



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Una estrategia unificada para la síntesis enantioselectiva de los alcaloides del grupo de las madangaminas

Celeste Are

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) i a través del Dipòsit Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) y a través del Repositorio Digital de la UB ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service and by the UB Digital Repository ([diposit.ub.edu](http://diposit.ub.edu)) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació**

**Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica**

**Una estrategia unificada para la síntesis enantioselectiva de los  
alcaloides del grupo de las madangaminas**

Celeste Are

Barcelona, 2018





UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

**Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació**

**Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica**

Programa de Doctorado:

Química Orgànica

**Una estrategia unificada para la síntesis enantioselectiva de los  
alcaloides del grupo de las madangaminas**

Memoria presentada por Celeste Are para optar al título de Doctor por la  
Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dra. Mercedes Amat Tusón

Dra. Maria Pérez Bosch

Celeste Are

Barcelona, 2018





En primer lugar quisiera agradecer a la ***Dra. Mercedes Amat Tusón***, directora de esta Tesis y Catedrática de Química Orgánica de la Facultat de Farmacia de la Universitat de Barcelona, por aceptarme en su grupo de investigación confiando en mis capacidades, dándome la posibilidad de formar parte de esta familia, por su supervisión y su aportación continua de conocimientos a lo largo de estos años, contribuyendo en mi formación profesional y personal.

También quisiera agradecer a la ***Dra. Maria Pérez Bosch***, directora de esta Tesis y profesora agregada de la Facultat de Farmacia de la Universitat de Barcelona, por su ayuda continua y su constante apoyo en los éxitos, así como en los pequeños fracasos, por su dedicación y sobre todo por su preciosa amistad.

Finalmente quiero agradecer al ***Dr. Joan Bosch Cartes***, Catedrático de Química Orgánica de la Facultat de Farmacia de la Universitat de Barcelona por su confianza, su infinita paciencia y sus valiosos consejos.

Quisiera además agradecer las personas que empezaron este proyecto: el Dr. Stefano Proto y el Dr. Roberto Ballette por sus trabajos sin los cuales hubiese sido imposible desarrollar esta tesis doctoral. Al mismo tiempo un agradecimiento va a todas las personas que a lo largo de estos años han contribuido y trabajado en este proyecto echándome una ayuda y formando parte del “equipo madangaminas”: Gracias.

Un agradecimiento especial va a todos los compañeros del Departamento de Química Orgánica: “viejos” y “jóvenes”. Los “viejos” porque esta aventura ha empezado con vosotros, he aprendido mucho trabajando a vuestro lado y aunque fuera la pequeña del grupo desde el primer día me hiciste sentir como en casa. A “los jóvenes” porque habéis traído un aire de alegría y buen humor en momentos que no eran tan positivos, porque no se acaba nunca de aprender y porque sois un equipo genial.

Infine il ringraziamento piú grande va alla mia famiglia, a Luca e agli amici di sempre per aver sempre creduto in me, per avermi sostenuto e ispirato in questi anni.

Este trabajo ha sido financiado por el MICINN (España, CTQ2012-35250 y CTQ-2015-65354-R) y por la Generalidad de Cataluña (2014-SGR-155). Agradezco asimismo la Acción COST CM-1407.



## ÍNDICE

<b>Símbolos y abreviaturas</b> .....	i
<b>Capítulo 1: Introducción</b> .....	1
1.1 Introducción.....	3
1.2 Aislamiento.....	5
1.3 Biogénesis.....	8
1.4 Actividad biológica.....	11
1.5 Síntesis totales descritas hasta el presente.....	12
1.5.1 Primera síntesis total de la madangamina D.....	13
1.5.2 Primera síntesis total de las madangaminas A, C y E.....	14
1.6 Objetivos y estructura de la memoria.....	16
1.6.1 Objetivos de la Tesis.....	16
1.6.2 Estructura de la Memoria.....	17
<b>Capitulo 2: Síntesis del sistema tricíclico ABC</b> .....	19
2.1 Núcleo diazatricíclico de las madangaminas.....	22
2.2 Síntesis del sistema diazatríciclico ABC de las madangaminas.....	23
2.2.1 Aproximación de Weinreb (1997).....	23
2.2.2 Enfoque sintético de Kibayashi (2004).....	24
2.2.3 Aproximación biomimética de Marazano (2005).....	25
2.2.4 Secuencia sintética de Bonjoch (2008).....	26
2.2.5 Síntesis propuestas por Chida (2015 y 2017).....	26
2.2.6 Aproximación sintética de Wardrop (2017).....	28
2.3 Trabajos previos del grupo: <i>Enantiomeric scaffold strategy</i> .....	30
2.4 Síntesis del sistema diazatricíclico de las madangaminas: trabajo propio...	33
2.4.1 Reacción de ciclocondensación.....	34
2.4.2 Adición conjugada .....	36
2.4.3 Cierre de anillo carbocíclico C.....	38

2.4.4 Reacción de alquilación: generación del centro cuaternario.....	38
2.4.5 Eliminación del inductor quiral y reducción de las funciones carbonílicas.....	40
2.4.6 Cierre del anillo piperidínico A.....	42
2.5 Conclusiones sobre los resultados obtenidos durante la síntesis del núcleo tricíclico ABC de las madangaminas.....	47
<b>Capítulo 3: Síntesis del sistema tetracíclico ABCE de las madangaminas</b>	<b>49</b>
3.1 Estrategias sintéticas para la construcción del anillo E.....	52
3.2 Construcción del anillo E mediante acilación del N-1 del anillo A y formación del doble enlace C-3/C-20 de forma intramolecular.....	54
3.2.1 Síntesis de los sistemas morfánicos y de las cadenas carbonadas olefínicas.....	55
3.2.2 Síntesis de los sustratos modelo para las reacciones de macrociclación.....	59
3.2.3 Reacción de <i>Ring closing metathesis</i> .....	61
3.2.4 Reacción de McMurry.....	63
3.2.5 Metátesis carbonilo-olefínica.....	64
3.3 Construcción del anillo E mediante formación del enlace C-3/C-20 de forma intermolecular y una posterior macrolactamización.....	67
3.3.1 Aproximación de Kibayashi para el cierre del anillo E.....	68
3.3.2 Estrategia sintética de Chida para la construcción del anillo E .....	69
3.3.3 Cierre del anillo E: trabajos previos del grupo de investigación.....	69
3.4 Construcción del anillo E: trabajo propio.....	71
3.4.1 Reacción de Wittig.....	72
3.4.2 Cierre del anillo macrocíclico E.....	74
3.5 Conclusiones sobre la metodología desarrollada para la construcción del anillo E de las madangaminas.....	77
<b>Capítulo 4: Construcción de los macrociclos D de las madangaminas A, B, C y E.....</b>	<b>79</b>
4.1 Introducción.....	81

4.2 Síntesis estereoselectiva de alquenos.....	83
4.2.1 Reacciones de olefinación.....	84
4.2.2 Reacciones de coupling .....	87
4.2.3 Reacciones de metátesis.....	87
4.2.4 Reducción de alquinos.....	88
4.3 Aproximación sintética al sistema tetracíclico ABCD de las madangaminas C y E.....	91
4.3.1 Trabajos previos.....	91
4.3.2 Trabajos propios.....	93
4.3.2.1 Estrategia A: Reacción de B-alquil Suzuki-Miyaura.....	94
4.3.2.2 Estrategia B: <i>Ring closing metathesis</i> .....	96
4.4 Estudios sobre la construcción del anillo D de la madangamina B.....	98
4.4.1 Construcción del macrociclo D de la madangamina B: Estudios modelo.....	99
4.4.2 Aplicación de las estrategias estudiadas a los sistemas tricíclico y tetracíclicos.....	106
4.5 Aproximación a la síntesis de la madangamina A.....	111
4.5.1 Trabajos previos.....	111
4.5.2 Trabajos previos de nuestro del grupo de investigación.....	112
4.5.3 Trabajo propio.....	112
4.5.3.1 Estrategia A: <i>Ring closing metathesis</i> .....	113
4.5.3.2 Estrategia B: <i>Coupling</i> y macrociclación.....	115
4.5 Conclusiones sobre los resultados obtenidos en los estudios de construcción de los macrociclos D de las distintas madangaminas.....	121
<b>Capítulo 5: Conclusiones.....</b>	<b>125</b>
<b>Capítulo 6: Experimental data.....</b>	<b>133</b>



## Símbolos y abreviaturas

$^{13}\text{C-NMR}$	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
$^1\text{H-NMR}$	Resonancia magnética nuclear de protón
$[\alpha]^{22}_{\text{D}}$	Rotación específica $\lambda= 589 \text{ nm}$
Anal.	Análisis elemental
atm	Atmosferas
AZADOL <sup>®</sup>	2-Hidroxi-2-azaadamantano
9-BBN	9-Boranobiciclo[3.3.1]nonano
Bn	Bencilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
br. s	Señal ancha
Bz	Benzoilo
c	Concentración
Calcd.	Calculado
Cat.	Catalizador
Cbz	Carbobenciloxi
Cl-HOBt	6-Cloro-1-hidroxibenzotriazol
CMPI	Yoduro de 2-cloro-1metilpiridinio
COSY	Espectroscopía de correlación H-H
CSA	Ácido canforsulfónico
$\delta$	Desplazamiento químico
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
dd	Doblete de dobletes
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIC	Diisopropilcarbodiimida
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida



DMP	Dess-Martin Periodinane
dt	Doblete de tripletes
ED <sub>50</sub>	Dosis efectiva en el 50% de la población
EDA	Etilendiamina
EDCI	<i>N</i> -(3-Dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
<i>epi</i>	Epímero
eq	Equivalentes
ESI	Ionización con electrospray
g	Gramos
GI <sub>50</sub>	Concentración de muestra responsable del 50% de inhibición del crecimiento celular
GP	Grupo protector
H <sup>+</sup>	Protón
HATU	Hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HMPA	Hexametilfosforamida
HOAt	1-Hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	Hidroxibenzotriazol
HRMS	Espectroscopía de masa de alta resolución
HSQC	Correlación heteronuclear H-C
HWE	Reacción de Horner-Wadsworth-Emmons
MHz	Megahertz
<i>i</i> -Pr	Isopropilo
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
LDA	Di(isopropil)amiduro de litio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
Liq.	Líquido
m	Multiplete
M	Molar
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
<i>m</i> -CPBA	Ácido metacloroperbenzónico
min	Minutos

mmol	Milimoles
MOM	Metoximetiléter
MsCl	Cloruro de mesilo
NaHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de sodio
NfF	Fluoruro de nonanfluorobutano-1-sulfonilo
Ns	Nosilo
Nu	Nucleófilo
P-1 base	<i>terc</i> -Butilimino-tri(pirrolidin)fosforano
P-2 níquel	Boruro de níquel (II)
PCC	Clorocromato de piridinio
PIFA	Bis(trifluoroacetoxi)yodo)benceno
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
ppm	Partes per millón
PPTS	<i>p</i> -Toluenosulfonato de piridinio
PyBOp	Benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio
q	Quadruplete
RCM	Ring closing metathesis
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Resonancia magnética nuclear
rt	Temperatura ambiente
sat	Saturado
SES	2-Trimetilsililetanosulfonilo
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	Ioduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS o TBS	<i>terc</i> -Butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -Butildifenilsililo
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidiniloxi
Teoc	2-(Trimetilsilil)etoxicarbonilo
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TIPS	Triisopropilsililo
TMS	Trimetilsililo

TMSOTf

Trifluorometansulfonato de trimetilsililo

TsCl

Cloruro de tosilo

## ***Capítulo 1: Introducción***



## 1.1 Introducción

En los últimos años ha crecido el interés sobre los productos naturales marinos desde los puntos de vista biológico, ecológico, farmacológico y químico.<sup>1</sup> Muchos de los metabolitos secundarios de organismos marinos poseen estructuras complejas que no se encuentran en organismos terrestres y presentan actividades biológicas significativas. Por lo tanto, representan candidatos atractivos en el desarrollo de nuevos fármacos.<sup>2</sup> Alrededor de un tercio de todos los productos naturales marinos y más de la mitad de todos los alcaloides conocidos de origen marino se han aislado de esponjas (Phylum Porifera).<sup>3</sup> En particular, las esponjas del orden Haplosclerida constituyen la fuente de una gran cantidad de alcaloides estructuralmente diversos, pero biogenéticamente relacionados, que reciben el nombre de 3-alkilpiperidinas (o 3-alkilpiridinas)<sup>4</sup> y que exhiben un amplio espectro de bioactividades. Este grupo de alcaloides incluye una gran variedad de estructuras, como monómeros y oligómeros de 3-alkilpiridinas, macrociclos que contienen *bis*-3-alkilpiperidinas, *bis*-quinolizidinas, *bis*-1-oxaquinolizidinas y 3,4<sup>1</sup>-bipiperidinas, y una serie de estructuras diamino policíclicas que incorporan anillos macrocíclicos (Figura 1.1). Dichos alcaloides presentan generalmente

---

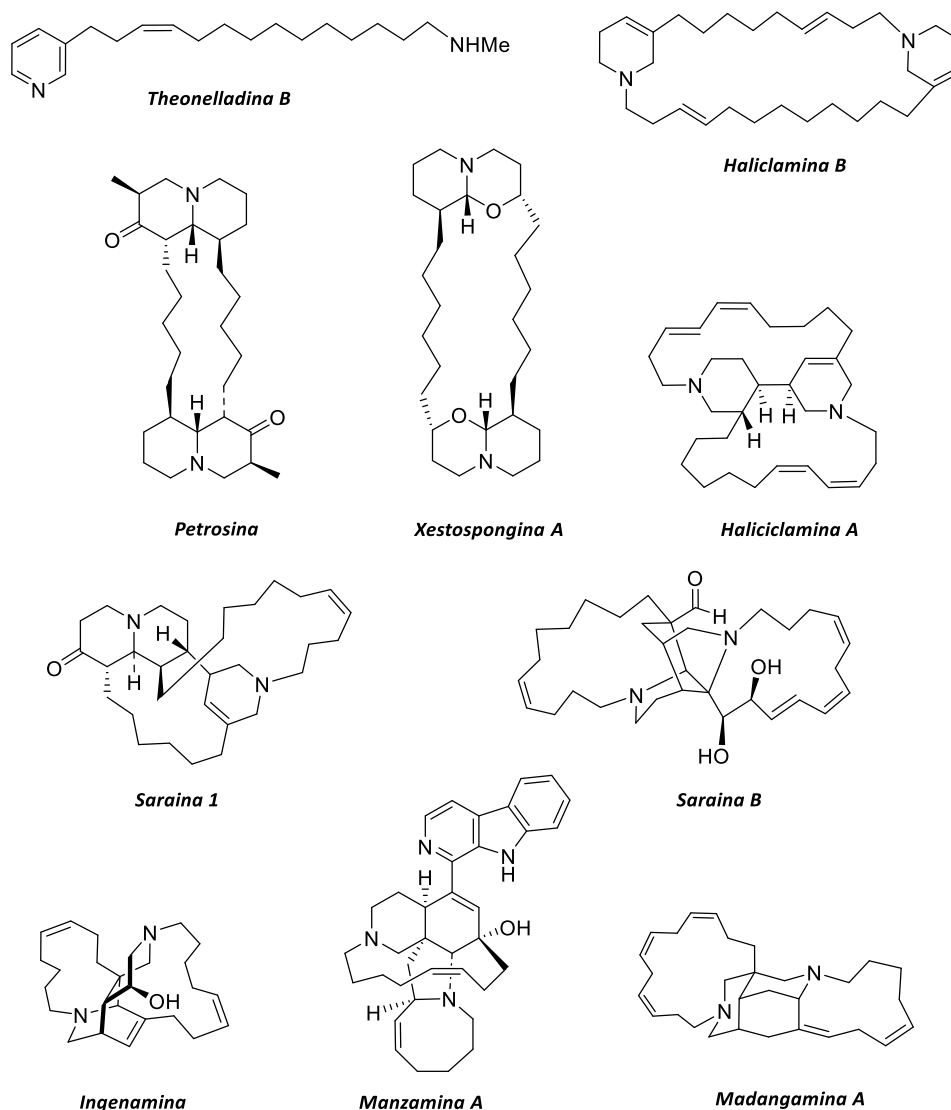
<sup>1</sup> (a) Kornprobst, J.-M. *Encyclopedia of Marine Natural Products*; Wiley-VCH: Weinheim, **2010**. (b) Blunt, J. W.; Copp, B. R.; Keyzers, R. A.; Munro, M. H. G.; Prinsep, M. R. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 237–323. (c) Morris, J. C. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 783–805.

<sup>2</sup> Thakur, N. L.; Thakur, A. N.; Müller, W. E. G. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *46*, 471–477. (b) Gerwick, W. H.; Moore, B. S. *Chem. Biol.* **2012**, *19*, 85–98.

<sup>3</sup> Rodríguez, J., in *Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 24, (Ed: A.-U. Rahman), Elsevier, Oxford, U.K., **2000**, pp. 573–681.

<sup>4</sup> (a) Andersen, R. J.; Van Soest, R. W. M.; Kong, F. In *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Pergamon Press: New York, **1996**, *10*, pp 301–355. (b) Becking, L. E.; Nakao, Y.; de Voogd, N. J.; Van Soest, R. W. M.; Fusetani, N.; Matsunaga, S. In *Porifera Research: Biodiversity, Innovation and Sustainability*; Custódio, M. R.; Lôbo-Hajdu, G.; Hajdu, E.; Muricy, G., Eds.; Museu Nacional: Rio De Janeiro, Brazil, **2007**; pp 173–178.

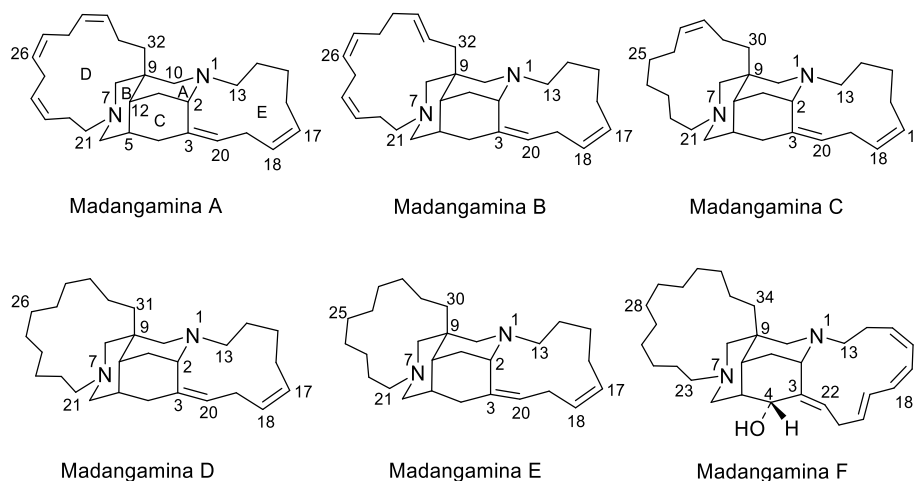
una cadena carbonada (8-16 miembros), saturada o insaturada, conectada a la posición 3 del anillo nitrogenado de seis miembros, ya sea en el estado de oxidación de piperidina, tetrahidropiridina o piridina.



**Figura 1.1** Alcaloides 3-alkilpiperidínicos.

El presente trabajo se centra en los alcaloides del grupo de las madangaminas (Figura 1.2), un pequeño grupo de alcaloides diaminopentacíclicos, aislados de esponjas marinas pertenecientes al orden Haplosclerida y derivados biogenéticamente de precursores con estructura de 3-alkilpiperidina. Estructuralmente, las madangaminas se caracterizan por la presencia de un núcleo diazatricíclico (anillos ABC), sin precedentes entre los productos naturales, y dos puentes de carbono lineales que conectan el nitrógeno N-7 al carbono de la posición C-9 (anillo D) y el nitrógeno N-1 al carbono de la posición C-3 (anillo E). El anillo macrocíclico D varía en cada madangamina, tanto en

tamaño (13 a 15 miembros) como en posición y grado de insaturación, mientras que el anillo E es idéntico en las madangaminas A-E (dos insaturaciones; 11 miembros) pero es diferente en la madangamina F (cuatro insaturaciones; 13 miembros). Además, la madangamina F incorpora una función hidroxilo en la posición C-4.



**Figura 1.2** Alcaloides del grupo de las madangaminas.

## 1.2 Aislamiento

Durante un programa para la búsqueda de metabolitos bioactivos en extractos de esponjas marinas tropicales, Andersen y colaboradores encontraron que los extractos brutos de *Xestospongia ingens* Van Soest mostraban citotoxicidad *in vitro*.<sup>5</sup> Esta esponja (orden Haplosclerida, familia Petrosiidae) se recolectó a mano mediante submarinismo en arrecifes a 15-20 metros de profundidad frente a Madang, en Papúa Nueva Guinea. Un fraccionamiento de los extractos condujo al aislamiento de las madangaminas A-E, una nueva clase de alcaloides pentacíclicos con una estructura sin precedentes. El primer aislamiento de un alcaloide de este grupo, la madangamina A, remonta al 1994,<sup>6</sup> y cuatro años más tarde el mismo equipo describió el aislamiento de las madangaminas B-E.<sup>7</sup> Para su extracción, las muestras de esponja recién recolectadas se congelaron y se transportaron al laboratorio de Vancouver. Una vez descongeladas, las esponjas se extrajeron repetidamente con metanol. Los extractos se concentraron en una suspensión acuosa, que se diluyó con agua destilada y luego se extrajo secuencialmente

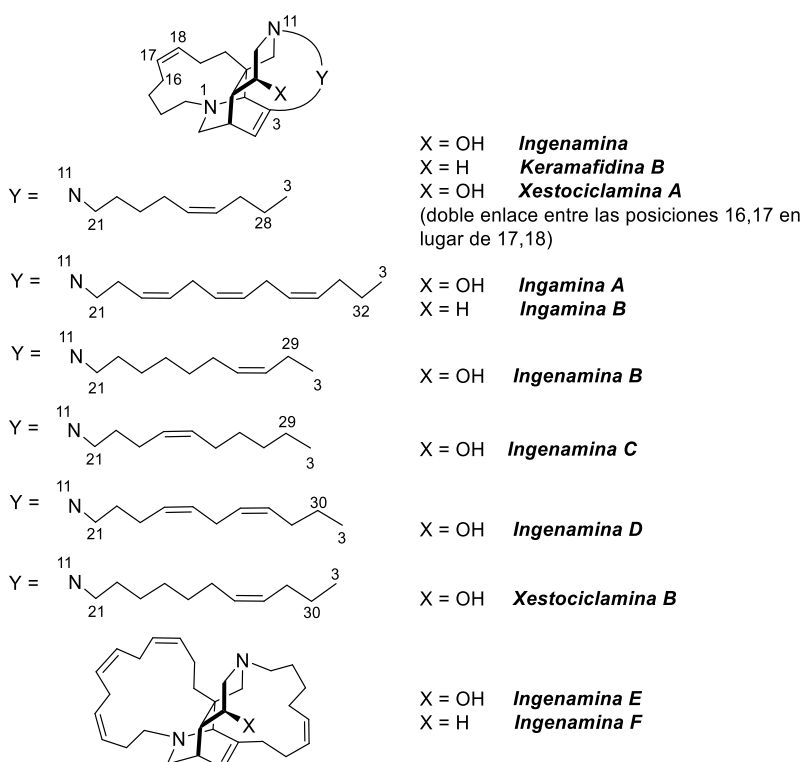
<sup>5</sup> Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1643–1646.

<sup>6</sup> Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 6007–6008.

<sup>7</sup> Kong, F.; Graziani, E. I.; Andersen, R. *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 267–271.



en hexano y acetato de etilo. Los alcaloides se aislaron como cristales incoloros usando cromatografía flash de gel de sílice y posteriormente HPLC de fase normal (hexano, EtOAc, *i*-Pr<sub>2</sub>NH). A partir de 200 g de peso húmedo de esponja, el proceso proporcionó 50-60 mg de madangamina A, 5,5 mg de madangamina B, 11 mg de madangamina C y 5 mg de una mezcla inseparable de madangaminas D y E. Además, se aislaron otros alcaloides biogénicamente relacionados: ingenamina,<sup>6</sup> ingaminas A y B,<sup>8</sup> ingenaminas B-F,<sup>9</sup> xestociclaminas A<sup>10</sup> y B,<sup>10,11</sup> y keramafidina B<sup>10</sup> (Figura 1.3).



**Figura 1.3** Otros alcaloides relacionados biogénicamente aislados de *Xestospongia ingens*.

Una propiedad interesante de las madangaminas A-E es su baja polaridad. De hecho, durante su aislamiento, las madangaminas se disuelven en hexano, a diferencia de la ingenamina F, un alcaloide con la misma fórmula molecular, que permanece en la fracción acuosa. Esta diferencia de polaridad está relacionada con la conformación rígida de silla-silla-silla que adopta el núcleo tricíclico ABC de las madangaminas, en la cual el

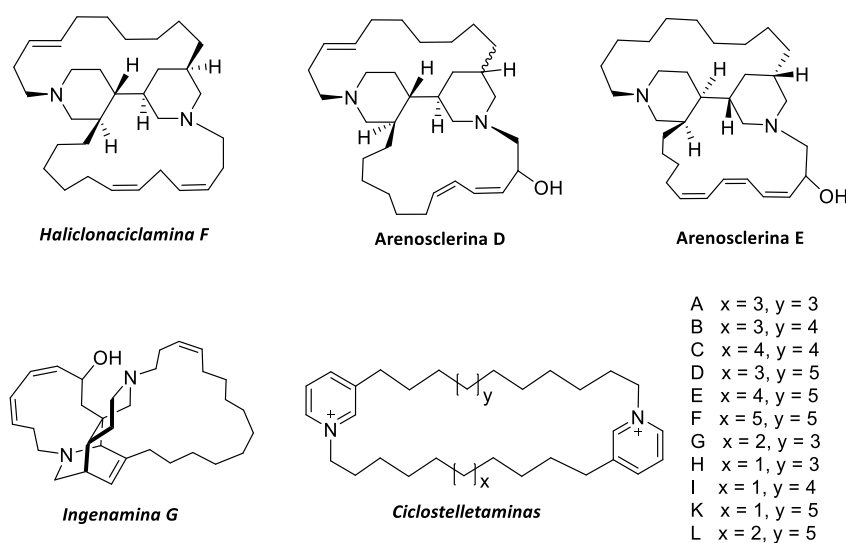
<sup>8</sup> Kong, F.; Andersen, R. J.; Allen, T. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 6137–6144.

<sup>9</sup> Kong, F.; Andersen, R. J. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 2895–2906.

<sup>10</sup> Rodríguez, J.; Crews, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4719–4722.

átomo de nitrógeno de la posición 7 no puede experimentar una inversión, siendo la cavidad del núcleo central demasiado pequeña para aceptar el sustituyente alquilo C-21. Por esta razón, el par de electrones sin compartir del N-7 está escondido, y en consecuencia es inaccesible para la protonación y la formación de enlaces de hidrógeno.

En 2007, el grupo de Berlinck<sup>11</sup> describió el aislamiento de un nuevo alcaloide de este grupo. La madangamina F se aisló de la esponja marina *Pachychalina alcaloidifera* (orden Haploscherida, familia Niphatidae), que se recolectó a 10-15 metros de profundidad en Ilha do Pai (Isla del Padre), Niterói, Río de Janeiro. Una vez recuperada, la esponja se sumergió inmediatamente en EtOH y se envió al laboratorio en la Universidad de São Paulo, donde se extrajo con MeOH. Los extractos crudos contenían una mezcla muy compleja de alcaloides, de difícil separación. A partir de 2 kg de esponja, solo se aisló una cantidad mínima (4 mg) de madangamina F. Además de la madangamina F, se aislaron otros alcaloides de 3-alkilpiperidina: haliclonaclamina F, arenosclerinas D y E, ingenamina G y varias ciclostelletaminas<sup>12</sup> (Figura 1.4).



