C), 66.3 (d,  $J = 2.2$  Hz, C), 46.1 (d,  $J = 4.7$  Hz, CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** -133.6 (s, 1F) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 521.1850 [M + Na]<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>NaN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>F requires 521.1853.

**(-)-tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)-5,7-dimethyl-2-oxindolin-3-yl)carbamate (29aj)**

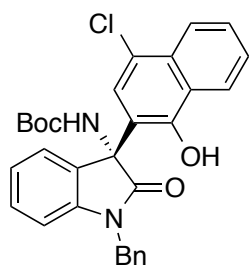
Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 8.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 52.8$  min.

mp 102-105 °C;  $[\alpha]_D^{20} - 328.0$  ( $c$  0.45, CHCl<sub>3</sub>) (97% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.92 (s, 1H), 8.50-8.43 (m, 1H), 7.77-7.69 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.25-7.11 (m, 6H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.22 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 17.5$  Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.5 (C), 154.2 (C), 154.0 (C), 138.0 (C), 136.8 (C), 134.9 (C), 134.0 (CH), 133.1 (C), 130.0 (C), 128.8 (CH), 127.35 (CH), 127.1 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 125.2 (CH), 124.0 (CH), 123.3 (CH), 120.6 (C), 119.55 (CH), 115.2 (C), 80.7 (C), 65.6 (C), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 507.2273 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 507.2284.

**(+)-(R)-3-(1-Benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxindolin-3-yl)-4-hydroxynaphthalen-1-yl acetate (29da)**

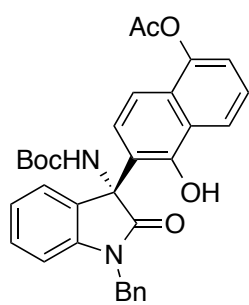
Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 15.95$  min, minor enantiomer  $t_r = 8.2$  min.

mp 123-125 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 318.9$  ( $c$  0.325, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.93 (s, 1H), 8.59-8.46 (m, 1H), 7.75-7.67 (m, 1H), 7.63-7.53 (m, 2H), 7.46 (dd,  $J = 7.2, 1.3$  Hz, 1H), 7.38-7.19 (m, 7H), 6.85-6.78 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.07 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.91 (d,  $J = 15.4$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.5 (C), 169.6 (C), 153.8 (C), 152.3 (C), 142.6 (C), 139.3 (C), 134.7 (C), 129.6 (CH), 128.8 (CH), 127.95 (CH), 127.9 (C), 127.75 (C), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 126.15 (CH), 125.2 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 120.6 (CH), 117.35 (CH), 113.7 (C), 110.45 (CH), 80.8 (C), 65.8 (C), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 537.2059 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>32</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> requires 537.2026.

**(+)-*tert*-Butyl****(*R*)-(1-benzyl-3-(4-chloro-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29ea)****29ea**

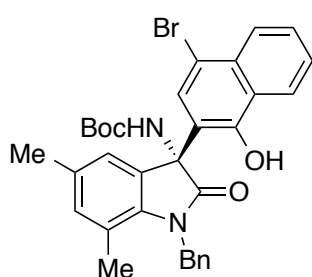
Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 24.9$  min, minor enantiomer  $t_r = 10.5$  min.

mp 116-117 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 332.1$  ( $c$  0.35, CHCl<sub>3</sub>) (97% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  11.00 (s, 1H), 8.58-8.36 (m, 1H), 8.21-8.00 (m, 1H), 7.67-7.55 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.38-7.20 (m, 7H), 6.94 (s, 1H), 6.88-6.71 (m, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.04 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.5 (C), 153.8 (C), 153.4 (C), 142.6 (C), 134.7 (C), 131.8 (C), 129.8 (CH), 128.8 (CH), 128.5 (CH), 128.0 (C), 127.7 (CH), 127.1 (CH), 126.4 (CH), 125.2 (CH), 124.9 (CH), 123.9 (CH), 123.8 (CH), 123.7 (CH), 122.7 (C), 114.7 (C), 110.5 (CH), 80.9 (C), 77.2 (C), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 537.1541 [M + Na]<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> requires 537.1557.

**(+)-(*R*)-6-(1-Benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-5-hydroxynaphthalen-1-yl acetate (29ia)****29ia**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 7.4$  min, minor enantiomer  $t_r = 15.7$  min.

mp 98-101 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 300.3$  ( $c$  0.25, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.99 (s, 1H), 8.43 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.59-7.49 (m, 1H), 7.44 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.36-7.21 (m, 8H), 6.92 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 6.82 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.10 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 15.1$  Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.6 (C), 169.3 (C), 154.4 (C), 153.8 (C), 146.1 (C), 142.5 (C), 134.75 (C), 129.5 (CH), 129.0 (C), 128.8 (CH), 128.5 (C), 128.3 (C), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 125.8 (CH), 125.3 (CH), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 121.5 (CH), 119.6 (CH), 115.15 (C), 112.9 (CH), 110.4 (CH), 80.8 (C), 66.1 (C), 44.45 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 20.85 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 539.2173 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> requires 529.2182.

**(+)-(*R*)-*tert*-Butyl****(1-benzyl-3-(4-bromo-1-hydroxynaphthalen-2-yl)-5,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (29fj)****29fj**

Enantiomeric excess (94%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 28.25$  min, minor enantiomer  $t_r = 6.5$  min.

$[\alpha]_D^{20} + 278.8$  (*c* 0.265, CHCl<sub>3</sub>) (94% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  11.15 (s, 1H), 8.55-8.43 (m, 1H), 8.14-8.05 (m, 1H), 7.65 (ddd, *J* = 8.4, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (ddd, *J* = 8.2, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 7.12 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 6.96-6.90 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.41 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.3 (C), 154.1 (C), 153.9 (C), 138.0 (C), 136.65 (C), 134.4 (CH), 133.5 (C), 133.0 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 128.2 (C), 127.2 (CH), 126.5 (CH), 126.3 (CH), 125.7 (CH), 123.7 (CH), 120.9 (C), 116.0 (C), 112.65 (C), 80.8 (C), 65.15 (C), 45.9 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 21.0 (CH<sub>3</sub>), 18.5 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 587.1534/587.1518 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>32</sub>H<sub>32</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 587.1545/589.1525.

### 5.5.6 General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction using 2-naphthols **2** and phenols **3**

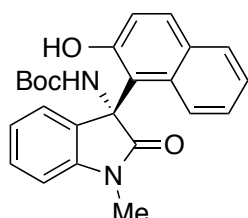
A test tube containing hydroxyarene **2** or **3** (0.1 mmol), imine **21**, **22** or **24** (0.1 mmol) and thiourea **QNT** (6 mg, 0.01 mmol) was purged with N<sub>2</sub>. Then, 1.5 mL of toluene was added and the mixture stirred at room temperature until was complete (TLC). Finally, the reaction mixture was directly poured to column chromatography, using hexane:EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent to afford product **30-33**.

### 5.5.7 General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction using 2-naphthols **2** and phenols **3**

1 mL of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> was added to a vial charged with hydroxyarene **2** or **3** (0.05 mmol), imine **21**, **22** or **24** (0.05 mmol) and Et<sub>3</sub>N (3  $\mu$ L, 0.02 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 24 h and purified as described for the enantioselective reaction.

### 5.5.8 Characterization of products **30-33**

#### (+)-*tert*-Butyl (*R*)-(3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-1-methyl-2-oxindolin-3-yl)carbamate (**30aa**)



**30aa**

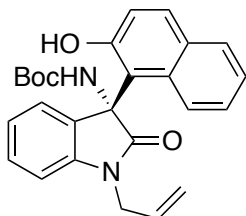
Enantiomeric excess (75%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 21.0 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 4.35 min.

mp 110-113 °C;  $[\alpha]_D^{20} + 50.8$  (*c* 0.3, CHCl<sub>3</sub>) (75% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.25-7.04 (m, 5H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.33 (s, 3H), 1.29 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.6 (C), 155.35 (C), 153.85 (C), 143.7 (C), 131.8 (C), 131.5 (CH), 130.7 (C), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.9 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 122.7 (CH), 121.1 (CH), 114.4

## 5. Experimental Section

(C), 108.8 (CH), 80.6 (C), 65.3 (C), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 26.9 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI) *m/z***: 403.1667 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 403.1658.

### **(+)-*tert*-Butyl (R)-(1-allyl-3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate (31aa)**

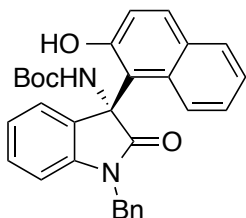


**31aa**

Enantiomeric excess (89%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 35.3 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 7.0 min.

mp 122-125 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> +31.3 (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>) (89% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 10.00 (s, 1H), 7.74-7.56 (m, 2H), 7.41 (td, *J* = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.22-7.13 (m, 2H), 7.08 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.05-6.93 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.01-5.76 (m, 2H), 5.34 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.67-4.53 (m, 1H), 4.37-4.22 (m, 1H), 1.30 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179.45 (C), 156.0 (C), 153.8 (C), 143.1 (C), 131.9 (C), 131.8 (CH), 130.8 (CH), 130.7 (C), 130.2 (C), 129.5 (CH), 128.85 (CH), 125.5 (CH), 124.3 (CH), 123.4 (CH), 122.8 (CH), 121.4 (CH), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 109.8 (CH), 80.6 (C), 65.4 (C), 43.1 (CH<sub>2</sub>), 28.15 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI) *m/z***: 429.1820 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 429.1814.

### **(-)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate (32aa)**

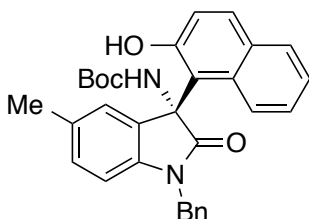


**32aa**

Enantiomeric excess (91%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 21.0 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 11.1 min.

mp 140-142 °C; [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> -14.8 (*c* 0.25, CHCl<sub>3</sub>) (91% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 10.03 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.38-7.14 (m, 9H), 7.05 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.96 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.4 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179.7 (C), 155.3 (C), 153.85 (C), 143.05 (C), 135.2 (C), 131.9 (C), 131.5 (CH), 130.6 (C), 130.25 (C), 129.4 (CH), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 125.6 (CH), 125.3 (CH), 124.4 (CH), 123.4 (CH), 122.8 (CH), 121.0 (CH), 114.6 (C), 109.95 (CH), 80.6 (C), 65.35 (C), 44.65 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm.

### **(+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-5-methyl-2-oxindolin-3-yl)carbamate (32ab)**



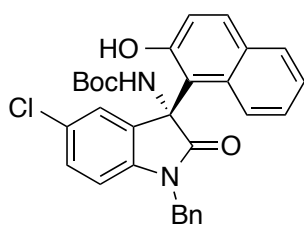
**32ab**

Enantiomeric excess (90%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 22.6 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 9.5 min.



mp 110-112 °C;  $[\alpha]_D^{20} +31.3$  (*c* 0.35, CHCl<sub>3</sub>) (90% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.86 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.38-6.98 (m, 11H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.07 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 2.21 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179.5 (C), 154.85 (C), 153. (C), 140.6 (C), 135.3 (C), 132.9 (C), 131.8 (C), 131.3 (CH), 130.3 (C), 130.2 (C), 129.65 (CH), 128.9 (CH), 128.65 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (CH), 124.55 (CH), 122.7 (CH), 120.8 (CH), 114.9 (C), 109.7 (CH), 80.55 (C), 65.3 (C), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 21.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 493.2156 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 493.2127.

**(-)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-5-chloro-3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate (32ad)**

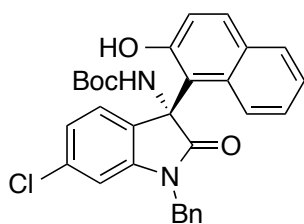


**32ad**

Enantiomeric excess (89%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 22.0 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 7.1 min.

mp 143-145 °C;  $[\alpha]_D^{20} - 75.9$  (*c* 0.45, CHCl<sub>3</sub>) (89% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.13 (s, 1H), 7.74-7.49 (m, 2H), 7.39-7.02 (m, 10H), 6.87 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.91 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.28 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179.2 (C), 153.9 (C), 153.5 (C), 141.7 (C), 134.9 (C), 131.85 (C), 131.55 (C), 131.1 (CH), 130.3 (C), 129.3 (CH), 129.0 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (C), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.3 (CH), 125.0 (CH), 124.3 (CH), 123.0 (CH), 119.9 (CH), 114.6 (C), 110.75 (CH), 80.9 (C), 64.8 (C), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 513.1595 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 513.1581.

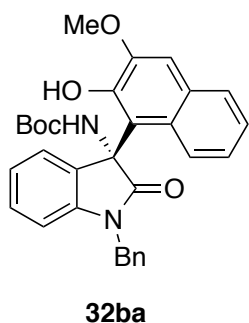
**(-)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-6-chloro-3-(2-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate (32ag)**



**32ag**

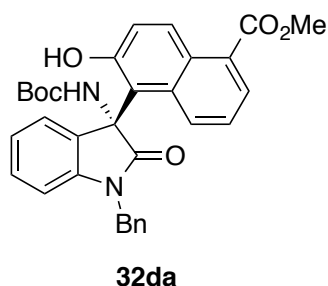
Enantiomeric excess (91%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 17.7 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 7.3 min.

mp 118-121 °C;  $[\alpha]_D^{20} -106.1$  (*c* 0.4, CHCl<sub>3</sub>) (91% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 9.17 (s, 1H), 7.67-7.46 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.34-7.07 (m, 8H), 6.99-6.80 (m, 2H), 6.67 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.27 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** δ 179.7 (C), 154.3 (C), 153.85 (C), 144.3 (C), 135.0 (C), 134.7 (C), 131.65 (C), 131.4 (CH), 130.3 (C), 129.2 (CH), 128.9 (C), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.15 (CH), 126.0 (CH), 125.9 (CH), 124.3 (CH), 123.2 (CH), 123.0 (CH), 120.5 (CH), 114.5 (C), 110.5 (CH), 80.9 (C), 64.7 (C), 44.8 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 515.1725 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 515.1738.

**(-)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(2-hydroxy-3-methoxynaphthalen-1-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (32ba)**

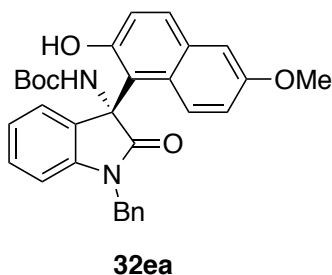
Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 17.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 15.2$  min.

mp 133-136 °C;  $[\alpha]_D^{20} -410.7$  ( $c$  0.55, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.79 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.69 (dd,  $J = 7.9, 1.6$  Hz, 1H), 7.60-7.52 (m, 3H), 7.47-7.25 (m, 5H), 7.15 (tt,  $J = 10.3, 5.1$  Hz, 2H), 6.96-6.84 (m, 2H), 6.79-6.71 (m, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.13 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 5.04 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  177.3 (C), 154.0 (C), 146.9 (C), 143.7 (C), 143.6 (C), 136.0 (C), 130.3 (C), 129.9 (C), 128.9 (CH), 128.55 (CH), 128.0 (CH), 127.6 (CH), 127.25 (CH), 126.95, 125.3 (CH), 124.4 (CH), 124.2 (CH), 123.7 (CH), 122.4 (CH), 116.5 (C), 109.2 (CH), 109.15 (C), 107.0 (CH), 80.2 (C), 64.3 (C), 56.0 (CH<sub>3</sub>), 44.85 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm. **MS (EI)**  $m/z$  (%): 290 (M<sup>+</sup>, 1), 248 (22), 247 (100), 191 (34), 189 (15); **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 511.2221 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requires 511.2233.

**(+)-Methyl (R)-5-(1-benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-6-hydroxy-1-naphthoate (32da)**

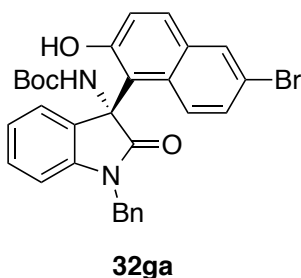
Enantiomeric excess (89%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 77.0$  min, minor enantiomer  $t_r = 24.0$  min.

mp 126-127 °C;  $[\alpha]_D^{20} +5.3$  ( $c$  0.27, CHCl<sub>3</sub>) (89% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.75 (s, 1H), 8.48 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H), 7.75 (dd,  $J = 7.2, 0.8$  Hz, 1H), 7.45 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.27 (dd,  $J = 7.8, 1.5$  Hz, 2H), 7.22-7.07 (m, 7H), 7.00 (dd,  $J = 8.8, 7.3$  Hz, 1H), 6.91 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.04 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.23 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.4 (C), 168.2 (C), 155.05 (C), 153.8 (C), 143.0 (C), 135.1 (C), 132.5 (C), 130.4 (C), 129.5 (CH), 128.95 (CH), 128.73 (CH), 128.68 (CH), 128.2 (C), 127.9 (C), 127.6 (CH), 127.2 (CH), 126.6 (CH), 125.1 (CH), 124.1 (CH), 123.5 (CH), 122.3 (CH), 115.0 (C), 110.0 (CH), 80.8 (C), 65.3 (C), 52.2 (CH<sub>3</sub>), 44.7 (CH<sub>2</sub>), 28.15 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 539.2179 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> requires 539.2182.

**(+)-tert-butyl (R)-(1-benzyl-3-(2-hydroxy-6-methoxynaphthalen-1-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (32ea)**

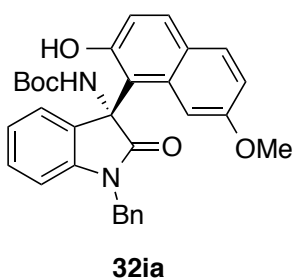
Enantiomeric excess (89%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 16.2 min, minor enantiomer  $t_r$  = 17.4 min.

