

Université de Sherbrooke

Rapport de projet de trimestre

**Développement de méthodes de cyclisations de Prins sans acides de
Lewis**

Remis à Claude Spino

Par

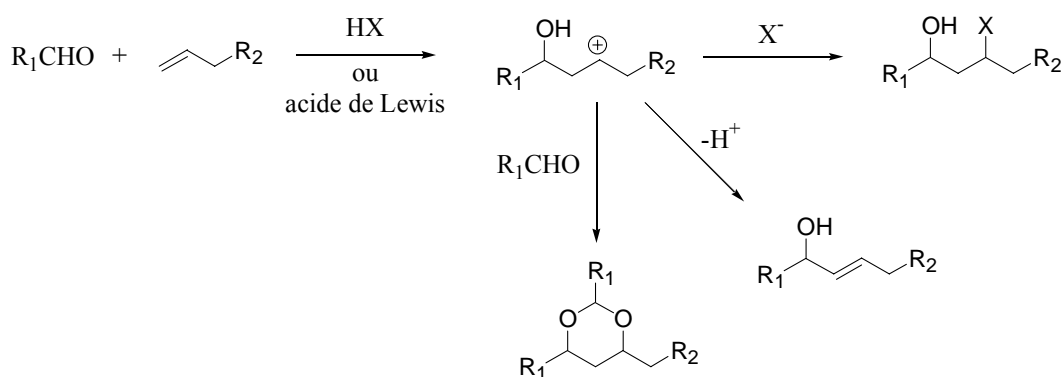
Robin Larouche-Gauthier

17 décembre 2003

1. Introduction

Les cyclisations cationiques de type Prins sont souvent utilisées pour la formation de cycles contenant un atome d'oxygène intra cyclique. La réaction de Prins consiste en l'attaque d'un alcène sur un oxonium, tel qu'indiqué pour un aldéhyde donné à la **figure 1**. Dans ce cas, un oxinium est généré par protonation de l'aldéhyde, et l'attaque de l'oléfine conduit à la formation d'un lien carbone-carbone et par le fait même à la création d'un centre stéréogénique.

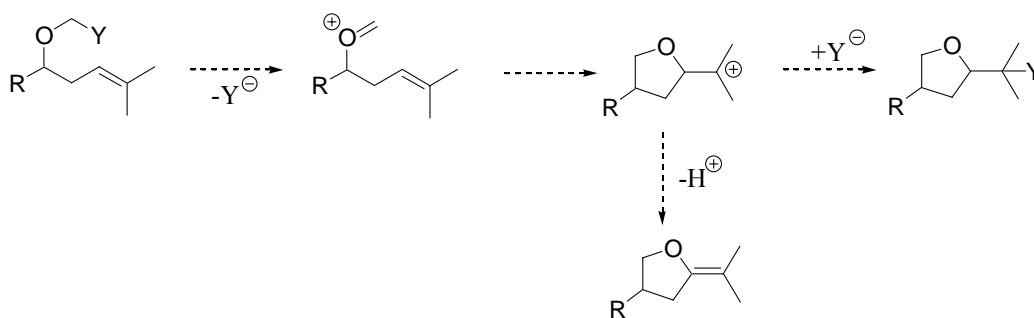
Figure 1. La réaction de Prins¹



Dans le même sens, un alcène relié à la fonction carbonyle mène à la formation de composés cycliques contenant un atome d'oxygène intra cyclique (**figure 2**). En considérant Y comme étant un hétéroatome quelconque, l'éjection de ce dernier conduit à un oxonium, et ultimement à un composé cyclique.

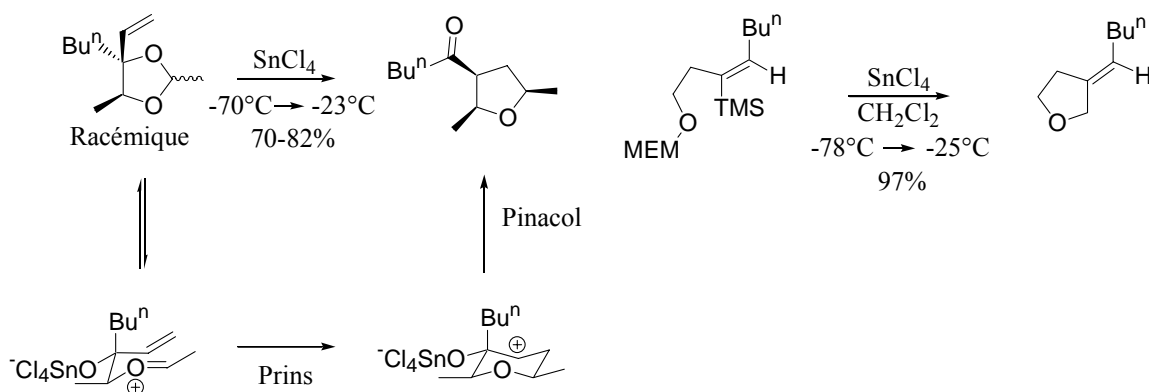
¹ Adams, D.R. ; Bhaynagar, S. D. *Synthesis*, **1977**, 661.