**Figura 1.4** Otros alcaloides aislados de *Pachychalina alcaloidifera*.

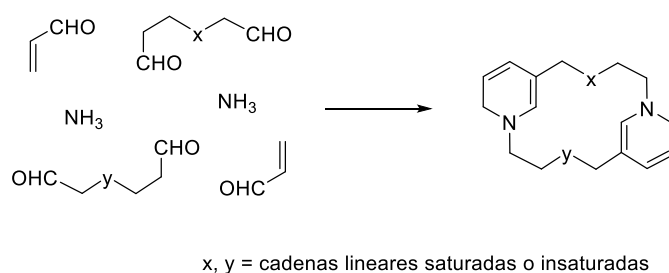
<sup>11</sup> De Oliveira, J. H. H. L.; Nascimento, A. M.; Kossuga, M. H.; Cavalcanti, B. C.; Pessoa, C. O.; Moraes, M. O.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E.; Pinheiro, U. S.; Berlinck, R. G. S. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 538–543.

<sup>12</sup> De Oliveira, J. H. H. L.; Grube, A.; Köck, M.; Berlinck, R. G. S.; Macedo, M. L.; Ferreira, A. G.; Hajdu, E. *J. Nat. Prod.* **2004**, *67*, 1685–1689.

Desde el 2007 no se han aislados otros miembros de la familia de las madangaminas, ni estos mismos de otras esponjas.

### 1.3 Biogénesis

A pesar de su diversidad estructural, todos los alcaloides 3-alkilpiperidínicos pueden derivar biogénicamente de *building blocks* simples y similares, tal como amoniaco, acroleína y cadenas largas lineales, saturadas o insaturadas, dialdehídicas. Estas unidades se ensamblan inicialmente en monómeros de 3-alkilpiridina parcialmente reducidos, que luego pueden polimerizar para dar oligómeros o dimerizar para dar macrociclos de *bis*-3-alkilpiperidina (Esquema 1.1). Transformaciones posteriores, incluidas reacciones de cicloadición intramolecular [4 + 2], conducen a la variedad de estructuras policíclicas que caracterizan estos alcaloides.<sup>3,4a,5a,13</sup>

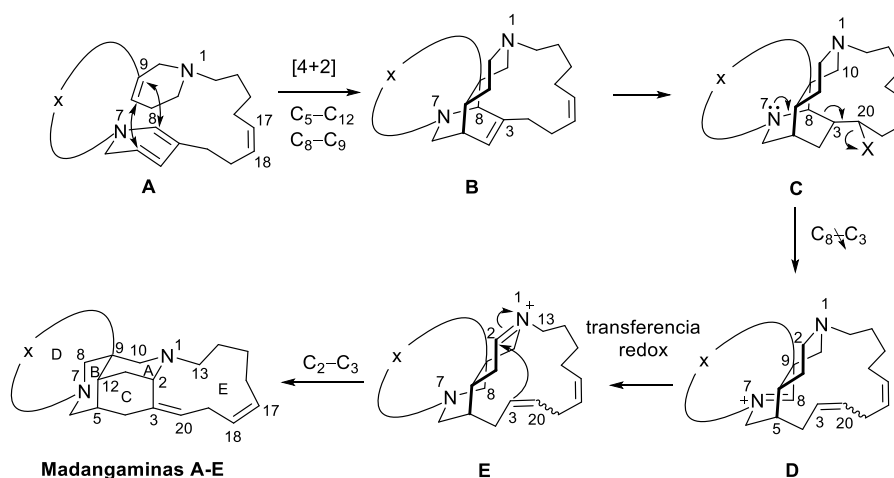


**Esquema 1.1** Propuesta biogénica para los alcaloides *bis*-3-alkilpiperidínicos macrocíclicos

En el esquema 1.2 se muestra una ruta biosintética plausible para las madangaminas.<sup>4a,7</sup> A partir de los macrociclos de *bis*-3-alkilpiperidina parcialmente reducidos, una reorganización estructural proporcionaría los alcaloides madangamínicos. El macrociclo **A** experimentaría una reacción de Diels Alder intramolecular para generar el intermedio pentacíclico **B** de tipo ingenamina. Tras la activación del carbono alílico de la posición 20, reducción del doble enlace de la tetrahidropiperidina y fragmentación del intermedio **C**, una posterior reacción de tipo redox entre los dos átomos de nitrógeno del ión de

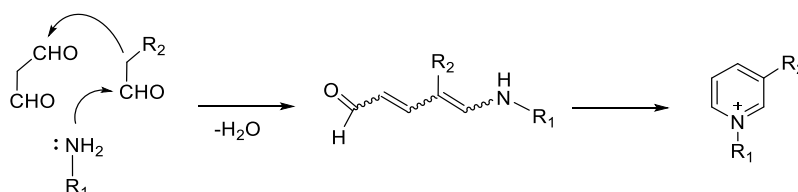
<sup>13</sup> (a) Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb, S. M. *Org. Prep. Proced. Int.* **1998**, *30*, 1–51. (b) Tsuda, M.; Kobayashi, J. *Heterocycles* **1997**, *46*, 765–793. (c) Crews, P.; Cheng, X.-C.; Adamczeski, M.; Rodríguez, J.; Jaspars, M.; Schmitz, F. J.; Traeger, S. C.; Pordesimo, E. O. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 13567–13574. (d) Whitehead, R. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. B* **1999**, *95*, 183–205. (e) Baldwin, J. E.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 2059–2062. (f) Baldwin, J. E.; Bischoff, L.; Claridge, T. D. W.; Heupel, F. A.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 2271–2290. (g) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C.; Boughtflower, R. J.; Mutton, I. M.; Upton, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2661–2663. (h) Baldwin, J. E.; Claridge, T. D. W.; Culshaw, A. J.; Heupel, F. A.; Lee, V.; Spring, D. R.; Whitehead, R. C. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 3154–3161.

iminio **D** proporcionaría el ion de iminio regioisomérico **E**. Finalmente, una ciclación transanular conduciría al esqueleto reorganizado de las madangaminas.<sup>4a,7</sup>



**Esquema 1.2** Propuesta biogenética para las madangaminas.

Una propuesta alternativa, publicada años más tarde por Marazano,<sup>5a,14</sup> sugiere la participación del malonaldehído, en lugar de la acroleína, como unidad de tres átomos de carbonos para generar sales de 3-alkilpiridinio a través de derivados de 5-amino-2,4-pentadienal.

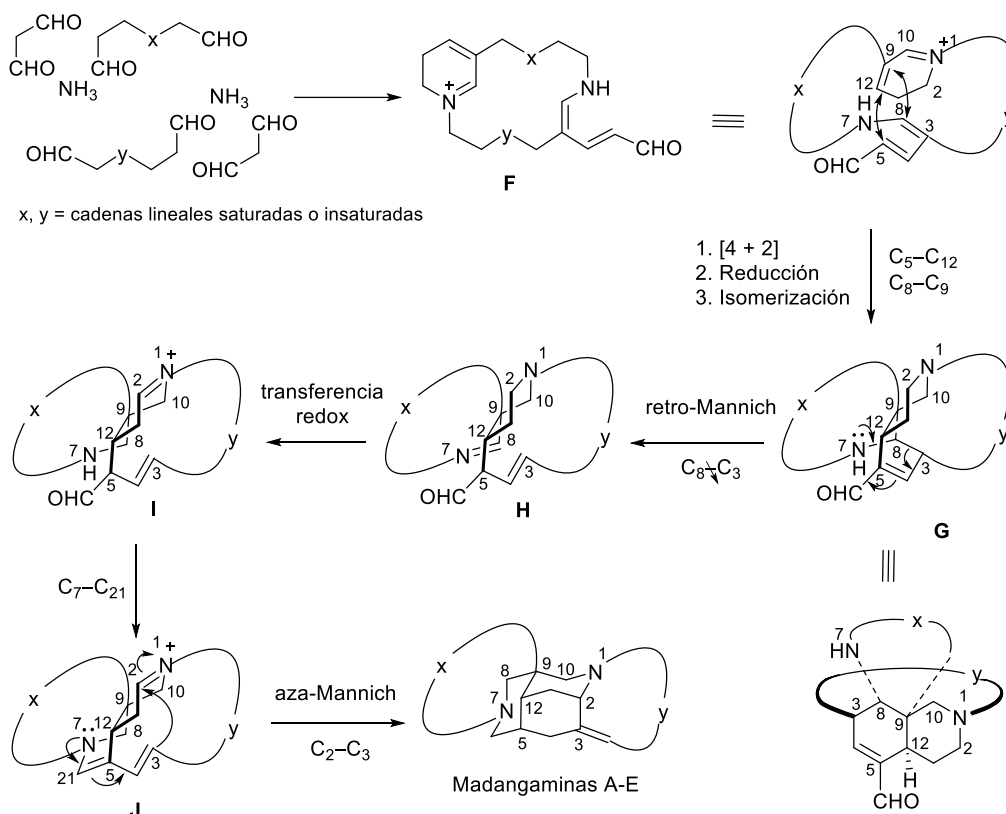


**Esquema 1.3** Propuesta biogenética alternativa para las sales de piridinio.

De forma similar a la propuesta anterior, la condensación entre malonaldehído, amoníaco y los dialdehídos apropiados podría producir derivados aminopentadienales macrocíclicos, que pueden considerarse intermediarios alternativos en la biosíntesis de alcaloides policíclicos 3-alkilpiperidínicos complejos, incluidos los alcaloides del grupo de las madangaminas. La porción aminopentadienal de la cadena libre en el derivado de dihidropiridinio **F** podría participar, así como el dieno, en reacciones de Diels-Alder

<sup>14</sup> Jakubowicz, K.; Abdeljelil, K. B.; Herdemann, M.; Martin, M.-T.; Gateau-Olesker, A.; Al Mourabit, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7381–7387.

intramoleculares, dando lugar al derivado tetracíclico **G** de tipo ircinal. A partir de este intermedio mediante una fragmentación retro-Mannich, una transferencia redox intramolecular, una ciclación del aminoaldehído resultante **I**, y finalmente, una reacción de aza-Mannich se generarían los alcaloides madangamínicos.<sup>5b,15</sup>

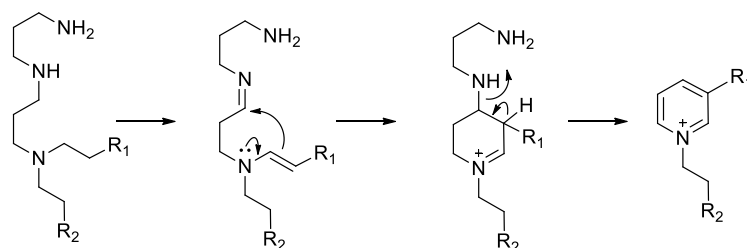


**Esquema 1.4** Propuesta biogénica alternativa para las madangaminas.

Una hipótesis alternativa sobre el origen biosintético de la subunidad de tres carbonos requerida para la biosíntesis de sales de 3-alkilpiridinio en esponjas Haplosclerida, desarrollada en el contexto del aislamiento de pachichalinas, propone que estas subunidades derivarían de la norspermidina.<sup>16</sup>

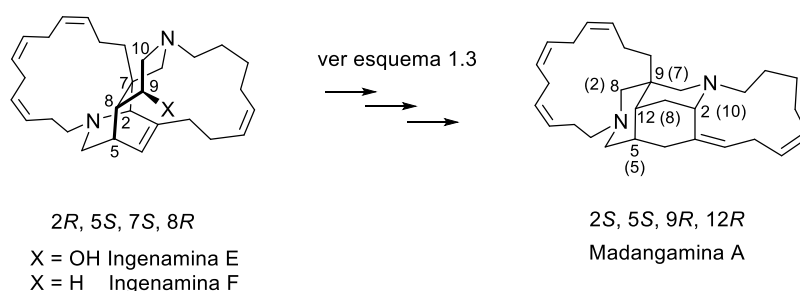
<sup>15</sup> Tong, H. M.; Martin, M.-T.; Chiaroni, A.; Benecchie, M.; Marazano, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2437–2440.

<sup>16</sup> (a) Laville, R.; Thomas, O. P.; Berrue, F.; Reyes, F.; Amade, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 121–125. (b) Laville, R.; Amade, P.; Thomas, O. P. *Pure Appl. Chem.* **2009**, *81*, 1033–1040.



**Esquema 1.5** Propuesta biosintética para la formación de las sales de piridinio a partir de derivados de la norspermidina.

El hecho de que los compuestos intermedios de tipo ingenamina sean precursores biosintéticos de las madangaminas (véase Esquema 1.2) permite asignar provisionalmente la configuración absoluta de estos últimos. Por lo tanto, la madangamina A, puede derivar biogenéticamente de la ingenamina F, un alcaloide con el mismo esqueleto carbonado y signo de rotación específica que la ingenamina E, cuya configuración absoluta se determinó mediante la metodología de Mosher como *2R, 5S, 7S, 8R, 9S* (numeración de la ingenamina)<sup>10</sup>. Teniendo en cuenta que los carbonos 5, 7 y 8 de la ingenamina corresponden a los carbonos 5, 9 y 12, respectivamente, de las madangaminas y que la configuración del C-2 de las madangaminas está determinada por ser cabeza de puente, la configuración absoluta de las madangaminas se supuso que era *2S, 5S, 9R, 12R* (Esquema 1.6). La síntesis enantioselectiva de la madangamina D llevada a cabo por nuestro grupo (ver sección 1.5.1) confirmó la configuración absoluta de esta familia de alcaloides.



**Esquema 1.6** Asignación de la configuración absoluta de la madangamina A en base a la propuesta biogenética.

#### 1.4 Actividad biológica

Las esponjas marinas constituyen una de las fuentes más ricas en sustancias químicas farmacológicamente activas entre los organismos marinos.<sup>17</sup> En particular, se ha

<sup>17</sup> Laport, M. S.; Santos, O. C. S.; Muricy, G. *Curr. Pharm. Biotechnol.* **2009**, *10*, 86–105.

determinado que los alcaloides del grupo de las 3-alkilpiperidinas, aislados de las esponjas Haplosclerida, exhiben una amplia gama de actividades biológicas, lo que implica un potencial interés de estos alcaloides para el desarrollo de fármacos.

En el caso de los alcaloides madangamínicos, la investigación farmacológica se ha visto obstaculizada por las bajas cantidades de muestras disponibles de fuentes naturales. No obstante, la madangamina A ha demostrado actividad citotóxica *in vitro* significativa contra leucemia murina P388 (ED<sub>50</sub> 0,93 µg / mL) y distintas líneas celulares de cáncer: pulmón humano A549 (ED<sub>50</sub> 14 µg / mL), cerebro U373 (ED<sub>50</sub> 5,1 µg / mL) y el MCF-7 de mama (ED<sub>50</sub> 5,7 µg / mL).<sup>7</sup> En cambio, la madangamina F muestra una citotoxicidad débil contra el SNC humano SF-295 (ED<sub>50</sub> 19,8 µg / mL), MDA-MB-435 de mama humano (ED<sub>50</sub> 16,2 µg / mL), HCT-8 de colon (ED<sub>50</sub> > 25 µg / mL), y líneas celulares de cáncer de leucemia HL-60 (ED<sub>50</sub> 16,7 µg / mL) usando el ensayo de proliferación de células MTT.<sup>12</sup> La madangamina D, cuya actividad farmacológica se pudo ensayar por primera vez gracias a la síntesis llevada a cabo en nuestro laboratorio, presenta una actividad citotóxica *in vitro* significativa contra las líneas celulares cancerosas de colon humano HT29 (GI<sub>50</sub> 4,4 µg / mL) y de páncreas PSN1 (GI<sub>50</sub> 7,4 µg / mL).

No se han descrito datos de bioactividad para las madangaminas B, C y E, por lo que la síntesis de estos alcaloides representa un desafío atractivo para los químicos orgánicos, no solo por su estructura molecular sin precedentes sino también como objetivos para una eventual investigación farmacológica.

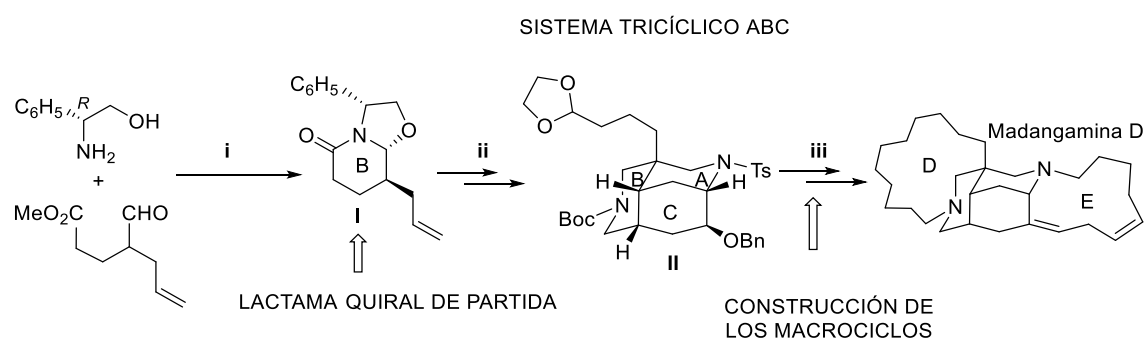
### 1.5 Síntesis totales descritas hasta el presente

A día de hoy solo dos grupos de investigación han descrito síntesis totales de miembros de esta familia de alcaloides. Sin embargo, a lo largo de los años se han publicado distintas aproximaciones al núcleo azatricíclico ABC de las madangaminas, así como diversos estudios sobre la construcción de los complejos macrociclos. Estas aproximaciones sintéticas se detallarán en los siguientes capítulos dedicados al sistema central de los alcaloides (Capítulo 2) y a los dos anillos macrocíclicos (Capítulos 3 y 4).

En este apartado nos centraremos en las síntesis totales de los alcaloides descritas hasta el presente. En este contexto, al inicio de mi participación en este proyecto la única síntesis total descrita para esta familia de alcaloides era la síntesis enantioselectiva de la madangamina D.

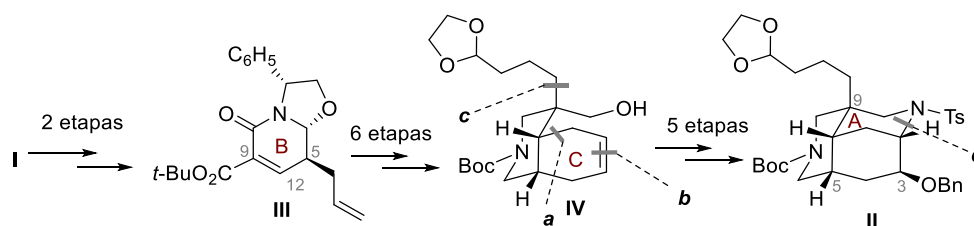
### 1.5.1 Primera síntesis total de la madangamina D

La primera síntesis total de un alcaloide de la familia de las madangaminas se remonta al 2014, cuando nuestro grupo de investigación alcanzó la primera síntesis total enantioselectiva de la madangamina D.<sup>18</sup> La estrategia sintética desarrollada para la síntesis de este complejo alcaloide implica: (i) la preparación de una lactama bicíclica quiral derivada del fenilglicinol mediante una reacción de ciclocondensación (anillo B de las madangaminas) (ii) la generación del núcleo diazatricíclico ABC característico de las madangaminas y (iii) la posterior construcción de los anillos macrocíclicos D y E.



**Esquema 1.7** Estrategia para la síntesis de la madangamina D.

Concretamente, la preparación del sistema tricíclico II, a partir de la lactama bicíclica insaturada III, se llevó a cabo a través de 4 transformaciones clave: a) una reacción de adición conjugada, b) una metátesis olefínica para la generación del anillo C, c) una alquilación estereoselectiva, y d) una reacción de aminohidroxilación para el cierre del anillo piperidínico A. Las posteriores reacciones de protección produjeron el sistema tricíclico II. Esta estrategia sintética se comentará con detalle en el capítulo siguiente.



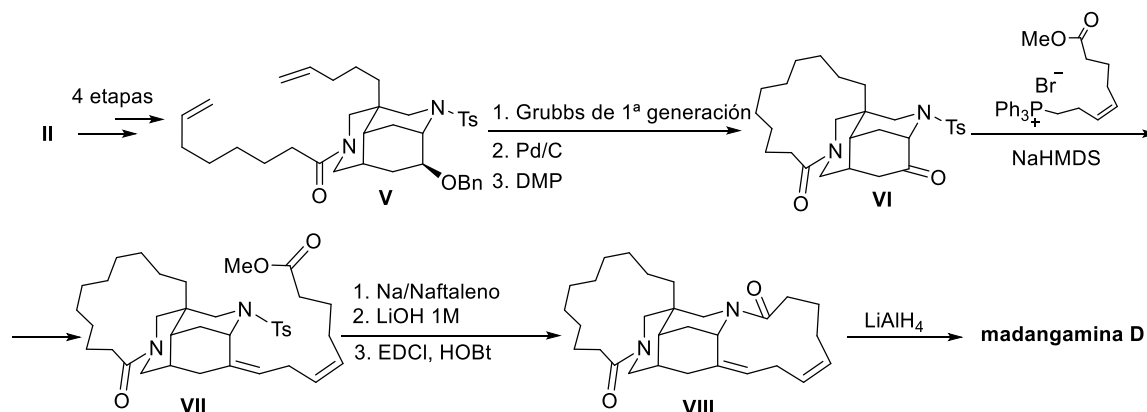
**Esquema 1.8** Preparación del intermedio tricíclico ABC.

A continuación, una vez preparado el dieno V, una reacción de *Ring closing metathesis* (RCM) permitió el cierre del macrociclo D. Una vez generada la cetona tetracíclica VI, la

<sup>18</sup> (a) Ballette, R.; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202–6205. (b) Amat, M.; Pérez, M.; Ballette, R.; Proto, S.; Bosch, J. *Alkaloids Chem. Biol.* **2015**, *74*, 159-199.



introducción del sistema *Z,Z-skipped* olefínico se llevó a cabo mediante una reacción de Wittig *Z*-selectiva. Una posterior reacción de macrolactamización promovió el cierre del anillo E y, finalmente, la reducción de los grupos carbonilo proporcionó la madangamina D.



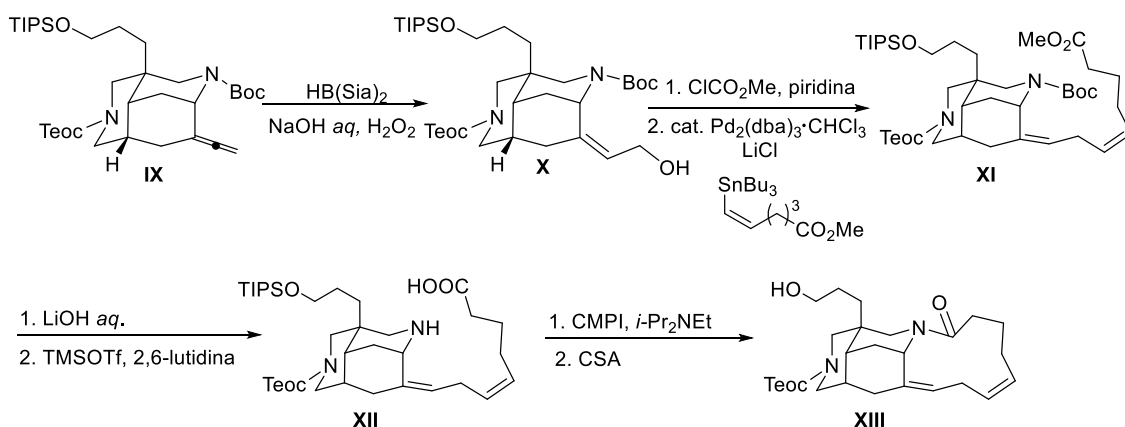
Esquema 1.9 Primera síntesis total de la madangamina D.

Esta ruta sintética permitió obtener por primera vez la madangamina D en forma enantiopura y establecer su configuración absoluta. La actividad biológica, hasta aquel momento desconocida debido a su aislamiento en forma de mezcla inseparable con la madangamina E, se ensayó en los laboratorios de PharmaMar S.A. (Madrid).

### 1.5.2 Primeras síntesis totales de las madangaminas A, C y E

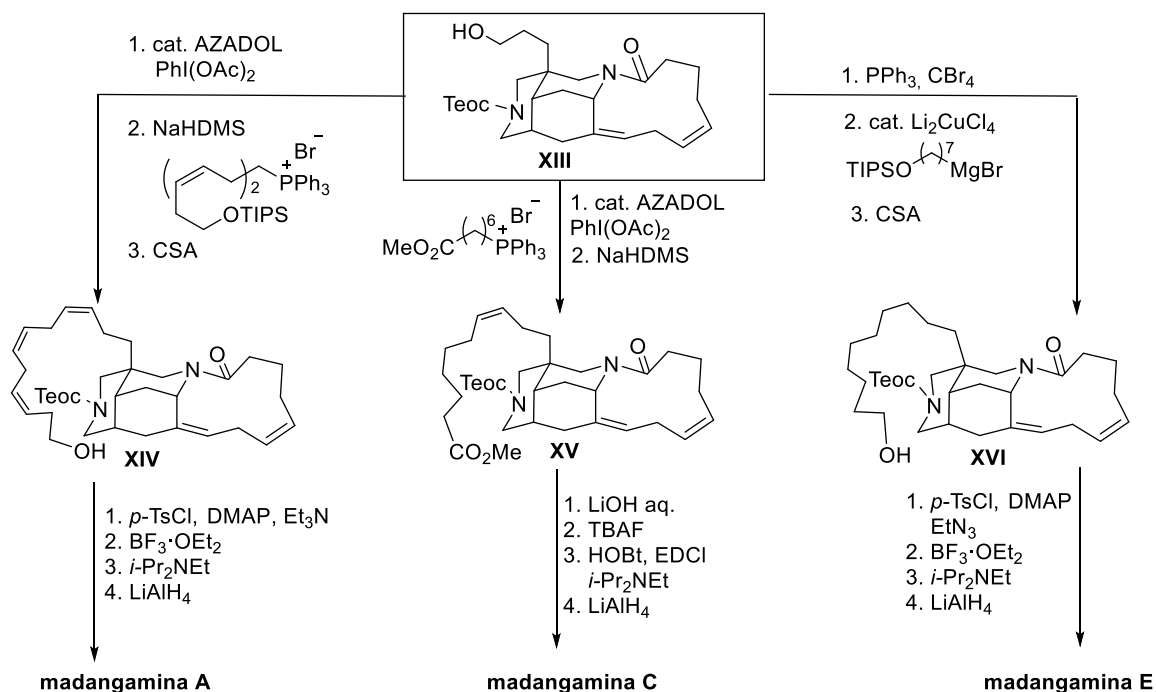
Muy recientemente, en 2017, Chida y colaboradores han descrito una estrategia unificada para la síntesis enantioselectiva de las madangaminas A, C y E.<sup>19</sup> A partir del sistema tricíclico IX, cuya síntesis se detallará en el siguiente Capítulo, tras hidrobioración *Z*-selectiva del aleno, conversión del alcohol resultante en un carbonato y posterior reacción de acoplamiento de tipo Stille, se generó el sistema *Z,Z-skipped* característico del anillo E de las madangaminas (compuesto XI). El cierre del macrociclo se llevó a cabo, como en el caso de la madangamina D, por macrolactamización intramolecular generando el sistema tetracíclico XIII común a las moléculas.