Oil;  $[\alpha]_D^{20}$  +6.0 ( $c$  0.335, CHCl<sub>3</sub>) (89% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.48 (s, 1H), 7.52-7.13 (m, 9H), 7.13-6.96 (m, 3H), 6.90-6.67 (m, 2H), 5.96 (s, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 4.90 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.6 (C), 154.9 (C), 153.9 (C), 153.1 (C), 143.0 (C), 135.2 (C), 131.5 (C), 130.5 (C), 130.0 (CH), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 126.8 (C), 125.95 (CH), 125.05 (CH), 123.3 (CH), 121.4 (CH), 117.5 (CH), 115.3 (C), 109.9 (CH), 107.4 (CH), 80.6 (C), 65.2 (C), 55.1 (CH<sub>3</sub>), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 28.15 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 511.2229 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>31</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> requires 511.2233.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(6-bromo-2-hydroxynaphthalen-1-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (32ga)**

Enantiomeric excess (86%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 11.3 min, minor enantiomer  $t_r$  = 7.6 min.

mp 147-150 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  +4.3 ( $c$  0.325, CHCl<sub>3</sub>) (86% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.87 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 1H), 7.38-6.96 (m, 11H), 6.78 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.11 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 4.86 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.45 (C), 155.4 (C), 153.8 (C), 142.9 (C), 135.0 (C), 131.5 (C), 130.6 (CH), 130.5 (C), 130.4 (CH), 130.2 (C), 129.6 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.1 (CH), 126.1 (CH), 125.1 (CH), 123.5 (CH), 122.1 (CH), 116.5 (C), 114.9 (C), 110.1 (CH), 80.8 (C), 65.15 (C), 44.6 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 559.1225/561.1210 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 559.1232/561.1212.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(2-hydroxy-7-methoxynaphthalen-1-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (32ia)**

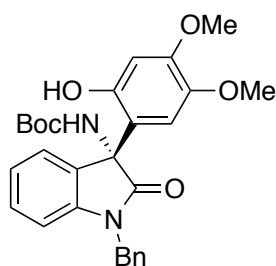
Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 10.05 min, minor enantiomer  $t_r$  = 15.8 min.

mp 96-99 °C;  $[\alpha]_D^{20}$  +50.7 ( $c$  0.38, CHCl<sub>3</sub>) (97% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.95 (s, 1H), 7.61-7.49 (m, 2H),

## 5. Experimental Section

7.40-7.19 (m, 7H), 7.14-7.01 (m, 2H), 6.86 (dd,  $J = 8.9, 2.4$  Hz, 1H), 6.79 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.96 (s, 1H), 5.30 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.85 (C), 157.1 (C), 156.4 (C), 153.7 (C), 143.2 (C), 135.1 (C), 133.3 (C), 131.3 (CH), 131.2 (CH), 130.1 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 125.4 (CH), 123.7 (CH), 118.75 (CH), 115.5 (CH), 113.15 (C), 110.0 (CH), 103.9 (CH), 80.6 (C), 65.4 (C), 54.3 ( $\text{CH}_3$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 509.2059 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_5$  requires 509.2076.

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (33da)



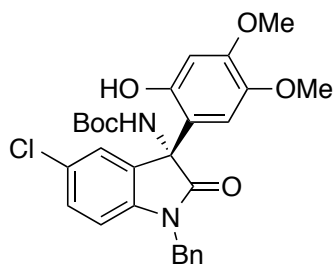
**33da**

Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 12.6$  min, minor enantiomer  $t_r = 9.5$  min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +250.3$  ( $c$  1.2,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.81 (s, 1H), 7.40 (dd,  $J = 7.3, 1.2$  Hz, 1H), 7.32-7.17 (m, 8H), 6.77 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.03 (d,  $J = 15.7$  Hz, 1H), 4.87 (d,  $J = 15.5$  Hz,

1H), 3.87 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.45 (C), 153.8 (C), 152.1 (C), 151.1 (C), 142.4 (C), 142.4 (C), 134.9 (C), 129.5 (CH), 129.1 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 124.8 (CH), 123.3 (CH), 112.7 (CH), 112.1 (C), 110.3 (CH), 104.23 (CH), 80.7 (C), 65.5 (C), 56.6 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 489.2024 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_6$  requires 489.2026.

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-5-chloro-3-(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (33dd)

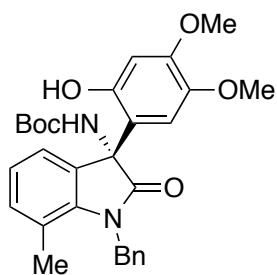


**33dd**

Enantiomeric excess (94%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 8.4$  min, minor enantiomer  $t_r = 6.6$  min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} +259.0$  ( $c$  1.15,  $\text{CHCl}_3$ ) (94% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.65 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.33-7.19 (m, 6H), 6.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.05-4.80 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.59

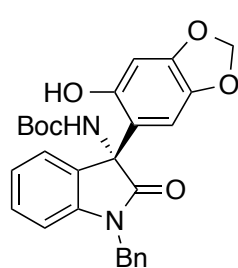
(s, 3H), 1.36 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.1 (C), 153.8 (C), 152.0 (C), 151.4 (C), 142.55 (C), 141.0 (C), 134.4 (C), 130.9 (C), 129.4 (CH), 128.9 (C), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 112.5 (CH), 111.4 (C), 111.3 (CH), 104.4 (CH), 81.0 (C), 65.5 (C), 56.7 ( $\text{CH}_3$ ), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 523.1661 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ClN}_2\text{O}_6$  requires 523.1636.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-7-methyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (33dh)****33dh**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 13.3$  min, minor enantiomer  $t_r = 8.65$  min.

$[\alpha]_D^{20} +225.8$  ( $c$  1.14,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.86 (s, 1H), 7.32-7.03 (m, 8H), 6.65 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.25 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.14 (d,  $J = 16.8$  Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.57 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)

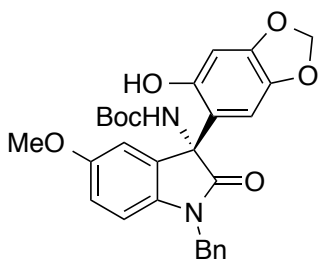
ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.3 (C), 153.8 (C), 152.1 (C), 151.1 (C), 142.4 (C), 140.3 (C), 136.85 (C), 133.5 (CH), 129.9 (C), 128.8 (CH), 127.2 (CH), 125.6 (CH), 123.3 (CH), 122.8 (CH), 120.9 (C), 112.7 (CH), 112.6 (C), 104.2 (CH), 80.6 (C), 64.8 (C), 56.6 (CH<sub>3</sub>), 55.9 (CH<sub>3</sub>), 45.7 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 18.7 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 503.2195 [ $\text{M} - \text{H}$ ]<sup>-</sup>,  $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_6$  requires 503.2195.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(6-hydroxybenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (33ea)****33ea**

Enantiomeric excess (91%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 27.4$  min, minor enantiomer  $t_r = 7.7$  min.

mp 174-175 °C;  $[\alpha]_D^{20} +182.9$  ( $c$  0.46,  $\text{CHCl}_3$ ) (91% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.87 (s, 1H), 7.33-7.06 (m, 8H), 6.68 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.81 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.78 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 4.95 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 4.78 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H), 1.24 (s, 10H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$

179.5 (C), 153.8 (C), 153.2 (C), 149.2 (C), 142.4 (C), 141.2 (C), 134.85 (C), 129.45 (CH), 129.1 (C), 128.8 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 125.0 (CH), 123.5 (CH), 113.4 (C), 110.25 (CH), 107.8 (CH), 102.0 (CH), 101.4 (CH<sub>2</sub>), 80.7 (C), 65.5 (C), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 475.1871 [ $\text{M} + \text{H}$ ]<sup>+</sup>,  $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6$  requires 475.1869.

**(+)-tert-Butyl (R)-1-benzyl-3-(6-hydroxybenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-5-methoxy-2-oxoindolin-3-yl (33ec)****33ec**

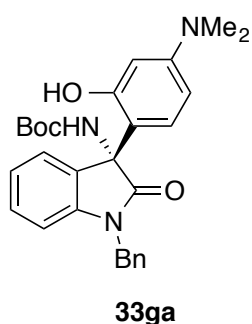
Enantiomeric excess (92%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 63.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 14.5$  min.

$[\alpha]_D^{20} +230.2$  ( $c$  1.0,  $\text{CHCl}_3$ ) (92% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.04 (s, 1H), 7.36-7.17 (m, 5H), 6.96 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 8.5, 2.6$  Hz, 1H), 6.65 (d,  $J = 8.5$

## 5. Experimental Section

Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.89 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.86 (d,  $J = 1.3$  Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 4.97 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H), 4.86 (d,  $J = 14.7$  Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.2 (C), 156.6 (C), 153.9 (C), 153.2 (C), 149.2 (C), 141.2 (C), 135.6 (C), 134.9 (C), 130.45 (C), 128.75 (CH), 127.6 (CH), 127.0 (CH), 113.6 (CH), 113.5 (C), 112.3 (CH), 110.8 (CH), 107.7 (CH), 102.0 (CH), 101.4 ( $\text{CH}_2$ ), 80.7 (C), 65.8 (C), 55.7 ( $\text{CH}_3$ ), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 503.1839 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$  requires 503.1818.

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(4-(dimethylamino)-2-hydroxyphenyl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate (33ga)



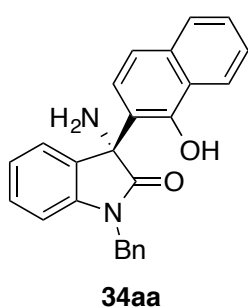
Enantiomeric excess (88%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 31.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 8.2$  min.

$[\alpha]_D^{20} +208.3$  ( $c$  0.83,  $\text{CHCl}_3$ ) (88% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.32-7.12 (m, 7H), 6.73 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.9$  Hz, 1H), 6.42 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H), 6.09 (dd,  $J = 8.9, 2.7$  Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 5.11-4.77 (m, 2H), 2.92 (s, 6H), 1.30 (s, 9H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR

(75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.8 (C), 158.0 (C), 153.8 (C), 152.7 (C), 142.4 (C), 135.1 (C), 129.4 (CH), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 127.1 (CH), 125.1 (CH), 123.1 (CH), 110.1 (CH), 109.2 (C), 104.4 (CH), 103.3 (CH), 80.4 (C), 65.5 (C), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 40.2 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 472.2250 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_3\text{O}_4$  requires 472.2236.

### 5.5.9 Synthetic transformations

#### (R)-(-)-3-Amino-1-benzyl-3-(1-hydroxynaphthalen-2-yl)indolin-2-one (34aa)

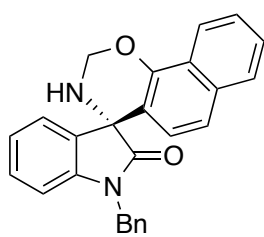


Trifluoroacetic acid (190  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) was added to a solution of adduct **29aa** (30 mg, 0.062 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was stirred at room temperature until completion. Then, volatiles were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a sat. aq.  $\text{NaHCO}_3$  solution. After drying the organic phase over  $\text{MgSO}_4$  and evaporation of the solvent, product **34aa** was obtained in 98% yield without further purification.

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 19.6$  min, minor enantiomer  $t_r = 16.4$  min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  -391.0 (*c* 1.07,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32-8.15 (m, 1H), 7.65-7.53 (m, 2H), 7.45-7.18 (m, 7H), 7.13-7.04 (m, 2H), 6.88 (td, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.74-6.65 (m, 2H), 5.02 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  178.2, 154.85, 141.15, 135.4, 134.2, 132.6, 129.6, 129.0, 127.9, 127.4, 127.15, 126.6, 125.1, 124.5, 123.7, 123.7, 122.4, 118.9, 116.0, 109.8, 65.2, 44.2 ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 364.1338 [ $\text{M} - \text{NH}_2$ ] $^+$ ,  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}_2$  requires 364.1332.

**(R)-(+)-1-Benzyl-2',3'-dihydrospiro[indoline-3,4'-naphtho[2,1-e][1,3]oxazin]-2-one (35aa)**



**35aa**

Trifluoroacetic acid (190  $\mu\text{L}$ , 2.5 mmol) was added to a solution of adduct **29aa** (30 mg, 0.062 mol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) at 0  $^\circ\text{C}$ . The solution was stirred at room temperature until completion. Then, the reaction was cooled down to 0  $^\circ\text{C}$  again and paraformaldehyde (9 mg, 0.31 mmol) was added. The reaction was stirred at room temperature until the amine intermediate was consumed. Then, volatiles were removed

under reduced pressure and the residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and poured into a column of silica gel for direct purification using a mixture of hexanes:EtOAc (9:1) as eluent to give pure spiroadduct **35aa** in 70% yield.

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 11.3 min, minor enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 16.7 min.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$  +15.9 (*c* 0.225,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32-8.19 (m, 1H), 7.78-7.68 (m, 1H), 7.58-7.44 (m, 2H), 7.44-7.19 (m, 7H), 7.15 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.6, 0.9 Hz, 1H), 6.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.67 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 3.68 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  177.2 (C), 150.7 (C), 142.8 (C), 135.5 (C), 133.8 (C), 133.0 (C), 129.7 (CH), 128.9 (CH), 127.8 (CH), 127.5 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 125.8 (CH), 125.5 (C), 124.1 (CH), 123.5 (CH), 123.4 (CH), 121.6 (CH), 120.7 (CH), 114.7 (C), 109.7 (CH), 74.9 ( $\text{CH}_2$ ), 60.9 (C), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 391.1446 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$  requires 391.1447.

## 5. Experimental Section

### 5.6 Enantioselective Friedel-Crafts Reactions of Hydroxyindoles with Ketones

#### 5.6.1 General procedure for the enantioselective Friedel-Crafts reaction with ketones

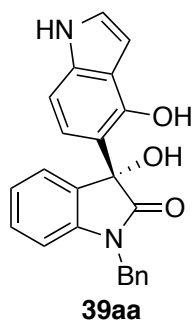
To a test tube containing hydroxyindole **36** (0.1 mmol), isatin **15**, **16** or **19** (0.1 mmol) and squaramide **QNE** (3.5 mg, 0.005 mmol, 5% mol) Et<sub>2</sub>O (1.5 mL) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature until completion (TLC). Then, the reaction mixture was directly poured to column chromatography, using hexane:EtOAc (9:1 to 7:3) as eluent to afford pure product **37-39**.

#### 5.6.2 General procedure for the racemic Friedel-Crafts reaction with ketones

A test tube was charged with hydroxyindole **36** (0.1 mmol), isatin **15**, **16** or **19** (0.1 mmol) and a 1:1 mixture of **QNE** and **QDE** (3.5 mg in total, 0.005 mmol, 5% mol). Then, Et<sub>2</sub>O (1.5 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature. Monitoring of the reaction and purification of the products were carried out as described above.

#### 5.6.3 Characterization of products **37-39** and **41**

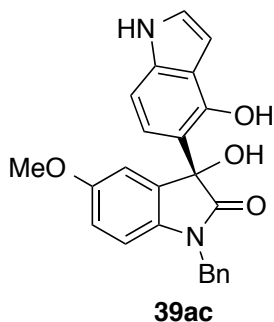
##### **(+)-(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-5-methylindolin-2-one (39aa)**



Enantiomeric excess (90%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 21.8$  min, minor enantiomer  $t_r = 19.8$  min.

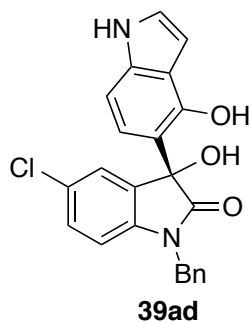
mp decomp. ;  $[\alpha]_D^{20} + 47.8$  ( $c$  1.11, MeOH) (90% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)**  $\delta$  7.49 – 7.13 (m, 8H), 7.09 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.00 (dd,  $J = 8.0, 4.4$  Hz, 2H), 6.88 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.80 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.02 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.92 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, MeOD)**  $\delta$  180.7 (C), 149.7 (C), 144.2 (C), 139.5 (C), 137.5 (C), 134.2 (C), 130.2 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 125.7 (CH), 124.4 (CH), 124.15 (CH), 121.5 (CH), 120.2 (C), 114.6 (C), 110.6 (CH), 104.0 (CH), 99.65 (CH), 79.55 (C), 44.7 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 369.1236 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 369.1239.



**(+)-(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-5-methoxyindolin-2-one (39ac)**

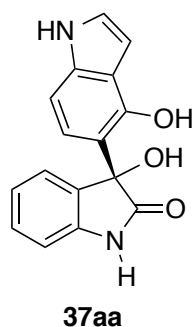
Enantiomeric excess (86%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 60.4 min, minor enantiomer  $t_r$  = 53.6 min.

mp decomp.;  $[\alpha]_D^{20}$  +1.72 (*c* 1.305, MeOH) (86% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)**  $\delta$  7.40 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.37 – 7.12 (m, 3H), 7.09 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.79 – 6.52 (m, 3H), 4.98 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, MeOD)**  $\delta$  180.5 (C), 158.0 (C), 149.8 (C), 139.5 (C), 137.46 (C), 137.43 (C) 135.4 (C), 129.7 (CH) 128.5 (CH), 128.4 (CH), 124.4 (CH), 121.5 (CH), 120.3 (C), 114.8 (CH), 112.7 (CH), 111.2 (CH), 104.0 (CH), 99.7 (CH), 80.0 (C), 56.1, (CH<sub>3</sub>), 44.8 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 399.1343 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>24</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> requires 399.1345.

**(+)-(R)-1-Benzyl-5-chloro-3-hydroxy-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)indolin-2-one (39ad)**

Enantiomeric excess (87%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 15.9 min, minor enantiomer  $t_r$  = 22.4 min.

mp decomp.;  $[\alpha]_D^{20}$  +33.1 (*c* 0.95, MeOH) (87% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)**  $\delta$  7.50 – 7.41 (m, 2H), 7.40 – 7.13 (m, 5H), 7.12 – 7.07 (m, 2H), 6.96 (dd, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.56 – 6.50 (m, 1H), 5.03 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.93 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, MeOD)**  $\delta$  180.4 (C), 148.9 (C), 143.1 (C), 139.7 (C), 137.2 (C), 136.4 (C), 129.8 (CH), 129.75 (CH), 129.3 (C), 128.6 (CH), 128.4 (CH), 125.7 (CH), 124.5 (CH), 121.2 (CH), 120.2 (C), 114.75 (C), 111.7 (CH), 104.1 (CH), 99.5 (CH), 78.7 (C), 44.8 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)** *m/z*: 403.0842 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 493.0849.

**(+)-(R)-3-Hydroxy-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)indolin-2-one (37aa)**

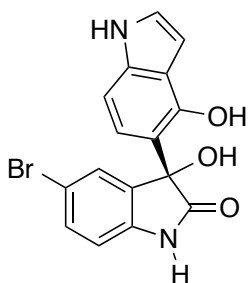
Enantiomeric excess (85%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 17.0 min, minor enantiomer  $t_r$  = 22.1 min.

mp decomp.;  $[\alpha]_D^{20}$  +16.5 (*c* 0.685, MeOH) (85% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)**  $\delta$  7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.08 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 7.01 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.93 (dd, *J* = 7.6, 0.7 Hz, 1H), 6.85 – 6.77 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, MeOD)**  $\delta$  182.65 (C), 150.4 (C), 143.2 (C), 139.4 (C), 134.7 (C),

## 5. Experimental Section

130.4 (CH), 126.2 (CH), 124.4 (CH), 123.7 (CH), 121.6 (CH), 120.4 (C), 114.1 (C), 111.1 (CH), 103.9 (CH), 99.7 (CH), 80.5 (C) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 279.0776 [ $M - H$ ]<sup>-</sup>; C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 279.0770.