Figure 2. Cyclisations de Prins intramoléculaires



Les oxoniums sont des électrophiles communs en synthèse organique. Leur utilisation abondante est due au fait que ces derniers sont très réactifs, et qu'ils réagissent bien avec une large gamme de nucléophiles². Ils peuvent être générés par un éventail de groupes fonctionnels, les principaux étant les acétals, les éthers d'énols et les composés carbonylés. Pratiquement toutes les méthodes existantes à l'heure actuelle nécessitent l'utilisation d'un acide de Lewis. Plusieurs exemples d'application de cette méthode peuvent être trouvés dans la littérature³ (**figure 3**).

Figure 3. Exemples de cyclisations de type Prins avec acide de Lewis



En 1999, Bryan Hill observa une cyclisation cationique inattendue. À l'époque où il effectuait ses études de doctorat au laboratoire du professeur Spino, il tenta une cyclisation radicalaire sur l'haloéther **1** (**figure 4**)⁴. Cette cyclisation radicalaire aurait du le conduire à un composé exempt d'insaturation, alors qu'il isola un composé contenant une double liaison. Une

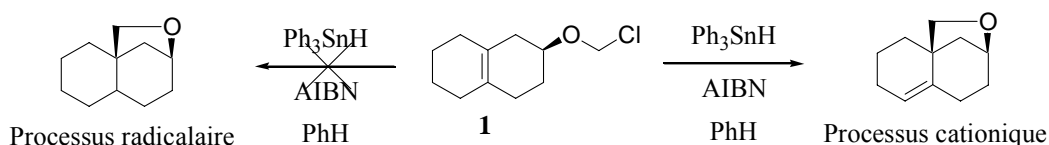
² Pour un résumé voir : (a) Blumenkopf, T. ; Overman, L. E. *Chem. Rev.* **1986**, 86, 857-873. (b) Schinzer, D. *Nachr. Chem. Technol. Lab.* **1989**, 37, 498-505.

³ Overman, L.E. ; Castaneda, A. ; Blumenkopf, T.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 1303.

⁴ Hill, B. Université de Sherbrooke, thèse de doctorat, **2001**.

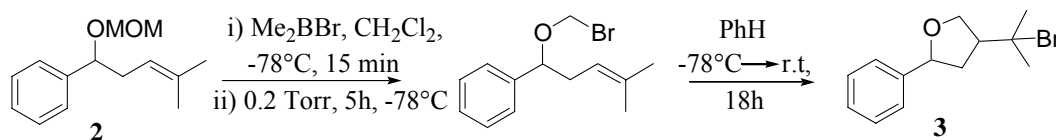
cyclisation cationique fut donc déduite du processus. Bryan Hill tenta par la suite d'autres expériences, et constata que la cyclisation s'effectuait sans la présence d'initiateurs de radicaux, renforçant l'hypothèse de la cyclisation cationique. Par contre, l'utilisation d'un hydrure de trialkyle étain semblait essentielle pour que la cyclisation ait lieu.

Figure 4. Cyclisation cationique observée par Bryan Hill



Cette découverte emmena par la suite Patrice Arpin à développer de nouvelles conditions pour la cyclisation cationique d'haloéthers. Ces recherches actuelles consistent essentiellement en la conversion d'acétals en composés cycliques halogénés correspondant à l'aide de bromure de diméthyle bore (**figure 5**). Après avoir converti l'acétal **2** en l'haloéther correspondant, le mélange réactionnel est placé sous vide (-78°C) de façon à éliminer le borane formé par la réaction, qui pourrait catalyser la cyclisation par activation du bromure de l'haloéther. Par la suite, du benzène est ajouté, et le milieu réactionnel est ramené à température pièce, ce qui conduit au composé cyclique **3**.

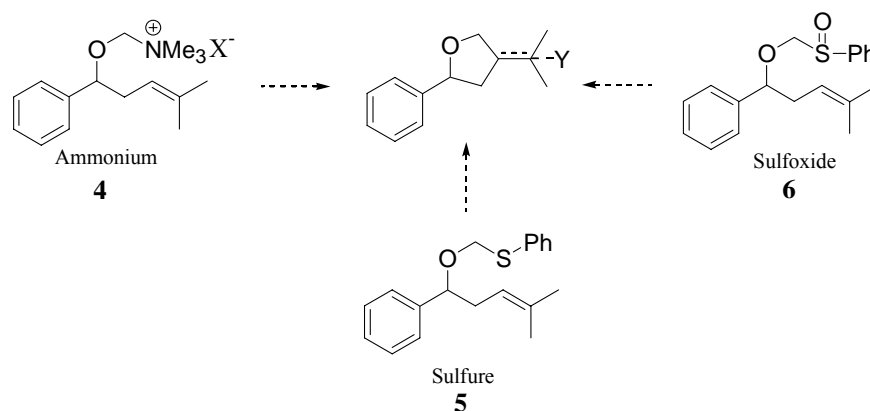
Figure 5. Cyclisation cationique d'haloéther à l'aide de bromure de diméthyle bore