<sup>19</sup> Suto, T.; Yanagita, Y.; Nagashima, Y.; Takikawa, S.; Kurosu, Y.; Matsuo, N.; Sato, T.; Chida, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2952–2955.



**Esquema 1.10** Síntesis del sistema tetracíclico ABCE descrita por el grupo de Chida.

A partir del compuesto **XIII** reacciones de Wittig Z-selectivas permitieron la introducción de las cadenas insaturadas de las madangaminas C y A. Sin embargo, en el caso de la madangamina E el sistema requerido se instaló mediante una secuencia de bromación del alcohol **XIII** y alquilación bajo condiciones de Cahiez.<sup>20</sup> El cierre de los macrociclos se efectuó por macrolactamización (madangamina C) o alquilación intramolecular (madangaminas A y E). Finalmente, la reducción final del carbonilo lactámico permitió completar la síntesis de los tres alcaloides.



**Esquema 1.11** Síntesis total de las madangaminas A, C y E.

<sup>20</sup> Cahiez, G.; Chaboche, C.; Jezequel, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2733–2737.

Cabe destacar que, aunque los datos espectroscópicos de las madangaminas A, C y E coincidieron con los anteriormente descritos para los alcaloides aislados por Andersen, el valor de la rotación óptica obtenido de la madangamina A sintetizada por Chida  $\{[\alpha]_D = +142 (c 0.50, EtOAc)\}$  difiere drásticamente del valor obtenido para el producto natural  $\{[\alpha]_D = + 319 (c 1.00, EtOAc)\}$ .

## **1.6 Objetivos de la tesis y estructura de la memoria**

### *1.6.1 Objetivos de la tesis*

Dada la experiencia de nuestro grupo de investigación en la síntesis enantioselectiva de compuestos piperidínicos complejos y los resultados obtenidos en la primera síntesis total de la madangamina D, en la presente Tesis Doctoral nos propusimos abordar la síntesis de otros alcaloides de esta familia, para los que, al principio de mi participación en este proyecto, no se había descrito ninguna síntesis total.

Concretamente los objetivos principales fueron:

Preparación en gran escala de un nuevo sistema diazatricíclico ABC versátil que nos permitiera la posterior construcción de los diversos anillos D de las madangaminas A, B, C y E.

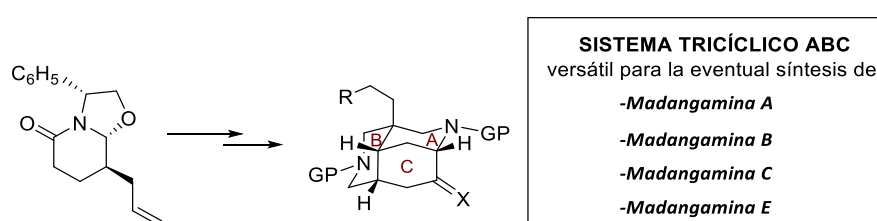
Estudio de diversas estrategias para la construcción y cierre del macrociclo E común a las madangaminas A-E, analizando nuevos puntos de cierre hasta hora inexplorados.

Construcción de los macrociclos D de las madangaminas A, B, C y E, estudiando diversas metodologías en sistemas modelos simplificados y sistemas tricíclicos.

Aplicación de las metodologías estudiadas para la síntesis de otros miembros de esta familia de alcaloides.

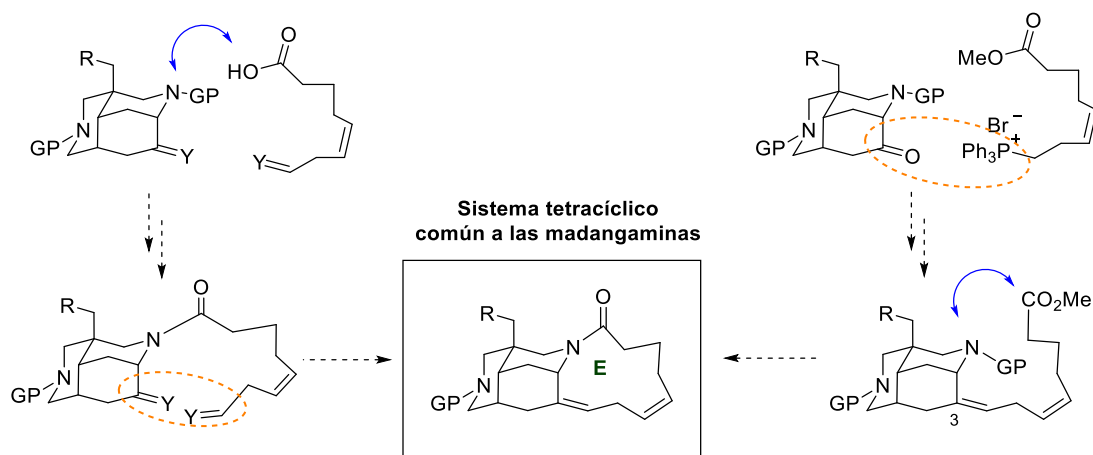
### 1.6.2 Estructura de la Memoria

Los resultados obtenidos se han estructurado en la Memoria de la presente Tesis Doctoral en tres capítulos. Por un lado, tras este primer capítulo introductorio, en el *Capítulo 2*, una vez analizadas las diversas aproximaciones que se han descritos a lo largo de los años por la síntesis del sistema diazatricíclico ABC de las moléculas, se describen los estudios para la preparación de un sistema ABC versátil para la síntesis de los alcaloides de nuestro interés, prestando particular atención a la elección de los sustituyentes y de los grupos protectores más adecuados para dicho sistema.



**Figura 1.5** Estructura de la memoria: *Capítulo 2*.

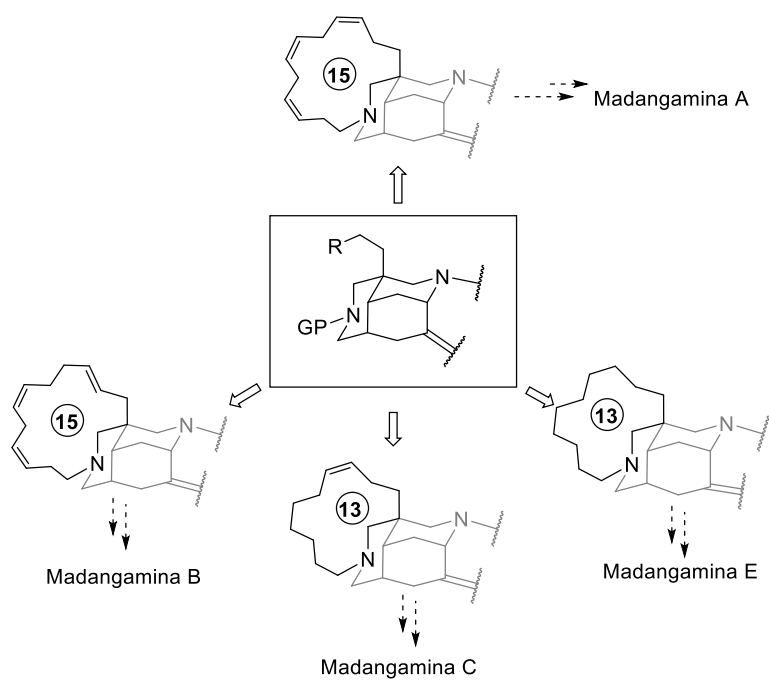
En el *Capítulo 3* se describe la síntesis del tetraciclo ABCE de las madangaminas, y se analizan varias metodologías y puntos de cierre del anillo macrocíclico E.



**Figura 1.6** Estructura de la memoria: *Capítulo 3*.

Finalmente, en el *Capítulo 4*, aprovechando los precursores avanzados sintetizados en los capítulos anteriores, se describen los estudios encaminados a la construcción de los distintos macrociclos D de las madangaminas A, B, C y E con el fin de abordar la síntesis

total de un alcaloide madangamínico, que han culminado con una síntesis formal enantioselectiva de la madangamina A.

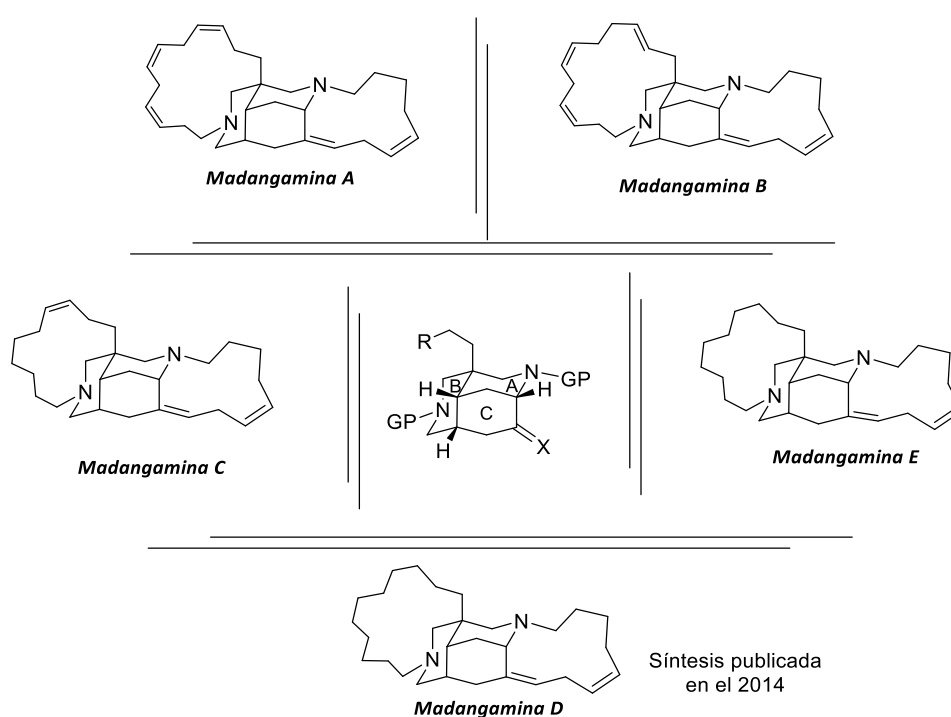


**Figura 1.7** Estructura de la memoria: *Capítulo 4*.

## ***Capítulo 2: Síntesis del sistema tricíclico ABC***



Tras alcanzar la primera síntesis total de un alcaloide del grupo de las madangaminas llevada a cabo por nuestro grupo en el 2014,<sup>18a</sup> en la presente Tesis Doctoral nos propusimos abordar la síntesis de otros alcaloides de esta familia. Para ello, centramos nuestra atención en las madangaminas A, B, C y E, para las que, al inicio de la presente Tesis Doctoral, no se había descrito ninguna síntesis total. Como ya se ha comentado, nuestra estrategia sintética se basa en la construcción enantioselectiva de un núcleo diazatricíclico altamente funcionalizado y en la posterior formación de los anillos D y E, por lo que el primer objetivo de la Tesis fue la preparación a gran escala de un sistema tricíclico común que nos permitiera la posterior síntesis de los alcaloides de nuestro interés.



**Figura 2.1** Sistema diazatricíclico ABC de las madangaminas A-E.



En este capítulo, dedicado al núcleo tricíclico ABC de las madangaminas, se presentarán las distintas aproximaciones sintéticas publicadas hasta el presente, destacando los aspectos positivos y las limitaciones de cada propuesta. Se comentará, asimismo, la estrategia sintética inicial desarrollada en nuestro grupo de investigación, así como las distintas optimizaciones realizadas a lo largo de la presente Tesis. Finalmente se discutirá con detalle la síntesis enantioselectiva del sistema tricíclico, prestando especial atención en sus etapas clave, así como a los resultados inesperados obtenidos durante la secuencia sintética.

## 2.1 Núcleo diazatricíclico de las madangaminas

El sistema tricíclico que forma parte del núcleo central de las madangaminas está compuesto por dos anillos de piperidina en conformación de silla y un anillo de ciclohexano que contiene un carbono con hibridación  $sp^2$ , situado en el C-3, lo que fuerza el anillo a presentar conformación de silla ligeramente distorsionada. El sistema presenta un total de cuatro estereocentros (C-2, C-5, C-9, C-12), incluyendo un átomo de carbono cuaternario (C-9). Con la finalidad de permitir la posterior construcción de los anillos macrocíclicos D y E y, en consecuencia, alcanzar la síntesis de los alcaloides, el sistema tricíclico tiene que presentar, además, funcionalizaciones adecuadas en C-3 y en el sustituyente de la posición C-9.

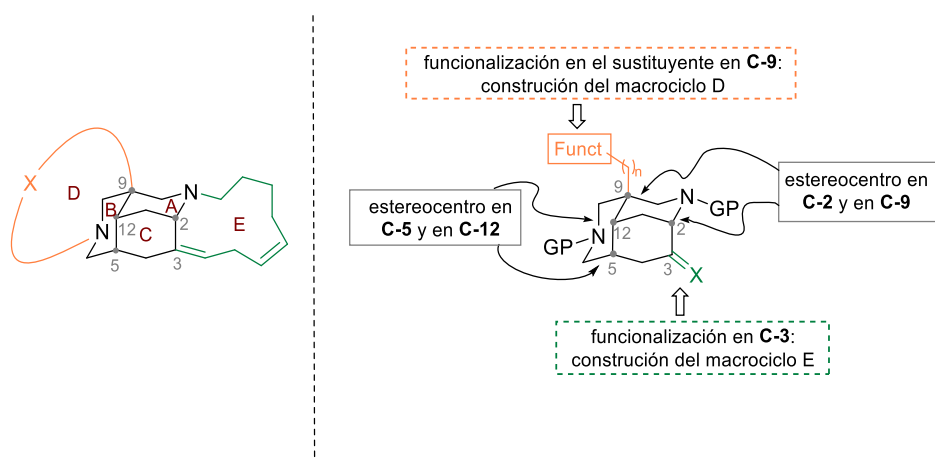


Figura 2.2 Características del núcleo tricíclico central de las madangaminas.

## 2.2 Síntesis del sistema diazatricíclico ABC de las madangaminas

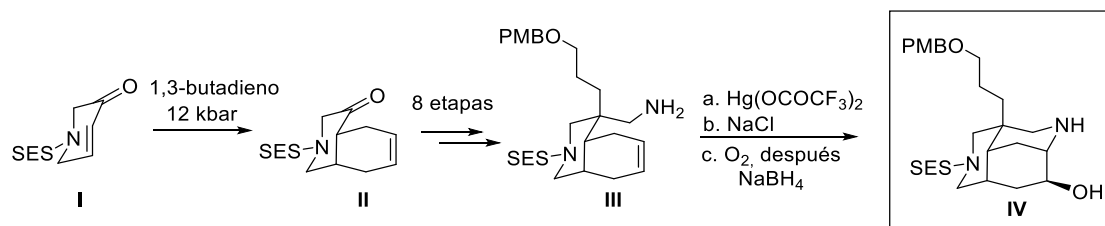
Como ya se ha comentado en el capítulo introductorio, hasta el momento sólo dos grupos de investigación han descrito síntesis totales de alcaloides del grupo de las madangaminas. Sin embargo, la novedad estructural y la complejidad de estos alcaloides han alentado a lo largo de los años sustanciales esfuerzos sintéticos que han culminado en seis aproximaciones sintéticas a su núcleo diazatricíclico en la serie racémica por parte de los grupos de Weinreb, Kibayashi, Marazano, Bonjoch, Chida y Wardrop y, más recientemente, en una aproximación enantioselectiva por el grupo de Chida en el contexto de la síntesis total de las madangaminas A, C y E. Los trabajos realizados por estos grupos representan progresos significativos en relación a la síntesis del complejo núcleo diazatricíclico de las madangaminas, por lo que es de interés comentar los detalles de cada aproximación sintética, destacando los aspectos positivos y negativos de cada propuesta, antes de detallar el enfoque sintético desarrollado en nuestro grupo de investigación.

### 2.2.1 Aproximación de Weinreb (1997)

La primera síntesis del núcleo tricíclico de las madangaminas se remonta a 1997, cuando Weinreb y colaboradores lo sintetizaron en forma racémica.<sup>21</sup> El intermedio sintético clave en la síntesis es la enona **I**, que a través de una reacción de cicloadición [4 + 2] con butadieno a alta presión (12 kbar) proporcionó el derivado de *cis* ceto-azadecalina **II**. Transformaciones adicionales condujeron al derivado amínico precursor del núcleo tricíclico, el cual se sintetizó mediante una reacción de aminomercuración intramolecular, proporcionando **IV** como único producto. Este sistema tricíclico se preparó en un total de 12 etapas y posee las funcionalidades adecuadas en C-3 y en la cadena en C-9 para la construcción de los anillos macrocíclicos. Sin embargo, desde entonces el grupo de Weinreb no ha publicado otros estudios en este campo.

---

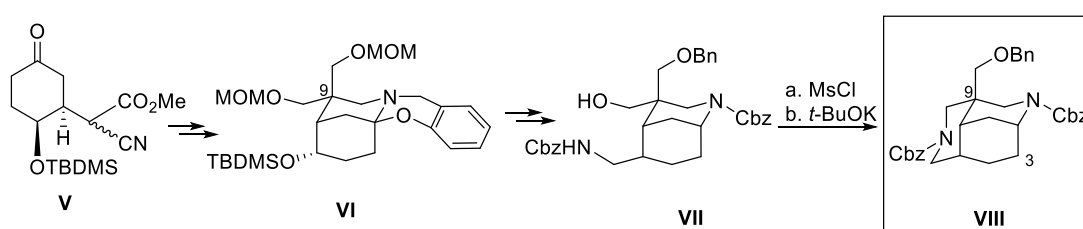
<sup>21</sup> Matzanke, N.; Gregg, R. J.; Weinreb R. J.; Parvez, M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1920–1921.



**Esquema 2.1** Aproximación de Weinreb al núcleo tricíclico de las madangaminas.

### 2.2.2 Enfoque sintético de Kibayashi (2004)

En 2004, Kibayashi y colaboradores publicaron su propuesta sintética para la elaboración del núcleo central de las madangaminas.<sup>22</sup> La estrategia implica la construcción del sistema de anillos 2-azabicyclo[3.3.1]nonano **VI**, que presenta un centro cuaternario en C-9 con dos grupos hidroximetilo protegidos diastereotópicos, mediante una reacción de *N,O*-acetalización intramolecular. Una serie de transformaciones, que permitieron distinguir entre los dos hidroximetilos diastereotópicos, condujeron al alcohol **VII**, que se mesiló y trató con *t*-BuOK para producir el compuesto tricíclico **VIII**. La generación de este núcleo diazatricíclico en forma racémica se llevó a cabo en 24 etapas, pero la falta de funcionalización en C-3 imposibilita su utilización en la construcción del sistema pentacíclico y, en consecuencia, hace inalcanzable la síntesis total de los alcaloides.



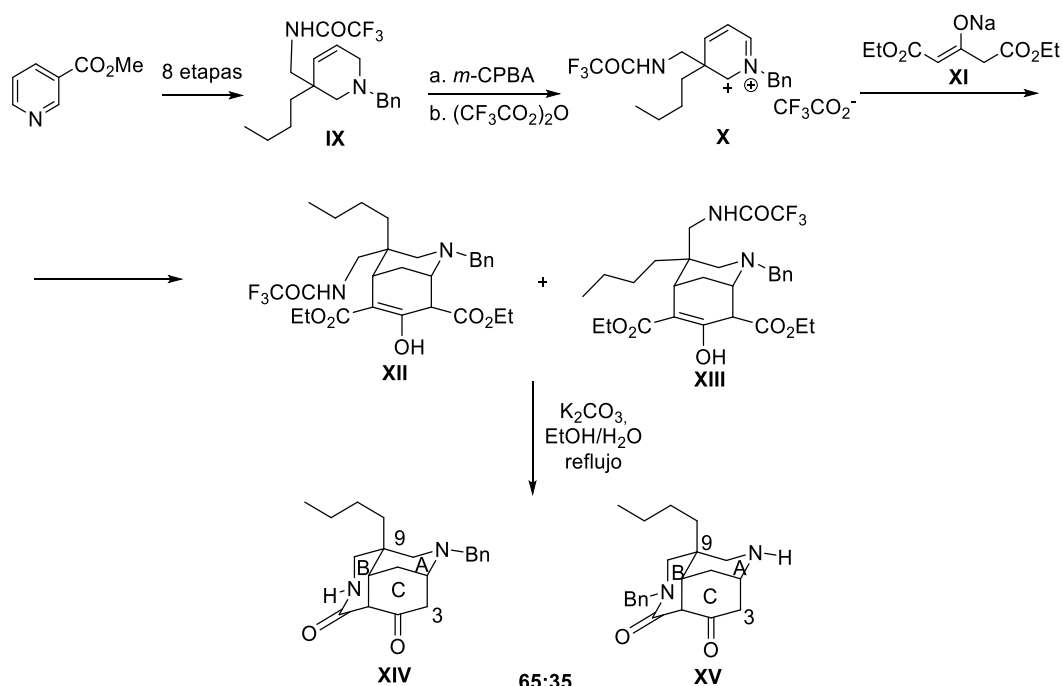
**Esquema 2.2** Enfoque sintético de Kibayashi para la síntesis del sistema tricíclico ABC.

Dos años más tarde, el mismo autor describió la primera aproximación a la síntesis del anillo E de los alcaloides, proceso que se discutirá con detalle en el siguiente capítulo.

<sup>22</sup> Yamazaki, N.; Kusanagi, T.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6509–6512.

## 2.2.3 Aproximación biomimética de Marazano (2005)

En 2005, Marazano describió un enfoque totalmente distinto para la síntesis del núcleo tricíclico de las madangaminas,<sup>15</sup> basado en una propuesta biogenética que conecta estos alcaloides con los ircinales.<sup>14,23</sup> Teniendo en cuenta que el intermedio biogenético hipotético se halla en equilibrio con una especie de dihidropiridinio, para acceder al esqueleto del núcleo de las madangaminas los autores desarrollaron una estrategia biomimética que implicaba la condensación de la sal sódica del acetonadicarboxilato de etilo (**XI**) con un derivado de sal de dihidropiridinio (**X**, anillo A de las madangaminas). El resultado de la reacción de condensación fue una mezcla de aductos de difícil separación, por lo que el crudo de reacción se trató inmediatamente con una disolución alcalina de EtOH/H<sub>2</sub>O para formar los sistemas tricíclicos modelo **XIV** y **XV**. A pesar de la originalidad de este enfoque, el compuesto sintetizado carece de funcionalización en la cadena en C-9, necesaria para alcanzar la síntesis de las madangaminas. Como en el caso de Weinreb, no se han publicado estudios posteriores utilizando esta metodología en el contexto de la síntesis de los alcaloides madangamínicos.



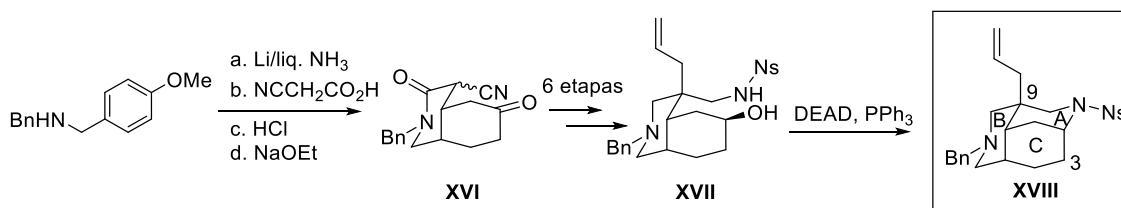
**Esquema 2.3** La aproximación biomimética de Marazano al núcleo tricíclico.

<sup>23</sup> Kaiser, A.; Billot, X.; Gateau-Olesker, A.; Marazano, C.; Das, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8026–8064.

#### 2.2.4 Secuencia sintética de Bonjoch (2008)

En 2008 Bonjoch y colaboradores propusieron una síntesis extremadamente concisa, en sólo 10 etapas, para proporcionar el núcleo diazatricíclico en forma racémica.<sup>24</sup> Una reducción de Birch de la *p*-metoxibencilamina, seguida de una acilación con ácido cianoacético y de una reacción de Michael intramolecular, proporcionó la perhidroisoquinolina polifuncionalizada **XVI**. A continuación, una alilación diastereoselectiva y la reducción de los grupos amida, ciano y cetona condujeron al alcohol bicíclico **XVII**, que experimentó una aminociclación vía el derivado de nosilo al anillo diazatricíclico.

Esta secuencia sintética compite favorablemente con las otras estrategias con respecto al número de etapas, aunque la falta de funcionalización en C-3 no permite la construcción del anillo E y, en consecuencia, la síntesis de los alcaloides.



**Esquema 2.4** Breve secuencia sintética de Bonjoch para la síntesis del núcleo diazatricíclico.

Más recientemente, Bonjoch y colaboradores han publicado la síntesis del sistema tetracíclico ABCD de las madangaminas D-F. Estos estudios se detallarán en el capítulo 4, en el que se aborda la síntesis del macrociclo oeste de estos alcaloides.

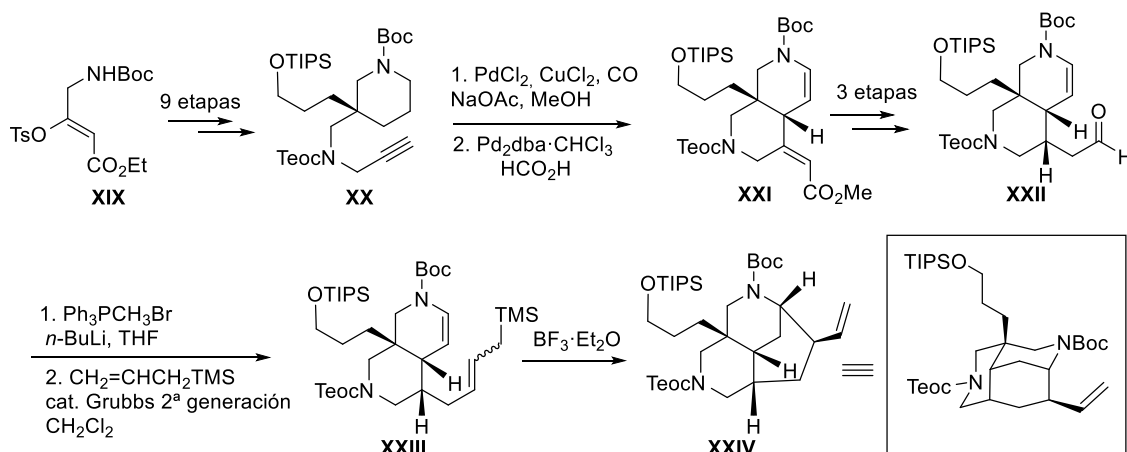
#### 2.2.5 Síntesis propuestas por Chida (2015 y 2017)

Más recientemente, Chida y colaboradores describieron un nuevo procedimiento para el acceso al núcleo tricíclico de las madangaminas en forma racémica.<sup>25</sup> A partir del tosilato **XIX**, nueve etapas sintéticas conducen al intermedio piperidínico clave **XX**, a partir del cual, a través de una reacción de carbonilación y una posterior

<sup>24</sup> Quirante, J.; Paloma, L.; Diaba, F.; Vila, X.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 768–771.