### (+)-(R)-5-Bromo-3-hydroxy-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)indolin-2-one (37ae)

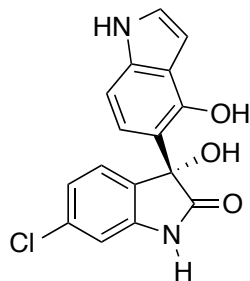


37ae

Enantiomeric excess (84%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 29.6 min, minor enantiomer  $t_r$  = 21.7 min.

mp decomp.;  $[\alpha]_D^{20}$  +2.3 ( $c$  1.025, MeOH) (84% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)**  $\delta$  7.37 (dd,  $J$  = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.25 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H), 7.09 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H), 7.02 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.90 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.85 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (d,  $J$  = 3.2 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, MeOD)**  $\delta$  182.1 (C), 149.5 (C), 142.55 (C), 139.6 (C), 137.2 (C), 133.0 (CH), 128.9 (CH), 124.5 (CH), 121.3 (CH), 120.2 (C), 115.8 (C), 114.3 (C), 112.7 (CH), 104.1 (CH), 99.6 (CH), 79.6 (C), ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 356.9885/358.9865 [ $M - H$ ]<sup>-</sup>; C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 356.9875/358.9854.

### (+)-(R)-6-Chloro-3-hydroxy-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)indolin-2-one (37ag)

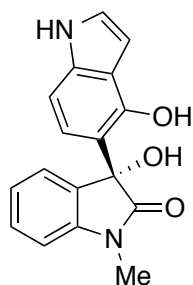


37ag

Enantiomeric excess (78%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 28.3 min, minor enantiomer  $t_r$  = 20.5 min.

mp decomp.;  $[\alpha]_D^{20}$  +3.7 ( $c$  0.218, MeOH) (78% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)**  $\delta$  7.14 – 7.05 (m, 2H), 7.03 – 6.92 (m, 3H), 6.88 (dd,  $J$  = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 3.2, 0.8 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, MeOD)**  $\delta$  182.5 (C), 149.6 (C), 144.8 (C), 139.5 (C), 135.7 (C), 133.6 (C), 127.1 (CH), 124.4 (CH), 123.3 (CH), 121.3 (CH), 120.2 (C), 114.4 (C), 111.3 (CH), 104.0 (CH), 99.6 (CH), 79.3 (C), ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 313.0377 [ $M - H$ ]<sup>-</sup>; C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 313.0380.

### (+)-(R)-3-Hydroxy-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-1-methylindolin-2-one (38aa)



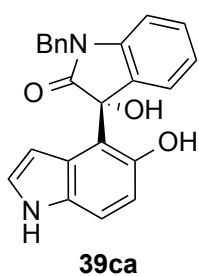
38aa

Enantiomeric excess (80%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 17.5 min, minor enantiomer  $t_r$  = 21.3 min.

mp decomp.;  $[\alpha]_D^{20}$  +35.9 ( $c$  1.09, MeOH) (80% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, MeOD)**  $\delta$  7.32 (ddd,  $J$  = 7.7, 1.3, 0.6 Hz, 1H), 7.26 – 7.15 (m, 1H), 7.10 – 6.97 (m, 3H), 6.94 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H), 6.85 (dd,  $J$  = 8.6, 0.8 Hz, 1H), 6.50 (dd,  $J$  = 3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C**

**NMR (75.5 MHz, MeOD)**  $\delta$  180.7 (C), 149.7 (C), 145.1 (C), 139.4 (C), 134.1 (C), 130.45 (CH), 125.6 (CH), 124.4 (CH), 124.1 (CH), 121.4 (CH), 120.2 (C), 114.6 (C), 109.6 (CH), 103.9 (CH), 99.6 (CH), 79.6 (C), 26.6 (CH<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 293.0932 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 293.0926.

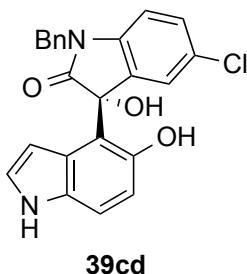
**(+)-(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-3-(5-hydroxy-1H-indol-4-yl)indolin-2-one (39ca)**



Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 25.3 min, minor enantiomer  $t_r$  = 36.2 min.

**$[\alpha]_D^{20}$**  +118.6 (*c* 0.835, MeOH) (96% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.52 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.12 (m, 6H), 7.09 – 6.78 (m, 3H), 6.67 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.95 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.8 (C), 144.2 (C), 137.3 (C), 133.8 (C), 133.2 (C), 130.5 (CH), 129.6 (CH), 128.65 (CH), 128.6 (CH), 125.9 (CH), 125.7 (CH), 124.2 (CH), 113.5 (C), 112.85 (CH), 110.7 (CH), 102.3 (C), 44.8 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 369.1268 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 369.1239.

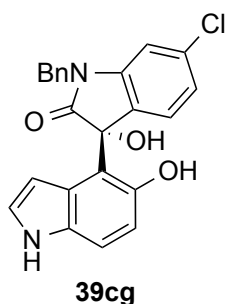
**(-)-(R)-1-Benzyl-5-chloro-3-hydroxy-3-(5-hydroxy-1H-indol-4-yl)indolin-2-one (39cd)**



Enantiomeric excess (94%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 15.2 min, minor enantiomer  $t_r$  = 29.4 min.

**$[\alpha]_D^{20}$**  -117.5 (*c* 0.86, MeOH) (94% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.38 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 – 7.20 (m, 5H), 7.16 (dd, *J* = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.94 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  177.9 (C), 141.0 (C), 134.6 (C), 132.6 (C), 131.5 (C), 129.85 (CH), 129.0 (C), 128.8 (CH), 127.8 (CH), 127.4 (CH), 126.1 (CH), 124.9 (CH), 114.3 (C), 112.6 (CH), 110.8 (CH), 101.2 (C), 79.4 (C), 44.25 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 403.0853 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 403.0849.

**(-)-(R)-1-Benzyl-6-chloro-3-hydroxy-3-(5-hydroxy-1H-indol-4-yl)indolin-2-one (39cg)**



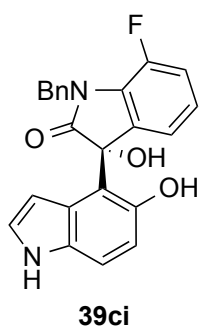
Enantiomeric excess (89%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 20.6 min, minor enantiomer  $t_r$  = 73.7 min.

**$[\alpha]_D^{20}$**  -160.3 (*c* 0.44, MeOH) (89% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  7.47 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.42 – 7.24 (m, 3H), 7.24 – 7.01

## 5. Experimental Section

(m, 3H), 6.92 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.05 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.93 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  145.6, 136.8, 135.8, 133.2, 132.3, 129.7, 128.6, 128.5, 126.8, 125.8, 123.7, 115.9, 113.2, 112.8, 110.9, 102.2, 44.8 ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 403.0861  $[\text{M} - \text{H}]^-$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClN}_2\text{O}_3$  requires 403.0849.

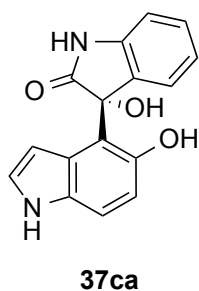
### (+)-(R)-1-Benzyl-7-fluoro-3-hydroxy-3-(5-hydroxy-1H-indol-4-yl)indolin-2-one (39ci)



Enantiomeric excess (85%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 14.3$  min, minor enantiomer  $t_r = 56.8$  min.

$[\alpha]_D^{20} +437.5$  ( $c$  0.25, MeOH) (99% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$  7.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 7.31 – 7.12 (m, 4H), 7.11 – 6.75 (m, 4H), 6.64 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 5.13 – 5.00 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz, MeOD)  $\delta$  179.85 (C), 150.3 (C), 147.1 (C), 138.4 (C), 136.77 (d,  $J = 2.0$  Hz, C), 133.2 (C), 130.61 (d,  $J = 8.5$  Hz, C), 129.5 (CH), 128.3 (CH), 125.9 (CH), 125.0 (CH), 121.85 (CH), 118.22 (d,  $J = 19.2$  Hz, CH), 112.9 (CH), 102.5 (C), 80.1 (C), 46.4 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz, MeOD)  $\delta$  -136.8 ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 387.1147  $[\text{M} - \text{H}]^-$ ,  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{FN}_2\text{O}_3$  requires 387.1145.

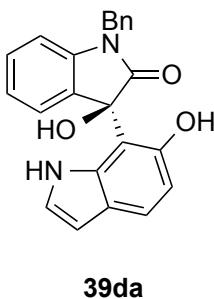
### (-)-(R)-3-Hydroxy-3-(5-hydroxy-1H-indol-4-yl)indolin-2-one (37ca)



Enantiomeric excess (90%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 20.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 32.8$  min.

$[\alpha]_D^{20} -174.6$  ( $c$  0.13, MeOH) (90% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, MeOD)  $\delta$  8.62-8.41 (m, 3H), 8.35-8.14 (m, 3H), 7.97 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.17 (s, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz, MeOD)  $\delta$  181.35 (C), 143.2 (C), 134.5 (C), 132.9 (CH), 130.7 (CH), 126.2 (CH), 125.7 (CH), 123.8 (CH), 113.8 (CH), 112.9 (CH), 111.2 (CH), 101.5 (C), 79.5 (C) ppm. HRMS (ESI)  $m/z$ : 279.0788  $[\text{M} - \text{H}]^-$ ,  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{N}_2\text{O}_3$  requires 279.0770.

### (-)-(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-3-(6-hydroxy-1H-indol-7-yl)indolin-2-one (39da)

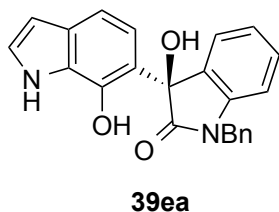


Enantiomeric excess (91%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 14.3$  min, minor enantiomer  $t_r = 16.6$  min.

$[\alpha]_D^{20} -175.4$  ( $c$  0.35, MeOH) (91% *ee*).  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.51 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 5H), 7.18 – 7.07 (m, 3H), 6.89 (td,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 6.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.37 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 5.10 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.88 (d,  $J = 18.5$  Hz, 1H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.5 (C), 150.1 (C), 144.45 (C), 137.65 (C), 137.4 (C), 134.2 (C), 130.1 (CH), 129.7 (CH), 128.5 (CH), 128.4 (CH), 124.9 (CH), 124.7 (C), 124.0 (CH), 123.9 (CH),

121.1 (CH), 110.51 (CH), 110.47 (CH), 110.1 (C), 101.7 (CH), 79.4 (C), 45.0 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 369.1251 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 369.1239.

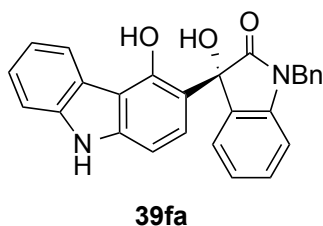
**(-)-(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-3-(7-hydroxy-1H-indol-6-yl)indolin-2-one (39ea)**



Enantiomeric excess (86%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 18.9 min, minor enantiomer  $t_r$  = 23.5 min.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> -1.3** ( $c$  0.23, MeOH) (86% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.02 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.54 (dd,  $J$  = 7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.12 (m, 8H), 7.04 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.78 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.53 – 6.46 (m, 2H), 4.95 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 4.81 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 4.35 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.9 (C), 143.3 (C), 142.35 (C), 134.8 (C), 130.6 (C), 130.2 (CH), 129.6 (C), 128.9 (CH), 128.3 (C), 127.8 (CH), 127.1 (CH), 126.5 (CH), 125.45 (CH), 123.8 (CH), 119.2 (CH), 115.85 (C), 112.6 (CH), 110.2 (CH), 102.7 (CH), 80.3 (C), 44.1 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 369.1268 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 369.1239.

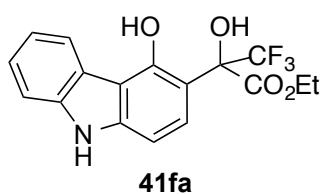
**(+)-(R)-1-Benzyl-3-hydroxy-3-(4-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)indolin-2-one (39fa)**



Enantiomeric excess (74%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 28.2 min, minor enantiomer  $t_r$  = 73.05 min.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +144.9** ( $c$  0.275, MeOH) (74% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.37 – 8.28 (m, 1H), 7.46 – 7.19 (m, 9H), 7.13 (dtd,  $J$  = 16.1, 7.3, 1.1 Hz, 2H), 6.85 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 6.77 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.62 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 4.95 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 4.88 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 4H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.2 (C), 155.25 (C), 143.75 (C), 143.3 (C), 141.2 (C), 137.1 (C), 133.55 (C), 130.8 (CH), 129.8 (CH), 128.7 (CH), 128.4 (CH), 126.4 (CH), 125.8 (CH), 125.7 (CH), 124.6 (CH), 124.01 (CH), 123.96 (C), 119.9 (CH), 114.4 (C), 114.1 (C), 111.1 (CH), 111.05 (CH), 102.9 (CH), 81.4 (C), 44.5 (CH<sub>2</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 419.1394 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>27</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> requires 419.1396.

**(+)-Ethyl 3,3,3-trifluoro-2-hydroxy-2-(4-hydroxy-9H-carbazol-3-yl)propanoate (39fa)**



Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 26.05 min, minor enantiomer  $t_r$  = 21.3 min.

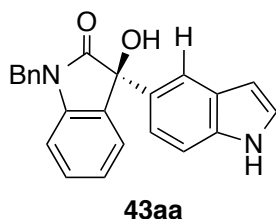
**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup> +167.2** ( $c$  1.2, CHCl<sub>3</sub>) (98% *ee*). **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.48 (s, 1H), 8.38 (dd,  $J$  = 7.7, 0.7 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (dd,  $J$  = 8.7, 1.1 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.61 – 4.47 (m, 2H), 1.45 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H). ppm. **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz,**

## 5. Experimental Section

**CDCl<sub>3</sub>**  $\delta$  168.6 (C), 154.6 (C), 141.6 (C), 138.9 (C), 125.3 (CH), 125.22 (q,  $J$  = 1.8 Hz, CH), 123.4 (CH), 123.1 (q,  $J$  = 286.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.9 (C), 120.2 (CH), 113.3 (C), 110.0 (CH), 104.1 (C), 102.3 (CH), 80.7 (q,  $J$  = 31.1 Hz, C), 65.05 (CH<sub>2</sub>), 13.9 (CH<sub>3</sub>). **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CHCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -77.5 ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 352.0787 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub> requires 352.0797.

### 5.6.4 Synthetic transformations

#### (+)-(S)-1-Benzyl-3-hydroxy-3-(1H-indol-5-yl)indolin-2-one



Compound **39aa** (37 mg, 0.1 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (36.7 mg, 0.3 mmol, 3 eq) were placed in a 10 mL round bottomed flask. Then, the flask was purged with N<sub>2</sub> and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added. After 5 minutes, *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonimide) (71.4 mg, 0.2 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred at room temperature. The reaction was monitored by thin layer chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. When the starting material was consumed, H<sub>2</sub>O was added (5 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried under anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>.

The organic solvents were removed in vacuo and the residue was transferred to a 25 mL round bottomed flask, which was purged with N<sub>2</sub>. Then, MeOH (3 mL) was added, followed by 10% Pd/C (6 mg, 10 wt %) and Et<sub>2</sub>NH (13  $\mu$ L, mmol, 1.2 eq). Then, the reaction vessel was repeatedly purged with H<sub>2</sub> using a balloon and a needle as a vent. Finally, the reaction was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> (1 atm, balloon). The reaction was monitored by thin layer chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. When the reaction was completed, the suspension was passed through a pad of Celite® and the organic solvents were removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>167</sup>

Enantiomeric excess (90%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 21.7 min, minor enantiomer  $t_r$  = 28.4 min.

**[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>20</sup>** +42.9 (*c* 0.215, MeOH) (90% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.21 (s, 1H), 7.75 – 7.68 (m, 1H), 7.39 – 7.24 (m, 8H), 7.23 – 7.17 (m, 2H), 7.04 (td,  $J$  = 76, 1.0 Hz, 1H), 6.79 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (ddd,  $J$  = 3.1, 2.0, 0.9 Hz, 1H), 5.06 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 4.87 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 3.28 (s, 1H).; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  178.1 (C), 142.6 (C), 135.64 (C), 135.58 (C), 132.1 (C), 131.6 (C), 129.5 (CH), 128.8 (CH), 127.8 (C), 127.7 (CH), 127.3 (CH), 125.1 (CH), 124.9 (CH), 123.4 (CH), 119.6 (CH), 117.8 (CH), 111.4 (CH), 109.6 (CH), 103.1 (CH), 78.3 (C), 44.0 (CH<sub>2</sub>). ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 353.1284 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> requires 353.1290.

## 5.7 Enantioselective aza-Friedel-Crafts Reaction of Hydroxyindoles with Ketimines

### 5.7.1 General procedure for the enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction

In a 10 mL round bottomed flask, were placed hydroxyindole **36** (26.6 mg, 0.2 mmol), ketimine **20-24** (0.21 mmol, 1.05 eq), catalyst **QNE** (1.2 mg, 0.002 mmol, 0.01 eq) and a stir bar. The flask was purged with N<sub>2</sub> and toluene (2 mL) was added via syringe. The mixture was stirred at room temperature until completion (TLC). Finally, the reaction mixture was directly poured into a column for chromatography, using hexane:EtOAc as eluent to afford products **44-48**.

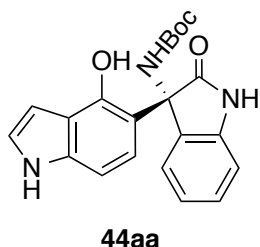
### 5.7.2 General procedure for the racemic aza-Friedel-Crafts reaction

In a 10 mL round bottomed flask, were placed hydroxyindole **36** (0.1 mmol), ketimines **20-24** (0.105 mmol, 1.05 eq), racemic 1,1'-binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate (3.5 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq) and a stir bar. The flask was purged with N<sub>2</sub> and toluene (1 mL) was added via syringe. The mixture was stirred at room temperature until completion (TLC). Finally, the reaction mixture was directly poured into a column for chromatography, using hexane:EtOAc as eluent to afford product products **44-48**.

This method does not always provide high levels of selectivity towards the desired products. Moreover, racemic reaction using 7-hydroxyindole (**36e**) as nucleophile gave a mixture of products. So, we conducted 2 enantioselective reactions using either catalyst **QNE** or **QDE**, which gave different enantiomers with the same <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR spectra.