2. Résultats et discussion

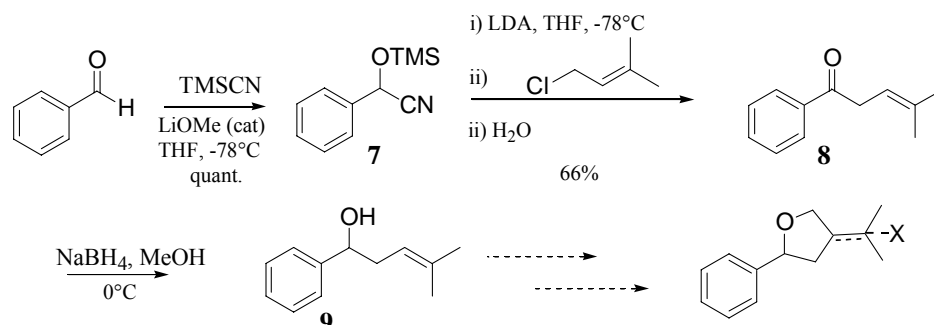
Une question persiste cependant, à savoir si l'haloéther cyclise par lui-même, ou si des traces de boranes (acide de Lewis) restantes catalysent la réaction. Dans le but de répondre à cette question, un projet m'a été confié, projet consistant à développer une nouvelle stratégie visant des cyclisations cationiques sans acides de Lewis. Différents précurseurs de cyclisation ont été étudiés, soit l'ammonium **4**, le sulfure **5** et le sulfoxyde **6** (**figure 6**).

Figure 6. Précurseurs de cyclisation étudiés



La synthèse de tous ces précurseurs est effectuée à partir du même alcool benzylique **9**, sa synthèse étant présentée à la **figure 7**. La benzaldéhyde est d'abord convertie en sa cyanohydrine protégée correspondante **7** à l'aide du cyanure de triméthylsilane, dans un rendement quantitatif. Par la suite, la cyanohydrine est alkylée par la 1-chloro-3-méthyl-1-butène, pour conduire, après hydrolyse, à la cétone **8** dans un rendement de 66%. Finalement, l'alcool benzylique désiré **9** est obtenu par réduction de la cétone **8** à l'aide de borohydrure de sodium, avec un rendement de 86%.

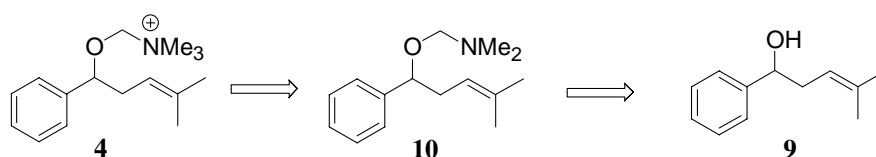
Figure 7. Synthèse l'alcool 9 précurseur des modèles étudiés



2.1. Étude de l'ammonium

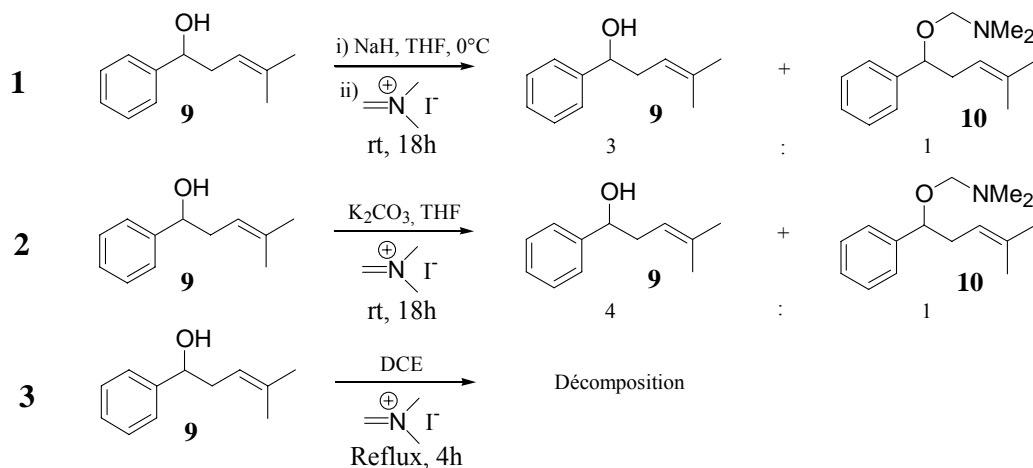
La synthèse de l'ammonium **4** a donc été élaborée à partir de l'alcool **9** (**figure 8**). Après déprotonation de l'alcool **9**, le sel d'Eschenmoser est additionné à l'alcoolate, conduisant à l'aminal **10**. Par la suite, l'aminal **10** est méthylé avec du tétrafluoroborate de triméthylxonium, donnant l'ammonium **4**.

Figure 8. Rétrosynthèse de l'ammonium 4



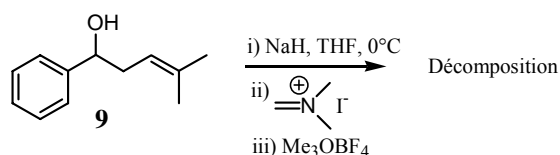
Suivant cette route, l'isolation de l'aminal **10** a d'abord été tentée. Les résultats sont présentés à la **figure 9**. La réaction est suivie par RMN ¹H, et une conversion partielle de l'alcool en aminal est observée dans chaque cas. Toute fois, comme les résultats de la **figure 9** l'indiquent, un faible rendement en aminal a été obtenu après isolation, soit un ratio 3 : 1 alcool/aminal dans le meilleur des cas (déterminé par RMN ¹H). Comme l'aminal semble être sensible à l'humidité, deux façons de l'isoler ont été utilisées, soit un lavage par une solution aqueuse de carbonate de potassium, et caractérisation du résidu réactionnel après évaporation du solvant par RMN ¹H.