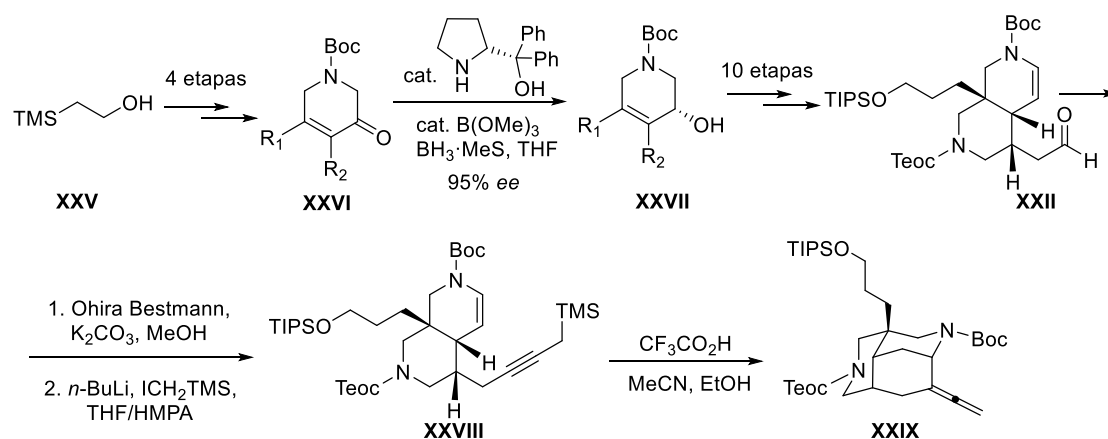
<sup>25</sup> Yanagita, Y.; Suto, T.; Matsuo, N.; Kurosu, Y.; Sato, T.; Chida, N. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1946–1949.

cicloisomerización, se obtiene el sistema de anillos AC de las madangaminas. A continuación, tres transformaciones químicas proporcionaron el aldehído **XXII** que, tras una olefinación de Wittig y una reacción de metátesis cruzada, se convirtió en la enamina **XXIII**. Una ciclación final vía iones de *N*-aciliminio genera el núcleo tricíclico. La síntesis de Chida consta de numerosas etapas (17), aunque proporciona un intermedio tricíclico altamente funcionalizado que permite la posterior construcción de los macrociclos.



**Esquema 2.5** Síntesis de Chida del núcleo diazatricíclico de las madangaminas.

Años más tarde, este autor publicó la síntesis total de tres alcaloides de la familia (véase Capítulo 1) proponiendo una versión enantioselectiva de la síntesis del sistema tricíclico.<sup>19</sup> En este caso, el aldehído **XXII** se sintetizó a través de una secuencia de 15 etapas, durante la cual la reducción asimétrica de la cetona **XXVI** proporcionó el alcohol enantiopuro **XXVII**. Tras una reacción de homologación y la posterior alquilación del alquino terminal resultante, se preparó el propargil silano **XXVIII**. Un tratamiento ácido final provocó la ciclación con la agrupación enamina, conduciendo al sistema tricíclico enantiopuro **XXIX**.

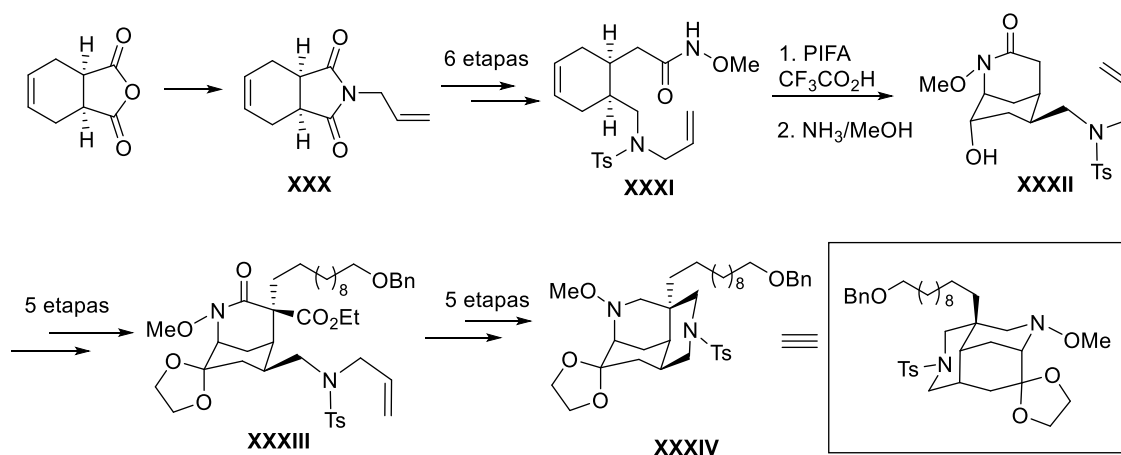


Esquema 2.6 Síntesis enantioselectiva de Chida del núcleo tricíclico ABC.

### 2.2.6 Aproximación sintética de Wardrop (2017)

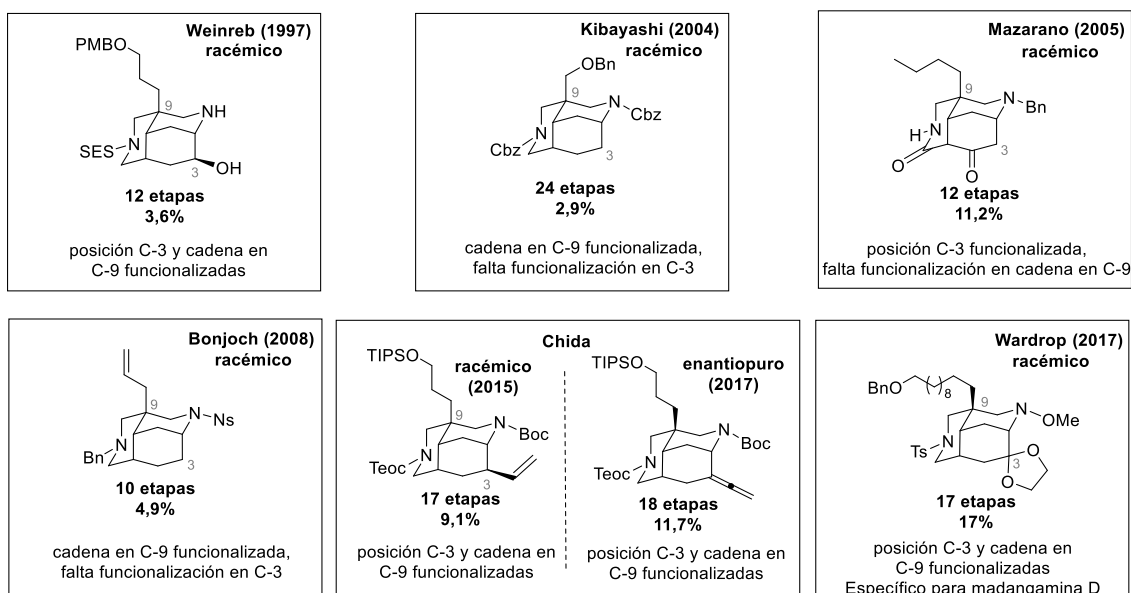
En 2017, Wardrop y colaboradores describieron una nueva aproximación al núcleo diazatricíclico de las madangaminas en forma racémica.<sup>26</sup> A partir del producto resultante de la condensación del anhídrido tetrahydroftálico con la alilamina, una secuencia sintética de seis etapas condujo al hidroxamato **XXXI**. Una reacción de ciclación proporcionó el intermedio 2-azabicyclononanol **XXXII** como único diastereoisómero. A partir de este intermedio, una reacción de alquilación permitió la instalación del centro cuaternario en C-9 y, finalmente, el cierre del anillo B proporcionó el núcleo tricíclico funcionalizado en C-3 y en la cadena en C-9. Cabe comentar que la funcionalización de dicha cadena permite sólo la construcción del anillo D de la madangamina D. La síntesis de los otros alcaloides de la familia no sería alcanzable a partir de este sistema tricíclico.

<sup>26</sup> Bhattacharjee, A.; Gerasimov, M. V.; DeJong, S.; Wardrop, D. J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6570–6573.



**Esquema 2.7** Aproximación sintética de Wardrop al sistema tricíclico ABC.

En resumen, con independencia al trabajo realizado con anterioridad en nuestro grupo, que comentaremos en el siguiente apartado, hasta el día de hoy se han descrito siete síntesis distintas del núcleo central de las madangaminas, seis en forma racémica y una en forma enantiopura. Entre éstas, sólo las de los grupos de Weinreb, Chida y Wardrop conducen a sistemas azatricíclicos adecuadamente funcionalizados para completar la síntesis de los alcaloides de la familia.



**Figura 2.3** Síntesis de los sistemas tricíclicos descritos por otros autores.

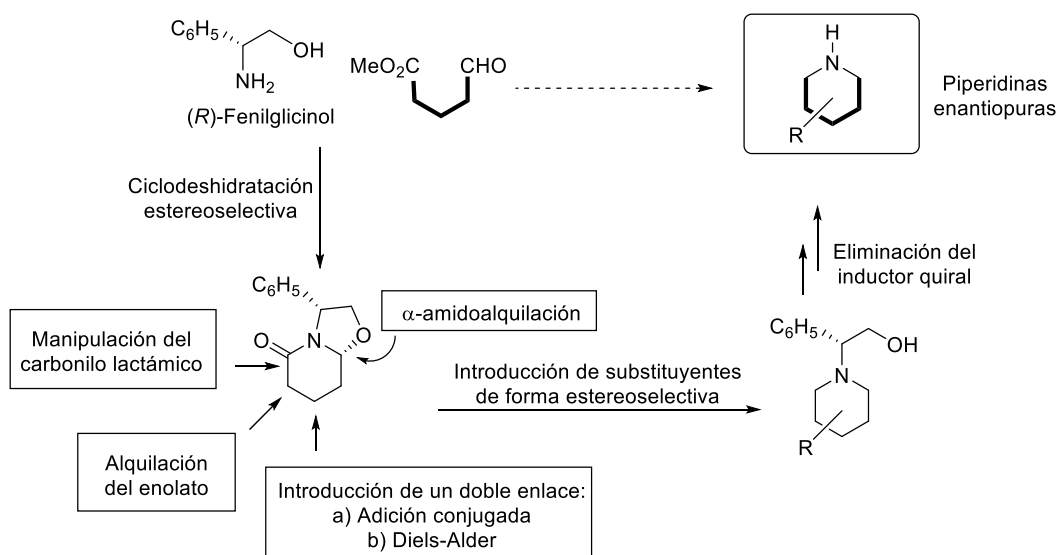
Además de los estudios sobre las síntesis del núcleo tricíclico central de las madangaminas, a lo largo de los años se han descrito también aproximaciones y estudios



sobre la construcción de los macrociclos D y E. Estos trabajos se comentarán con detalle en los capítulos siguientes de la presente memoria.

### 2.3 Trabajos previos del grupo: *Enantiomeric scaffold strategy*

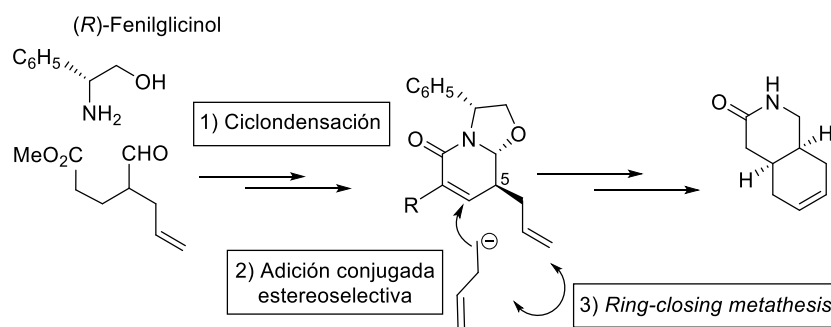
A mediados de la década de 1990, nuestro grupo de investigación inició la exploración del potencial de las lactamas bicíclicas quirales con estructura de oxazolopiperidona como plataformas quirales para la síntesis de aza-heterociclos en forma enantiopura. Estas lactamas son fácilmente accesibles en una única etapa sintética por ciclocondensación de derivados de oxoácidos y aminoalcoholes enantiopuros, por ejemplo el fenilglicinol.<sup>27</sup> El interés de estas lactamas bicíclicas reside en que: a) su funcionalización hace posible la introducción de sustituyentes en la mayor parte de las posiciones carbonadas del anillo; b) su rigidez conformacional, atribuible al enlace de tipo amida, permite un alto grado de diferenciación de las caras o grupos diastereotópicos implicados en una determinada reacción; c) son fácilmente asequibles en ambas series enantioméricas, ya que los dos enantiómeros del fenilglicinol son comerciales; y d) una vez incorporados los sustituyentes deseados, es posible la eliminación del inductor quiral, dada la naturaleza bencílica del sustituyente presente sobre el átomo de nitrógeno.



**Esquema 2.8** *Enantiomeric scaffold strategy*.

<sup>27</sup> (a) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198–8207. (b) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett* **2011**, 143–160. (c) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7724–7732

En este contexto, en trabajos previos se demostró que las lactamas con estructura de oxazolopiperidona eran *building blocks* eficientes para la construcción enantioselectiva de *cis*-octahidroisoquinolinas.<sup>28</sup> Los pasos clave para la generación de estos compuestos azabíclicos fueron: (1) una reacción de ciclocondensación, que conduce a la oxazolopiperidona derivada del fenilglicinol con un sustituyente alilo en posición 5;<sup>29</sup> (2) una adición conjugada estereoselectiva, que genera el compuesto *cis*-dieno requerido; y (3) el cierre del anillo de ciclohexeno a través de una reacción de metátesis.



**Esquema 2.9** Estrategia para la síntesis de *cis*-octahidroisoquinolinas.

Nuestro grupo de investigación publicó en el año 2010 la primera síntesis enantioselectiva del núcleo diazatríclico de las madangaminas.<sup>30</sup> La secuencia consta de 17 etapas sintéticas y fue optimizada 3 años más tarde en términos de eficiencia (número de etapas) y rendimiento en el contexto de la síntesis del sistema tetracíclico de la madangamina D.<sup>31</sup>

La estrategia desarrollada se caracteriza por la utilización de una lactama bicíclica derivada del (*R*)-fenilglicinol como *building block* enantiopuro de partida para la síntesis del sistema ABC. En los primeros estudios del grupo se preparó un derivado *cis*-isoquinolínico (**B**) por eliminación del inductor quiral a partir de **A** y se generó posteriormente el centro cuaternario de la posición C-9 (vía a). En cambio, en la síntesis descrita en el 2013 (vía b) la formación del estereocentro cuaternario es previa a la

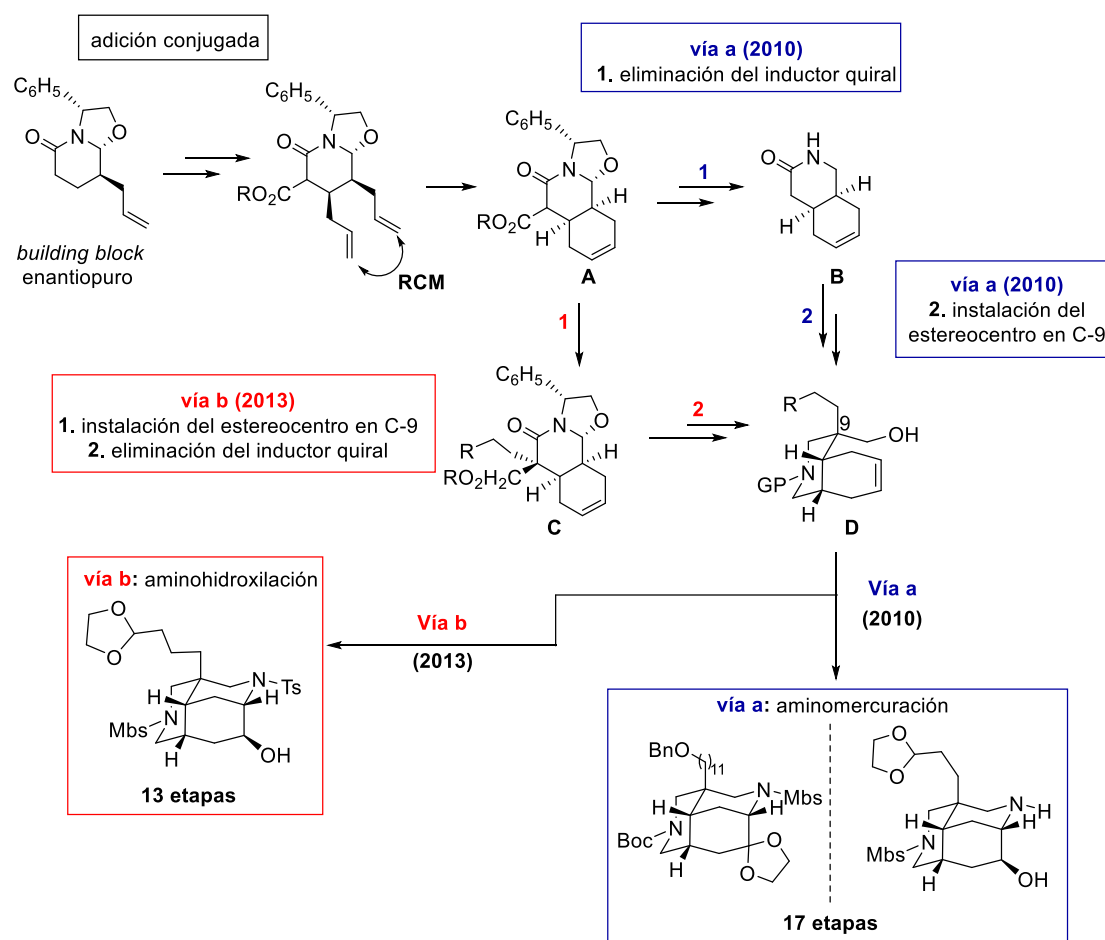
<sup>28</sup> Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. T.; Peretto, B.; Bosch, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5839–5848.

<sup>29</sup> Para la asignación de las señales de RMN de todos los compuestos se empleará la nomenclatura IUPAC, mientras que a lo largo de la memoria se utilizará la numeración biogenética de las madangaminas.

<sup>30</sup> Amat, M.; Pérez, M.; Proto, S.; Gatti, T.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9438–9441.

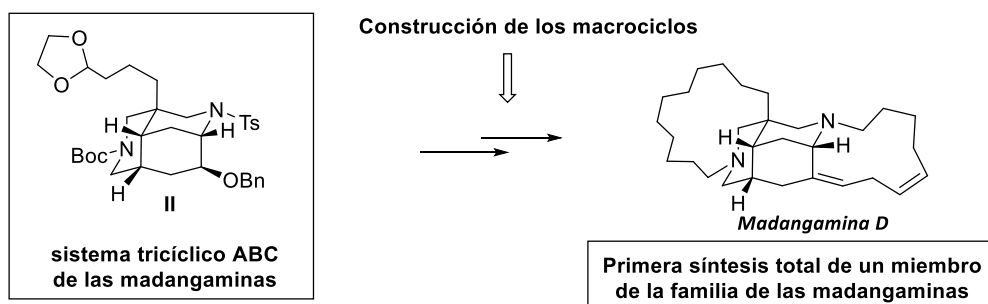
<sup>31</sup> Amat, M.; Ballette, R.; Proto, S.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 3149–3151.

eliminación del inductor quiral. El cambio en el orden de la reacción en la secuencia sintética mejoró sustancialmente el proceso. Además, también se modificó la metodología empleada para el cierre del anillo piperidínico A que utilizaba, en la preparación del “triciclo de primera generación” (vía a), el procedimiento de Weinreb basado en una reacción de aminomercuriación. En cambio, en la vía b, se utilizó una reacción de aminohidroxilación. De esta manera se sintetizaron de forma satisfactoria los intermedios azatricíclicos que se muestran en el siguiente esquema, obteniéndose por vez primera sistemas tricíclicos ABC de las madangaminas en forma enantiopura.



**Esquema 2.10** Primeras síntesis enantioselectivas del núcleo tricíclico.

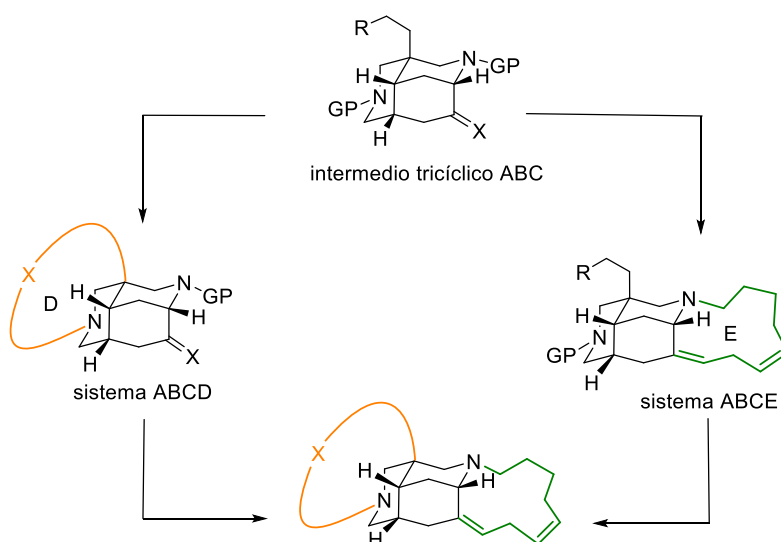
Como se ha comentado en la introducción de esta tesis, una secuencia análoga a la de la vía b permitió la preparación del sistema tricíclico II (Capítulo 1, pag. 13), a partir del cual se sintetizó la madangamina D, alcanzándose por primera vez la síntesis total de un miembro de esta familia de alcaloides.<sup>18a</sup>



**Esquema 2.11** Síntesis de la madangamina D

#### 2.4 Síntesis del sistema diazatricíclico de las madangaminas: trabajo propio

Al inicio de la presente Tesis Doctoral nos propusimos utilizar la metodología desarrollada con anterioridad por el grupo de investigación para la preparación de un intermedio tricíclico ABC nuevo, versátil para la síntesis de los diversos alcaloides de nuestro interés. Este intermedio debería tener la funcionalización necesaria para poder acceder al sistema tetracíclico ABCE, común a todos los alcaloides, así como a los distintos sistemas tetracíclicos ABCD de cada madangamina.

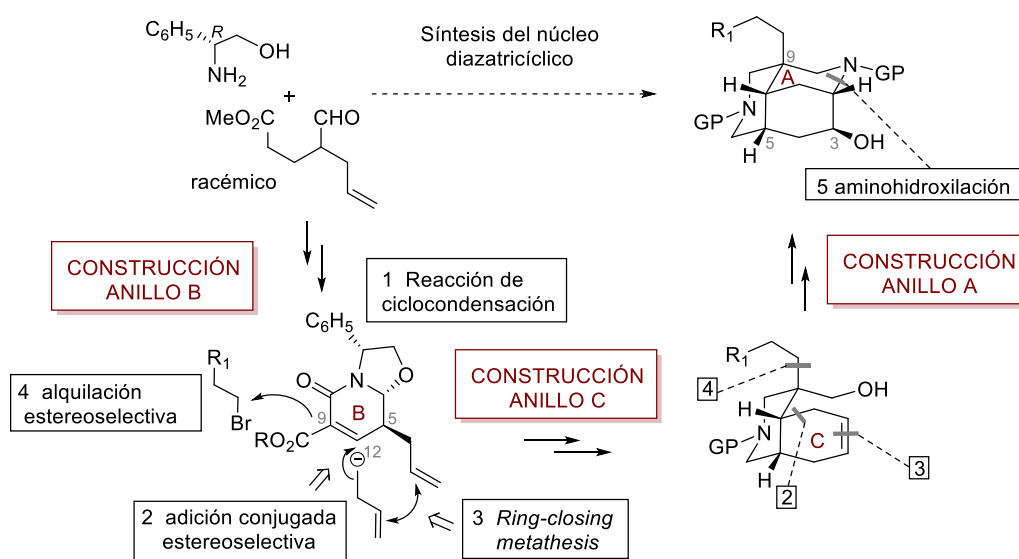


**Figura 2.4** Sistema ABCD y sistema ABCE de las madangaminas.

La preparación del intermedio tricíclico incluye cinco etapas clave:

1. Una reacción de **ciclocondensación** altamente diastereoselectiva para la formación de una alil-lactama quiral derivada del fenilglicinol (anillo piperidínico

- B de las madangaminas), que representa el “*building block*” enantiopuro de partida de nuestra síntesis.
- Una reacción de **adición conjugada** estereoselectiva a una lactama insaturada, derivada de la anterior, para la introducción de una cadena carbonada insaturada.
  - Una reacción de **Ring-closing metathesis**, para el cierre del anillo carbocíclico C de los alcaloides.
  - Una reacción de **alquilación** de un enolato para la instalación del centro cuaternario en C-9, etapa en la que se incorpora una cadena adecuadamente funcionalizada para la construcción del anillo D.
  - Una reacción de **aminohidroxilación** (epoxidación y apertura del epóxido por una amina) para el cierre del anillo piperidínico A, transformación que conduce al intermedio ABC de las madangaminas.



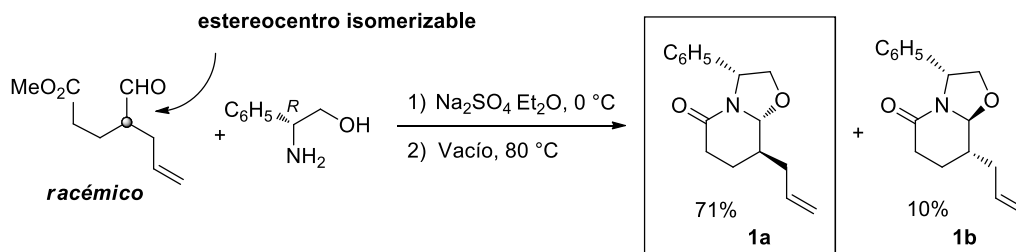
**Esquema 2.12** Estrategia sintética para el acceso al núcleo diazatricíclico.

#### 2.4.1 Reacción de ciclocondensación

La síntesis del núcleo diazatricíclico de las madangaminas empieza con una reacción de ciclocondensación entre el (*R*)-fenilglicinol y el 4-formil-6-heptenoato,<sup>32</sup> sustrato racémico que incorpora un estereocentro lábil capaz de experimentar una racemización

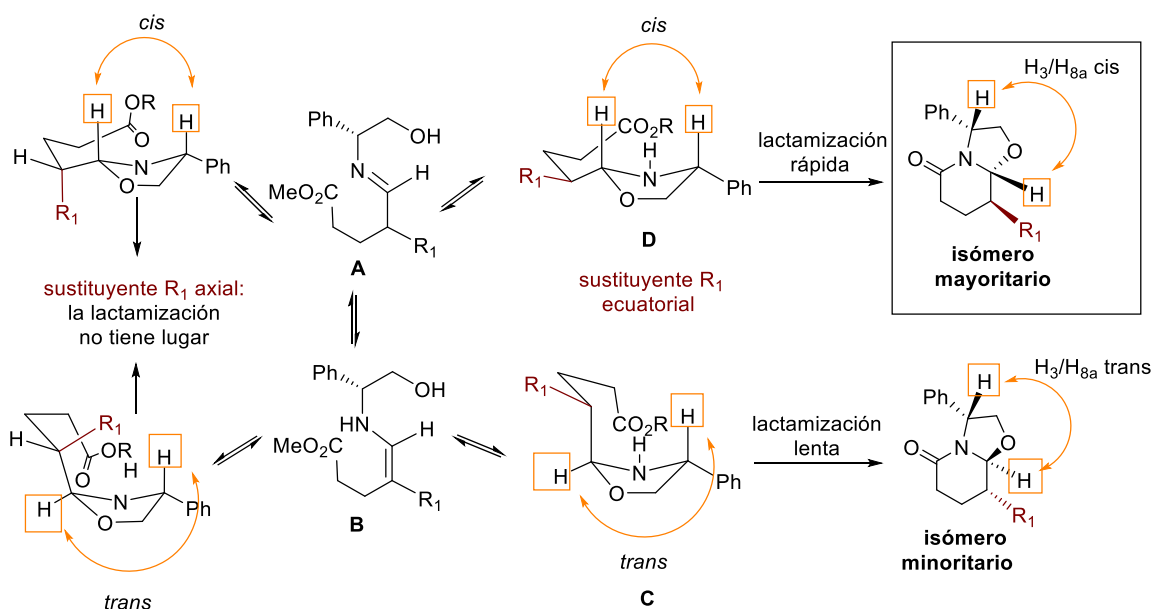
<sup>32</sup> Para la síntesis del 4-formil-6-heptenoato de metilo, consultar: (a) Lawton, G.; Saxton, J. E.; Smith, A. J. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 1641–1653. (b) Costello, G.; Saxton, J. E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6047–6069.