### 5.7.3 Characterization of products **44-48**

#### (+)-*tert*-Butyl (*R*)-(3-(4-hydroxy-1*H*-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**44aa**)



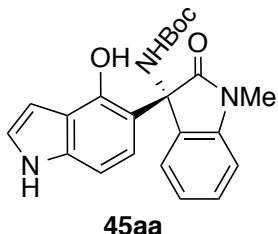
Enantiomeric excess (72%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 17.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 12.2$  min.

Solid;  $[\alpha]_D^{20} +204.0$  ( $c$  1.0, MeOH) (72% *ee*); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10.98 (s, 1H), 10.66 (s, 1H), 10.08 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (d,  $J = 7.0$  Hz, 1H), 7.24 (td,  $J = 7.7, 1.2$  Hz, 1H), 7.21 – 7.17 (m, 1H), 7.05 (td,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 6.87 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.55 (t,  $J = 2.2$  Hz, 1H), 6.46 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 1.23 (s, 9H) ppm <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  180.4 (C), 153.9 (C), 149.9 (C), 141.6 (C), 137.5 (C), 132.5 (C), 128.4 (CH), 124.4 (CH), 124.1 (CH), 121.9 (CH), 121.3 (CH),

## 5. Experimental Section

119.7 (C), 110.3 (C), 109.95 (CH), 103.0 (CH), 99.1 (CH), 78.7 (C), 65.8 (C), 27.8 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 378.1471 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>4</sub> requires 378.1454

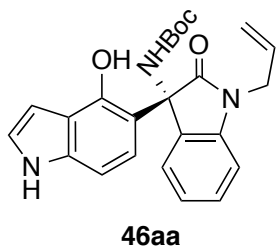
### (+)-*tert*-Butyl (R)-(3-(4-hydroxy-1*H*-indol-5-yl)-1-methyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (45aa)



Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 15.8 min, minor enantiomer  $t_r$  = 13.15 min.

Solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +301.4 ( $c$  0.38, CHCl<sub>3</sub>) (98% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.43 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.32 (dtd,  $J$  = 5.6, 4.1, 1.3 Hz, 2H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 7.01 – 6.96 (m, 1H), 6.83 – 6.77 (m, 1H), 6.66 (ddd,  $J$  = 3.1, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.63 (dd,  $J$  = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.44 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.08 (s, 3H), 1.18 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.9 (C), 153.9 (C), 151.2 (C), 143.3 (C), 138.1 (C), 129.8 (C), 129.2 (CH), 125.3 (CH), 123.7 (CH), 123.2 (CH), 122.5 (CH), 120.9 (C), 110.1 (C), 109.0 (CH), 103.3 (CH), 100.5 (CH), 80.5 (C), 66.0 (C), 28.0 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 394.1742 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requires 394.1767

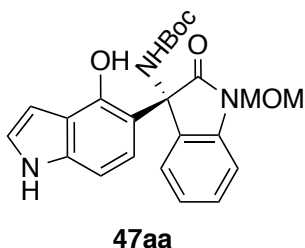
### (+)-*tert*-Butyl (R)-(1-allyl-3-(4-hydroxy-1*H*-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (46aa)



Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 10.9 min, minor enantiomer  $t_r$  = 9.35 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +298.5 ( $c$  0.29, CHCl<sub>3</sub>) (98% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.45 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.38 (ddd,  $J$  = 18.3, 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 7.05 (t,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 6.88 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (t,  $J$  = 3.1 Hz, 1H), 6.70 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.88 – 5.65 (m, 2H), 5.24 – 5.02 (m, 2H), 4.43 (d,  $J$  = 15.6 Hz, 1H), 4.13 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 1H), 1.29 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 179.75 (C), 153.8 (C), 151.0 (C), 142.4 (C), 138.0 (C), 130.6 (CH), 129.8 (C), 129.1 (CH), 125.3 (CH), 123.8 (CH), 123.1 (CH), 122.3 (CH), 120.8 (C), 117.6 (CH<sub>2</sub>), 110.2 (CH), 109.6 (CH<sub>2</sub>), 103.4 (CH), 100.2 (CH), 80.5 (C), 65.8 (C), 42.6 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>); **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 418.1795 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requires 418.1767.

### (+)-*tert*-Butyl (R)-(3-(4-hydroxy-1*H*-indol-5-yl)-1-(methoxymethyl)-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (47aa)

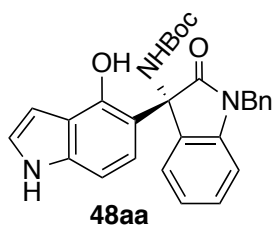


Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*PrOH 90:10, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 9.1 min, minor enantiomer  $t_r$  = 15.45 min.



solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +246.3$  (*c* 0.295,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.20 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.31 – 7.23 (m, 1H), 7.15 – 7.05 (m, 2H), 6.75 (ddd, *J* = 3.1, 2.2, 0.8 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.13 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.26 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.75 (C), 153.9 (C), 151.0 (C), 141.6 (C), 138.1 (C), 129.4 (CH), 125.3 (CH), 123.7 (CH), 123.6 (CH), 122.6 (CH), 120.9 (C), 110.43 (CH), 110.38 (C), 103.45 (CH), 100.7 (CH), 80.6 (C), 71.85 ( $\text{CH}_2$ ), 66.3 (C), 56.5 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 422.1729 [*M* - *H*]<sup>-</sup>;  $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_3\text{O}_5$  requires 422.1716.

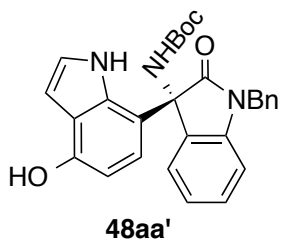
**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(4-hydroxy-1*H*-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48aa)**



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 22.0 min, minor enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 10.2 min.

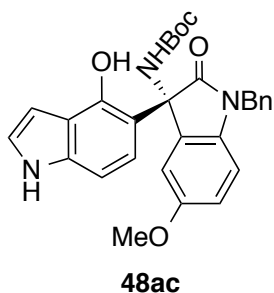
solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +251.6$  (*c* 0.23,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.52 – 7.36 (m, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 8H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.78 (ddd, *J* = 3.1, 2.1, 0.8 Hz, 1H), 6.73 (dd, *J* = 8.6, 0.8 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.03 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H);  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.2 (C), 153.95 (C), 151.15 (C), 142.5 (C), 138.1 (C), 135.0 (C), 129.8 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.3 (CH), 123.7 (CH), 123.2 (CH), 122.56 (CH), 120.9 (C), 110.4 (C), 110.1 (CH), 103.45 (CH), 100.6 (CH), 80.5 (C), 66.1 (C), 44.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 492.1867 [*M* + *Na*]<sup>+</sup>,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$  requires 492.1899.

**(+)-tert-Butyl (S)-(1-benzyl-3-(4-hydroxy-1*H*-indol-7-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48aa')**



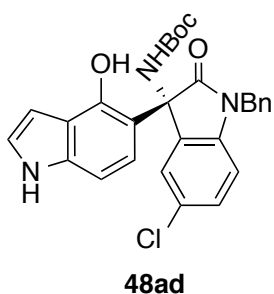
Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 14.4 min, minor enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 13.2 min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +243.6$  (*c* 0.405,  $\text{CHCl}_3$ ) (98% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.43 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 7.2, 1.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.02 (m, 9H), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (dd, *J* = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.95 – 4.13 (m, 4H), 1.26 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 177.1 (C), 150.4 (C), 143.0 (C), 135.8 (C), 135.4 (C), 129.15 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 124.7 (CH), 124.25 (CH), 122.9 (CH), 122.7 (CH), 119.0 (C), 112.1 (C), 109.7 (CH), 103.6 (CH), 80.7 (C), 65.7 (C), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 492.1888 [*M* + *Na*]<sup>+</sup>,  $\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{NaO}_4$  requires 492.1899.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-5-methoxy-2-oxindolin-3-yl) carbamate (48ac)**

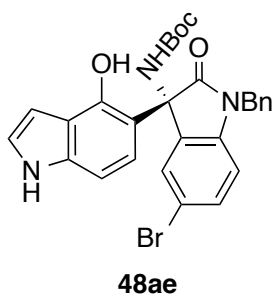
Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 55.55$  min, minor enantiomer  $t_r = 17.7$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +331.8$  ( $c$  0.33, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.58 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 5H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 7.01 (d,  $J = 2.5$  Hz, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 3H), 6.59 (t,  $J = 9.4$  Hz, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.96 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H), 4.79 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.35 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.8 (C), 156.3 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 138.1 (C), 135.7 (C), 135.0 (C), 131.1 (C), 128.6 (CH), 127.45 (CH), 127.0 (CH), 123.8 (CH), 122.35 (CH), 120.9 (C), 113.2 (CH), 112.7 (CH), 110.5 (CH), 110.3 (C), 103.6 (CH), 100.4 (CH), 80.55 (C), 66.4 (C), 55.7 (CH<sub>3</sub>), 44.25 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 498.2061 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> requires 498.2029.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-5-chloro-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-2-oxindolin-3-yl)carbamate (48ad)**

Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 17.3$  min, minor enantiomer  $t_r = 12.7$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +356.7$  ( $c$  0.28 CHCl<sub>3</sub>) (98% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.38 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 7.34 – 7.17 (m, 6H), 7.18 – 7.11 (m, 1H), 6.87 – 6.75 (m, 2H), 6.64 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.53 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.10 – 4.68 (m, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.8 (C), 154.0 (C), 151.05 (C), 141.0 (C), 138.2 (C), 134.55 (C), 131.6 (C), 129.1 (CH), 128.8 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 123.9 (CH), 122.2 (CH), 121.0 (C), 111.1 (CH), 109.8 (C), 103.7 (CH), 100.6 (CH), 80.85 (C), 66.1 (C), 44.4 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 502.1518 [M - H]<sup>-</sup>; C<sub>28</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requires 502.1534.

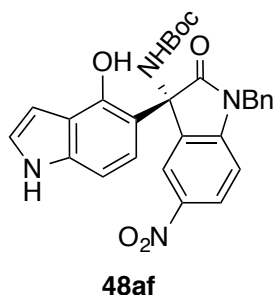
**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-5-bromo-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-2-oxindolin-3-yl) carbamate (48ae)**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 16.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 13.2$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +317.2$  ( $c$  0.29, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.30 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.54 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 8.3, 2.0$  Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 5H), 7.19 – 7.10 (m, 1H), 6.90 – 6.75 (m, 2H), 6.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H),

6.55 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 5.05 – 4.75 (m, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.7 (C), 153.9 (C), 151.1 (C), 141.5 (C), 138.2 (C), 134.5 (C), 132.0 (CH), 128.8 (CH), 128.3 (CH), 127.7 (CH), 127.0 (CH), 123.8 (CH), 122.3 (CH), 121.1 (C), 116.1 (C), 111.6 (CH), 109.9 (C), 103.7 (CH), 100.8 (CH), 80.9 (C), 66.0 (C), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 546.1014/548.0998 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_4$  requires 546.1028/548.1008.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-5-nitro-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (48af)**

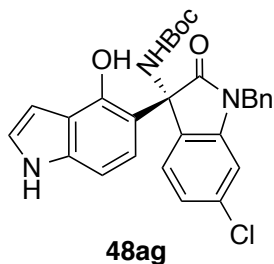


Enantiomeric excess (97%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 23.8$  min, minor enantiomer  $t_r = 21.6$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +396.3$  ( $c$  0.305,  $\text{CHCl}_3$ ) (97% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.96 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 8.11 (dd,  $J = 8.7, 2.4$  Hz, 1H), 7.26 (s, 5H), 7.06 – 7.02 (m, 1H), 6.82 – 6.64 (m, 3H), 6.39 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.5 (C), 154.1 (C), 150.8 (C), 148.0 (C), 143.8 (C), 138.2 (C), 134.0 (C), 130.9 (C), 128.9 (CH), 128.0 (CH), 127.0 (CH), 126.1 (CH), 124.1 (CH), 121.7 (CH), 121.0 (C), 120.7 (CH), 109.8 (CH), 108.7 (C), 104.0 (CH), 101.0 (CH), 81.3 (C), 65.6 (C), 44.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 513.1777 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_6$  requires 513.1774.

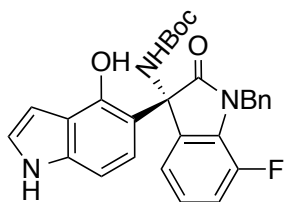
**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-6-chloro-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (48ag)**



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 11.0$  min, minor enantiomer  $t_r = 9.2$  min.

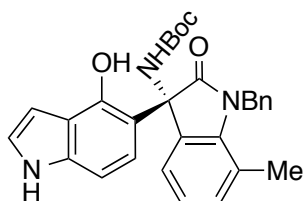
solid;  $[\alpha]_D^{20} +345.8$  ( $c$  0.325,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.28 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.32 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 7H), 7.11 (dd,  $J = 3.2, 2.3$  Hz, 1H), 6.81 – 6.69 (m, 3H), 6.51 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.83 (s,

1H), 4.98 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.2 (C), 153.9 (C), 151.1 (C), 143.65 (C), 138.2 (C), 134.8 (C), 134.45 (C), 128.8 (CH), 128.2 (C), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 126.1 (CH), 123.8 (CH), 123.2 (CH), 122.3 (CH), 121.0 (C), 110.8 (CH), 110.0 (C), 103.6 (CH), 100.7 (CH), 80.8 (C), 65.7 (C), 44.35 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 502.1522 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4$  requires 502.1534.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-7-fluoro-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (48ai)****48ai**

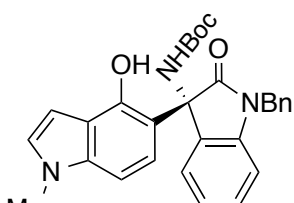
Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 23.8$  min, minor enantiomer  $t_r = 11.5$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +277.8$  ( $c$  0.375,  $\text{CHCl}_3$ ) (98% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.35 (s, 1H), 8.35 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.34 – 6.98 (m, 9H), 6.83 – 6.78 (m, 1H), 6.74 (dd,  $J = 8.7$ , 1.1 Hz, 1H), 6.47 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.11 (t,  $J = 16.2$  Hz, 1H), 4.96 (t,  $J = 15.4$  Hz, 1H) 1.37 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0 (C), 154.0 (C), 151.0 (C), 148.0 (d,  $J = 246$  Hz, CF), 138.2 (C), 136.2 (C), 132.9 (C), 129.1 (d,  $J = 9.0$  Hz, C), 128.4 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 124.0 (CH), 123.9 (d,  $J = 6.5$  Hz, CH), 123.8 (s, CH), 122.3 (s, CH), 121.1 (d,  $J = 3.1$  Hz, CH), 121.0 (CH), 117.4 (d,  $J = 19.6$  Hz, CH), 110.0 (C), 103.6 (CH), 100.6 (CH), 80.8 (C), 66.3 (C), 45.92 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{19}\text{F NMR}$  (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -135.0 ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 486.1836 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$  requires 486.1829.

**(+)- (R)-tert-Butyl (1-benzyl-3-(4-hydroxy-1H-indol-5-yl)-5,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (48aj)****48aj**

Enantiomeric excess (95%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 25.4$  min, minor enantiomer  $t_r = 9.2$  min.

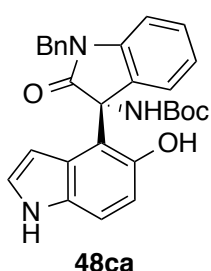
solid;  $[\alpha]_D^{20} +275.1$  ( $c$  0.30,  $\text{CHCl}_3$ ) (95% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.62 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.17 (q,  $J = 4.8$ , 4.0 Hz, 5H), 7.09 (d,  $J = 1.9$  Hz, 1H), 7.03 (dd,  $J = 3.3$ , 2.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.79 – 6.69 (m, 2H), 6.56 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.17 (d,  $J = 15.8$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.39 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.8 (C), 154.5 (C), 154.1 (C), 139.4 (C), 137.1 (C), 135.3 (CH), 133.9 (C), 133.1 (C), 130.3 (C), 129.3 (CH), 127.6 (CH), 126.1 (CH), 124.6 (C), 124.3 (CH), 123.3 (CH), 123.1 (CH), 121.1 (C), 115.3 (CH), 105.4 (C), 102.4 (CH), 81.2 (C), 64.8 (C), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 28.7 ( $\text{CH}_3$ ), 21.2 ( $\text{CH}_3$ ), 19.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 496.2243 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$  requires 496.2236.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(4-hydroxy-1-methyl-1H-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (48ba)****48ba**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 52.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 22.8$  min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +271.5$  (*c* 0.285,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.46 (s, 1H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 7.33 – 7.16 (m, 8H), 6.98 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.80 – 6.70 (m, 2H), 6.68 (dd, *J* = 8.7, 0.9 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.04 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.32 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.2 (C), 153.9 (C), 151.2 (C), 142.5 (C), 139.0 (C), 135.1 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 128.2 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.3 (CH), 123.2 (CH), 122.3 (CH), 121.3 (C), 110.2 (C), 110.1 (CH), 101.5 (CH), 99.3 (CH), 80.4 (C), 66.1 (C), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 33.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 482.2086 [*M* - *H*]<sup>-</sup>;  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$  requires 482.2080.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(5-hydroxy-1*H*-indol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48ca)**

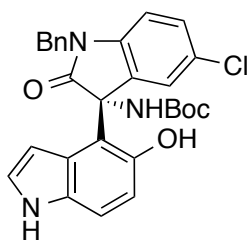


48ca

Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 31.6 min, minor enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 9.6 min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +198.8$  (*c* 0.415,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.22 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.43 (dd, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 6H), 7.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.82 – 6.76 (m, 1H), 6.73 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 4.53 (ddd, *J* = 3.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0, 154.1, 151.3, 143.3, 134.9, 132.2, 130.4, 129.5, 128.6, 127.4, 126.8, 125.95, 125.7, 124.1, 122.9, 116.4, 113.4, 112.4, 109.9, 101.9, 80.55, 65.8, 44.15, 28.1 ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 468.1924 [*M* - *H*]<sup>-</sup>;  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$  requires 468.1923.