Figure 9. Isolation de l'aminal 10



Bien que cette deuxième méthode nous ait donné les meilleurs résultats, il nous sembla que la meilleure manière de procéder était de ne pas isoler l'aminal, qui est trop sensible, et de tenter d'isoler l'ammonium **4** correspondant. En suivant cette approche, la procédure utilisée à l'entrée **1** de la figure **9** à été répétée pour convertir l'alcool **9** en aminal **10**. Bien que seulement une conversion partielle de l'alcool **9** en aminal **10** fut observée encore une fois, 1.3 Eq (vs alcool **9**) de tétrafluoroborate de triméthylxonium a été ajouté au milieu réactionnel. Un seul produit est par la suite observable par RMN ^1H , soit l'ammonium **4**, et ce malgré le fait qu'une conversion partielle de l'alcool **9** en aminal **10** fut observée (figure **10**). L'ammonium **4** est facilement identifiable en RMN ^1H en raison de la présence d'un signal intégrant pour 9 protons à 3.28 ppm, attribuable aux 3 méthyles de la fonction ammonium. Par la suite il nous fut malencontreusement impossible d'isoler l'ammonium **4** à l'aide des méthodes utilisées précédemment.

Figure 10. Isolation de l'ammonium **4**

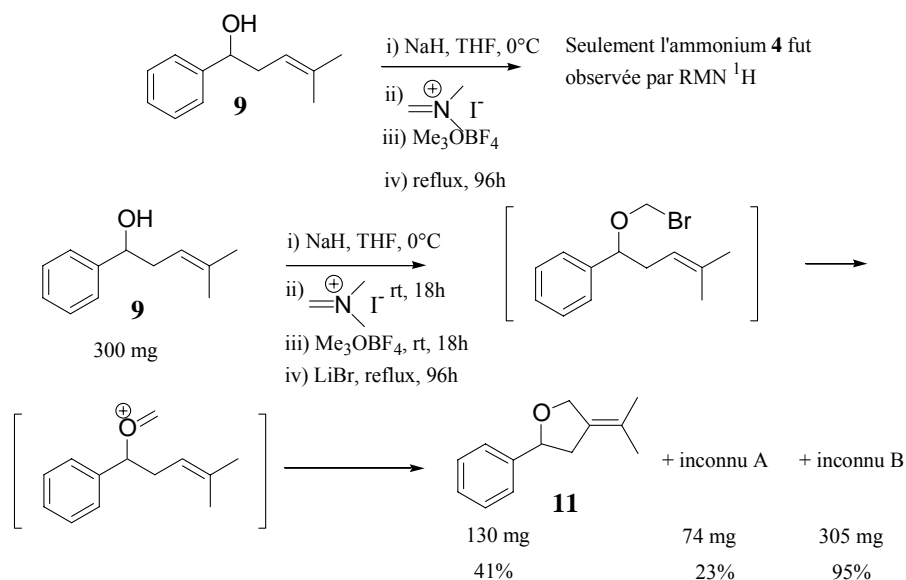


Conversion complète de l'alcool en ammonium observée par RMN ^1H

Comme l'ammonium **4** semblait lui aussi difficilement isolable, nous avons par la suite tenté de chauffer le milieu réactionnel contenant l'ammonium **4**, dans le but que ce dernier cyclise de façon cationique (figure **11**). Après 4 jours de reflux, seulement l'ammonium **4** est observé par RMN ^1H . Il semblait donc que non seulement l'ammonium **4** était stable, mais qu'il était en fait tellement stable qu'il pouvait supporter de rudes conditions pour une longue période de temps. Comme une cyclisation cationique sur l'ammonium **4** doit impliquer l'oxonium correspondant, en raison du fait que l'alcène n'est pas suffisamment nucléophile pour déplacer le groupe partant (du moins, selon moi), le projet de Patrice Arpin nous emmena à penser qu'il nous serait possible de convertir l'ammonium **4** en son haloéther correspondant à l'aide d'une source de bromure (figure **11**). L'ammonium a donc encore une fois été synthétisé, pour ensuite lui ajouter 3 Eq de bromure de lithium, et finalement le mélange réactionnel fut refluxé pour 96h. Comme espéré, 41% en produit cyclisé **11** a été obtenu après chromatographie, prouvant donc la véracité de notre hypothèse impliquant un déplacement nucléophile du groupement ammonium

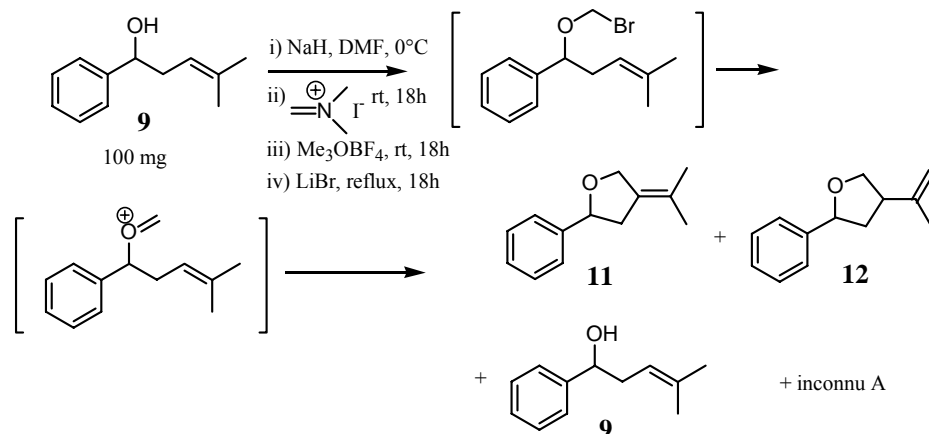
par un bromure, et par le fait même répondant à la question à savoir si les haloéthers peuvent cycliser sans la présence d'acide de Lewis.