*in situ* durante la reacción. La lactama de partida **1a** se preparó con un rendimiento del 71%, aislándose asimismo una pequeña cantidad del diastereoisómero minoritario (**1b**, 10%).



**Esquema 2.13** Reacción de ciclocondensación

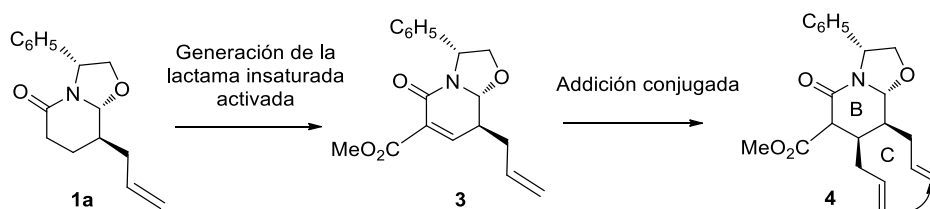
El proceso, que implica una resolución cinética dinámica (DKR) del sustrato racémico, se inicia con la formación de la imina **A**, en equilibrio con la correspondiente enamina **B**. Como se muestra en el esquema 2.14, la reacción genera cuatro posibles oxazolidinas. Sin embargo, la etapa de lactamización tiene lugar a mayor velocidad a partir del isómero *cis* de la oxazolidina intermedia y a través de un estado de transición de tipo silla en el que el sustituyente  $\text{R}_1$  se encuentra ecuatorial (**D**).



**Esquema 2.14** Resolución cinética dinámica (DKR)

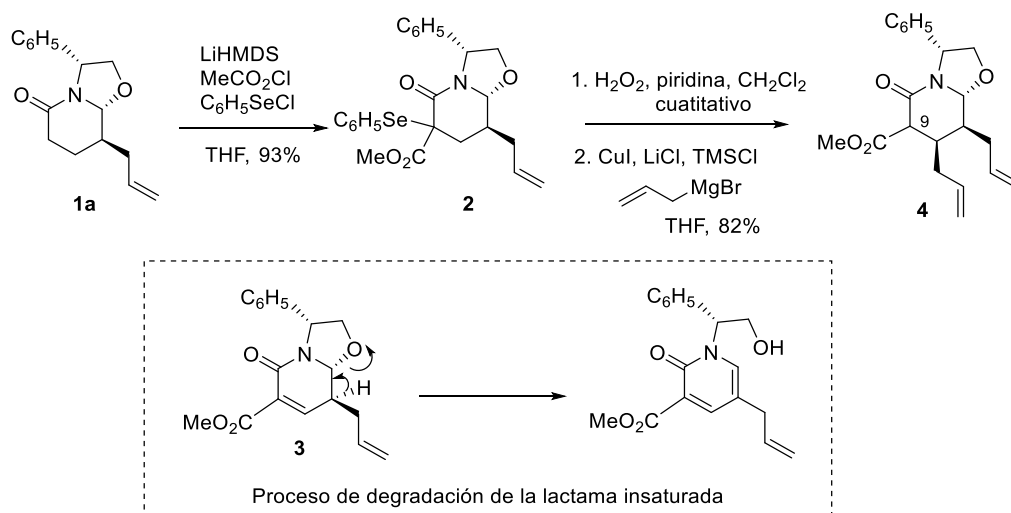
### 2.4.2 Adición conjugada

A partir de la lactama **1a**, el segundo sustituyente alilo necesario para el cierre del anillo C se instaló mediante una reacción de adición conjugada. Debido a que las lactamas  $\alpha,\beta$ -insaturadas son pobres aceptores de Michael, es necesaria la introducción de un grupo electrón-atrayente en la posición C-9 con el fin de permitir la adición conjugada de un organocuprato.



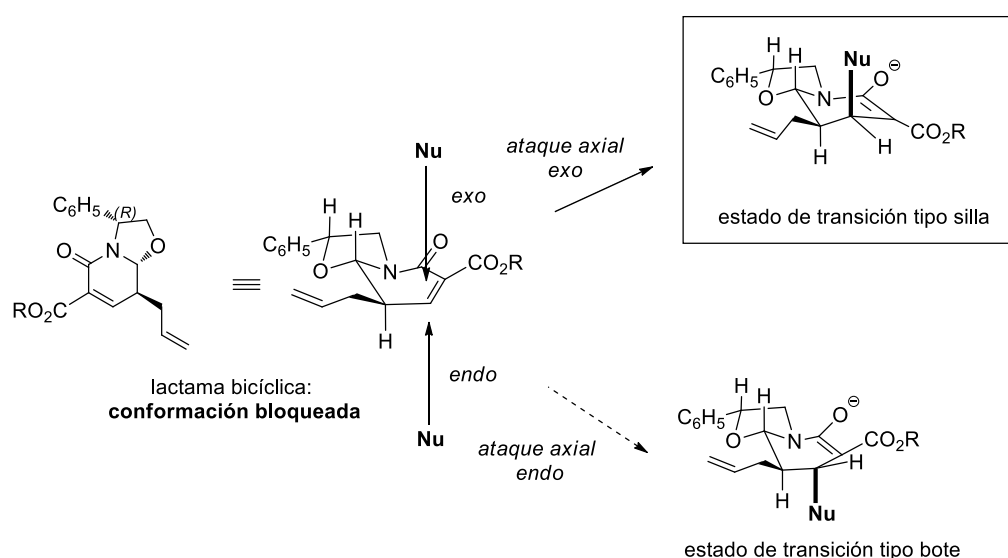
Esquema 2.15 Estrategia para la construcción del anillo C.

La lactama  $\alpha,\beta$ -insaturada **3** se preparó a partir de lactama **1a** mediante un tratamiento secuencial de 2,2 equivalentes de LiHMDS, 1 equivalente de cloroformiato de metilo y 1,2 equivalentes de cloruro de fenilselenio, seguido de oxidación de la mezcla de selenuros resultante. Esta lactama debe usarse inmediatamente en la siguiente etapa sin previa purificación debido a su elevada tendencia a la degradación en contacto con silica por abstracción del protón de la posición 8, lo que provoca la formación irreversible de una piperidona. La adición conjugada del organocuprato derivado del bromuro de alilmagnesio en presencia de yoduro de cobre proporcionó el compuesto dialílico **4**. La reacción tiene lugar a baja temperatura con excelente rendimiento y alta diastereoselectividad *exo*-facial, dando lugar al producto de adición **4** en forma de una mezcla de epímeros en el estereocentro isomerizable en la posición  $\alpha$  de dos grupos carbonilo.



**Esquema 2.16** Generación de la lactama insaturada y posterior adición conjugada.

La estereoselectividad de la anterior reacción se puede racionalizar considerando la estructura rígida de la lactama insaturada debido a la presencia del enlace amida en el sistema bicíclico. Además, la conformación del anillo de seis miembros se halla determinada por la configuración del carbono C-1.<sup>29</sup> Como consecuencia, estas lactamas adoptan las conformaciones de tipo pseudo-silla (esquema 2.17), lo que implica la disposición pseudoequatorial del sustituyente alilo. El ataque nucleofílico, bajo control estereoelectrónico, se produce axialmente a través de un estado de transición tipo silla que genera preferentemente el isómero *cis*, cinéticamente favorecido en relación con el *trans*, que se originaría a través de un estado de transición tipo bote.<sup>27c</sup>

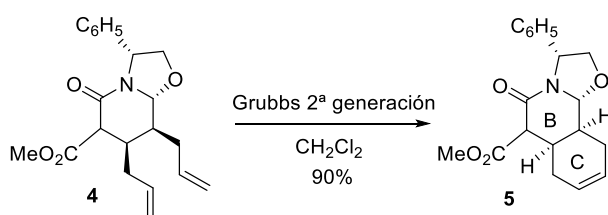


**Esquema 2.17** Control estereoelectrónico en la adición conjugada.



### 2.4.3 Cierre de anillo carbocíclico C

A partir del dieno **4**, a través de una reacción de cierre de anillo mediante metátesis olefínica empleando el catalizador de Grubbs de segunda generación, se llevó a cabo el cierre del anillo C de seis miembros, proporcionando el sistema *cis*-isoquinolínico BC de las madangaminas. El empleo del catalizador de primera generación también permite el cierre del anillo, pero requiere una mayor cantidad de catalizador y tiempos de reacción más prolongados.



**Esquema 2.18** Reacción de *Ring closing metathesis*.

### 2.4.4 Reacción de alquilación: generación del centro cuaternario

Una vez preparado el sistema BC isoquinolínico, el paso siguiente fue la elección del agente alquilante con la longitud y la funcionalidad apropiada que permitiera, en una etapa posterior, la construcción del anillo macrocíclico D de las distintas madangaminas. Teniendo en cuenta que la presencia de un doble enlace es incompatible con nuestro plan sintético, que implica una reacción de epoxidación de un anillo de ciclohexeno, decidimos funcionalizar nuestro *scaffold* bicíclico con una cadena que presentara una función acetal en la posición terminal. La posterior hidrólisis proporcionaría un aldehído que permitiría el acceso a una amplia gama de compuestos insaturados, tales como olefinas terminales o acetilenos, que representarían el material de partida ideal para realizar diferentes tipos de reacciones de macrociclación, algunas de ellas discutidas con detalle en el Capítulo 4. La presencia de dobles enlaces en el anillo D de algunos de estos alcaloides nos obliga a tener en cuenta el tamaño de la cadena que se introduce en la etapa de alquilación, ya que será de gran importancia para la formación de dichos doble enlaces en la posición correcta. De hecho, el sistema tricíclico **II** (Capítulo 1) descrito anteriormente en nuestro grupo para la síntesis de la madangamina D, no permite la construcción de los macrociclos D de los otros alcaloides de esta familia, por lo que se

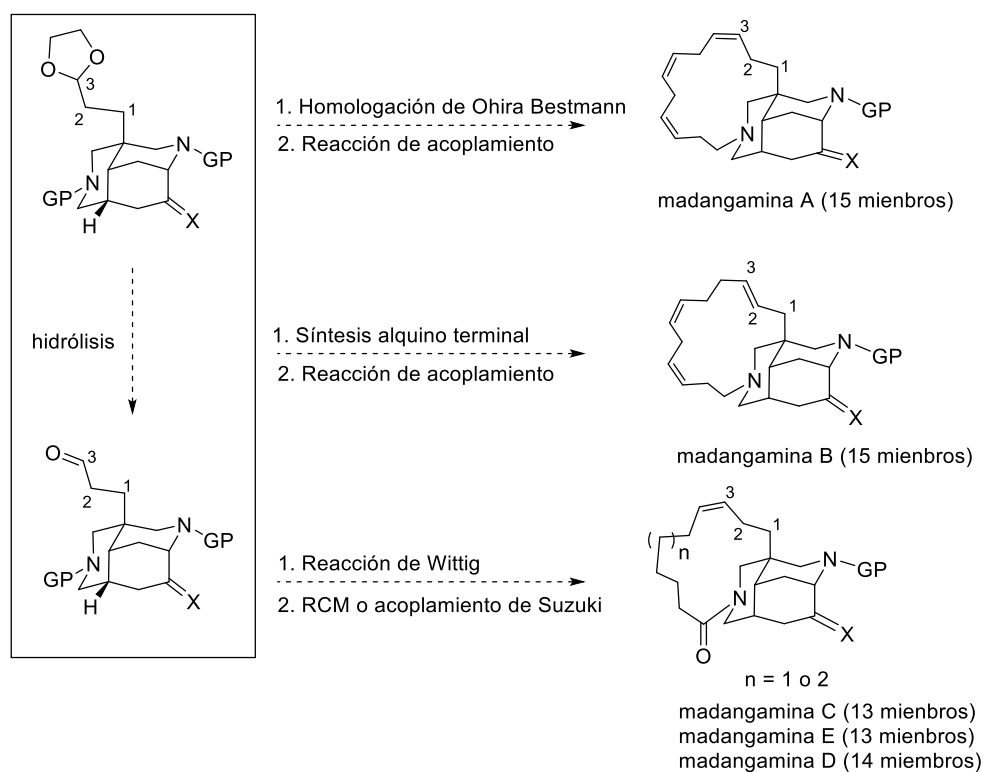
hace imprescindible la preparación de un nuevo sistema tricíclico que permita eventualmente completar la síntesis de las madangaminas A-E.

A la vista de las anteriores consideraciones, nos planteamos la preparación de un sistema azatricíclico que poseyera en C-9 una cadena de tres átomos de carbono funcionalizada en forma de acetal en el carbono terminal. De esta manera, sería posible abordar el cierre del anillo D de la diversas madangaminas:

madangamina A (15 miembros) mediante una reacción de homologación y posterior reacción de acoplamiento cruzado.

madangamina B (15 miembros) mediante generación de un alquino terminal y posterior reacción de acoplamiento cruzado.

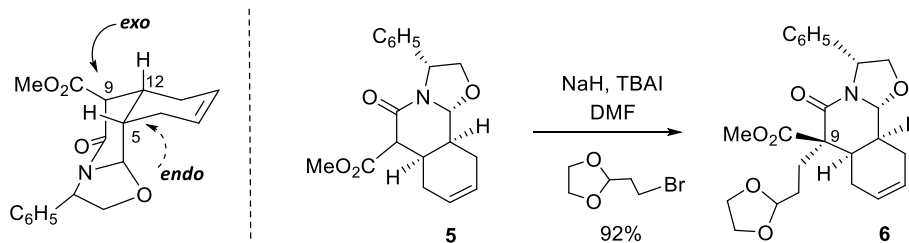
madangaminas C y E (13 miembros) y madangamina D (14 miembros) mediante una reacción de olefinación y posterior RCM o reacción de Suzuki.



**Esquema 2.19** Funcionalización en la cadena en C-9 para la construcción de los macrociclos D.

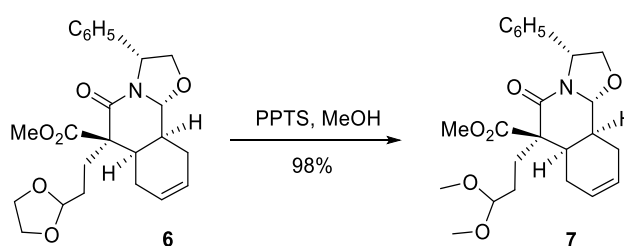
La cadena funcionalizada de tres átomos de carbono y, con ello, el estereocentro cuaternario de la posición C-9, se instaló utilizando NaH como base y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano como agente alquilante en presencia de TBAI. La reacción procedió con

una estereoselectividad facial completa debido a la geometría convexa compacta de este sistema bicíclico, que provoca que la alquilación tenga lugar sólo por la cara más accesible (cara *exo*), generando el compuesto **6** como único isómero.



Esquema 2.20 Reacción de alquilación.

Para evitar eventuales problemas en la etapa de hidrólisis del dioxolano, se decidió preparar también otro derivado, intercambiando el acetal cíclico por un acetal acíclico. De hecho, para la hidrólisis del dioxolano es necesaria la utilización de ácido clorhídrico, mientras que un acetal acíclico proporciona el correspondiente aldehído bajo condiciones más suaves. A partir del compuesto **6**, la reacción de transacetalización se efectuó en presencia de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS) y MeOH anhidro, rindiendo el compuesto **7** con rendimiento cuantitativo.

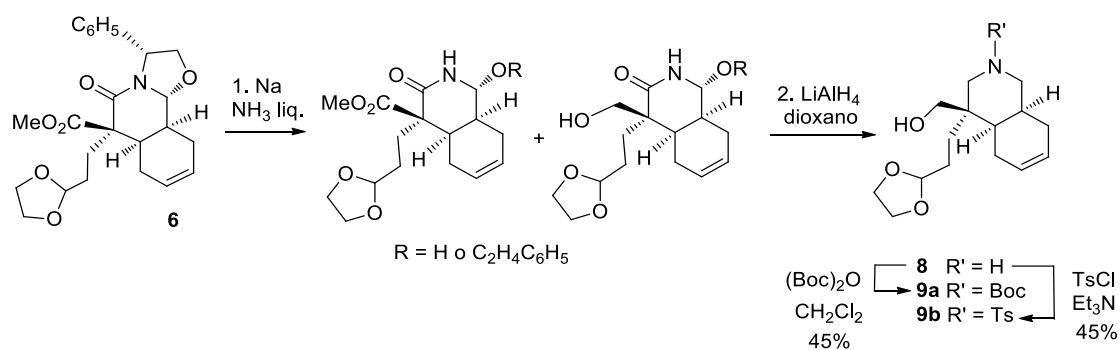


Esquema 2.21 Reacción de transacetalización.

#### 2.4.5 Eliminación del inductor quiral y reducción de las funciones carbonílicas

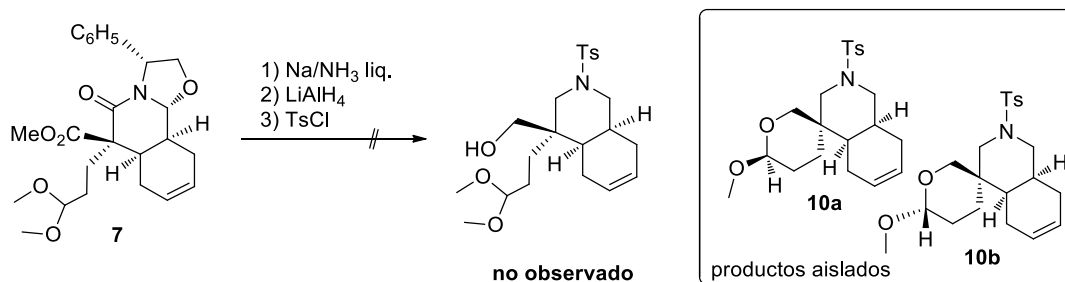
La eliminación del inductor quiral se realizó en dos etapas: tratamiento del compuesto **6** con sodio en amoníaco líquido (Na/NH<sub>3</sub>), para provocar la ruptura del enlace C-N bencílico, y a continuación, de la mezcla de compuestos resultantes con un exceso de LiAlH<sub>4</sub>. Este último tratamiento ocasiona además la reducción de las dos funciones carbonílicas.

Con la finalidad de obtener distintos derivados y poder así elegir los grupos protectores más adecuados para nuestra ruta sintética, el aminoalcohol resultante **8** se convirtió en el derivado de *N*-Boc **9a** por tratamiento con  $(\text{Boc})_2\text{O}$  y en el derivado *N*-tosilato **9b** por tratamiento con trietilamina y cloruro de tosilo, en ambos casos con un rendimiento global de las tres etapas del 45%.



**Esquema 2.22** Eliminación del inductor quiral y reducción de las funciones carbonílicas.

Sin embargo, a partir del compuesto **7**, tras la secuencia para la eliminación del inductor quiral con  $\text{Na}/\text{NH}_3$ , reducción de las funciones carbonílicas y protección del nitrógeno con cloruro de tosilo, no obtuvimos el correspondiente aminoalcohol, sino una mezcla de los acetales **10a** y **10b**.



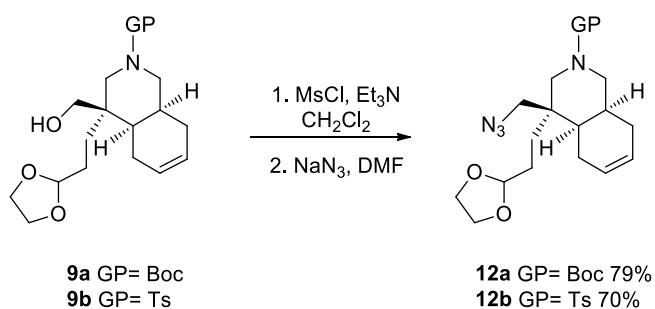
**Esquema 2.23** Reacción de condensación inesperada.

La formación de los compuestos **10a** y **10b** se puede explicar considerando que el ácido clorhídrico generado durante la tosilación provoca la transacetalización intramolecular conducente a los acetales cíclicos de seis miembros.

A la luz de esta reacción colateral inesperada, decidimos posponer la reacción de transacetalización del compuesto **6**, ya que el anillo de dioxolano, a diferencia del dimetoxiacetal, se había mostrado resistente en las condiciones de tosilación.

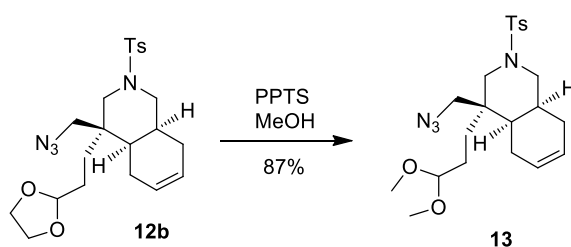
#### 2.4.6 Cierre del anillo piperidínico A

Los alcoholes **9a** y **9b** se convirtieron en los correspondientes derivados de mesilo y, posteriormente mediante tratamiento con azida sódica, en los compuestos azídicos **12a** y **12b** con un rendimiento global para las dos etapas del 79% y del 70%, respectivamente.



**Esquema 2.24** Síntesis de las azidas **12a** y **12b**.

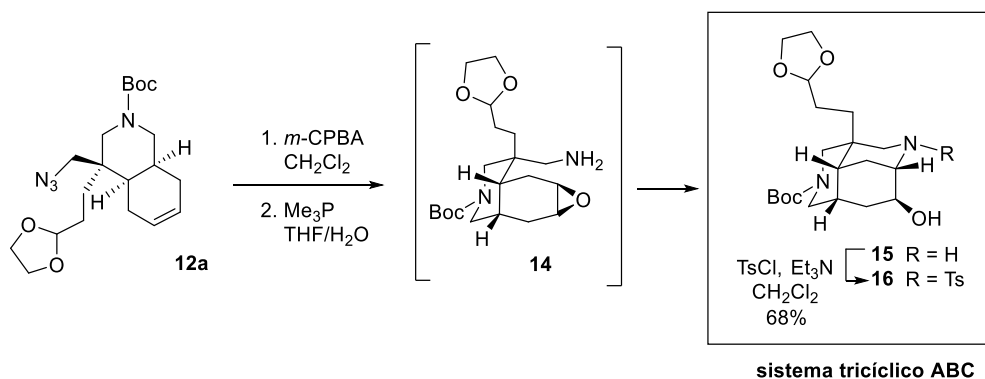
Con la finalidad de facilitar la posterior etapa de hidrólisis del acetal se efectuó una reacción de transacetalización a partir del compuesto **12b**, que tuvo lugar en excelente rendimiento (87%) empleando las mismas condiciones utilizadas en la preparación del compuesto **7**.



**Esquema 2.25** Reacción de transacetalización.

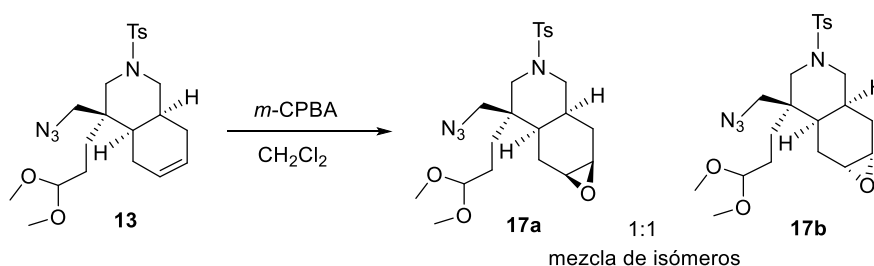
La oxidación con *m*-CPBA del doble enlace de ciclohexeno en la azida **12a** proporcionó un azido-epóxido como un único isómero. Sin proceder a su aislamiento se redujo bajo condiciones de Staudinger al correspondiente amino-epóxido **14**, que espontáneamente experimentó ciclación conduciendo al alcohol secundario enantiopuro **15**. El sistema tricíclico resultante se protegió como derivado de tosilo para dar el sistema diazatricíclico funcionalizado **16** con un rendimiento global del 68%. El rendimiento de esta secuencia de tres etapas fue superior al descrito en los trabajos anteriores, gracias

a la optimización del proceso de *work-up* de la primera reacción de la secuencia. La obtención mediante una serie de lavados de un producto de epoxidación limpio y sin trazas de reactivo (*m*-CPBA) ejerce un efecto positivo en el curso de las reacciones siguientes, conduciendo a un resultado más que satisfactorio.



**Esquema 2.26** Síntesis del sistema tricíclico **16**.

Sin embargo, cuando efectuamos la misma reacción de epoxidación a partir del compuesto protegido con el tosilo (compuesto **13**) el crudo de reacción mostró la presencia de una mezcla 1:1 de dos epóxidos, evidenciando un cambio radical en la estereoselectividad de la reacción atribuible al cambio de grupo protector.

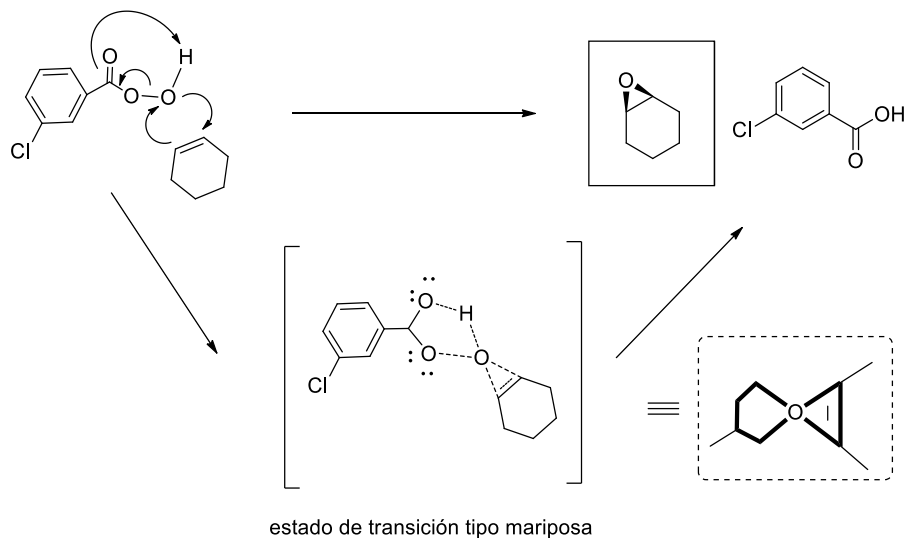


**Esquema 2.27** Reacción de epoxidación del compuesto **13**.

Para intentar explicar este resultado inesperado es necesario comentar brevemente el mecanismo de las reacciones de epoxidación con peroxiácidos.

Epoxidación de alquenos con peroxiácidos

La reacción de epoxidación transcurre a través de un mecanismo concertado. El estado de transición, en el que el oxígeno se adiciona y el protón se desplaza simultáneamente, recuerda a una mariposa y por esta razón recibe el nombre de “*butterfly mechanism*”.