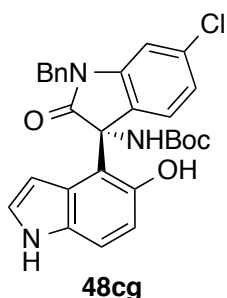
**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-5-chloro-3-(5-hydroxy-1*H*-indol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (48cd)**



48cd

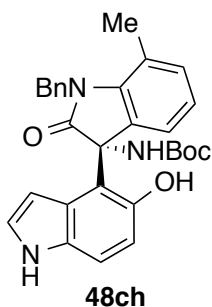
Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 41.4 min, minor enantiomer  $t_{\text{r}}$  = 9.0 min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +243.0$  (*c* 0.40,  $\text{CHCl}_3$ ) (95% *ee*);  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.99 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.10 (m, 7H), 6.97 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.92 – 6.82 (m, 1H), 6.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 4.99 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 1.38 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.6 (C), 154.1 (C), 151.1 (C), 141.8 (C), 134.5 (C), 132.2 (C), 129.3 (CH), 128.7 (CH), 128.5 (C), 127.6 (CH), 126.85 (CH), 126.2 (CH), 125.5 (C), 124.5 (CH), 116.4 (CH), 113.55 (CH), 111.9 (C), 110.9 (CH), 101.6 (CH), 80.9 (C), 65.7 (C), 44.35 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 502.1511 [*M* - *H*]<sup>-</sup>;  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4$  requires 502.1534.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-6-chloro-3-(5-hydroxy-1H-indol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl) (48cg)****48cg**

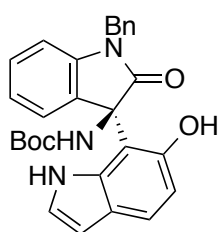
Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 26.4$  min, minor enantiomer  $t_r = 9.2$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +191.8$  ( $c$  0.44,  $\text{CHCl}_3$ ) (98% *ee*);  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  8.97 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.27 – 7.16 (m, 6H), 7.09 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 6.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.83 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.71 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 16.1$  Hz, 1H), 4.84-4.68 (m, 2H), 1.36 (s, 9H) ppm;  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  179.9 (C), 154.1 (C), 151.0 (C), 144.4 (C), 135.1 (C), 134.4 (C), 132.2 (C), 128.9 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 126.75 (CH), 126.7 (CH), 125.5 (C), 124.45 (CH), 122.9 (CH), 116.3 (CH), 113.55 (CH), 111.9 (C), 110.5 (CH), 101.7 (CH), 80.8 (C), 65.3 (C), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 502.1528 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4$  requires 502.1534.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(5-hydroxy-1H-indol-4-yl)-7-methyl-2-oxoindolin-3-yl) carbamate (48ch)****48ch**

Enantiomeric excess (94%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 32.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 10.2$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +178.3$  ( $c$  0.44,  $\text{CHCl}_3$ ) (94% *ee*);  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.37 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.30 (dd,  $J = 7.1, 1.6$  Hz, 1H), 7.21 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 7.16 – 7.01 (m, 6H), 6.96 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.85 – 6.76 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.25 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 17.1$  Hz, 1H), 4.59 – 4.41 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.37 (s, 9H) ppm;  **$^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  180.75 (C), 154.1 (C), 151.6 (C), 141.3 (C), 136.95 (C), 133.5 (CH), 132.2 (C), 131.1 (C), 128.7 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (C), 125.6 (CH), 124.1 (CH), 124.0 (CH), 123.1 (CH), 120.4 (C), 116.6 (CH), 113.4 (CH), 112.8 (C), 102.1 (CH), 80.5 (C), 65.3 (C), 45.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.55 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 482.2091 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ;  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4$  requires 482.2080.

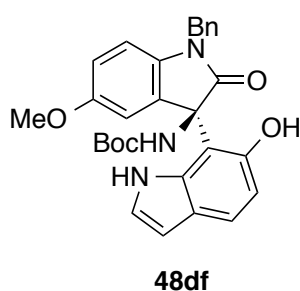
**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(6-hydroxy-1H-indol-7-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48da)****48da**

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 34.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 14.9$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +243.6$  ( $c$  0.405,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  **$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )**  $\delta$  9.28 (s, 1H), 7.59 (dd,  $J = 7.4, 0.8$  Hz, 1H), 7.50 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.29 – 7.15 (m, 7H), 6.94 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H),

6.82 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.68 – 6.61 (m, 1H), 6.34 (dd,  $J = 3.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.99 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.90 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.7 (C), 154.0 (C), 153.5 (C), 143.4 (C), 134.6 (C), 133.45 (C), 130.5 (CH), 129.2 (C), 128.75 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 125. (CH), 124.2 (C), 122.9 (CH), 122.8 (CH), 122.6 (CH), 114.8 (CH), 110.6 (CH), 104.3 (C), 102.1 (CH), 80.8 (C), 64.8 (C), 44.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 468.1909 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_4$  requires 468.1923.

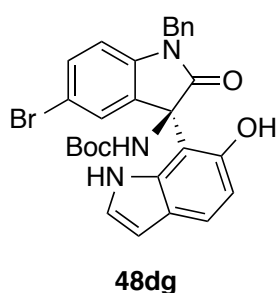
**(+)-tert-Butyl (R)-1-benzyl-3-(6-hydroxy-1H-indol-7-yl)-5-methoxy-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48df)**



Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 40.6$  min, minor enantiomer  $t_r = 16.3$  min.

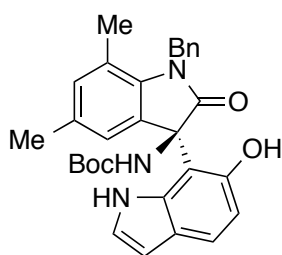
solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +252.2$  ( $c$  0.315,  $\text{CHCl}_3$ ) (98% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.36 (s, 1H), 7.51 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 7.22-7.14 (m, 7H), 7.01 – 6.86 (m, 2H), 6.82 (s, 1H), 6.73-6.66 (m, 2H), 6.36 (dd,  $J = 3.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.11 – 4.67 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 1.38 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.4 (C), 156.0 (C), 154.0 (C), 153.5 (C), 136.7 (C), 134.7 (C), 133.4 (C), 130.4 (C), 128.7 (CH), 127.6 (CH), 126.9 (CH), 124.2 (C), 122.9 (CH), 122.7 (CH), 115.3 (CH), 114.85 (CH), 111.9 (CH), 111.3 (CH), 104.5 (C), 102.1 (CH), 80.8 (C), 65.2 (C), 55.9 ( $\text{CH}_3$ ), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 498.2037 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5$  requires 498.2029.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-5-bromo-3-(6-hydroxy-1H-indol-7-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48dg)**



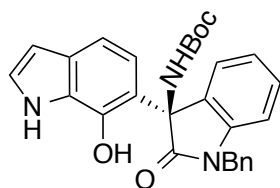
Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 23.6$  min, minor enantiomer  $t_r = 8.8$  min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +217.7$  ( $c$  0.28,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.88 (s, 1H), 7.69 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 2H), 7.30 – 7.15 (m, 5H), 6.94 (s, 1H), 6.90 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 6.78 (dd,  $J = 3.1, 2.6$  Hz, 1H), 6.67 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H), 6.42 – 6.35 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 1.38 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.0 (C), 154.1 (C), 152.95 (C), 142.3 (C), 134.3 (C), 133.3 (C), 133.1 (CH), 131.5 (C), 128.8 (CH), 128.1 (CH), 127.8 (CH), 127.0 (CH), 124.3 (C), 123.0 (CH), 115.7 (C), 114.6 (CH), 111.9 (CH), 104.05 (C), 102.4 (CH), 81.2 (C), 64.6 (C), 44.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 546.1013/548.0994 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_4$  requires 546.1028/548.1008.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(6-hydroxy-1H-indol-7-yl)-5,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48dl)****48dl**

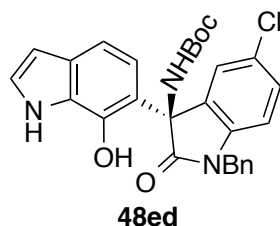
Enantiomeric excess (98%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 23.1 min, minor enantiomer  $t_r$  = 8.85 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +220.7 ( $c$  0.285, CHCl<sub>3</sub>) (98% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.43 (s, 1H), 7.49 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 7.30 – 7.27 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 5H), 7.05 – 6.97 (m, 1H), 6.92 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.74 – 6.64 (m, 2H), 6.36 – 6.32 (m, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.40 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.35 (C), 154.1 (C), 153.7 (C), 138.9 (C), 136.7 (C), 134.9 (CH), 133.5 (C), 132.6 (C), 128.8 (CH), 127.1 (CH), 125.6 (CH), 124.15 (C), 123.8 (CH), 122.9 (CH), 122.6 (CH), 121.1 (C), 114.9 (CH), 104.9 (C), 101.95 (CH), 80.7 (C), 64.4 (C), 45.75 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 20.8 (CH<sub>3</sub>), 18.6 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 496.2235 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requires 496.2236.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(7-hydroxy-1H-indol-6-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (48ea)****48ea**

Enantiomeric excess (92%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 0.7 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 13.9 min, minor enantiomer  $t_r$  = 10.9 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +339.5 ( $c$  0.305, CHCl<sub>3</sub>) (92% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 7.42 (dd,  $J$  = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.34 – 7.12 (m, 8H), 6.99 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.53 – 6.40 (m, 2H), 5.80 (s, 1H), 5.22 – 4.67 (m, 2H), 1.30 (s, 9H). ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  180.2 (C), 153.8 (C), 143.75 (C), 142.45 (C), 134.9 (C), 130.5 (C), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 128.6 (C), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 125.4 (CH), 123.3 (CH), 119.9 (CH), 112.6 (C), 112.35 (CH), 110.1 (CH), 102.5 (CH), 80.6 (C), 66.2 (C), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 468.1935 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requires 468.1923.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-5-chloro-3-(7-hydroxy-1H-indol-6-yl)-2-oxoindolin-3-yl) (48ed)****48ed**

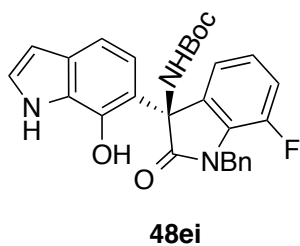
Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 67.5 min, minor enantiomer  $t_r$  = 10.0 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +390.7 ( $c$  0.027, CHCl<sub>3</sub>) (96% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)** 10.37 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.43 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H), 7.31 – 7.17 (m, 7H), 7.04 (dd,  $J$  = 8.5, 0.5 Hz, 1H), 6.65 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 6.53 – 6.41 (m, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 1.36 (s, 9H)



ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  179.9 (C), 153.8 (C), 143.65 (C), 141.0 (C), 134.5 (C), 131.4 (C), 130.6 (C), 129.2 (CH), 128.9 (C), 128.8 (CH), 128.6 (C), 127.7 (CH), 126.9 (CH), 125.7 (CH), 125.6 (CH), 119.55 (CH), 112.65 (CH), 112.0 (C), 111.2 (CH), 102.6 (CH), 80.9 (C), 66.2 (C), 44.45 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 502.1549 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_3\text{O}_4$  requires 502.1534.

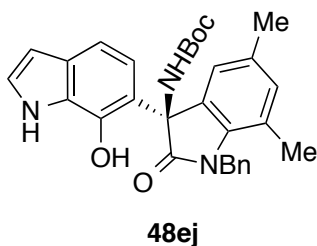
**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-7-fluoro-3-(7-hydroxy-1H-indol-6-yl)-2-oxoindolin-3-yl) (48ei)**



Enantiomeric excess (96%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 10.6 min, minor enantiomer  $t_r$  = 5.1 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +503.4 ( $c$  0.255,  $\text{CHCl}_3$ ) (96% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.24 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.23 – 7.03 (m, 8H), 7.03 – 6.89 (m, 2H), 6.39 (dd,  $J$  = 3.1, 2.2 Hz, 1H), 6.31 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.03 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 4.92 (d,  $J$  = 17.0 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.0 (C), 153.8 (C), 148.1 (d,  $J$  = 245.8 Hz, CF), 143.7 (C), 136.1 (C), 130.6 (C), 129.1 (d,  $J$  = 9.1 Hz, C), 128.6 (C), 128.5 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 125.6 (CH), 124.1 (d,  $J$  = 6.5 Hz, CH), 121.2 (d,  $J$  = 3.0 Hz, CH), 119.7 (CH), 117.5 (d,  $J$  = 19.4 Hz, CH), 112.5 (CH), 112.2 (C), 102.6 (CH), 80.9 (C), 66.4 (C), 46.05 (d,  $J$  = 4.7 Hz,  $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -134.0 ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 486.1855 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$  requires 486.1829.

**(+)-tert-Butyl (R)-(1-benzyl-3-(7-hydroxy-1H-indol-6-yl)-5,7-dimethyl-2-oxoindolin-3-yl) (48ej)**



Enantiomeric excess (86%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 7.2 min, minor enantiomer  $t_r$  = 5.4 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +615.3 ( $c$  0.28,  $\text{CHCl}_3$ ) (86% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.51 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.24 – 6.99 (m, 7H), 6.95 (d,  $J$  = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.45 – 6.38 (m, 2H), 5.68 (s, 1H), 5.09 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.29 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  180.9 (C), 153.9 (C), 143.85 (C), 137.9 (C), 136.9 (C), 133.8 (C), 132.9 (C), 130.5 (C), 128.8 (CH), 128.65 (C), 127.05 (CH), 125.6 (CH), 125.4 (CH), 124.0 (CH), 120.4 (C), 120.0 (CH), 113.35 (C), 112.3 (CH), 102.5 (CH), 80.5 (C), 65.7 (C), 45.7 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ), 21.0 ( $\text{CH}_3$ ), 18.5 ( $\text{CH}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 496.2257 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4$  requires 496.2236.

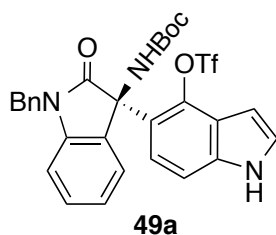
## 5. Experimental Section

### 5.7.4 Synthetic transformations

#### General procedure for the synthesis and characterization of triflates **49**.

Compound **48** (46.9 mg, 0.1 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (36.7 mg, 0.3 mmol, 3 eq) were placed in a 10 mL round bottomed flask. Then, the flask was purged with N<sub>2</sub> and CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added. After 5 minutes, *N*-phenyl-bis(trifluoromethanesulfonylimide (71.4 mg, 0.2 mmol, 2 eq) was added and the mixture was stirred at room temperature. The reaction was monitored by thin layer chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. When the starting material was consumed, H<sub>2</sub>O was added (5 mL) and the mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine (30 mL) and dried under anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The organic solvents were removed under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

#### (*R*)-5-(1-Benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-1*H*-indol-4-yl trifluoromethanesulfonate (**49a**)

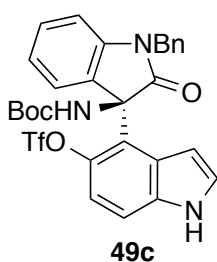


Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 5.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 4.2$  min.

white solid;  $[\alpha]_D^{20}$  0.0 ( $c$  0.86, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.61 (s, 1H), 7.55 (dd,  $J = 7.5, 0.9$  Hz, 1H), 7.36 – 7.11 (m, 8H), 7.04 (dtd,  $J = 4.2, 3.3, 1.0$  Hz, 2H),

6.84 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.81 – 6.73 (m, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.04 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.89 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 1.35 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  175.8 (C), 154.1 (C), 142.5 (C), 139.4 (C), 138.2 (C), 135.6 (C), 131.3 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 127.2 (CH), 126.4 (CH), 124.6 (CH), 123.2 (CH), 122.8 (C), 122.2 (CH), 121.1 (C), 118.7 (d,  $J = 320.7$  Hz, CF<sub>3</sub>), 111.45 (CH), 109.5 (CH), 101.4 (CH), 80.3 (C), 64.9 (C), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **<sup>19</sup>F NMR (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  -72.7 (s, CF<sub>3</sub>) ppm. **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 602.1545 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>6</sub> requires 602.1573.

#### (+)-(*R*)-4-(1-Benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxoindolin-3-yl)-1*H*-indol-5-yl trifluoromethanesulfonate (**49c**)



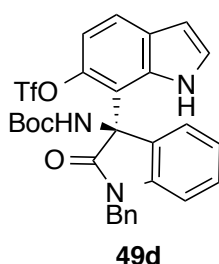
Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 12.5$  min, minor enantiomer  $t_r = 10.5$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +108.9 ( $c$  0.0215, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.11 (s, 1H), 7.50 – 7.39 (m, 3H), 7.37 – 7.13 (m, 4H), 7.09 (t,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 6.98 – 6.86 (m, 2H), 6.85 – 6.74 (m,

2H), 6.53 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 5.41 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H), 4.69 (d,  $J = 16.0$  Hz, 1H),

1.35 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.1 (C), 153.9 (C), 142.85 (C), 140.8 (C), 135.5 (C), 135.4 (C), 129.8 (C), 129.6 (CH), 128.6 (CH), 127.6 (CH), 127.5 (CH), 126.8 (CH), 125.9 (C), 124.85 (CH), 123.0 (CH), 121.7 (C), 118.5 (q,  $J_{\text{C-F}} = 321$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 114.7 (CH), 112.5 (CH), 110.0 (CH), 103.4 (CH), 80.55 (C), 63.8 (C), 44.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $-73.7$  (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 602.1539  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{SO}_6$  requires 602.1573.

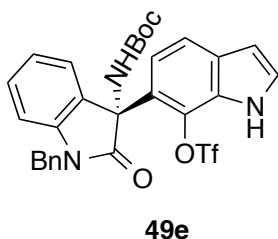
**(+)-(R)-7-(1-Benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxindolin-3-yl)-1H-indol-6-yl trifluoromethanesulfonate (49d)**



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralcel OD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 0.4 mL/min, major enantiomer  $t_r = 13.6$  min, minor enantiomer  $t_r = 12.4$  min. solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +18.9$  ( $c$  0.46,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.90 (s, 1H), 7.61 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.45 (dd,  $J = 7.5, 0.8$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 2H), 7.35 – 7.21 (m, 5H), 7.05 (td,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1H), 6.98 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H),

6.58 (dd,  $J = 3.2, 2.1$  Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 5.15 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 4.81 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H), 1.26 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.3 (C), 154.1 (C), 143.3 (C), 142.4 (C), 135.3 (C), 134.1 (C), 129.95 (CH), 129.2 (C), 128.67 (CH), 128.65 (C), 127.55 (CH), 127.53 (CH), 127.0 (CH), 125.2 (CH), 123.2 (CH), 122.1 (CH), 118.5 (d,  $J = 321.3$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 114.2 (C), 113.9 (d,  $J = 2.1$  Hz, CH), 110.2 (CH), 102.6 (CH), 81.2 (C), 63.7 (C), 44.8 ( $\text{CH}_2$ ), 28.0 ( $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $-72.9$  (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 602.1538  $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{SO}_6$  requires 602.1573.