Figure 11. Tentative de cyclisation sur l'ammonium 4



Quelques problèmes nous proviennent toutefois de cette réaction. Tout d'abord, le composé **11** est instable, rendant son isolation ardue, ceci pouvant affecter le rendement. Également, deux composés inconnus (inconnu A et inconnu B) sont également isolés du milieu réactionnel. On constate que l'inconnu B représente une partie énorme du bilan massique de la réaction, nous emmenant à penser qu'il provient d'une réaction secondaire impliquant le THF, malgré le fait que sa structure n'a pu être élucidée. L'inconnu A quant à lui semble posséder une structure simple. Son spectre RMN ^1H montre un patron caractéristique des styrènes, à l'exception du fait que les protons oliféniques sont déblindés par rapport à ceux du styrène, suggérant la présence d'un groupement électro-attracteur sur le cycle aromatique. Également, un doublet intégrant pour 6 protons à 1.85 ppm laisse présager la présence de deux méthyles. La masse obtenue par spectrométrie de masse pour l'inconnu A est de 158 (vs 104 pour le styrène). Malgré ces informations, la structure de l'inconnu à n'a pu être déterminée. Dans le but d'éliminer les produits secondaires indésirables de la réaction, la procédure a été répétée, en substituant le tétrahydrofurane par du N,N-diméthylformamide, et ce à trois reprises. Les résultats sont présentés à la **figure 12**, et les entrées sont par ordre chronologique.

Figure 12. Cyclisations en utilisant le N,N-diméthylformamide

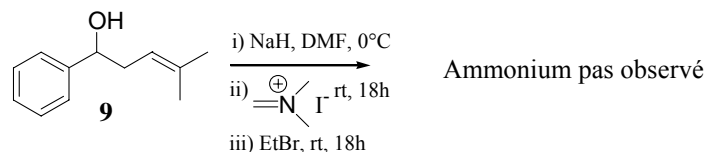


Entrées	% 11	% 12	% 9	%inc.A
1	67	0	0	7
2	45	8	3	7
3	23	18	49	trace

On peut donc constater que l'on observe plus l'inconnu B observé précédemment, ce qui renforce l'hypothèse d'une réaction secondaire avec le tétrahydrofurane, via méthylation de ce dernier, puis ouverture conduisant à des oligomères ou des polymères par exemple. Également, on constate, quand on regarde les trois entrées de la **figure 12**, une diminution de rendement en produits de cyclisation (**11** et **12**) en faveur de l'alcool de départ **9**, malgré le fait que la formation quantitative de l'ammonium fut observée dans tous les cas. Cela peut s'expliquer par l'hydratation d'un réactif utilisé, introduisant de l'eau dans le milieu réactionnel, pouvant engendrer la formation d'un hémiacétal à partir de l'ammonium **4** ou de l'haloéther correspondant, conduisant ultimement à l'alcool de départ.

Un dernier effort a été mis sur l'étude de l'ammonium **4** dans le but de substituer notre agent méthylyant très agressif qu'est le tétrafluoroborate de triméthylxonium par un agent alkylant plus doux, soit le bromoéthane, qui a l'avantage de posséder une source de bromure, ce qui est nécessaire dans notre cas (**figure 13**). Cette tentative s'est toutefois avérée infructueuse, et la formation de l'ammonium n'a pas été observée par RMN ^1H . L'utilisation de bromométhane a également été considérée, mais le fait que ce dernier soit un gaz le rend moins intéressant.

Figure 13. Remplacement de l'agent méthylyant

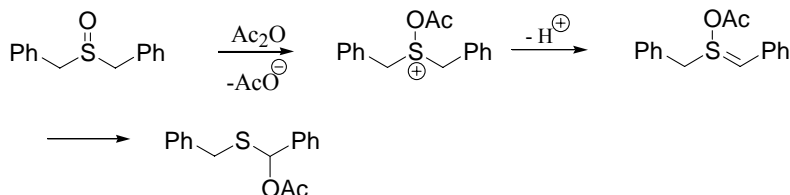


L'ammonium s'avère donc être un précurseur de cyclisation cationique prometteur, cela une reproductibilité limitée jusqu'à maintenant. À notre connaissance, la génération d'un oxonium à partir d'un aminal est un fait sans précédent dans la littérature, de même que l'utilisation d'ammonium comme précurseur de cyclisation cationique.

2.2. Étude du sulfoxyde

Les sulfoxydes peuvent être en théorie des précurseurs de cyclisation cationique après activation de la fonction sulfoxyde, mais, à notre connaissance, aucune recherche ne semble avoir été faite sur le sujet. L'idée d'utiliser des sulfoxydes comme précurseurs de cyclisation nous est venue de la réaction de Pummerer⁵ (**figure 14**). Un sulfoxyde est généralement activé à l'aide d'un anhydride, par exemple l'anhydride acétique, produisant le sulfonium correspondant. Par la suite, le proton en alpha du soufre est éliminé, et un réarrangement emmenant l'acétate sur le carbone en alpha du soufre se produit.