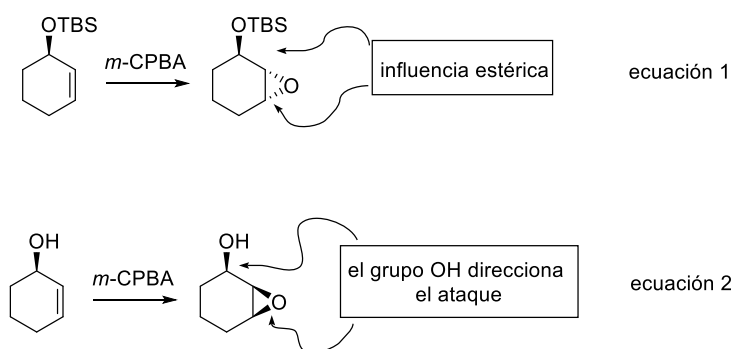


**Esquema 2.28** *Butterfly mechanism* en la reacción de epoxidación.

La epoxidación con peroxiácidos transcurre con una excelente selectividad facial para algunos tipos de olefinas. Dicha selectividad se halla influenciada por el impedimento estérico, la posibilidad de formar enlaces de hidrogeno y las interacciones tipo  $\pi$  entre grupos aromáticos.

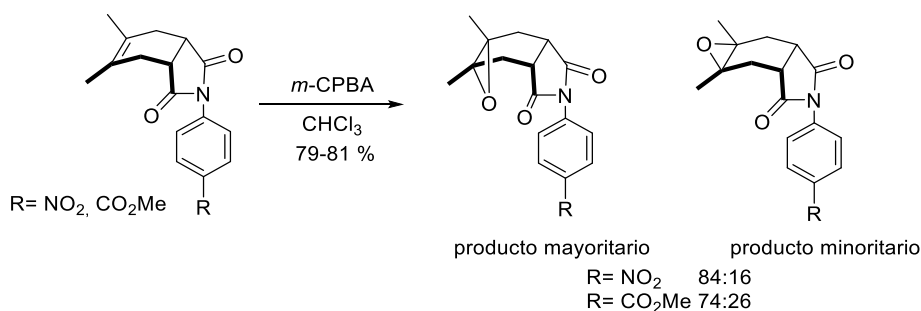
En general el ataque del oxígeno tiene lugar por la cara menos impedida. El efecto estérico es evidente en la epoxidación de alquenos impedidos (esquema 2.29, ecuación 1), aunque la formación de enlaces de hidrógeno puede compensar la influencia del impedimento estérico (esquema 2.29, ecuación 2).<sup>33</sup>

<sup>33</sup> (a) Wang Z. Prilezhaev Reaction. In: *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. John Wiley & Sons, Inc.; **2010**. pp 2270–2274. (b) Kehrlí, A.; Taylor, D. A.; Niven, M. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 2057–2065. (c) Armstrong, A.; Barsanti, P.; Clark, P. A.; Wood, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 1373–1380. (d) Ekható, I.; Silverton, J. V.; Robinson, C. H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2180–2183.



**Esquema 2.29** Reacción de epoxidación: efecto estérico vs grupo orientante.

Más recientemente se ha demostrado que las interacciones de tipo  $\pi$ - $\pi$  pueden jugar un papel importante en las reacciones de epoxidación. Así, la epoxidación de las *N*-fenilimidaz bicíclicas representadas en el esquema 2.30 proporciona mayoritariamente los correspondientes *endo*-epóxidos. Los epóxidos resultantes de la epoxidación por la cara menos impedida del doble enlace se obtienen como productos minoritarios.<sup>34</sup>

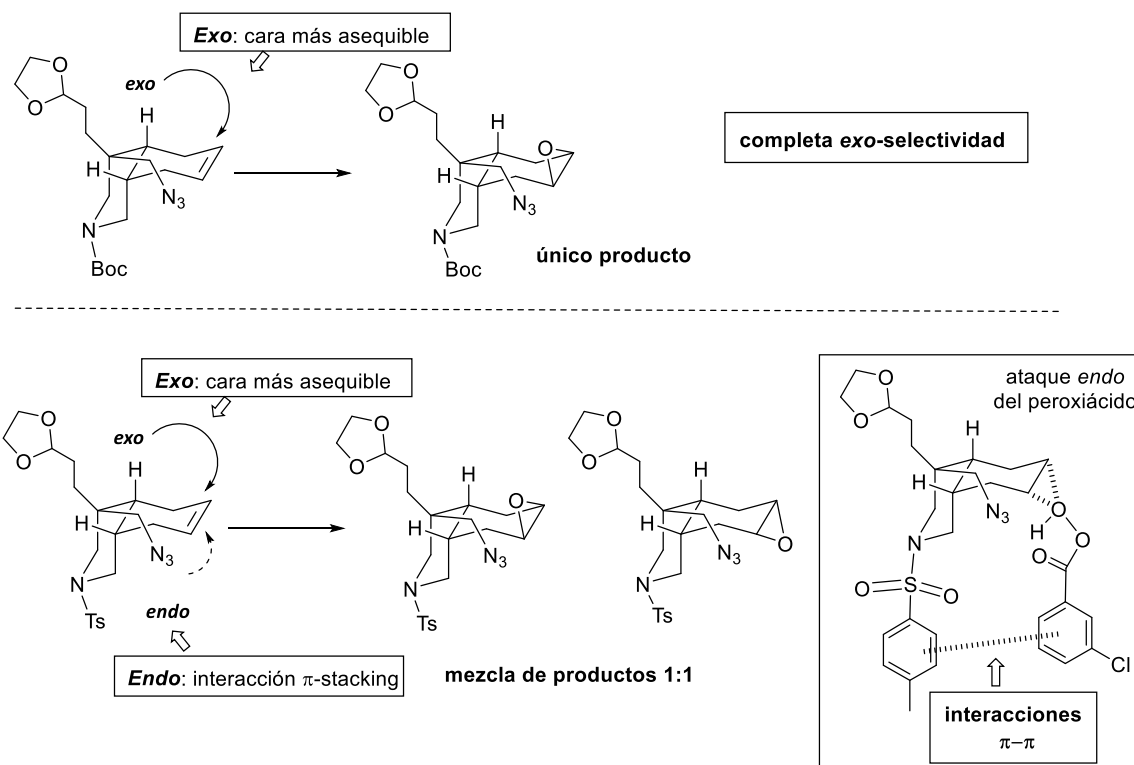


**Esquema 2.30** Influencia de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  en reacciones de epoxidación.

En el caso específico de nuestra epoxidación, el grupo tosilo ejerce un papel importante en el cambio de selectividad de la reacción. Si en el caso del *N*-Boc derivado **12a** el impedimento estérico determinaba la completa selectividad *exo* y dirigía el ataque del oxígeno sobre el doble enlace, en el caso del derivado *N*-Ts **13** las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos aromáticos del grupo tosilo y del ácido perbenzoico inducen una disminución en la selectividad facial de la epoxidación. El balance entre los dos efectos, estérico e interacciones  $\pi$ - $\pi$ , provoca la formación de ambos epóxidos con nula selectividad.

<sup>34</sup> Kishikawa, K.; Naruse, M.; Kohmoto, S.; Yamamoto, M.; Yamaguchi, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 462–468.

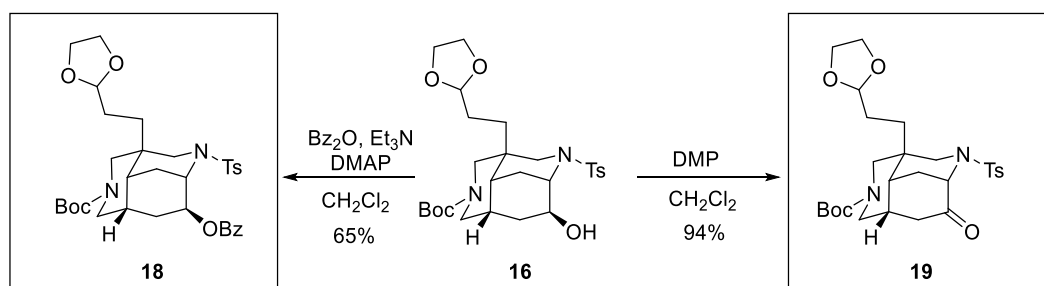




**Esquema 2.31** Reacción de epoxidación: efecto estérico vs interacciones  $\pi$ - $\pi$ .

El curso estereoquímico de la reacción de epoxidación es fundamental para la posterior reacción de aminohidroxilación. De hecho, el ataque nucleofílico del grupo amino, obtenido por reducción de la azida, puede ocurrir solo por la cara *endo* dada la disposición geométrica de la cadena de aminometilo. Por lo tanto, la elección del grupo protector del sistema isoquinolínico es importante a la hora de efectuar la reacción de epoxidación.

Finalmente, a partir del compuesto diazotriciclo **16** decidimos preparar los dos intermedios clave para la construcción de los sistemas tetracíclicos ABCD y ABCE. Por un lado, el grupo hidroxilo del intermedio **16** se protegió en forma de benzoato (**18**) empleando anhídrido benzoico e hidruro sódico como base, mientras que, por otro lado, mediante el tratamiento con el periodinano de Dess-Martin el alcohol secundario se oxidó directamente a la cetona **19**.



**Esquema 2.32** Preparación del benzoato **18** y de la cetona **19**.

## 2.5 Conclusiones sobre los resultados obtenidos durante la síntesis del núcleo tricíclico ABC de las madangaminas

Se ha sintetizado de forma satisfactoria y a gran escala (multigramos) el sistema tricíclico común a los alcaloides de la familia de las madangaminas. La secuencia implica 13 etapas de síntesis, y representa una optimización de la metodología desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación, ya que conduce al sistema tricíclico **16** con un rendimiento global del 15% a partir de la lactama **1a** derivada del feniglicinol.

Se ha puesto de manifiesto la importancia en la elección de los grupos protectores, permitiendo establecer los más adecuados para la síntesis del sistema ABC.

El acetal más apropiado para proteger el grupo aldehído es el dioxolano. De hecho, el correspondiente acetal acíclico ha demostrado ser demasiado lábil a lo largo de la secuencia sintética.

La naturaleza del grupo protector sobre el nitrógeno del anillo B, Boc o Tosilo, es crucial para alcanzar una elevada estereoselectividad en la etapa de epoxidación.

Finalmente, la segunda función amina se protege en forma de sulfonamida. El grupo tosilo permite una protección ortogonal dado que sus características permitirán diferenciarlo de los otros grupos protectores en las etapas siguientes de la síntesis.

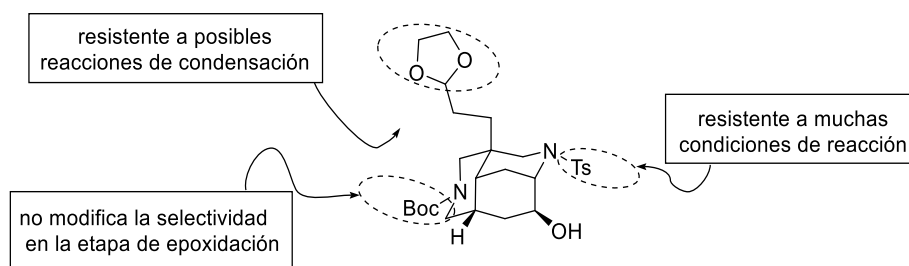


Figura 2.5 Grupos protectores del sistema tricíclico ABC.

Por otro lado, el núcleo central sintetizado presenta las funcionalizaciones adecuadas para la posterior construcción de los dos macrociclos y por tanto es potencialmente adecuado para completar la síntesis de estos alcaloides. Concretamente, el benzoato **18** representa un material de partida adecuado para la construcción de los sistemas ABCD de las distintas madangaminas, mientras que la cetona **19** permitirá estudiar la construcción del tetraciclo ABCE común a las madangaminas A-E. Esto nos va a permitir poder explorar de forma paralela distintas estrategias para la construcción de los dos macrociclos.

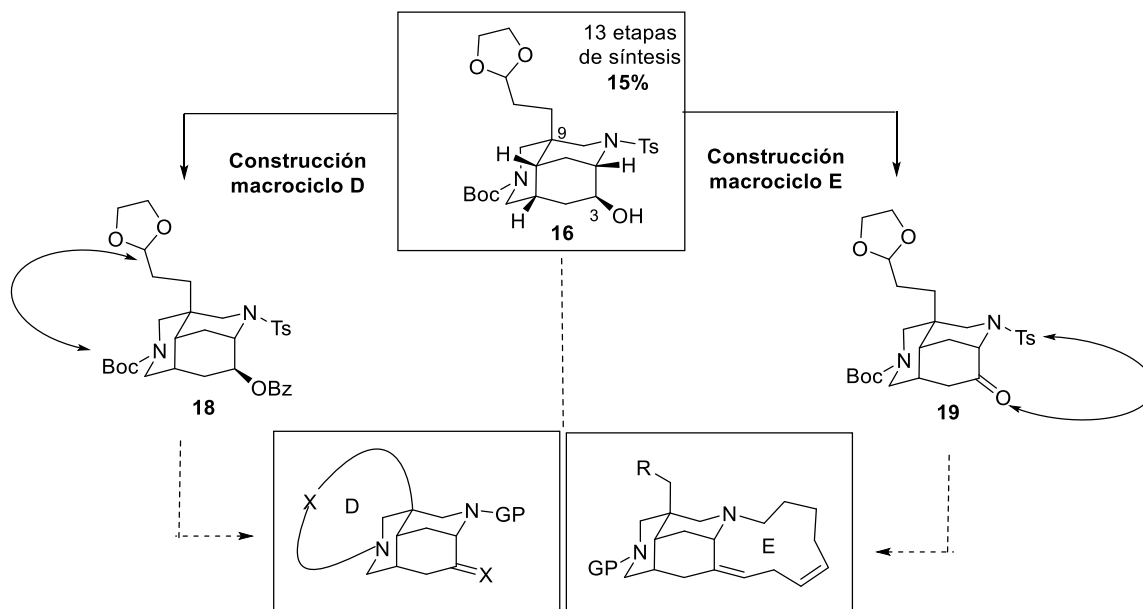
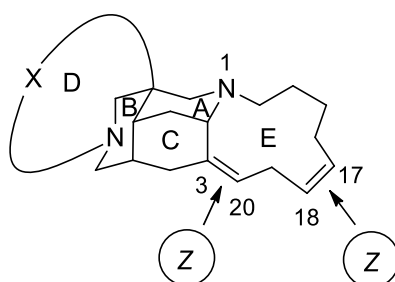


Figura 2.6 Sistema tricíclicos adecuadamente funcionalizados y protegidos para la construcción de los macrociclos D y E de las madangaminas.

***Capítulo 3: Síntesis del sistema  
tetracíclico ABCE de las madangaminas***



El anillo E de las madangaminas A-E incluye en su estructura una cadena lineal de 11 carbonos que conecta el nitrógeno N-1 del anillo A con el carbono C-3 del anillo C. Su complejidad estructural reside en el sistema *Z,Z-skipped* de olefinas situado entre las posiciones C-3/C-20 y C-18/C-17. La etapa clave, y que se vaticina más dificultosa para la construcción de este anillo, es la formación estereoselectiva del doble enlace entre los carbonos C-3 y C-20 con la correcta configuración *Z*.



**Figura 3.1** Estructura general de las madangaminas A-E.

En el presente capítulo se analizan los distintos enfoques sintéticos para la construcción de este sistema cíclico insaturado, centrandó la atención en las transformaciones inter e intramoleculares más prometedoras. Asimismo, se muestran las aproximaciones sintéticas descritas por parte de otros grupos de investigación y los trabajos precedentes desarrollados por nuestro grupo. Finalmente, se describen los resultados propios obtenidos en el contexto del cierre del anillo E de las madangaminas.

### 3.1 Estrategias sintéticas para la construcción del anillo E

Al analizar la estructura del macrociclo E de las madangaminas con el objeto de diseñar posibles estrategias para su construcción a partir de precursores con una cetona en C-3, se observan dos posibles puntos de conectividad: enlace C-3/C-20 y enlace N-1/C-13.

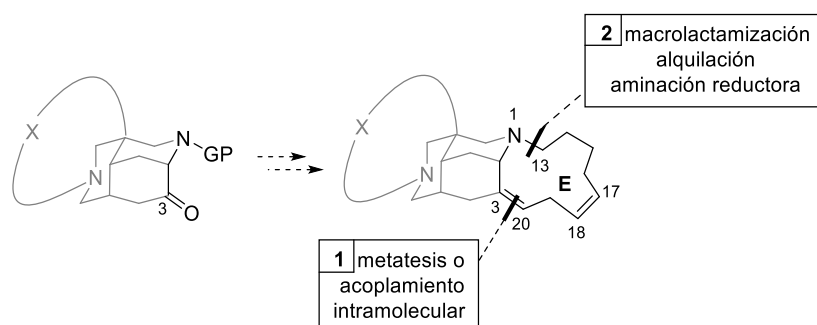
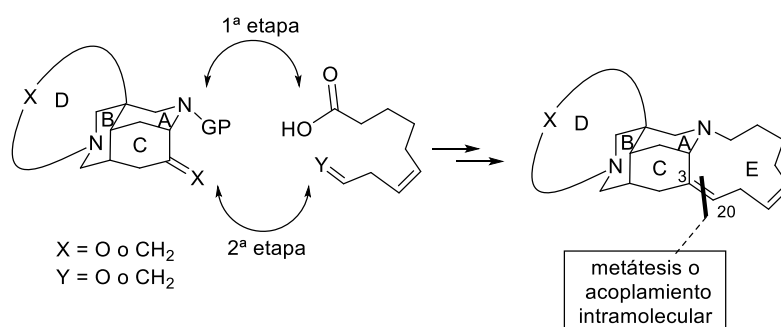


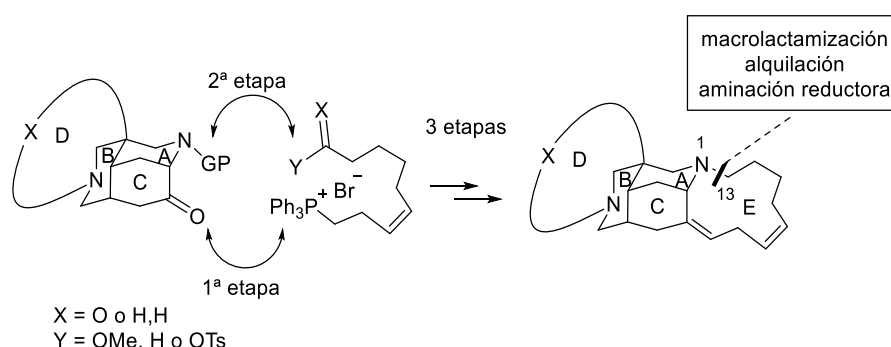
Figura 3.2 Posibles puntos de cierre en la construcción del anillo E.

**1. Enlace C-3/C-20:** la formación de este enlace podría realizarse mediante distintas metodologías, tales como reacciones de metátesis o reacciones de acoplamiento intramolecular, como la reacción de McMurry. Por factores geométricos nos esperamos que el doble enlace C-3/C-20 se generaría con configuración Z.



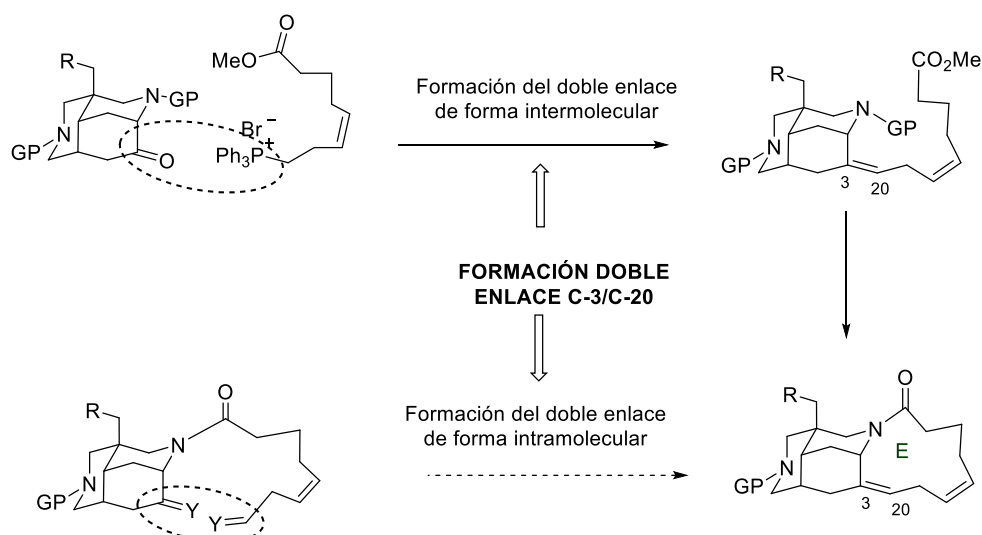
Esquema 3.1 Cierre del anillo E mediante formación del enlace C-3/C-20.

**2. Enlace N-1/C-13:** una reacción de macrolactamización, alquilación o aminación reductora permitiría el cierre del anillo por esta posición. El principal inconveniente de esta estrategia reside en el control de la estereoselectividad de la etapa previa de formación del doble enlace C-3/C-20. La introducción de la cadena carbonada se podría llevar a cabo por etapas o introduciendo en único paso el sistema *Z,Z-skipped* del anillo E, mediante reacciones tipo Wittig.



**Esquema 3.2** Cierre del anillo E mediante formación del enlace N-1/C-13.

En ambos casos la etapa clave será la formación estereoselectiva del doble enlace entre las posiciones C-3 y C-20, enlace que se puede generar de forma inter- o intramolecular.



**Figura 3.3** Enfoque intermolecular vs enfoque intramolecular.



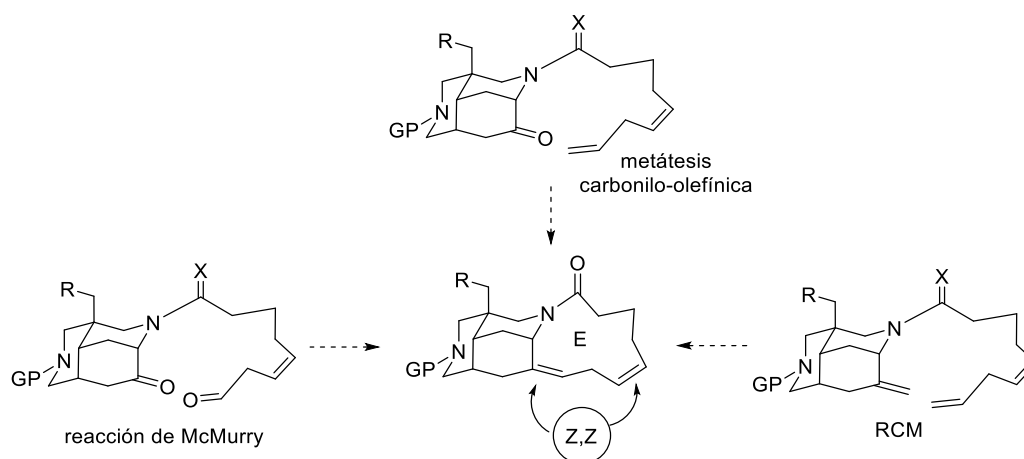
### 3.2 Construcción del anillo E mediante acilación del N-1 del anillo A y formación del doble enlace C-3/C-20 de forma intramolecular

Entre las distintas reacciones que nos permitirían el cierre del anillo entre las posiciones C-3/C-20 nos focalizamos en las que permiten el cierre del macrociclo proporcionando al mismo tiempo un doble enlace entre estas posiciones. Con esta finalidad nos propusimos investigar tres distintas metodologías:

*Ring Closing Metathesis (RCM)*

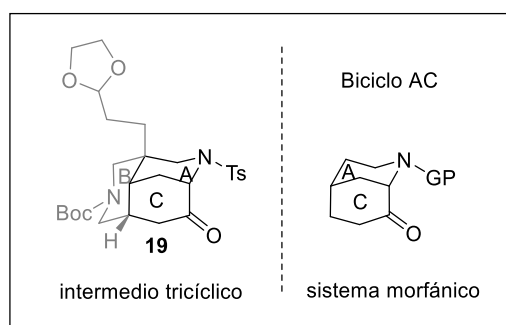
La reacción de McMurry

La metátesis carbonilo-olefínica o *Carbonyl-olefin metathesis*



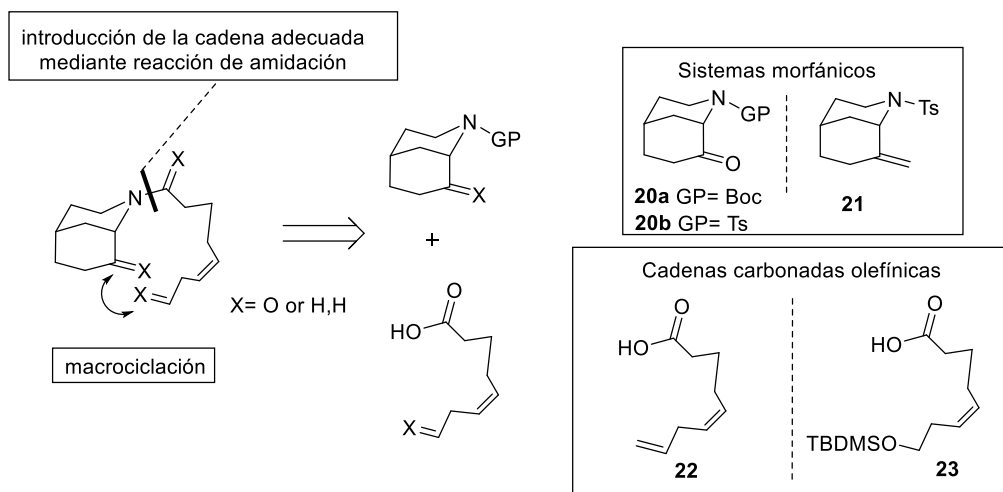
**Figura 3.4** Reacciones de macrociclación para la formación del enlace C-3/C-20.

Inicialmente decidimos explorar estas metodologías en un sistema morfánico (2-azabicyclo [3.3.1]nonano) modelo de rápida preparación, evitando así desperdiciar productos muy avanzados de nuestra ruta sintética. Las similitudes estructurales del morfano oxidado en posición 3 con el intermedio sintético tricíclico **19** (véase capítulo 2) hacen que éste sea un modelo racémico simplificado de los anillos AC para ensayar las reacciones que nos hemos propuesto estudiar.



**Figura 3.5** Sistema tricíclico ABC de las madangaminas y sistema morfánico modelo AC.

Con la finalidad de estudiar las distintas metodologías fue necesario preparar previamente los sistemas morfánicos **20a**, **20b** y **21** y las cadenas carbonadas **22** (de 9 átomos de carbono) y **23** (de 8 átomos de carbono).



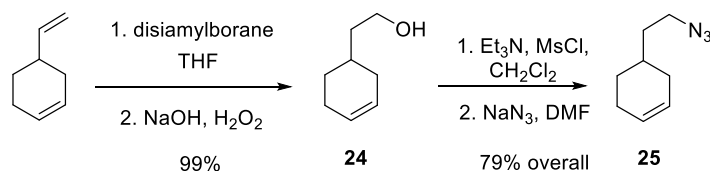
**Esquema 3.3** Sustratos para el estudio de las reacciones de macroclación.

### 3.2.1 Síntesis de los sistemas morfánicos y de las cadenas carbonadas olefinicas

El morfano modelo se sintetizó siguiendo la ruta sintética desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación.<sup>35</sup>

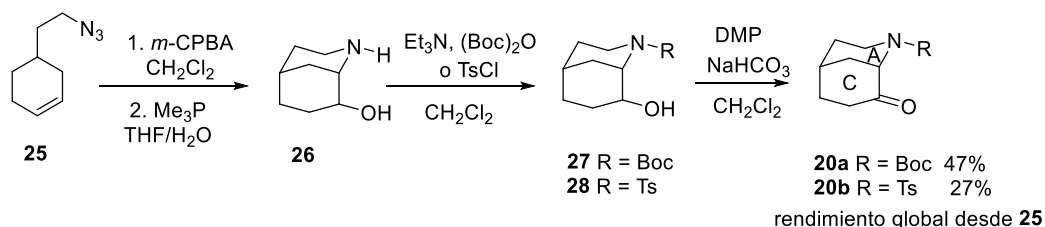
A partir del 4-vinilciclohexeno comercial, la hidroborcación del doble enlace exocíclico proporcionó el alcohol primario **24**, que se convirtió fácilmente, mediante una secuencia de dos etapas, en la correspondiente azida **25**.