**(+)-(R)-6-(1-Benzyl-3-((tert-butoxycarbonyl)amino)-2-oxindolin-3-yl)-1H-indol-7-yl trifluoromethanesulfonate (49e)**



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.5 mL/min, major enantiomer  $t_r = 17.7$  min, minor enantiomer  $t_r = 4.4$  min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +24.1$  ( $c$  0.315,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) 9.08 (s, 1H), 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.36 – 7.32 (m, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 6H), 7.07 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.72 (d,

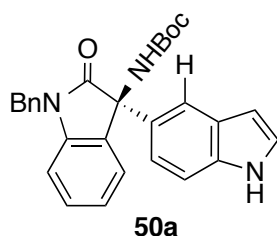
$J = 8.4$  Hz, 1H), 6.68 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.57 (dd,  $J = 3.2, 2.1$  Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.12 (d,  $J = 15.5$  Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  175.4 (C), 153.8 (C), 142.6 (C), 135.6 (C), 132.7 (C), 132.0 (C), 130.9 (C), 129.5 (C), 129.2 (CH), 129.0 (C), 128.65 (CH), 127.40 (CH), 127.38 (CH), 127.0 (CH), 124.05 (CH), 123.42 (CH), 123.39 (CH), 123.1 (CH), 120.8 (CH), 120.3 (CH), 118.6 (d,  $J = 320.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 109.5 (CH), 103.35 (CH), 80.3 (C), 65.1 (C), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ), 28.05 ( $\text{CH}_3$ ) ppm;  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $-72.5$  (s,  $\text{CF}_3$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 600.1445  $[\text{M} - \text{H}]^-$ ,  $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_3\text{SO}_6$  requires 600.1416.

## 5. Experimental Section

### General procedure for the synthesis and characterization of indoles **50**.

Compound **49** (60.2 mg, 0.1 mmol) was placed in a 25 mL round bottomed flask, which was purged with N<sub>2</sub>. Then, MeOH (3 mL) was added, followed by 10% Pd/C (6 mg, 10 wt %) and Et<sub>2</sub>NH (13 μL, 0.12 mmol, 1.2 eq). Then, the reaction vessel was repeatedly purged with H<sub>2</sub> using a balloon and a needle as a vent. Finally, the reaction was stirred at room temperature under H<sub>2</sub> (1 atm, balloon). The reaction was monitored by thin layer chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. When the reaction was completed, the suspension was passed through a pad of Celite® and the organic solvents were removed under vacuum. The residue was purified by column chromatography eluting with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>167</sup>

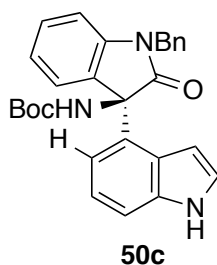
### (+)-(S)-*tert*-Butyl (1-benzyl-3-(1*H*-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**50a**)



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 70:30, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 57.2$  min, minor enantiomer  $t_r = 9.8$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +98.1$  ( $c$  0.26, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.31 (s, 1H), 7.59 (d,  $J = 1.8$  Hz, 1H), 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.34 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 7.29 – 7.16 (m, 7H), 7.11 (td,  $J = 7.6, 0.8$  Hz, 1H), 6.70 (d,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.54 – 6.39 (m, 1H), 5.60 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 1.31 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  176.7 (C), 153.95 (C), 143.0 (C), 135.9 (C), 135.8 (C), 129.4 (C), 128.7 (CH), 128.6 (CH), 127.9 (C), 127.3 (CH), 127.1 (CH), 125.1 (CH), 124.3 (CH), 122.6 (CH), 120.5 (CH), 119.2 (CH), 111.7 (CH), 109.3 (CH), 103.1 (CH), 80.4 (C), 65.1 (C), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 452.1987 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 452.1974.

### (+)-(S)-*tert*-Butyl (1-benzyl-3-(1*H*-indol-4-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (**50c**)

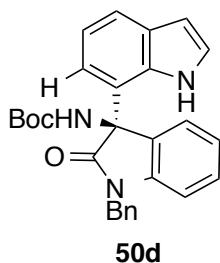


Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r = 43.1$  min, minor enantiomer  $t_r = 13.6$  min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +197.1$  ( $c$  0.14, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.30 (s, 1H), 7.35 (dd,  $J = 7.4, 0.9$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 7H), 7.07 – 6.86 (m, 3H), 6.72 – 6.51 (m, 2H), 5.89 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.69 (s, 1H), 1.24 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  176.0 (C), 154.0 (C), 143.1 (C), 137.05 (C), 135.9 (C), 129.7 (C), 128.8 (CH), 128.6 (CH), 127.3 (CH), 127.15 (CH), 125.1 (C), 124.41 (CH), 124.38 (CH), 122.6 (CH), 121.7 (CH), 118.4 (CH), 112.3 (CH), 109.2

(CH), 103.9 (CH), 80.4 (C), 66.5 (C), 44.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 454.2108 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 454.2131.

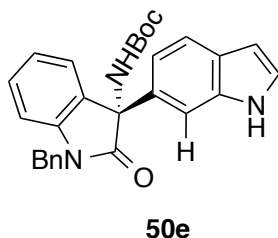
**(+)-(S)-tert-Butyl (1-benzyl-3-(1H-indol-7-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (50d)**



Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 32.1 min, minor enantiomer  $t_r$  = 13.2 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +370.5 (*c* 0.0265, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  10.40 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.38 – 7.34 (m, 1H), 7.33 – 7.11 (m, 7H), 6.93 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 3.2, 2.1 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.03 (s, 1H), 4.80 (s, 1H), 1.31 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  176.95 (C), 153.8 (C), 143.1 (C), 135.4 (C), 134.0 (C), 129.8 (C), 129.2 (CH), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 125.5 (CH), 124.85 (CH), 122.7 (CH), 122.3 (CH), 121.4 (CH), 119.29 (C), 119.24 (CH), 109.7 (C), 102.5 (CH), 80.7 (C), 66.0 (C), 44.15 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 454.2103 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 454.2131.

**(+)-(S)-tert-butyl (1-benzyl-3-(1H-indol-6-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (50e)**



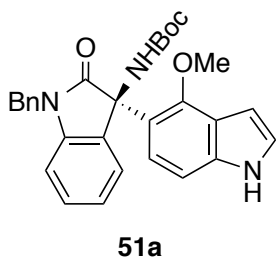
Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 5.5 min, minor enantiomer  $t_r$  = 12.0 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20}$  +99.3 (*c* 0.285, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.91 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.07 (m, 9H), 6.95 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.47 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.25 – 4.50 (m, 2H), 1.14 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  177.0 (C), 153.8 (C), 143.05 (C), 136.4 (C), 135.8 (C), 131.1 (C), 128.9 (CH), 128.7 (CH), 128.35 (C), 127.4 (CH), 127.0 (CH), 125.7 (CH), 124.4 (CH), 122.8 (CH), 120.55 (CH), 117.9 (CH), 110.7 (CH), 109.3 (CH), 101.8 (CH), 80.6 (C), 65.4 (C), 44.2 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 452.1984 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> requires 452.1974.

## 5. Experimental Section

### Other synthetic transformations from compound **48aa**

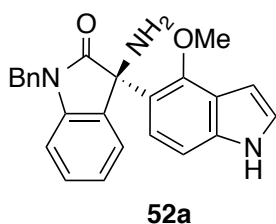
#### **(+)-(R)-tert-Butyl (1-benzyl-3-(4-methoxy-1H-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (51a)**



Compound **48aa** (46.9 mg, 0.1 mmol), CH<sub>3</sub>I (25  $\mu$ L, 0.4 mmol, 4 eq) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (55 mg, 0.4 mmol, 4 eq) were dissolved in 3 mL of CH<sub>3</sub>CN and the mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete (TLC). Then, the solvent was removed, and the crude mixture was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and directly poured to the column chromatography, using hexane:Et<sub>2</sub>O (95:5) as eluent to afford product **7** (38.9 mg, 0.08 mmol).

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +2.04$  (*c* 0.97, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.56 (s, 1H), 7.49 – 7.39 (m, 2H), 7.37 – 7.21 (m, 4H), 7.13 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 3.2, 2.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.87 (m, 3H), 6.78 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.1, 2.1 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.91 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 1.34 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  177.6 (C), 154.5 (C), 150.8 (C), 143.1 (C), 138.0 (C), 136.1 (C), 132.45 (C), 128.6 (CH), 128.3 (CH), 127.4 (CH), 127.35 (CH), 124.3 (CH), 124.2 (CH), 122.6 (CH), 120.92 (C), 120.88 (CH), 119.4 (C), 108.8 (CH), 107.1 (CH), 100.4 (CH), 80.0 (C), 64.8 (C), 60.8 (CH<sub>3</sub>), 44.3 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)** *m/z*: 484.2235 [M + H]<sup>+</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>30</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requires 484.2236.

#### **(+)-(R)-3-Amino-1-benzyl-3-(4-methoxy-1H-indol-5-yl)indolin-2-one (52a)**



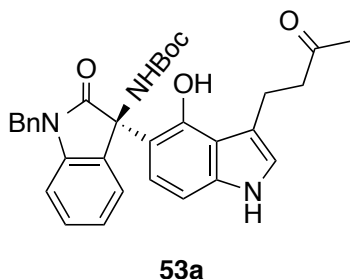
Trifluoroacetic acid (190  $\mu$ L, 2.5 mmol) was added to a solution of adduct **51a** (30 mg, 0.077 mol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) at 0 °C. The solution was stirred at room temperature until completion. Then, volatiles were removed under reduced pressure and the residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. After drying the organic phase over MgSO<sub>4</sub> and evaporation of the solvent, the residue was purified by column chromatography, using hexane:Et<sub>2</sub>O (90:10) as eluent to afford product **52a**.

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer *t<sub>r</sub>* = 29.5 min, minor enantiomer *t<sub>r</sub>* = 32.9 min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +0.77$  (*c* 0.646, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.22 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.54 – 7.46 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 3H), 7.21 (dd, *J* = 8.6, 0.9 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 3.2, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 6.89 (td, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.49 (ddd, *J* =

3.1, 2.1, 0.9 Hz, 1H), 5.11 – 4.96 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.96 (s, 2H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  181.25 (C), 149.7 (C), 142.85 (C), 138.55 (C), 136.4 (C), 134.1 (C), 128.7 (CH), 128.45 (CH), 127.7 (CH), 127.5 (CH), 124.1 (CH), 123.8 (CH), 122.6 (CH), 122.0 (C), 120.9 (CH), 120.0 (C), 108.9 (CH), 106.1 (CH), 100.2 (CH), 61.6 (C), 59.2 ( $\text{CH}_3$ ), 44.1 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 382.1563 [ $\text{M} - \text{H}$ ] $^-$ ,  $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_2$  requires 382.1556.

**(+)-(R)-tert-Butyl (1-benzyl-3-(4-hydroxy-3-(3-oxobutyl)-1H-indol-5-yl)-2-oxoindolin-3-yl)carbamate (53a)**



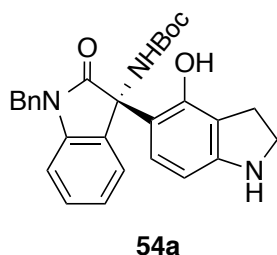
Aminooxindole **48aa** (46.9 mg, 0.1 mmol) and racemic 1,1'-Binaphthyl-2,2'-diyl hydrogenphosphate (2.8 mg, 0.01 mmol, 0.1 eq) were placed in a 10 mL flask. Then, the flask was purged with  $\text{N}_2$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1 mL) was added. After stirring for 10 minutes, methylvinylketone (9.8  $\mu\text{L}$ , 0.12 mmol, 1.2 eq) was added *via syringe*. The mixture was stirred at room

temperature for 6 h. Then,  $\text{H}_2\text{O}$  (5 mL) was added and the mixture extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 x 20 mL). The combined organic layers were washed with brine and dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Finally, the residue was purified by column

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak IC), hexane-*i*PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 29.6 min, minor enantiomer  $t_r$  = 43.7 min.

solid;  $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +221.2$  ( $c$  1.175,  $\text{CHCl}_3$ ) (99% *ee*);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10.30 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.39 (dd,  $J$  = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.32 – 7.12 (m, 7H), 6.86 (d,  $J$  = 2.2 Hz, 1H), 6.73 (d,  $J$  = 7.3 Hz, 1H), 6.67 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.06 (d,  $J$  = 14.7 Hz, 1H), 4.81 (s, 1H), 3.41 – 3.13 (m, 2H), 3.05 – 2.85 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.30 (s, 9H) ppm;  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  209.7 (C), 180.2 (C), 153.9 (C), 152.6 (C), 142.5 (C), 139.05 (C), 135.0 (C), 129.1 (CH), 128.7 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.3 (CH), 123.2 (CH), 122.8 (CH), 121.5 (CH), 119.3 (C), 116.7 (C), 110.6 (C), 110.1 (CH), 103.3 (CH), 80.5 (C), 66.2 (C), 45.8 ( $\text{CH}_2$ ), 44.3 ( $\text{CH}_2$ ), 30.0 ( $\text{CH}_3$ ), 28.1 ( $\text{CH}_3$ ), 21.4 ( $\text{CH}_2$ ) ppm; HRMS (ESI)  $m/z$ : 540.2470 [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ ,  $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_5$  requires 540.2498.

**(+)-(R)-tert-Butyl (1-benzyl-4'-hydroxy-2-oxo-[3,5'-biindolin]-3-yl) (54a)**



Aminooxindole **48aa** (35.5 mg, 0.075 mmol) was dissolved in 1 mL of AcOH. Once **48aa** was dissolved,  $\text{NaCNBH}_3$  (8 mg, 0.12 mmol, 1.6 eq) was added slowly and the mixture was stirred at room temperature until the reaction was complete (TLC). The reaction was quenched with 1 mL of water, and the solvent was removed. Then, the crude

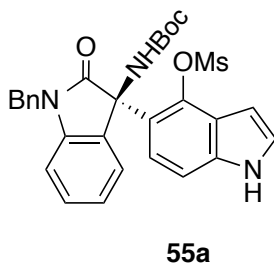
## 5. Experimental Section

mixture was dissolved in EtOAc (15 mL) and washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2 x 10 mL), dried with MgSO<sub>4</sub> and concentrated to give the pure indoline (35.3 mg, quantitative).<sup>171</sup>

Enantiomeric excess (99%) was determined by chiral HPLC (Chiralpak AD-H), hexane-*i*-PrOH 80:20, 1.0 mL/min, major enantiomer  $t_r$  = 22.8, minor enantiomer  $t_r$  = 15.5 min.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +305.0$  ( $c$  1.49, CHCl<sub>3</sub>) (99% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  9.88 (s, 1H), 7.25 (dd,  $J$  = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.23 – 7.03 (m, 8H), 6.64 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 1H), 6.33 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.94 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.10 – 4.58 (m, 2H), 3.52 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 3.10 – 2.84 (m, 2H), 1.22 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  179.9 (C), 154.6 (C), 153.9 (C), 153.6 (C), 142.4 (C), 135.0 (C), 129.1 (CH), 128.74 (CH), 128.70 (CH), 127.5 (CH), 127.0 (CH), 125.1 (CH), 123.2 (CH), 118.7 (C), 112.4 (C), 110.1 (CH), 101.4 (CH), 80.5 (C), 65.8 (C), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 44.25 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (CH<sub>3</sub>), 26.7 (CH<sub>2</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 470.2077 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>28</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> requires 470.2080.

### **(+)-(R)-5-(1-Benzyl-3-((*tert*-butoxycarbonyl)amino)-2-oxindolin-3-yl)-1H-indol-4-yl methanesulfonate (55a)**



To a solution of compound **48aa** (60.2 mg, 0.1 mmol) and triethylamine (17  $\mu$ L, 0.12 mmol, 1.2 eq) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added dropwise methanesulfonyl chloride (10  $\mu$ L, 0.12 mmol, 1.2 eq) and the reaction stirred at room temperature. The reaction was followed by thin layer chromatography using a mixture of hexanes and EtOAc as eluent (2:1). When the starting material was consumed, H<sub>2</sub>O was added (15 mL) and the mixture extracted with EtOAc (50 mL). The organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL), brine (20 mL) and dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Then, the organic solution was concentrated under vacuum and the residue was purified by column chromatography using a mixture of hexanes:EtOAc (7:3) as eluent.

solid;  $[\alpha]_D^{20} +52.7$  ( $c$  0.48, CHCl<sub>3</sub>) (97% *ee*); **<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  8.58 (s, 1H), 7.43 (dd,  $J$  = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 7.32 – 7.13 (m, 7H), 7.10 – 7.00 (m, 2H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.90 (dt,  $J$  = 8.7, 0.8 Hz, 1H), 6.68 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2H), 6.57 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H), 5.05 (d,  $J$  = 14.6 Hz, 1H), 4.76 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.33 (s, 9H) ppm; **<sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)**  $\delta$  176.3 (C), 153.8 (C), 142.7 (C), 140.6 (C), 138.0 (C), 135.6 (C), 128.95 (CH), 128.6 (CH), 127.4 (CH), 127.1 (CH), 126.0 (CH), 124.0 (CH), 123.9 (C), 123.1 (CH), 121.9 (CH), 119.7 (C), 110.2 (CH), 109.4 (CH), 102.3 (CH), 80.55 (C), 65.2 (CH), 44.1 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH<sub>3</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>) ppm; **HRMS (ESI)**  $m/z$ : 546.1704 [M - H]<sup>-</sup>, C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>SO<sub>6</sub> requires 546.1699.



## **6.-CONCLUSIONS**



## 6 CONCLUSIONS

1. Natural occurring *Cinchona* alkaloids, mainly quinine, have been used as chiral scaffolds for the synthesis of several compounds with different H-bond donor groups. These products have been employed as bifunctional organocatalysts in Friedel-Crafts reaction of hydroxyarenes. The quinuclidine moiety, present in these compounds, has showed to be crucial for the activation of the studied aromatic compounds.
2. The first enantioselective Friedel-Crafts alkylation of 1-naphthols (**1**) with ethyl trifluoropyruvate (**4**) has been described. 1-Naphthols bearing a trifluoromethylated tertiary alcohol (**5**) were prepared, in high yields and excellent enantioselectivities, using a quinine-derived squaramide as a bifunctional catalyst. The method was proved to be efficient with a wide range of 1-naphthols (9 examples). Electron-rich phenols (6 examples) are also good reaction partners under our reaction conditions, affording highly substituted compounds in moderate to good yield and with good enantioselectivity.

Unfortunately, our method is not appropriate for 2-naphthols and determined electron-rich phenols. We mainly attribute this unsuccessful reactivity to steric reasons.

The absolute configuration of the resulting products has been ascertained by X-ray crystallography analysis.