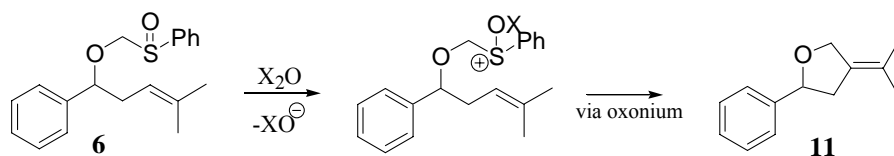
Figure 14. Réaction de Pummerer



Dans le but d'effectuer des cyclisations cationiques à l'aide de sulfoxyde, nous espérons que le sulfoxyde **6** puisse générer un oxonium après activation du sulfoxyde, et par le fait même mener à des produits de cyclisation (**figure 15**).

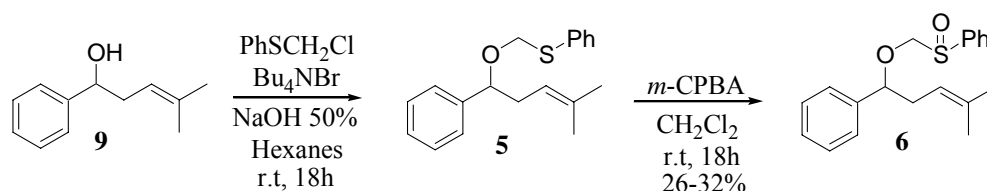
⁵ Lucchi, O. ; Miotti, U. ; Modena, G. *Organic Reactions*, **1991**, *40*, 157.

Figure 15. Application de la réaction de Pummerer à des cyclisations cationiques de type Prins



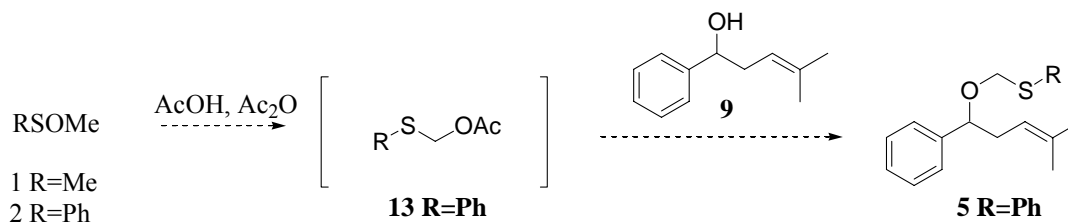
La synthèse du sulfoxyde **6** a donc été entreprise à partir de l'alcool **9** (figure 16) à l'aide d'une réaction de transfert de phase impliquant le chlorométhyle phényle sulfure. La réaction donne beaucoup de produits secondaires, et une purification sommaire de l'acétal mixte **5** obtenu est effectuée. Par la suite l'acétal mixte impure est soumis à une oxydation à l'aide de l'acide métachloro perbenzoïque, pour donner le sulfoxyde **6** dans un rendement variant entre 26 et 32% pour les deux étapes.

Figure 16. Synthèse du sulfoxyde 6



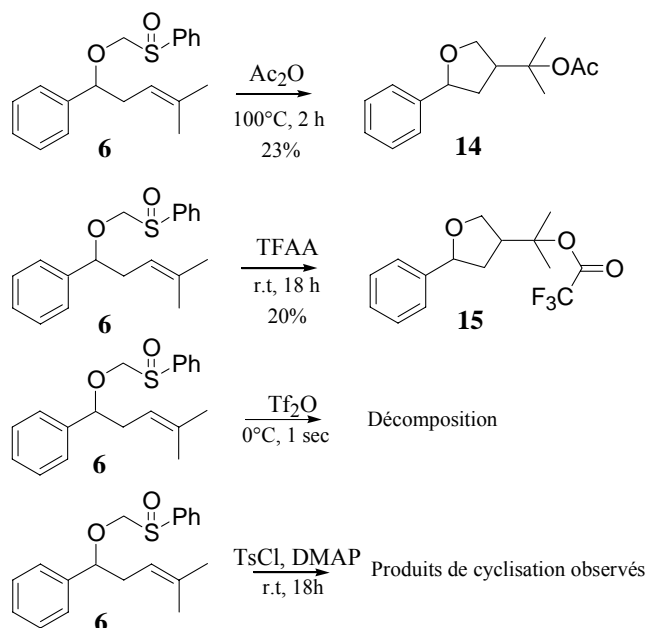
Comme l'étude du sulfoxyde **6** comme précurseur de cyclisation nous intéressait davantage que la synthèse de ce dernier en tant que tel, aucune optimisation n'a été effectuée. Cependant, l'utilisation de la réaction de Pummerer pour synthétiser le sulfure **5** pourrait s'avérer efficace, puisque l'acétate **13** pourrait être fabriquer facilement à partir du sulfoxyde de méthylphényle (entrée **2**), et que la formation d'acétal mixte S-méthylé est rapportée dans la littérature à partir sulfoxyde de diméthyle⁵ (entrée **1**), résultant d'un déplacement de l'acétate par l'alcool (figure 17).