<sup>35</sup> Proto, S.; Amat, M.; Pérez, M.; Ballette, R.; Romagnoli, F.; Mancinelli, A.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3916–3919.



Esquema 3.4 Síntesis de la azida **25**.

La construcción del anillo piperidínico A se realizó mediante epoxidación del doble enlace del compuesto **25**, seguido de una reducción de Staudinger de la función azida. El aminoepóxido resultante experimentó de forma espontánea una ciclación *in situ*, conduciendo directamente al aminoalcohol **26**, que posteriormente se protegió y oxidó a las cetonas **20a** y **20b**.

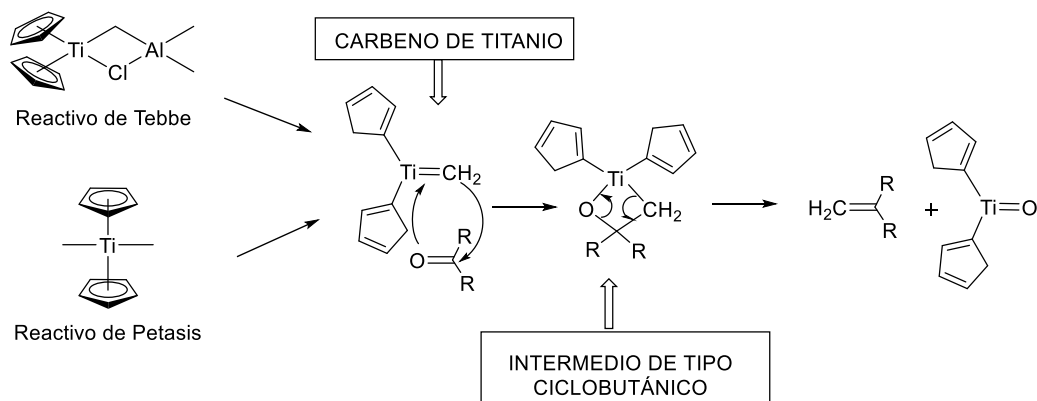


Esquema 3.5 Construcción del sistema morfánico AC.

Para la síntesis del sistema morfánico **21** (véase esquema 3.3) se efectuó una reacción de olefinación, para convertir la función carbonilo en un alqueno. Para ello se estudiaron distintas alternativas tales como la reacción de Wittig y reacciones de olefinación empleando los reactivos de Tebbe y de Petasis.

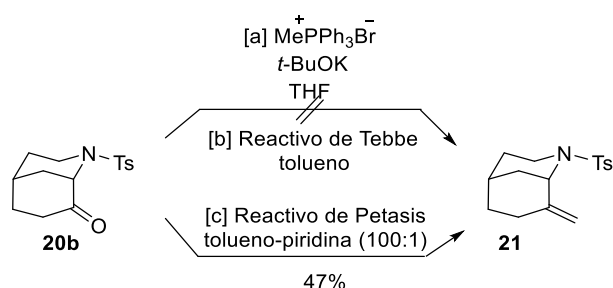
El reactivo de Tebbe es un carbenoide metálico que se prepara a partir de trimetilaluminio y dicloruro de titanoceno. Este reactivo exhibe un comportamiento carbenoide después de la adición de una cantidad catalítica de piridina y reacciona con compuestos carbonílicos para dar el producto de metilación. El reactivo de Petasis, en cambio, se prepara mediante una reacción entre el cloruro de metilmagnesio o el metil-litio con dicloruro de titanoceno. Se utiliza para la transformación de grupos carbonilo en alquenos terminales y exhibe una reactividad similar al reactivo de Tebbe. A diferencia de la reacción de Wittig, los reactivos de Tebbe y Petasis pueden reaccionar con una amplia gama de aldehídos, cetonas y ésteres, son muy estables al aire, y

normalmente se usan en disolución con tolueno o THF. Ambos reactivos operan según un mecanismo de reacción similar: por calentamiento se genera *in situ* la forma activa, un carbeno de titanio ( $\text{Cp}_2\text{TiCH}_2$ ), que forma un intermedio de tipo ciclobutánico que evoluciona hacia el alqueno terminal.



**Esquema 3.6** Mecanismo de olefinación mediante los reactivos de Petasis y de Tebbe.

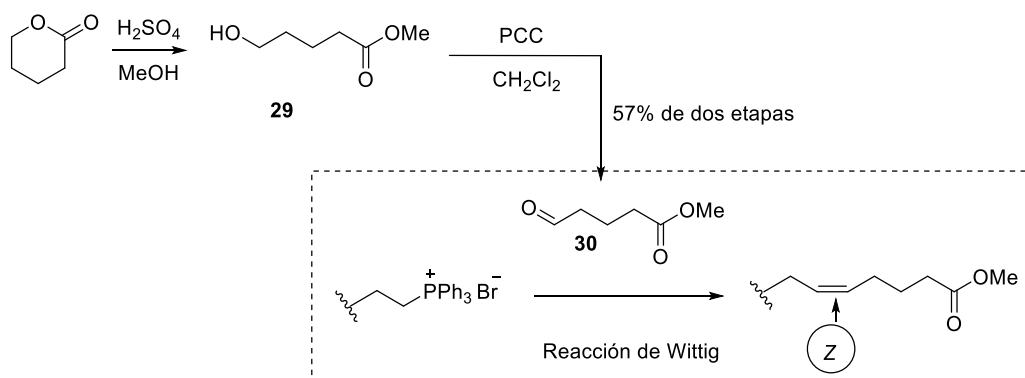
La reacción de Wittig entre el sistema morfánico **20b** y el bromuro de metiltrifenilfosfonio condujo a una mezcla compleja, mientras que la olefinación con el reactivo de Tebbe resultó ser también infructuosa, aunque permitió la recuperación parcial de producto de partida. En cambio, el empleo de 2 equivalentes del reactivo de Petasis, utilizando tolueno y piridina como disolventes, proporcionó la olefina terminal **21** con un rendimiento moderado.



**Esquema 3.7** Reacción de olefinación.

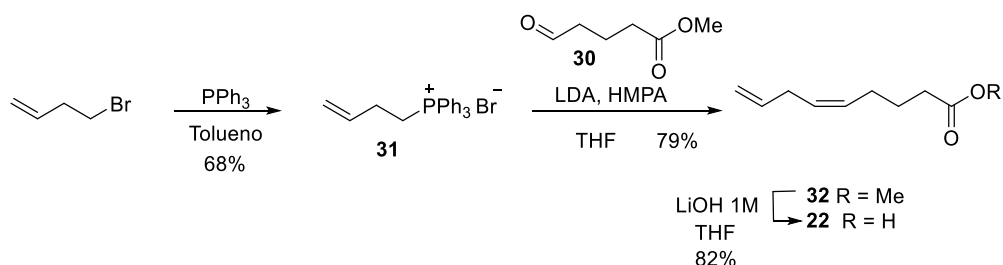
Por otra parte, los compuestos olefínicos **23** y **24** (véase esquema 3.3) se prepararon mediante reacción de Wittig a partir de la correspondiente sal de fosfonio y del

aldehído-éster **30**, generado a su vez en 2 etapas por apertura de la  $\delta$ -valerolactona y posterior oxidación.



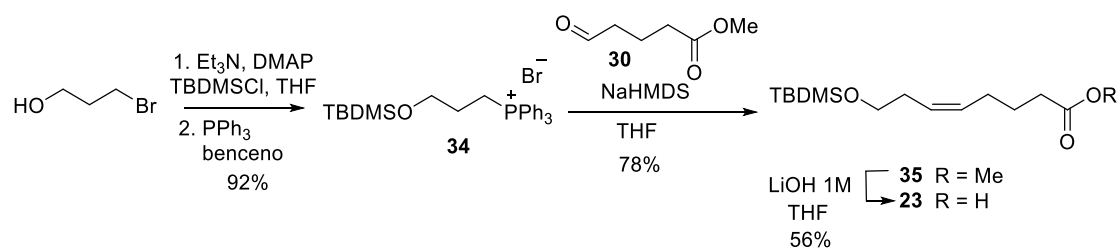
**Esquema 3.8** Preparación de los compuestos insaturados vía reacción de Wittig.

El compuesto **32** se preparó empleando la sal de fosfonio **31**, fácilmente accesible por tratamiento del 4-bromo-1-buteno con trifetilfosfina. La reacción de Wittig proporcionó el compuesto diolefínico **32** en buen rendimiento (79%) y con completa estereoselectividad, conduciendo únicamente al isómero Z. Finalmente, el éster **32** se convirtió en el ácido carboxílico **22** mediante tratamiento básico.



**Esquema 3.9** Preparación del ácido carboxílico **22**.

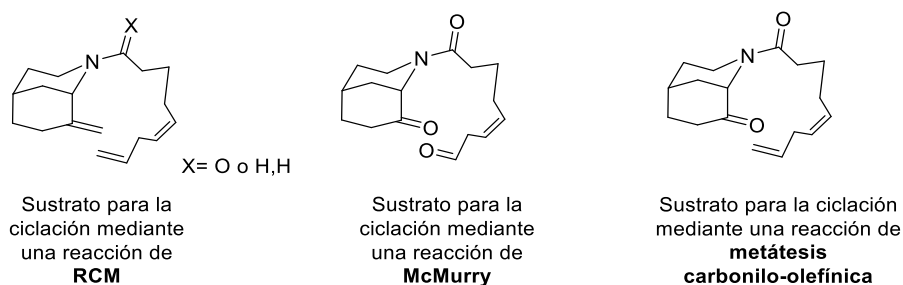
Por otro lado, el ácido insaturado **23** se preparó como único isómero *cis* mediante una reacción de Wittig entre el aldehído **30** y el bromuro de fosfonio **34**, preparado a partir de 3-bromopropanol. La posterior hidrólisis del éster se llevó a cabo mediante la utilización de una disolución 1M de LiOH en THF/H<sub>2</sub>O, como en el caso anterior.



**Esquema 3.10** Preparación del ácido insaturado **23**.

### 3.2.2 Síntesis de los sustratos modelo para las reacciones de macrociclación

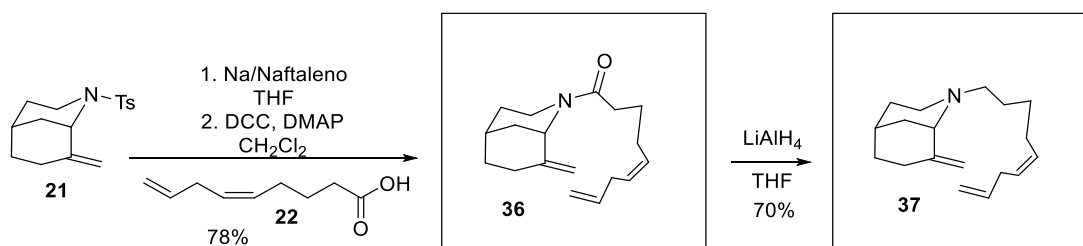
Una vez sintetizados los morfano **20a**, **20b** y **21** y las cadenas olefínicas **22** y **23**, preparamos los sustratos modelo para las tres metodologías de macrociclación que nos proponíamos explorar.



**Figura 3.6** Sustratos para las reacciones de macrociclación.

#### Sustrato para la reacción de RCM:

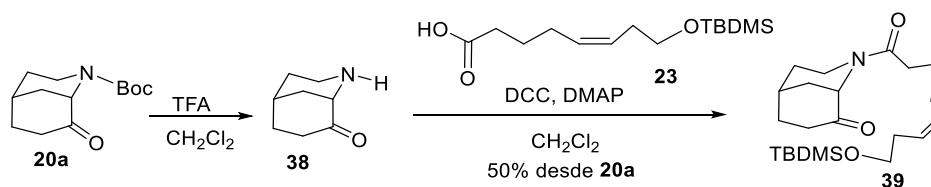
Una vez realizada la desprotección del nitrógeno del morfano **21**, mediante tratamiento con sodio-naftaleno, una reacción de amidación en presencia de DCC y DMAP proporcionó el compuesto deseado **36** con un rendimiento global del 78% a partir de **21**. Con la idea de aumentar la flexibilidad conformacional del compuesto preparamos también la amina **37** por reducción de la amida **36**.



**Esquema 3.11** Preparación de los sustratos para la reacción de metátesis.

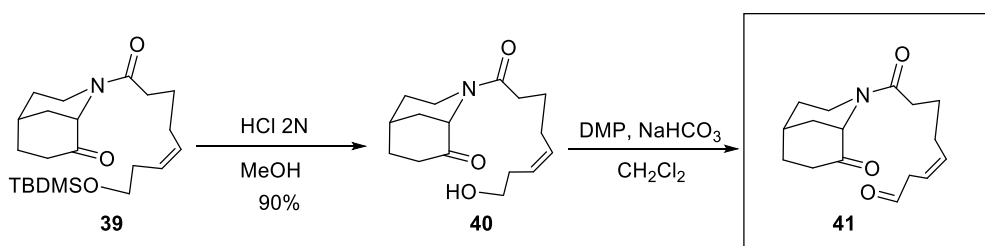
*Sustrato para la reacción de McMurry:*

En este caso, una vez desprotegido el nitrógeno del morfano **20a** por la acción del TFA, introdujimos la cadena carbonada **23** empleando condiciones de amidación utilizadas previamente, obteniéndose la amida **39** con un rendimiento moderado.



**Esquema 3.12** Reacción de amidación.

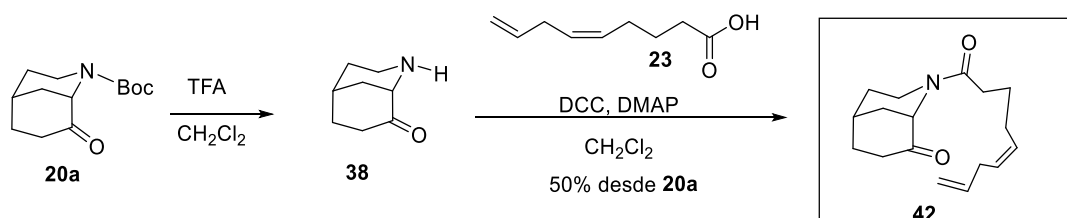
La desprotección del grupo protector de **39** tuvo lugar con un rendimiento del 90% mediante el empleo de ácido clorhídrico 2N. La posterior oxidación con el periodinano de Dess-Martin proporcionó el aldehído **41**, el cual resultó ser muy inestable en sílica, por lo que decidimos utilizarlo en la reacción de ciclación sin previa purificación.



**Esquema 3.13** Preparación del sustrato para la reacción de McMurry.

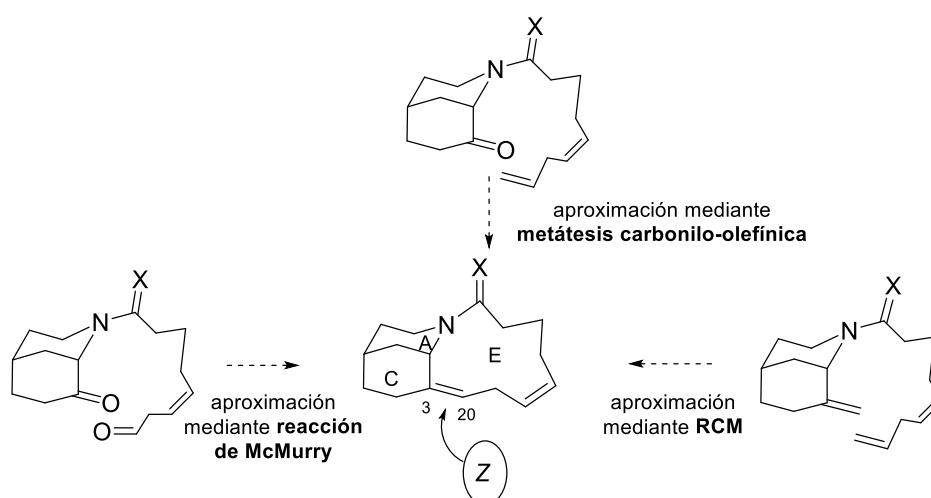
*Sustrato para la reacción de metátesis carbonilo-olefínica:*

Finalmente, el compuesto **42** se preparó a partir del sistema morfánico **20a** en dos etapas: eliminación del grupo protector, y amidación de la amina resultante empleando DCC y DMAP como agentes acoplantes.



**Esquema 3.14** Preparación del sustrato para la metátesis carbonilo-olefínica.

Una vez sintetizados los distintos sustratos, estudiamos las reacciones para la formación del doble enlace entre las posiciones C-3/C-20 para efectuar el cierre del anillo macrocíclico E.



**Figura 3.7** Estrategias para la formación del enlace C-3/C-20.

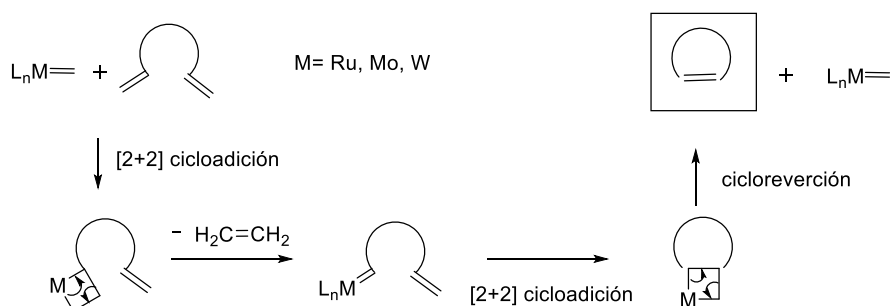
### 3.2.3 Reacción de Ring closing metathesis

La *Ring closing metathesis* es una reacción ampliamente utilizada para la obtención de compuestos cíclicos insaturados a partir de dos alquenos terminales. Los tamaños de anillo más frecuentemente formados son los de 5-7 átomos, aunque en los últimos años



se ha publicado la generación de macroheterociclos de entre 45 y 90 miembros.<sup>36</sup> Estas reacciones están catalizadas por metal y tienen lugar a través de un intermedio de metalaciclobutano.<sup>37</sup> Publicada por primera vez por Dider Villemin en 1980 en la síntesis de un precursor de exaltolide,<sup>38</sup> la reacción de RCM fue popularizada por Robert H. Grubbs y Richard R. Schrock, quienes compartieron el Premio Nobel de Química, junto con Yves Chauvin, en 2005 por su trabajo combinado en metátesis de olefinas.

El cierre de anillo mediante metátesis es una reacción de gran utilidad sintética para la formación de compuestos cíclicos, antes de difícil acceso. Como el único subproducto es el etileno, estas reacciones también pueden considerarse átomo-económicas, una preocupación cada vez más importante en el desarrollo de la “green chemistry”.



Esquema 3.15 Cierre de anillo mediante metátesis.

En las reacciones de RCM se pueden formar los dos posibles isómeros geométricos, *E* o *Z*. La estereoselectividad depende del catalizador, la tensión del anillo y el dieno inicial. En anillos pequeños, los isómeros *Z* predominan como consecuencia de la minimización de la tensión del anillo. En macrociclos, en cambio, se obtiene preferentemente el isómero *E*.<sup>39</sup> Sin embargo, a pesar de que el anillo *E* de las madangaminas presenta 11 miembros, por razones estéricas esperábamos que en el cierre de este anillo se generaría una olefina con la estereoquímica *Z*.

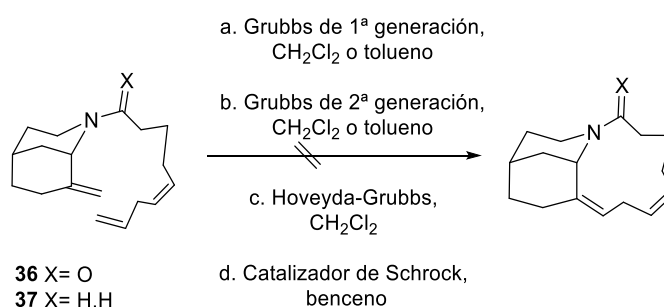
<sup>36</sup> (a) Cain, M. F.; Forrest, W. P.; Peryshkov, D. V.; Schrock, R. R.; Müller, P. J. *Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15338–1534. (b) Dasgupta, S.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3504–3515. (c) Song, K. H.; Kang, S. O.; Ko, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 5129–5134.

<sup>37</sup> Monfette, S.; Fogg, D. E. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3783–3816.

<sup>38</sup> Villemin, D. *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1715–1718.

<sup>39</sup> Anslyn, E. V.; Dougherty, D. A. *Strain and Stability. Modern Physical Organic Chemistry*, Murdzek, J., Ed. University Science Books, **2006**, pp. 110–114.

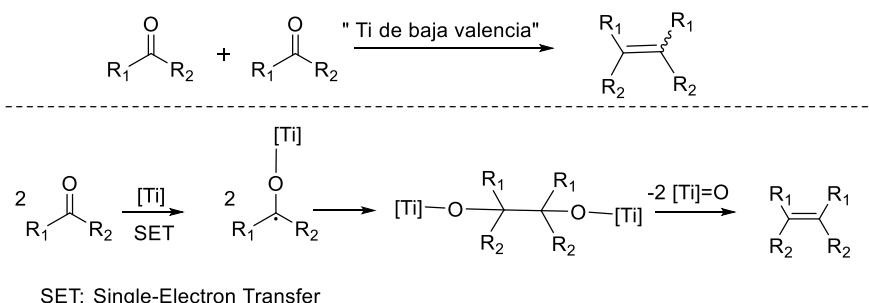
La reacción de metátesis se efectuó empleando los dienos **36** y **37**, utilizando distintos catalizadores y variando la temperatura, el disolvente y los tiempos de reacción. Desafortunadamente, en ninguno de los ensayos realizados observamos la formación del producto de ciclación, observándose en cambio, la formación del dímero resultante de una *cross-metathesis*, compuesto que no llegó a aislarse.



**Esquema 3.16** Intentos de reacción de *Ring closing metathesis*.

### 3.2.4 Reacción de McMurry

La reacción de acoplamiento de McMurry ha sido reconocida como uno de los métodos más eficientes para la síntesis de alquenos a partir de compuestos carbonílicos, permitiendo la generación de alquenos que de otro modo serían difíciles de preparar. Este acoplamiento utiliza un reactivo de titanio de baja valencia generado por la reducción del cloruro de titanio (III o IV) con K, Zn, LiAlH<sub>4</sub>, o C<sub>8</sub>K, entre otros.<sup>40</sup> Muchos estudios mecanísticos sugieren que la reacción tiene lugar en dos etapas, la formación de un intermedio de tipo pinacolato y la desoxigenación de este intermedio para dar el alqueno correspondiente.<sup>41</sup>



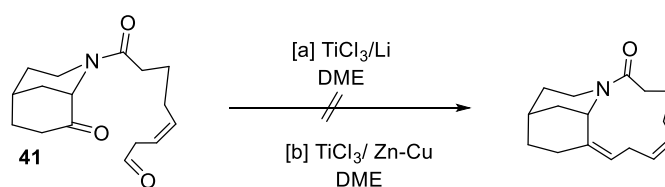
**Esquema 3.17** Reacción de McMurry: mecanismo.

<sup>40</sup> Takeda, T.; Tsubouchi A. *Org. Synth.* **2013**, *82*, 1–470.

<sup>41</sup> Ephritikhine, M. *Chem. Commun.* **1998**, 2549–2554.

Entre los derivados carbonílicos, los aldehídos y las cetonas son sin ninguna duda los sustratos más reactivos. En comparación con éstos, los ácidos carboxílicos no son sustratos tan efectivos para la reacción de McMurry, sobre todo en reacciones de tipo intermolecular. En cambio, el acoplamiento intramolecular entre esterés y amidas con aldehídos y cetonas es un método empleado en la síntesis de heterociclos. No todos los grupos funcionales son compatibles con las condiciones de reacción ya que las especies de titanio de baja valencia suelen ser agentes reductores muy reactivos. Aunque los procesos de *homo-coupling* intermolecular generalmente proporcionan rendimientos muy altos, en el caso de acoplamientos intramoleculares los rendimientos dependen fuertemente de los sustratos y de las condiciones de reacción.<sup>40</sup> En general la reacción de McMurry parece ser muy efectiva en la preparación de macrociclos de tamaño medio.<sup>42</sup>

En nuestro caso, la reacción de McMurry la ensayamos con el compuesto **41**. Utilizamos el tricloruro de titanio como fuente de titanio y el litio o el reactivo de Zn-Cu como agentes reductores, ya que son los más utilizados en reacciones de hetero-acoplamiento de tipo intramolecular. En ninguno de los ensayos efectuados la reacción proporcionó el producto deseado y, aunque se cambiaron y forzaron las condiciones de reacción, se recuperó sólo una parte del compuesto dicarbonílico de partida inalterado.



Esquema 3.18 Intentos de reacción de McMurry.

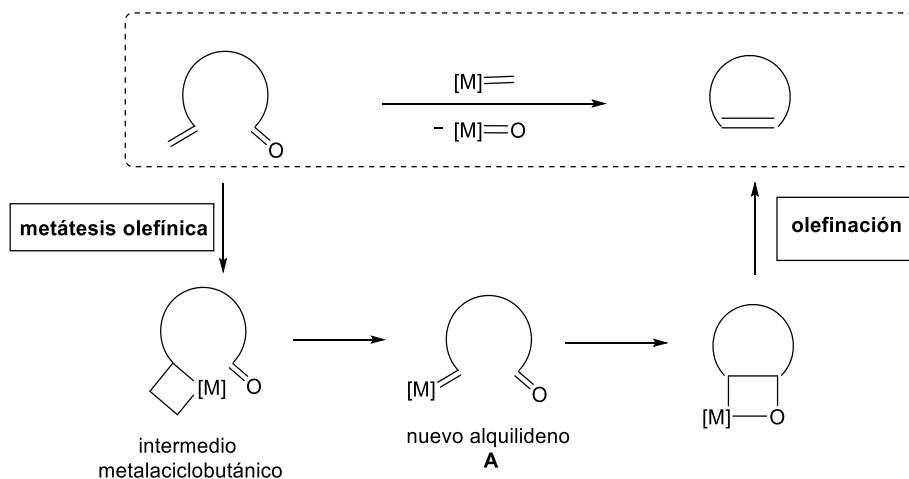
### 3.2.5 Metátesis carbonilo-olefínica

La reacción de metátesis carbonilo-olefínica tiene lugar entre un grupo carbonilo y una olefina y se cataliza normalmente por metales de transición.<sup>43</sup> Desde un punto de vista mecanístico la reacción tiene lugar a través de dos procesos: una primera metátesis olefínica y la posterior olefinación del grupo carbonilo. El tratamiento de una cetona o

<sup>42</sup> Jendralla, H. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3657–3660.

<sup>43</sup> Ravindar, L.; Lekkala, R.; Rakesh, K. P.; Asiri, A. M.; Marwanib H. M.; Qin, H. *Org. Chem. Front.* **2018**, 5, 1381–1391.