3. The first aza-Friedel-Crafts of naphthols with cyclic imines has been developed, using benzoxathiazine 2,2-dioxides **8** as electrophile. In this case, 2-naphthols showed better reactivity and a cupreine derivative was used as bifunctional organocatalyst. Interestingly, slow addition of one of the reactants using a syringe pump allowed decreasing the catalyst loading. So, seven differently substituted 2-naphthols (also 1-naphthol and sesamol) were subjected to the enantioselective aza-Friedel-Crafts reaction with imine (**8a**), obtaining the expected Betti bases **9-11** in yields up to 84% and enantioselectivities up to 96% ee. Differently substituted benzoxathiazine 2,2dioxides were also successfully reacted with 2-naphthol (**2a**) yielding the desired products in good yields and enantioselectivities ranging from 77% to 88% ee. The sulfamidate generated after the Friedel-Crafts reaction can be reduced using  $\text{LiAlH}_4$  to form the corresponding aminodiol **12**, which was protected *in situ* as an *N*-Boc derivative **13**.

## 6. Conclusions

The absolute configuration of the resulting products has been ascertained to be *R* by X-ray crystallography analysis. A model to explain the observed stereochemistry is proposed.

4. The first enantioselective aza-Friedel-Crafts of naphthols and phenols with ketimines has been developed. As electrophile, we chose isatin-derived *N*-Boc protected imines **21-24**. For this project we used quinine-based thiourea **QNT** as bifunctional catalyst. So, 1-naphthol (**1a**) was reacted with *N*-Boc protected imines bearing different substituents either in the *N* atom (4 examples) or in the aromatic ring (8 examples), affording the desired compounds **26-29** in good to quantitative yields and very high enantioselectivities (95-99% ee). To prove the wide applicability of our methodology, we also reacted four additional 1-naphthols, six 2-naphthols and even three electron-rich phenols with differently substituted isatin-derived ketimines. *N*-Boc protecting group was removed smoothly by acid treatment, affording free amine **34aa** in good yield. Interestingly, the opposite enantiomers are also accessible by just using the quinidine thiourea **QDT** as a catalyst.

Unfortunately, *N*-Boc protected imines ketimine derived from free isatin (**20a**) was not a suitable electrophile under our reaction conditions, affording the corresponding product with low enantiocontrol. Additionally, 4-substituted imines are not appropriate substrates, probably due to steric hindrance.

The absolute configuration of compounds **28fj** and **32ga** was determined by X-ray crystal diffraction analysis. Both compounds showed an *R* configuration, as a result of a nucleophilic attack from the *Re* face of the imines.

5. The first general method for the enantioselective functionalization of the carbocyclic ring on indoles without substituents in the 5-membered ring has been presented. To develop this project we have used the four regioisomeric carbocyclic-substituted hydroxyindoles as nucleophiles and quinine-derived squaramide **QNE** as organocatalyst. Firstly, we reacted 4-hydroxyindole (**36a**) with differently substituted isatins, obtaining the desired carbocyclic-alkylated indoles **37-39** in moderate to excellent yields (50-97%) and high enantioselectivities (78-90% ee). 5-Hydroxyindole, 7-hydroxyindole and 4-hydroxycarbazole are also appropriate nucleophiles under our optimized reaction conditions, affording the desired products **37**, **39** in high yields in general and with excellent enantioselectivities ( $\geq 90\%$  ee). We also reacted 6-hydroxyindole

(**36d**) with isatine **19a**. However, we observed a decrease in the reactivity. We also reacted 4-hydroxyindole (**36a**) with ethyl trifluoropyrivate (**4a**). Nevertheless, we isolated just the C-3 substituted indole in a racemic form, likely due to background reaction.

The aromatic hydroxy group can be removed by catalytic hydrogenolysis of the corresponding triflate **42**. The absolute configuration was ascertained to be *R* by X-ray crystallography analysis of compound **39ad**. This result is in accordance to a nucleophilic attack from the *Re* face as described above.

6. We have also proved our hypothesis with isatin-derived ketimines and different hydroxyindoles. In this case, we obtained excellent results regardless of the hydroxyindole we employed. Accordingly, 4-hydroxyindole was reacted with twelve different ketimines, affording 5-aminoalkylated indoles with very high yields and superb enantioselectivities with just 1 mol% of **QNE**. 5-, 6- and 7-hydroxyindoles also showed excellent selectivity towards the desired products 4-, 7- and 6-alkylated indoles respectively. This methodology also yields the desired product selectively (88% yield, 89% ee) when just a 0.1 mol% of catalyst loading is used in a gram-scale reaction.

In this case, we obtained the four possible regioisomeric carbocyclic-aminoalkylated indoles **50** by triflation/catalytic hydrogenolysis, of products **48**, under mild conditions. Moreover, we carried out different synthetic transformations of compound **48aa**, proving the synthetic utility of this method.

The X-ray analysis of crystals from derivatives of **48aa** and **48ca** also revealed the *R* configuration for the stereogenic center in both compounds.



## **7.-REFERENCES**





## 7 REFERENCES

- (1) Friedel, C; Crafts, J. M. *Comptes Rendus Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1293.
- (2) Olah, G. A. *Friedel-Crafts Chemistry*; Wiley: New York, **1973**.
- (3) Olah, G. A. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4*, 240.
- (4) Bandini, M.; Melloni, A.; Umani-Ronchi, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 550.
- (5) Bandini, M.; Umani-Ronchi, A. *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*; John Wiley & Sons: Weinheim, **2009**.
- (6) Zeng, M.; You, S.-L. *Synlett* **2010**, 1289.
- (7) Bigi, F.; Casiraghi, G.; Casnati, G.; Sartori, G.; Gasparri Fava, G.; Ferrari Belicchi, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5018.
- (8) *Enantioselective Organocatalysis*; Dalko, P. I., Ed.; John Wiley & Sons: Weinheim, **2007**.
- (9) Wang, Y.; Deng, L. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I. (Ed); John Wiley & Sons: Hoboken, NJ, **2010**.
- (10) Carrea, G.; Riva, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2226.
- (11) Zhong, C.; Shi, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 2999.
- (12) Watson, Allan J. B.; McMillan, David W. C. In *Catalytic Asymmetric Synthesis* Ojima, I. (Ed); John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, N. J, **2010**.
- (13) Fu, G. C. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 542.
- (14) Shirakawa, S.; Maruoka, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4312.
- (15) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713.
- (16) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901.
- (17) Akiyama, T.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999.
- (18) Yeboah, E. M. O.; Yeboah, S. O.; Singh, G. S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1725.
- (19) Kaur, J.; Chimni, S. S.; Mahajan, S.; Kumar, A. *RSC Adv* **2015**, *5*, 52481.
- (20) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219.
- (21) Li, H.; Wang, Y.; Tang, L.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9906.
- (22) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *RSC Adv.* **2012**, *2*, 737.
- (23) Marcelli, T.; Maarseveen, V.; H, J.; Hiemstra, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496.
- (24) Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12672.

## 7. References

- (25) Vakulya, B.; Varga, S.; Csámpai, A.; Soós, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1967.
- (26) Ye, J.; Dixon, D. J.; Hynes, P. S. *Chem. Commun.* **2005**, No. 35, 4481.
- (27) McCooney, S. H.; Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6367.
- (28) Connon, S. J. *Synlett* **2009**, 354.
- (29) Fang, X.; Wang, C.-J. *Chem. Commun.* **2014**, *51*, 1185.
- (30) Schreiner, P. R.; Wittkopp, A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 217.
- (31) Okino, T.; Hoashi, Y.; Furukawa, T.; Xu, X.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 119.
- (32) Hamza, A.; Schubert, G.; Soós, T.; Pápai, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13151.
- (33) Malerich, J. P.; Hagihara, K.; Rawal, V. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14416.
- (34) Alemán, J.; Parra, A.; Jiang, H.; Jørgensen, K. A. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 6890.
- (35) Storer, R. I.; Aciro, C.; Jones, L. H. *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 2330.
- (36) Ni, X.; Li, X.; Wang, Z.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1786.
- (37) Chauhan, P.; Mahajan, S.; Kaya, U.; Hack, D.; Enders, D. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 253.
- (38) Erker, G.; van der Zeijden, A. A. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 512.
- (39) Zhao, J.-L.; Liu, L.; Gu, C.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1476.
- (40) Ren, H.; Wang, P.; Wang, L.; Tang, Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4886.
- (41) Vetica, F.; de Figueiredo, R. M.; Cupioli, E.; Gambacorta, A.; Loreto, M. A.; Miceli, M.; Gasperi, T. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 750.
- (42) (a) Wu, D.; Zhang, X.; Xu, Y.; Xue, Y.; Li, J.; Wang, W.; Zhu, J. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 480. (b) Kaur, J.; Kumar, A.; Chimni, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2138.
- (43) Kaur, J.; Kumar, A.; Chimni, S. S. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 62367.
- (44) Kumar, A.; Kaur, J.; Chauhan, P.; Singh Chimni, S. *Chem. – Asian J.* **2014**, *9*, 1305.
- (45) Qin, L.; Wang, P.; Zhang, Y.; Ren, Z.; Zhang, X.; Da, C.-S. *Synlett* **2015**.
- (46) Niu, L.-F.; Xin, Y.-C.; Wang, R.-L.; Jiang, F.; Xu, P.-F.; Hui, X.-P. *Synlett* **2010**, *2010* (05), 765.
- (47) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 1636.
- (48) Liu, G.; Zhang, S.; Li, H.; Zhang, T.; Wang, W. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 828.
- (49) Takizawa, S.; Hirata, S.; Murai, K.; Fujioka, H.; Sasai, H. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5827.
- (50) Li, G.-X.; Qu, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5518.

- (51) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4613.
- (52) Kato, M.; Hirao, S.; Nakano, K.; Sato, M.; Yamanaka, M.; Sohtome, Y.; Nagasawa, K. *Chem. – Eur. J.* **2015**, *21*, 18606.
- (53) Zhou, D.; Huang, Z.; Yu, X.; Wang, Y.; Li, J.; Wang, W.; Xie, H. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5554.
- (54) Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Kodera, J.; Nagata, Y.; Sasai, H. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 11787.
- (55) Kumari, P.; Jakhar, A.; Khan, N. H.; Tak, R.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *Catal. Commun.* **2015**, *69*, 138.
- (56) Bai, S.; Liao, Y.; Lin, L.; Luo, W.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10662.
- (57) Liu, T.-Y.; Cui, H.-L.; Chai, Q.; Long, J.; Li, B.-J.; Wu, Y.; Ding, L.-S.; Chen, Y.-C. *Chem. Commun.* **2007**, 2228.
- (58) Zhang, H.; Liao, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Zhang, X.-M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3215.
- (59) Sohtome, Y.; Shin, B.; Horitsugi, N.; Takagi, R.; Noguchi, K.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7299.
- (60) Sohtome, Y.; Yamaguchi, T.; Shin, B.; Nagasawa, K. *Chem. Lett.* **2011**, *40*, 843.
- (61) Jarava-Barrera, C.; Esteban, F.; Navarro-Ranninger, C.; Parra, A.; Alemán, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2001.
- (62) Hong, L.; Wang, L.; Sun, W.; Wong, K.; Wang, R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6881.
- (63) Poulsen, P. H.; Feu, K. S.; Paz, B. M.; Jensen, F.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8203.
- (64) Paradisi, E.; Righi, P.; Mazzanti, A.; Ranieri, S.; Bencivenni, G. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11178.
- (65) Saha, S.; Alamsetti, S. K.; Schneider, C. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (8), 1461.
- (66) Chen, Y.-H.; Cheng, D.-J.; Zhang, J.; Wang, Y.; Liu, X.-Y.; Tan, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15062.
- (67) Wang, X.-S.; Zheng, C.-W.; Zhao, S.-L.; Chai, Z.; Zhao, G.; Yang, G.-S. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 2699.
- (68) Jiang, X.; Wu, L.; Xing, Y.; Wang, L.; Wang, S.; Chen, Z.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 446.
- (69) Lee, H. A.; Kim, D. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2013**, *34*, 3539.
- (70) Lv, J.; Li, X.; Zhong, L.; Luo, S.; Cheng, J.-P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1096.
- (71) Bai, S.; Liu, X.; Wang, Z.; Cao, W.; Lin, L.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2096.
- (72) Wang, J.-Y.; Zhang, H.; Liao, Y.-H.; Yuan, W.-C.; Feng, Y.-J.; Zhang, X.-M. *Synlett* **2012**, *23*, 796.

## 7. References

- (73) Kaeobamrung, J.; Mahatthananchai, J.; Zheng, P.; Bode, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8810.
- (74) Wang, X.-S.; Yang, G.-S.; Zhao, G. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 709.
- (75) Yu, L.; Xie, X.; Wu, S.; Wang, R.; He, W.; Qin, D.; Liu, Q.; Jing, L. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3675.
- (76) Suzuki, Y.; Nemoto, T.; Kakugawa, K.; Hamajima, A.; Hamada, Y. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2350.
- (77) Xu, Q.-L.; Dai, L.-X.; You, S.-L. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2579.
- (78) Kanao, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Organometallics* **2010**, *29*, 2126.
- (79) Wu, W.-T.; Zhang, L.; You, S.-L. *Chem Soc Rev* **2016**.
- (80) Wu, Q.-F.; Liu, W.-B.; Zhuo, C.-X.; Rong, Z.-Q.; Ye, K.-Y.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4455.
- (81) Yoshida, M.; Nemoto, T.; Zhao, Z.; Ishige, Y.; Hamada, Y. *Tetrahedron Asymmetry* **2012**, *23*, 859.
- (82) Zhuo, C.-X.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10056.
- (83) Rousseaux, S.; García-Fortanet, J.; Del Aguila Sanchez, M. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9282.
- (84) Xu, R.-Q.; Gu, Q.; Wu, W.-T.; Zhao, Z.-A.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15469.
- (85) Du, K.; Guo, P.; Chen, Y.; Cao, Z.; Wang, Z.; Tang, W. *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 3076.
- (86) Yang, D.; Wang, L.; Han, F.; Li, D.; Zhao, D.; Wang, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2185.
- (87) Yang, D.; Wang, L.; Kai, M.; Li, D.; Yao, X.; Wang, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9523.
- (88) Yang, L.; Zheng, H.; Luo, L.; Nan, J.; Liu, J.; Wang, Y.; Luan, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 4876.
- (89) Wang, S.-G.; Liu, X.-J.; Zhao, Q.-C.; Zheng, C.; Wang, S.-B.; You, S.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14929.
- (90) Becher, J.; Matthews, O. A.; Nielsen, M. B.; Raymo, F. M.; Stoddart, J. F. *Synlett* **1999**, 330.
- (91) Clark, J.; Davis, J.; Favor, D.; Fay, L.; Franklin, L.; Henegar, K.; Johnson, D.; Nicholson, B.; Ou, L.; Repine, J.; Walters, M.; White, A.; Zhu, Z. US20050043309 A1.
- (92) Mewshaw, R. E.; Edsall, R. J.; Yang, C.; Manas, E. S.; Xu, Z. B.; Henderson, R. A.; Keith, J. C.; Harris, H. A. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3953.

- (93) Sivapackiam, J.; E. Harpstrite, S.; L. Prior, J.; Gu, H.; P. Rath, N.; Sharma, V. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 5842.
- (94) Harmange, J.-C.; Weiss, M. M.; Germain, J.; Polverino, A. J.; Borg, G.; Bready, J.; Chen, D.; Choquette, D.; Coxon, A.; DeMelfi, T.; DiPietro, L.; Doerr, N.; Estrada, J.; Flynn, J.; Graceffa, R. F.; Harriman, S. P.; Kaufman, S.; La, D. S.; Long, A.; Martin, M. W.; Neervannan, S.; Patel, V. F.; Potashman, M.; Regal, K.; Roveto, P. M.; Schrag, M. L.; Starnes, C.; Tasker, A.; Teffera, Y.; Wang, L.; White, R. D.; Whittington, D. A.; Zanon, R. *J. Med. Chem.* **2008**, 51, 1649.
- (95) Chen, X.; Klöckner, J.; Holze, J.; Zimmermann, C.; Seemann, W. K.; Schrage, R.; Bock, A.; Mohr, K.; Tränkle, C.; Holzgrabe, U.; Decker, M. *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 560.
- (96) Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 732.
- (97) Herrera, R. P.; Sgarzani, V.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6576.
- (98) Hiyama, T. *Organofluorine Compounds: Chemistry and Applications*; Springer: Heidelberg, **2000**.
- (99) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Pozo, C. del; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432.
- (100) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 455.
- (101) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, F. D. *Chem. Rev.* **2015**, No. 115, 826.
- (102) Mizuta, S.; Shibata, N.; Akiti, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, 18, 3707.
- (103) Sanz-Marco, A. *Synlett* **2015**, 26, 271.
- (104) Dong, K.; Li, Y.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 14191.
- (105) Liang, Y.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9523.
- (106) Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5079.
- (107) Husmann, R.; Sugiono, E.; Mersmann, S.; Raabe, G.; Rueping, M.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1044.
- (108) Wei Zhuang; Nicholas Gathergood; Rita G. Hazell, and; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1009.
- (109) Corma, A.; García, H.; Moussaif, A.; J. Sabater, M.; Zniber, R.; Redouane, A. *Chem. Commun.* **2002**, 1058.
- (110) Zhao, J.-L.; Liu, L.; Sui, Y.; Liu, Y.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Lett.* **2006**, 8, 6127.
- (111) Mikami, K.; Kakuno, H.; Aikawa, K. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7423.
- (112) Rueping, M.; Theissmann, T.; Kuenkel, A.; Koenigs, R. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6798.

## 7. References

- (113) Gathergood, N.; Juhl, K.; B. Poulsen, T.; Thordrup, K.; Anker Jørgensen, K. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1077.
- (114) Ogawa, S.; Shibata, N.; Inagaki, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8666.
- (115) Aikawa, K.; Hioki, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5716.
- (116) Ogawa, S.; Iida, N.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 7090.
- (117) Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, F.; Perna, F.; Tortorella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14685.
- (118) Ji, J.-X.; Qiu, L.-Q.; Yip, C. W.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1589.
- (119) Liu, D.-X.; Zhang, L.-C.; Wang, Q.; Da, C.-S.; Xin, Z.-Q.; Wang, R.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2733.
- (120) Wang, Y.-Q.; Yu, C.-B.; Wang, D.-W.; Wang, X.-B.; Zhou, Y.-G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2071.
- (121) Jiang, C.; Lu, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 9936.
- (122) Luo, Y.; Carnell, A. J.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6762.
- (123) Luo, Y.; Hepburn, H. B.; Chotsaeng, N.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8309.
- (124) Wang, H.; Jiang, T.; Xu, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 971.
- (125) Zhang, H.-X.; Nie, J.; Cai, H.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2542.
- (126) Munck, L. D.; Monleón, A.; Vila, C.; Muñoz, M. C.; Pedro, J. R. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7393.
- (127) Ma, C.; Gu, J.; Teng, B.; Zhou, Q.-Q.; Li, R.; Chen, Y.-C. *Org. Lett.* **2013**, *24*, 6206.
- (128) Liu, Y.; Kang, T.-R.; Liu, Q.-Z.; Chen, L.-M.; Wang, Y.-C.; Liu, J.; Xie, Y.-M.; Yang, J.-L.; He, L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6090.
- (129) Wang, Y.-Q.; Cui, X.-Y.; Ren, Y.-Y.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 9101.
- (130) Yu, H.; Zhang, L.; Li, Z.; Liu, H.; Wang, B.; Xiao, Y.; Guo, H. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 340.
- (131) Lee, A.; Ahn, S.; Kang, K.; Seo, M.-S.; Kim, Y.; Kim, W. Y.; Kim, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 5490.
- (132) Chauhan, P.; Chimni, S. S. *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 343.
- (133) Liu, Y.-L.; Zhou, F.; Cao, J.-J.; Ji, C.-B.; Ding, M.; Zhou, J. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3847.
- (134) Liu, Y.-L.; Zhou, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4421.
- (135) Hara, N.; Nakamura, S.; Sano, M.; Tamura, R.; Funahashi, Y.; Shibata, N. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 9276.