Figure 17. Synthèse envisageable de l'acétal mixte 5



Plusieurs conditions de cyclisation ont par la suite été tentées sur le sulfoxyde **6**, les résultats étant présentés à la **figure 18**. L'anhydride acétique comme solvant donne 23% en produit de cyclisation **14**, alors que l'anhydride trifluoroacétique donne le produit cyclisé **15** dans un rendement de 20%. Ces réactions ne sont toutefois pas propres, et plusieurs produits sont observables par chromatographie sur couche mince. Par RMN ^1H , le composé **14** semble être présent sous deux formes énantiomériques (la stéréochimie du carbone portant l'oxygène n'étant pas contrôlée), impliquant un processus stéréospécifique, alors que le composé **15** semble être présent sous ses quatre formes diastéréomériques. Cela est probablement explicable par la différence de nucléophilicité entre l'acétate et le trifluoroacétate, ce dernier étant moins nucléophile, engendrant un temps de vie plus grand pour le carbocation intermédiaire, et par le fait même une probabilité accrue pour que des migrations d'hydrogène [1-2], engendrant la racémisation. Seulement les produits cyclisés indiqués ayant été isolés, et une étude approfondie de ces réactions permettrait de connaître la nature des autres produits de réaction. La condition de réaction employant le chlorure de tosylate semble elle aussi donner des produits de cyclisation (RMN ^1H), mais le manque de temps ne nous a pas permis de les isoler. Finalement, l'utilisation d'anhydride triflique comme solvant s'est avérée désastreuse, une décomposition immédiate du produit étant observée.

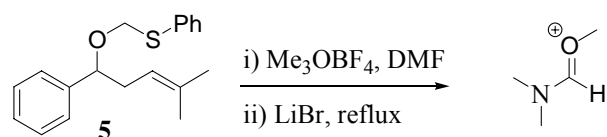
Figure 18. Étude du sulfoxide 6



2.3. Étude du sulfure

Puisque l'ammonium **4** nous a donné des résultats encourageant pour des cyclisations cationiques de type Prins, il nous semblait logique de présumer qu'un sulfonium pourrait également s'avérer efficace. Nous avons donc utilisé nos conditions de formation de l'ammonium **4** sur le sulfure **5** dans le but de former le sel de sulfonium correspondant (**figure 19**). Malheureusement, nous avons observé une méthylation du N,N-diméthylformamide, caractérisée par l'apparition de signaux analogues au N,N-diméthylformamide, mais déblindés. Il serait donc souhaitable d'utiliser un solvant moins nucléophile, comme l'acétonitrile par exemple.

Figure 19. Étude du sulfure 5



3. Conclusion

Cette étude sommaire a démontré que deux substrats (ammonium et sulfoxide) peuvent effectuer une cyclisation cationique de type Prins sans la présence d'acide de Lewis, ce qui au meilleur de notre connaissance, est un fait sans précédent. L'ammonium semble être le meilleur précurseur de cyclisation et ce, malgré une reproductibilité limitée. L'utilisation de réactifs de première qualité devrait cependant améliorer la qualité des résultats obtenus avec l'ammonium. La formation d'un oxonium à partir d'un aminal est déduite du processus de cyclisation, ce qui diffère de l'iminium généralement obtenu. Un effort d'optimisation est également nécessaire dans le but de vérifier si le sulfoxide peut donner des réactions de cyclisation propres.

4. Remerciements

Je désirerais remercier le professeur Claude Spino, qui m'a offert ce projet intéressant en plus de m'avoir permis de travailler dans ses laboratoires. Je voudrais également remercier Patrice Arpin, qui a fait preuve d'une grande générosité en me laissant travailler dans sa hotte, et qui fut un compagnon de travail apprécié. Je voudrais aussi remercier tous les autres étudiants du laboratoire Spino, qui ont su rendre l'atmosphère de travail très agréable. Finalement, je remercie Normand Pothier et Gaston Boulay pour le support technique.

5. Partie expérimentale

All solvents were dried using appropriate method before use. Thin layer chromatography was carried out on 0.25 mm E.M. Merck F-254 commercial plates. Column chromatography was performed with silica gel (230-400 mesh, Sylicycle, F-254). IR spectra were recorded on a Perkin-Elmer 1600 Series FTIR. ¹H NMR spectra were recorded on a Bruker AC-300 spectrometer. All spectra used tetramethylsilane as the internal standard. Accurate mass measurements were obtained from a VG (ZAB 2F) high resolution spectrometer.

Synthesis of sulfide 5

Alcohol **9** (1.00g, 5.67 mmol) was dissolved in hexanes (9 mL) and chloromethyl phenyl sulfide (0.70 mL, 5.39 mmol), Bu₄NBr (182 mg, 0.567 mmol) and 50% aqueous NaOH solution (3 mL) was added. The resulting mixture was stirred at r.t for 18h (TLC monitored). Layers were separated, and aqueous phase was extracted 2 times with Et₂O. Organic layers were combined, dried over MgSO₄, and concentrated *in vacuo*. Then, the crude mixture was purified by chromatography on silica gel (eluting hexanes-EtOAc 1:0 → 200:1) to afford pure sulfide **5** (50 mg, 3%) as a colorless oil and impure sulfide **5** (0.92g) as a colorless oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.53-7.20 (m, 10H), 5.12-5.06 (m, 2H), 4.81-4.77 (m, 1H), 4.69 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 2.57-2.47 (m, 1H), 2.40-2.30 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.50 (s, 3H). HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₂₂OS (M⁺) 298.1391, found 298.1413 (M⁺).

Synthesis of sulfoxide 6

Impure sulfide **5** (0.92 g) was dissolved in CH₂Cl₂ (15 mL) under Ar. The mixture was then cooled to 0°C, and *m*-CPBA (0.80g, 4.64 mmol) was added slowly. The resulting mixture was stirred for 18h at r.t (¹H NMR monitored). Reaction mixture was then washed with saturated aqueous sodium carbonate, layers were separated, and aqueous phase was back-extracted 2 times using CH₂Cl₂. Organic layers were combined, dried (MgSO₄) and concentrated. Purification of the crude material by flash chromatography (hexanes-EtOAc 99:1→ 8:1) gave sulfoxide **6** (0.30g, 32% for 2 steps) as a white solid: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.66-7.23 (m, 10H), 5.13 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.76-4.72 (m, 1H), 4.36 (d, 1H J = 10.4 Hz), 4.29 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). HRMS *m/z* calcd for C₁₉H₂₃O₂S (M⁺) 315.1419, found 315.1414 (M⁺).

General procedure for cationic cyclisation of ammonium 4 (yielding 11 and 12)

To a mixture of NaH (30 mg (60% dispersion in oil), 0.738 mmol) in dry DMF (3 mL) was added alcohol **9** (100 mg, 0.567 mmol) at 0°C under Ar. The resulting mixture was then stirred for 1h at r.t, and Eschenmoser's salt (157 mg, 0.815 mmol) was added. The reaction mixture was stirred 16 h at r.t. After that, Me₃OBF₄ (109 mg, 0.738 mmol) was added, and the mixture was stirred for 18 h at r.t (¹H NMR monitored). LiBr (148 mg, 1.70 mmol) was finally added to the reaction mixture, and resulting solution was stirred at 150°C for 15h (¹H NMR Monitored). DMF was then removed *in vacuo*, and the residue was mixed with EtOAc and water. Layers were separated, and after the usual workup and chromatographic purification (hexanes-EtOAc 1:0 → 98:2), products **11** and **12** were obtained as colorless oils: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) **11**: δ 7.32-7.25 (m, 5H), 4.93 (dd, 1H, J₁ = 6.6 Hz, J₂ = 2.2 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 12.6

Hz), 4.38 (d, 1H, J = 12.6 Hz), 2.89 (dd, 1H, J₁ = 15.4 Hz, J₂ = 6.1 Hz), 2.43 (m, 1H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H). **12**: δ 7.37-7.26 (m, 5H), 4.99-4.94 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.13 (t, 1H J = 8.3 Hz), 3.88 (t, 1H, J = 8.3 Hz), 3.17-3.05 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 5H).

Synthesis of alcohol **9**

To a solution of MeOH (130 mL) and NaBH₄ (1.22 g, 32.3 mmol) was added dropwise over 5 min ketone **8** (5.62g, 32.3 mmol) at 0°C. The resulting mixture was stirred 2 h (TLC monitoring) and water (50 mL) was added slowly at 0°C to the reaction mixture. After 20 min, MeOH was removed *in vacuo* and the aqueous residue was extracted 3 times with Et₂O. Organic layers were combined, dried (MgSO₄) and concentrated. Purification of the crude product by flash chromatography (hexanes-CH₂Cl₂ 3:2 → 2:3 → 0:1) yielded alcohol **9** (4.89g, 86%) as a colorless oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.42-7.21 (m, 5H), 5.17 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 4.68 (dd, 1H, J₁ = 6.5 Hz, J₂ = 2.3 Hz), 2.57-2.39 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

Synthesis of acetate **14**

A solution of sulfoxide **6** (50 mg, 0.159 mmol) in Ac₂O (2 mL) was stirred at 120°C for 20h under Ar (¹H NMR monitored). Solvent was removed *in vacuo*, and the residue was mixed with EtOAc and water. Standard workup and chromatographic purification (hexanes-EtOAc 1:0 → 98:2 → 97:3) gave **15** (9 mg, 20%) as a yellow oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.40-7.20 (m, 5H), 4.88-4.83 (m, 1H), 4.01-3.96 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 1H), 2.36-2.27 (m, 2H), 1.96 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.49 (s, 3H). MS (EI, 70eV) m/e (rel inten) 188 (M⁺ -HOAc). IR (neat on KBr): 3061, 2975, 2932, 1733, 1369, 1232, 1132, 1024, 758, 701 cm⁻¹.

Synthesis of trifluoroacetate **15**

A solution of sulfoxide **6** (50 mg, 0.159 mmol) in TFAA (2 mL) was stirred at r.t for 14h under Ar (¹H NMR monitored). Solvent was removed *in vacuo*, and the residue was mixed with EtOAc and water. Standard workup and chromatographic purification (hexanes-EtOAc 1:0 → 98:2 → 96:4) gave acetate **14** (9 mg, 23%) as a colorless oil: ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) (major isomer): δ 7.42-7.28 (m, 5H), 4.88-4.84 (m, 1H), 4.06-3.94 (m, 2H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.60 (s, 3H). MS (EI, 70eV) m/e (rel inten) 188 (M⁺ -HOCCF₃).