- (136) Zhao, J.; Fang, B.; Luo, W.; Hao, X.; Liu, X.; Lin, L.; Feng, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 241.
- (137) Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Zhao, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2512.
- (138) Holmquist, M.; Blay, G.; Pedro, J. R. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 9309.
- (139) Arai, T.; Matsumura, E.; Masu, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2768.
- (140) Hu, F.-L.; Wei, Y.; Shi, M.; Pindi, S.; Li, G. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 1921.
- (141) George, J.; Sridhar, B.; Subba Reddy, B. V. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 1595.
- (142) Feng, J.; Yan, W.; Wang, D.; Li, P.; Sun, Q.; Wang, R. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8003.
- (143) Kumari, P.; Barik, S.; Khan, N. H.; Ganguly, B.; Kureshy, R. I.; Abdi, S. H. R.; Bajaj, H. C. *RSC Adv.* **2015**, *5*, 69493.
- (144) Lancianesi, S.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7108.
- (145) Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic Press: San Diego, **1996**.
- (146) Pozharskii, A. F.; Soldatenkov, A.; Katritzky, A. R. *Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications*; John Wiley & Sons: Chichester, **2011**.
- (147) Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086.
- (148) Deng, J.; Zhang, S.; Ding, P.; Jiang, H.; Wang, W.; Li, J. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 833.
- (149) Iwao, M.; Ishibashi, F. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 51.
- (150) Fukuda, T.; Maeda, R.; Iwao, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 9151.
- (151) Liu, Q.; Li, Q.; Ma, Y.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4528.
- (152) Lanke, V.; Ramaiah Prabhu, K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6262.
- (153) Hartung, C. G.; Fecher, A.; Chapell, B.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1899.
- (154) Paul, S. A.; Chotana, G. A.; Holmes, D.; Reichle, R. C.; Maleczka, R. E.; Smith, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15552.
- (155) Robbins, D. W.; Boebel, T. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4068.
- (156) Gathergood, N.; Zhuang, W.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12517.
- (157) Saaby, S.; Fang, X.; Gathergood, N.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4114.
- (158) Liu, H.; Zheng, C.; You, S.-L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1047.
- (159) Zhou, L.-J.; Zhang, Y.-C.; Zhao, J.-J.; Shi, F.; Tu, S.-J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10390.

## 7. References

- (160) Yang, G.; Lindovska, P.; Zhu, D.; Kim, J.; Wang, P.; Tang, R.-Y.; Movassaghi, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10807.
- (161) Monti, S. A.; Johnson, W. O.; White, D. H. *Tetrahedron Lett.* **1966**, *37*, 4459.
- (162) Monti, S. A.; Johnson, W. O. *Tetrahedron* **1970**, *26*, 3685.
- (163) Troxler, F.; Bormann, G.; Seemann, F. *Helv. Chim. Acta* **1968**, *51*, 1203.
- (164) Jia, Y.-X.; Zhong, J.; Zhu, S.-F.; Zhang, C.-M.; Zhou, Q.-L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5565.
- (165) Wolf, C.; Zhang, P. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 760.
- (166) Han, X.; Ouyang, W.; Liu, B.; Wang, W.; Tien, P.; Wu, S.; Zhou, H.-B. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 8463.
- (167) Mori, A.; Mizusaki, T.; Ikawa, T.; Maegawa, T.; Monguchi, Y.; Sajiki, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1270.
- (168) Strych, S.; Trauner, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9509.
- (169) Yang, W.; Du, D.-M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5450.
- (170) Yan, W.; Wang, D.; Feng, J.; Li, P.; Zhao, D.; Wang, R. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2512.
- (171) Ellis-Davies, G. C. R. *Nat. Protoc.* **2011**, *6*, 314.



**ANEXO**



## ANEXO: Relación de publicaciones derivadas de la tesis.

COMMUNICATIONS

Advanced  
Synthesis &  
Catalysis

DOI: 10.1002/adsc.201500548

## Organocatalytic Enantioselective Friedel–Crafts Alkylation of 1-Naphthol Derivatives and Activated Phenols with Ethyl Trifluoropyruvate

Marc Montesinos-Magraner,<sup>a</sup> Carlos Vila,<sup>a</sup> Gonzalo Blay,<sup>a</sup> Isabel Fernández,<sup>a</sup> M. Carmen Muñoz,<sup>b</sup> and José R. Pedro<sup>a,\*</sup><sup>a</sup> Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de València, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, València, Spain

E-mail: jose.r.pedro@uv.es

<sup>b</sup> Departament de Física Aplicada, Universitat Politècnica de València, Camí de Vera s/n, 46022 València, Spain

Received: June 5, 2015; Revised: July 20, 2015; Published online: September 25, 2015

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/adsc.201500548>.

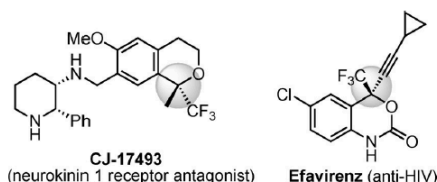
**Abstract:** An organocatalytic enantioselective Friedel–Crafts alkylation of a series of substituted 1-naphthol derivatives and activated phenols with ethyl trifluoropyruvate, catalyzed by a quinine-derived squaramide, is presented. Good yields and high to excellent enantioselectivities of the Friedel–Crafts alkylation products were obtained.

**Keywords:** asymmetric catalysis; Friedel–Crafts reaction; naphthols; organocatalysis; trifluoropyruvates

The Friedel–Crafts (F–C) reaction is one of the most fundamental, important and powerful C–C bond forming reactions in organic chemistry.<sup>[1]</sup> This reaction provides an efficient synthetic pathway to prepare functionalized aromatic compounds of great importance and widely used in academia and industry. Moreover, the catalytic enantioselective version of the F–C reaction leads to the formation of highly valuable chiral aromatic compounds.<sup>[2]</sup>

However, most of the examples reported in the literature with regard to this version are concerned with the use of heteroarenes such as indoles and pyrroles as nucleophilic partners,<sup>[3]</sup> whilst other nucleophiles such as naphthols have been less studied, probably due to their reduced reactivity towards electrophiles.<sup>[4]</sup> Consequently, the extension of the asymmetric F–C alkylations to include naphthols is of great interest for organic synthesis. Since the first example of Erker in 1990<sup>[5]</sup> where the enantioselective alkylation of naphthol was described using an activated ketone such as methyl pyruvate, only two asymmetric examples of the reaction between naphthols and ketones have

been recently reported, using isatins as substrates.<sup>[6]</sup> Nevertheless, the enantioselective alkylation of 1-naphthol with alkyl trifluoropyruvates is not described, to the best of our knowledge. This reaction would provide access to chiral tertiary benzylic alcohols bearing a trifluoromethyl group as a substituent.<sup>[7,8]</sup> This particular motif has become an important structural characteristic in several drugs such as CJ-17493 or Efavirenz (Figure 1).<sup>[9]</sup>



**Figure 1.** Structures of drugs containing a chiral tetrasubstituted carbon bearing a trifluoromethyl group.

Since the pioneering work by Jørgensen and co-workers,<sup>[10]</sup> who described the alkylation of different aromatic and heteroaromatic compounds with alkyl trifluoropyruvate, several methodologies have been reported.<sup>[11]</sup> However, the enantioselective alkylation of naphthols with ethyl trifluoropyruvate remains elusive (Scheme 1).<sup>[12]</sup> As a part of our continuous interest in the enantioselective synthesis of CF<sub>3</sub>-containing compounds,<sup>[13]</sup> herein we report an organocatalytic enantioselective F–C alkylation of 1-naphthol derivatives with ethyl trifluoropyruvate under mild conditions using a squaramide organocatalyst<sup>[14]</sup> derived from quinine.

The reaction of 1-naphthol (**1a**) with ethyl trifluoropyruvate (**2**) was studied with different bifunctional



Cite this: *RSC Adv.*, 2015, 5, 60101Received 11th June 2015  
Accepted 1st July 2015

DOI: 10.1039/c5ra11168d

www.rsc.org/advances

## Organocatalytic enantioselective aza-Friedel–Crafts reaction of 2-naphthols with benzoxathiazine 2,2-dioxides†

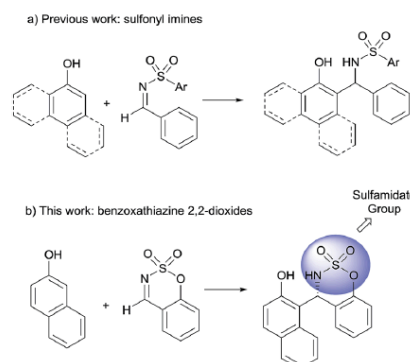
Marc Montesinos-Magraner,<sup>a</sup> Rubén Cantón,<sup>a</sup> Carlos Vila,<sup>a</sup> Gonzalo Blay,<sup>a</sup> Isabel Fernández,<sup>a</sup> M. Carmen Muñoz<sup>b</sup> and José R. Pedro<sup>\*a</sup>

An organocatalytic enantioselective aza-Friedel–Crafts addition of 2-naphthols to benzoxathiazine 2,2-dioxides is described using a quinine-derived bifunctional catalyst. The method allows the use of a wide range of aromatic compounds as nucleophiles, including 1-naphthol and sesamol, and benzoxathiazines 2,2-dioxides, expanding the existing state of the art enantioselective synthesis of aminomethylnaphthol derivatives.

The enantioselective addition of aromatic compounds to imines (aza-Friedel–Crafts reaction) is an important strategy for the synthesis of enantioenriched benzylic amines, which are present in a wide variety of natural products.<sup>1</sup> The addition of indoles to different imines has been, by far, the most studied example, especially using chiral phosphoric acids derived from BINOL as a catalyst.<sup>2</sup> However, the enantioselective addition of arenes with lower nucleophilicity has been less developed. Enders presented the phosphoric acid catalyzed addition of activated arenes to imino esters in 2010, obtaining excellent results in terms of enantioselectivity, although it suffered from long reaction times.<sup>3</sup> Moreover, Hui reported in 2010 the addition of 2-naphthols to tosyl aldimines using a stoichiometric amount of a dinuclear zinc–aminoalcohol complex, obtaining the desired product with good results.<sup>4a</sup> The first sub-stoichiometric versions of this reaction were published in 2011 almost simultaneously by Wang and Chimni. Both authors employed Cinchona alkaloid derivatives to catalyze the addition of 1-naphthols or 2-naphthols, respectively, to sulfonylimines.<sup>4b,c</sup> Both groups found Cinchona alkaloids bearing a hydroxyl group in the C6' position were ideal catalysts for this transformation and proposed a transition state where

nucleophile and electrophile are simultaneously activated. More recently, two examples of 2-naphthol addition to tosyl aldimines have been reported using a vanadium complex as metal catalyst<sup>4d</sup> or a chiral trisimidazoline as organocatalyst.<sup>4e</sup> All these examples used sulfonyl imines as electrophiles and the scope regarding to naphthols was certainly narrow (Scheme 1a).

On the other hand, benzoxathiazine 2,2-dioxides have recently emerged as interesting substrates in several enantioselective transformations. The benzoxathiazine 2,2-dioxides are a special kind of cyclic imines, derived from salicylic aldehydes, which have a rigid structure that reduces their conformational mobility and avoid the *E/Z* isomerization, facilitating the stereo differentiation and making them optimum partners for enantioselective transformations. Additionally, the sulfamidate moiety generated after the addition reaction is a versatile functional group which is present in biologically active compounds (Fig. 1).<sup>5</sup> Consequently, benzoxathiazine 2,2-dioxides have been used in several transition metal catalyzed enantioselective transformations such as hydrogenation,



Scheme 1 Enantioselective aza-Friedel–Crafts reactions of naphthols with imines.

<sup>a</sup>Departament de Química Orgànica, Facultat de Química, Universitat de València, Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, València, Spain. E-mail: jose.r.pedro@uv.es

<sup>b</sup>Departament de Física Aplicada, Universitat Politècnica de València, Camí de Vera s/n, 46022 València, Spain

† Electronic supplementary information (ESI) available. CCDC 1402446 and 1402447. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c5ra11168d

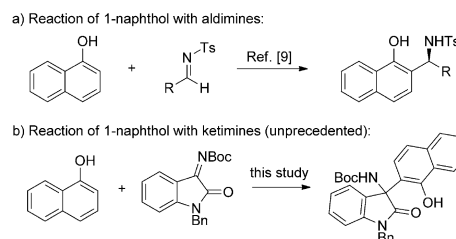


## Organocatalytic Asymmetric Addition of Naphthols and Electron-Rich Phenols to Isatin-Derived Ketimines: Highly Enantioselective Construction of Tetrasubstituted Stereocenters\*\*

Marc Montesinos-Magraner, Carlos Vila, Rubén Cantón, Gonzalo Blay, Isabel Fernández, M. Carmen Muñoz, and José R. Pedro\*

**Abstract:** A quinine-derived thiourea organocatalyst promoted the highly enantioselective addition of naphthols and activated phenols to ketimines derived from isatins. The reaction afforded chiral 3-amino-2-oxindoles with a quaternary stereocenter in high yields (up to 99%) with excellent enantioselectivity (up to 99% ee). To the best of our knowledge, this transformation is the first highly enantioselective addition of naphthols to ketimines.

The development of mild, effective, catalytic, and enantioselective reactions for C–C bond formation is a fundamental topic in modern organic chemistry. In this context, the enantioselective addition of nucleophiles to imines provides a straightforward route to chiral amines.<sup>[1]</sup> Tremendous effort has been devoted to establishing efficient methodologies for the synthesis of these valuable compounds in organic synthesis.<sup>[2]</sup> In particular, the asymmetric aza-Friedel–Crafts reaction is one of the most powerful strategies for the synthesis of chiral benzylic amines.<sup>[3]</sup> Despite great achievements in the enantioselective aza-Friedel–Crafts reaction of aldimines,<sup>[4]</sup> the corresponding asymmetric reaction of ketimines has proved to be more challenging.<sup>[5]</sup> Moreover, the main focus has been on the use of indoles and pyrroles as nucleophiles.<sup>[3]</sup> The application of arenes in the Friedel–Crafts reaction is trickier as a result of their reduced nucleophilicity. Consequently, there is an urgent requirement to develop novel asymmetric Friedel–Crafts reactions with these substrates. Naphthols are Friedel–Crafts donors that have been used with a range of electrophiles, such as azodicarboxylates,<sup>[6]</sup> ketones,<sup>[7]</sup> and activated alkenes.<sup>[8]</sup> In the case of aza-



**Scheme 1.** Enantioselective aza-Friedel–Crafts reaction of 1-naphthol with imines. Boc = *tert*-butoxycarbonyl, Bn = benzyl, Ts = *p*-toluenesulfonyl.

Friedel–Crafts reactions, naphthols have been used as nucleophiles for asymmetric addition to aldimines.<sup>[9]</sup> However, to the best of our knowledge, the enantioselective aza-Friedel–Crafts reaction of naphthols with ketimines remains elusive and has not been reported to date (Scheme 1). The products of such a reaction, chiral aminonaphthols, are important biologically active compounds<sup>[10]</sup> that can also be used as chiral ligands in asymmetric synthesis.<sup>[11]</sup>

The oxindole skeleton with a tetrasubstituted stereogenic center at the 3-position is a privileged heterocyclic structure present in many biologically active natural products and pharmaceutical drugs.<sup>[12]</sup> The 3-substituted 3-amino-2-oxindole motif is a crucial structure present in a number of molecules with pharmaceutical properties, such as SSR149415,<sup>[13]</sup> AG-041R,<sup>[14]</sup> and NITD609<sup>[15]</sup> (Scheme 2). Two methods have been established for the straightforward synthesis of chiral 3-substituted 3-amino-2-oxindoles:<sup>[16]</sup> the electrophilic amination of oxindoles,<sup>[17]</sup> and the addition of nucleophiles to isatin-derived ketimines. Recently, several examples of catalytic enantioselective addition to these ketimines have been reported, including Mannich reactions,<sup>[18]</sup> Strecker reactions,<sup>[19]</sup> aza-Henry reactions,<sup>[20]</sup> and other asymmetric reactions,<sup>[21]</sup> including the aza-Friedel–Crafts reaction.<sup>[15]</sup> However, the enantioselective addition of naphthols to isatin-derived ketimines has not been reported previously. As a part of our ongoing interest in the asymmetric construction of tetrasubstituted centers through enantioselective Friedel–Crafts reactions,<sup>[22]</sup> we present herein the enantioselective addition of naphthols to isatin-derived ketimines in the presence of a bifunctional organocatalyst.

Initially, we chose the reaction of 1-naphthol (**1a**) with the isatin-derived *N*-Boc-protected ketimine **2a** as a model reaction to screen various chiral bifunctional organocatalysts

[\*] M. Montesinos-Magraner, Dr. C. Vila, R. Cantón, Prof. Dr. G. Blay, Dr. I. Fernández, Prof. Dr. J. R. Pedro  
 Departament de Química Orgànica, Facultat de Química  
 Universitat de València  
 Dr. Moliner 50, 46100 Burjassot, València (Spain)  
 E-mail: jose.r.pedro@uv.es  
 Prof. Dr. M. C. Muñoz  
 Departament de Física Aplicada  
 Universitat Politècnica de València  
 Camino de Vera s/n, 46022 València (Spain)

[\*\*] Financial support from the MINECO (Gobierno de España; CTQ2013-47494-P) and from Generalitat Valenciana (ISIC2012/001) is gratefully acknowledged. M.M.-M. thanks the Universitat de València for a predoctoral grant. C.V. thanks MINECO for a JdC contract.

Supporting information for this article is available on the WWW under <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201501273>.