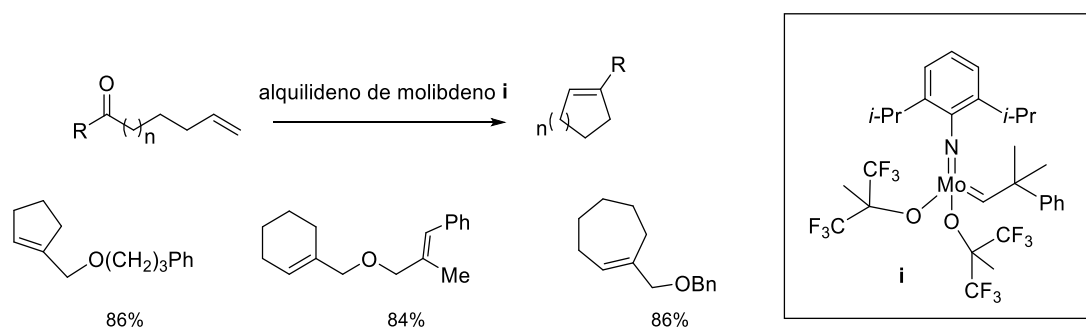
de un aldehído olefínico con el alquilideno del catalizador proporciona un nuevo alquilideno, vía metátesis olefínica. Dicho intermedio (**A**) presenta un grupo carbonilo que puede experimentar una olefinación intramolecular y de este modo rendir el cicloalqueno. Es obvio que el alquilideno necesario para que el proceso rinda el cicloalqueno final debe reaccionar antes con la porción olefínica y sólo luego con el aldehído.<sup>44</sup>



**Esquema 3.19** Mecanismo de la metátesis carbonilo-olefínica.

En 1993, Grubbs describió la síntesis de anillos insaturados de cinco, seis y siete miembros mediante un proceso de metátesis de olefina y olefinación de carbonilo catalizada por el catalizador de Schrock. Este alquilideno reacciona con alquenos vía metátesis a temperatura ambiente, mientras que la olefinación de carbonilo tiene lugar sólo a temperaturas elevadas, por lo que muestra un perfil de reactividad ideal para este tipo de transformaciones. A modo de ejemplo, el tratamiento de las cetonas olefínicas representadas en el esquema 3.20 con el catalizador de molibdeno **i** proporcionó los correspondientes productos de metátesis con buenos rendimientos.<sup>44</sup>

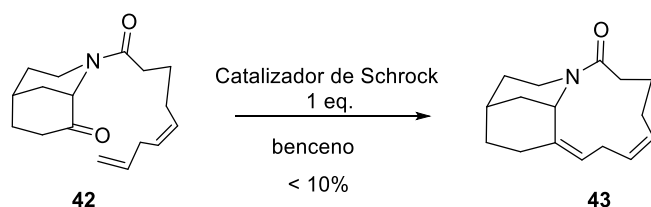
<sup>44</sup> Fu, G. C.; Grubbs, H. J. *Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3800–3801.



Esquema 3.20 Ejemplos de metátesis carbonilo-olefínica.

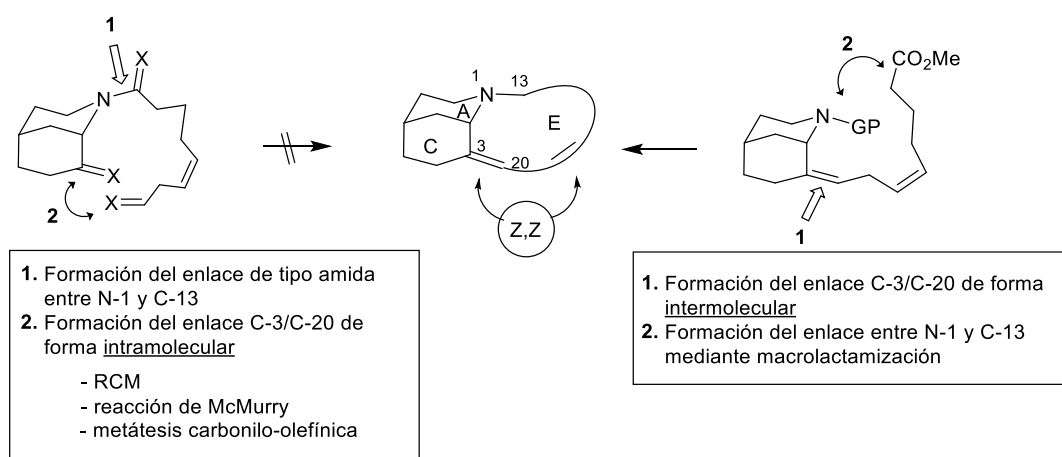
Se han descrito muy pocos ejemplos de este tipo de reacción en la síntesis de productos naturales y en ellos los rendimientos no son muy altos. Además, en todos los casos se generan anillos de 5 o 6 miembros. Aunque el anillo E de las madangaminas presenta 11 eslabones, decidimos explorar esta alternativa en el sistema morfánico modelo **42**.

La reacción se efectuó en benceno empleando cantidades estequiométricas del catalizador de Schrock, subiendo gradualmente la temperatura hasta la temperatura de reflujo del disolvente. Se efectuaron también algunos ensayos en tolueno para alcanzar temperaturas superiores y se alargaron los tiempos de reacción hasta 48 horas e, incluso, se efectuó la reacción en presencia de etileno. En uno de los ensayos realizados empleando benceno como disolvente, tras 48 horas de reacción a la temperatura de reflujo se observó la formación del triciclo resultante de la ciclación **43**, aunque con bajo rendimiento (inferior al 10%), recuperándose la mayor parte del producto de partida inalterado. A pesar de que la poca cantidad de producto aislado no nos permitió su completa caracterización, su identificación se confirmó por espectrometría de masas.



Esquema 3.21 Reacción de metátesis carbonilo-olefínica.

A la vista de los resultados infructuosos en las reacciones de ciclación a nivel del enlace C-3/C-20, nos focalizamos en el cierre del anillo E que implica la formación del enlace entre las posiciones N-1 y C-13 (véase sección 3.1).

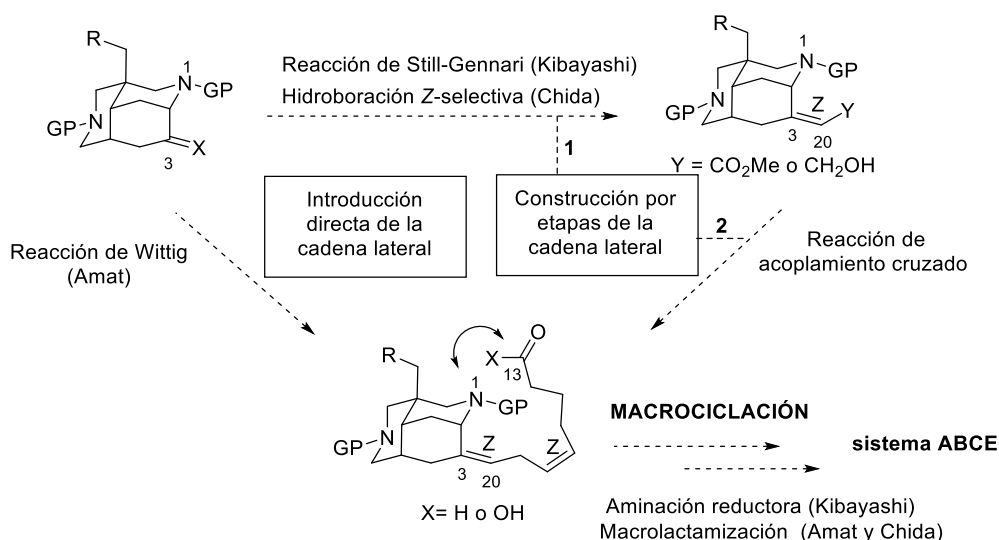


**Figura 3.8** Estrategias estudiadas para la construcción del anillo E de las madangaminas.

### 3.3 Construcción del anillo E mediante formación del enlace C-3/C-20 de forma intermolecular y una posterior macrolactamización

Para efectuar la reacción de macrociclación entre el N-1 y el C-13 se requiere la introducción previa del sistema *Z,Z-skipped* de la cadena que caracteriza el anillo E. La cadena carbonada de ocho átomos de carbono se puede instalar mediante una secuencia de varias etapas, como describieron Kibayashi y colaboradores en el 2006<sup>45</sup> y más recientemente Chida en el contexto de la síntesis total de las madangaminas A, C y E,<sup>19</sup> o directamente mediante una única reacción, metodología que fue desarrollada en nuestro grupo de investigación y que culminó con la síntesis total de la madangamina D en el 2014.<sup>35, 18a</sup>

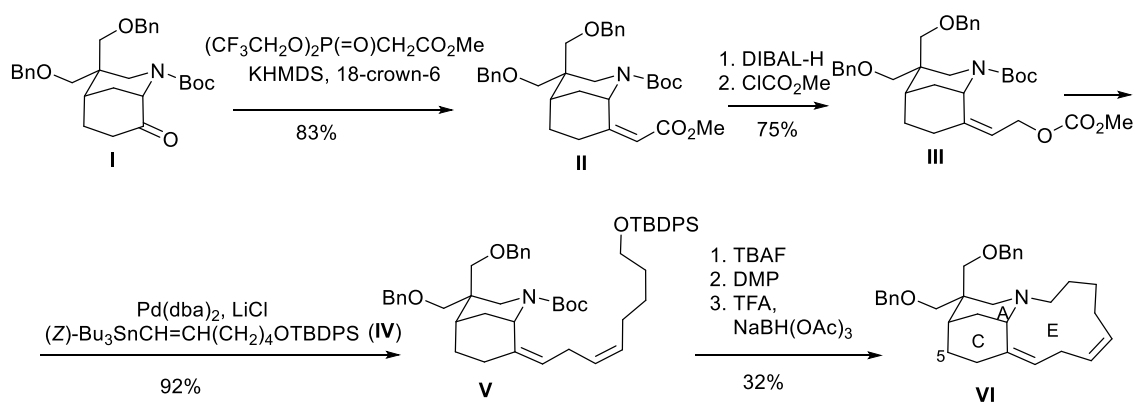
<sup>45</sup> Yoshimura, Y.; Inoue, J.; Yamazaki, N.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3489–3492.



**Esquema 3.22** Inserción del sistema *Z,Z skipped* en el anillo E: aproximación por etapas vs aproximación directa.

### 3.3.1 Aproximación de Kibayashi para el cierre del anillo E

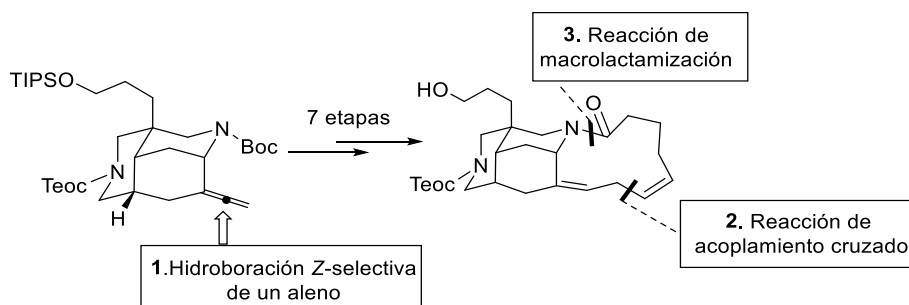
En el 2006 Yamazaki y Kibayashi describieron un procedimiento para la construcción del anillo E insaturado de 11 miembros común a las madangaminas A-E en un sistema modelo 2-azabicyclo[3.3.1]nonano **V** (anillos AC de madangaminas).<sup>45</sup> La etapa clave de la secuencia es una olefinación de Still-Gennari Z-selectiva (modificación de la reacción de Horner-Emmons) a partir de la cetona bicíclica **I** usando un fosfonato de trifluoroetilo para dar estereoselectivamente el éster insaturado **II** con la estereoquímica Z requerida (relación Z/E 11:1). Los seis átomos de carbono restantes se instalaron posteriormente mediante una reacción de acoplamiento catalizada por paladio con el Z-vinilestannano **IV** para dar el Z,Z-dieno **V**. Una vez desprotegido el alcohol sililado, una secuencia de 3 etapas (oxidación a aldehído, N-desprotección y aminación reductora intramolecular) condujo al derivado azatricíclico **VI**. Cabe comentar que este compuesto carece de funcionalización en C-5, por lo que no permite la construcción del sistema pentacíclico característico de los alcaloides del grupo de las mandangaminas y, por lo tanto, no representa un precursor de dichos alcaloides.



**Esquema 3.23** Aproximación de Kibayashi al anillo E de las madangaminas.

### 3.3.2 Estrategia sintética de Chida para la construcción del anillo E

En el 2017 Chida y colaboradores han publicado las síntesis totales de algunos alcaloides de la familia de las madangaminas,<sup>19</sup> las cuales se han detallado en el capítulo introductorio de la presente memoria (véase apartado 1.5.2). La metodología descrita por este grupo de investigación para la construcción del macrociclo E de las madangaminas incluye 3 transformaciones claves: una hidrobioración Z-selectiva de un aleno para generar el doble enlace C-3/C-20, una reacción de acoplamiento cruzado para introducir una cadena de 6 átomos de carbonos y finalmente una reacción de macrolactamización que produce el cierre del anillo.

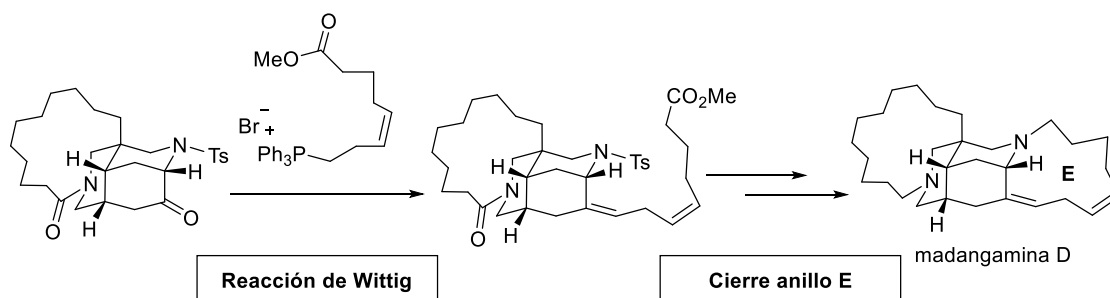


**Esquema 3.24** Estrategia sintética de Chida para la construcción del anillo E de las madangaminas.

### 3.3.3 Cierre del anillo E: trabajos previos del grupo de investigación

Como ya se ha comentado en la introducción, la construcción de este complejo anillo en la síntesis de la madangamina D<sup>18a</sup> se llevó a cabo mediante una reacción de Wittig Z-selectiva, a través de la cual se incorporó en una única etapa la cadena con el sistema Z,Z-skipped de olefinas, y una posterior macrolactamización.



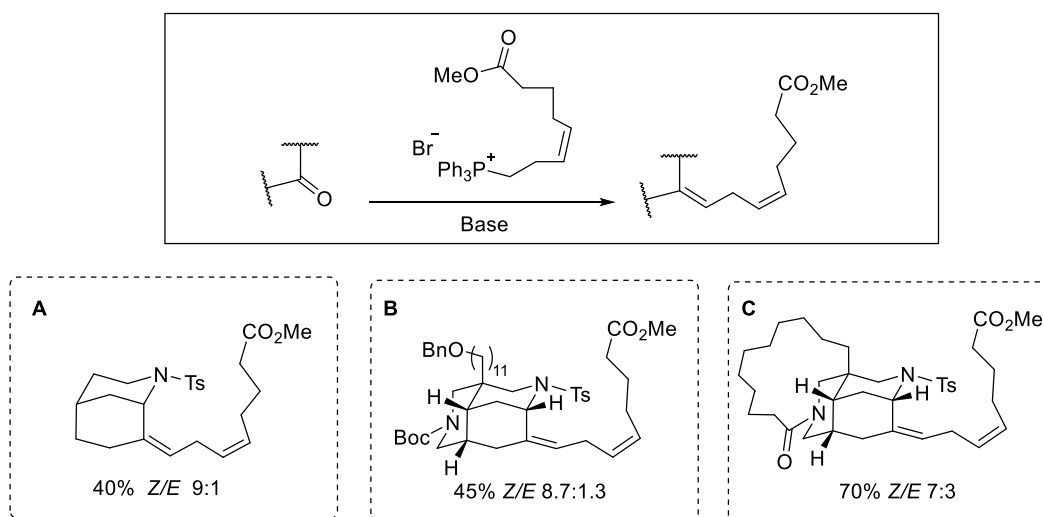


**Esquema 3.25** Construcción del anillo E en la Madangamina D.

Con anterioridad se había explorado la metodología desarrollada por Kibayashi, si bien proporcionó la olefina correspondiente con un rendimiento muy bajo y una estereoselectividad justo opuesta a la descrita.<sup>46</sup> Sin embargo, la integración directa de la cadena de 8 átomos de carbono mediante una reacción de Wittig demostró ser una estrategia válida y eficaz. Dicha reacción se ensayó empleando distintos sustratos, obteniéndose una estereoselectividad *Z/E* de entre 9:1 a 7:3.

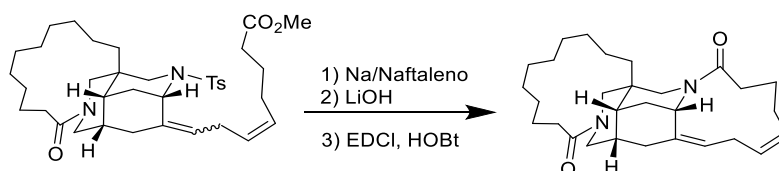
Entrando más en detalle, los ensayos efectuados utilizando un morfano modelo fueron prometedores en relación a la selectividad obtenida (9:1), aunque el rendimiento obtenido fue de un 40% (esquema 3.26).<sup>35</sup> La reacción efectuada en un sistema tricíclico ABC proporcionó un resultado muy similar, siendo el rendimiento un poco superior (45%) y la selectividad casi la misma del ensayo con el morfano. En cambio, cuando la reacción se efectuó a partir de un sistema tetracíclico ABCD proporcionó el producto deseado con un rendimiento del 70% y una selectividad de 7:3. Este aumento importante del rendimiento se atribuyó al mejor secado de la sal de fosfonio empleada, que es muy higroscópica. El proceso se optimizó dejando secar la sal al vacío en presencia de pentóxido de fósforo por un periodo de tiempo mínimo de 3 días para eliminar cualquier traza de humedad.

<sup>46</sup> Tesis doctoral de Stefano Proto, 2011, Facultat de Farmàcia, Universitat de Barcelona.



**Esquema 3.26** Trabajos previos: reacción de Wittig sobre distintos sustratos.

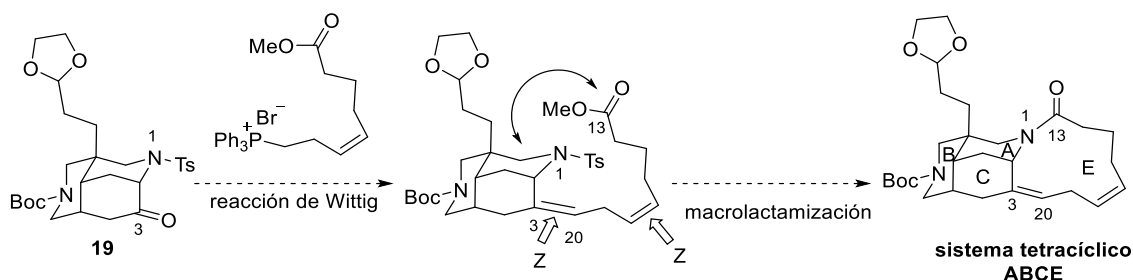
En trabajos previos también se estudió el cierre del anillo mediante macrolactamización. A partir de los aductos de Wittig **C**, la eliminación del grupo tosilo mediante el empleo de sodio/naftaleno proporcionó los correspondientes amino ésteres. La posterior hidrólisis básica de la función éster rindió el aminoácido que mediante una reacción de macrolactamización, empleando reactivos comunes en la síntesis de péptidos, proporcionó la correspondiente lactama.



**Esquema 3.27** Cierre del anillo E en la síntesis de la madangamina D.

### 3.4 Construcción del anillo E: trabajo propio

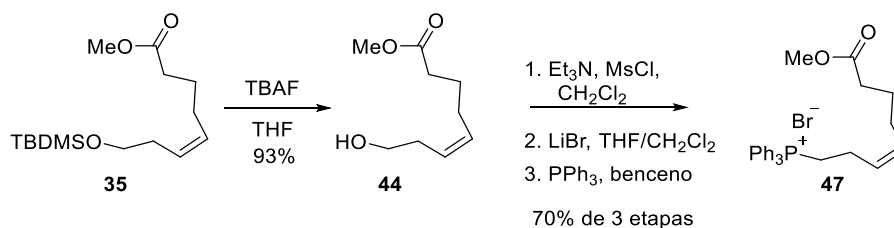
Los resultados obtenidos en la síntesis de la madangamina D pusieron de manifiesto la validez de la estrategia desarrollada en nuestro grupo de investigación, por lo que en la presente Tesis Doctoral decidimos aplicar dicha estrategia para alcanzar la síntesis de nuestro sistema tetracíclico ABCE a partir del núcleo tricíclico **19**.



**Esquema 3.28** Estrategia sintética para la síntesis del sistema tetracíclico ABCE.

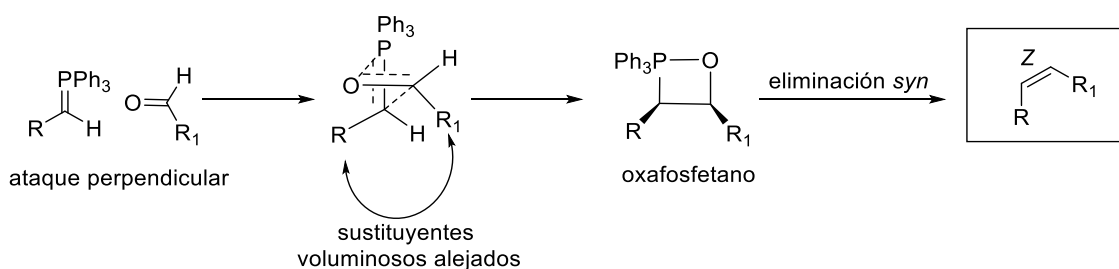
### 3.4.1 Reacción de Wittig

El reactivo de Wittig **47**, requerido para realizar la integración de la cadena de 8 átomos de carbono, se obtuvo fácilmente tras desprotección del éter de sililo **35** sintetizado previamente (véase esquema 3.10), con posterior transformación del alcohol resultante **44** en la sal de fosfonio **47**.



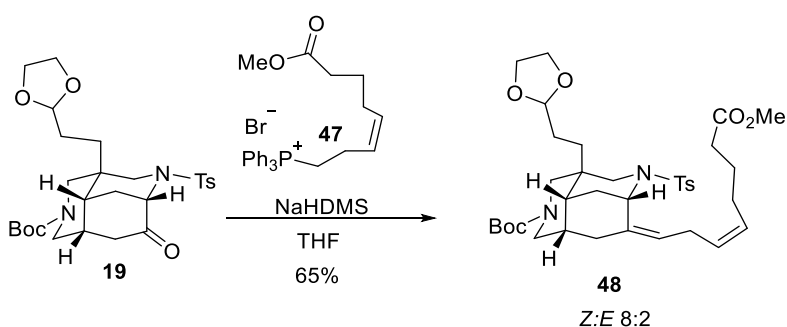
**Esquema 3.29** Síntesis de la sal de fosfonio **47**.

El iluro derivado del compuesto **47** pertenece a la clase de iluros no estabilizados, que generalmente intervienen en reacciones de Wittig bajo control cinético dando preferentemente Z-olefinas. El mecanismo de esta reacción es todavía a día de hoy objeto de debates. Es razonable pensar que el compuesto carbonílico y el iluro se acercan en ángulo recto, con los sustituyentes voluminosos alejados entre sí debido a efectos estéricos. Por ello el estado de transición resultante, que se muestra en el esquema siguiente, conduciría irreversiblemente al oxafosfetano *syn*, que por eliminación proporciona el Z-alqueno.



**Esquema 3.30** Estereoselectividad en la reacción de Wittig.

La deprotonación de la sal de fosfonio **47** se realizó a 0 °C y fue necesario utilizar un gran exceso (3 equivalentes) de iluro para obtener un buen rendimiento. La suspensión naranja resultante, indicativa de la formación efectiva del iluro, se agitó durante 90 minutos. A continuación, se adicionó la cetona **19** con la mínima cantidad de disolvente y la mezcla resultante se agitó, subiendo gradualmente la temperatura hasta los 60 °C. La olefina **48** se obtuvo con un rendimiento del 65% y una selectividad *Z/E* de 8:2.

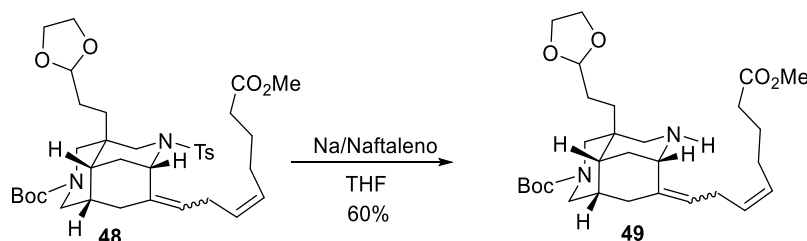


**Esquema 3.31** Reacción de Wittig: preparación del intermedio **48**.

Como ya se ha comentado anteriormente, para que la reacción tenga lugar es imprescindible efectuar un riguroso secado de la sal al vacío, mediante el empleo de pentóxido de fósforo durante varios días para eliminar trazas de humedad que podrían afectar la reacción. Recientemente hemos mejorado el proceso de secado de la sal en términos de tiempo, simplicidad y seguridad. La utilización de un rotavapor con un condensador de nieve carbónica y acetona permite un secado igualmente efectivo en tan solo una hora.

### 3.4.2 Cierre del anillo macrocíclico E

La posterior desprotección del nitrógeno del triciclo **48** mediante tratamiento con sodio/naftaleno rindió la amina **49** con un rendimiento del 60%. El compuesto obtenido fue de muy difícil purificación, por lo que muy probablemente parte de la amina **49** se pierde durante este proceso. El empleo de sílice modificada (especial para la purificación de aminas) o de alúmina no permitió aumentar el rendimiento en producto aislado.



Esquema 3.32 Reacción de desprotección.

Con el compuesto **49** disponible nos propusimos efectuar el cierre del anillo E mediante una reacción de macrolactamización y así obtener el intermedio tetracíclico ABCE común a todas las madangaminas de nuestro interés.

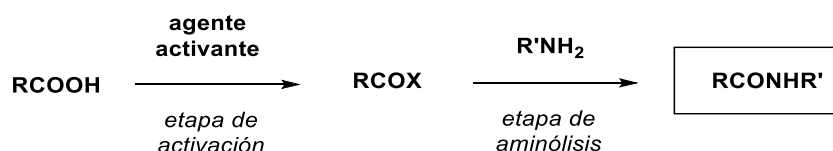
La formación del enlace amida es un paso clave en la síntesis de péptidos,<sup>47</sup> así como de muchos otros compuestos orgánicos de interés biológico,<sup>48</sup> pero ha sido ampliamente explorado también en síntesis total de productos naturales.<sup>49</sup> Aunque es posible la formación directa de amidas por condensación directa del aminoácido a altas temperaturas (160-180 °C),<sup>50</sup> ello es generalmente incompatible con la presencia de otros grupos funcionales. Por este motivo, normalmente se procede a la activación del ácido (unión de un grupo saliente al carbono del acilo) para permitir el ataque del grupo amino.

<sup>47</sup> (a) Montalbetti, C. A. G. N.; Falque, V. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10827–10852. (b) Jeremic, T.; Linden, A.; Heimgartner, H. *J. Pept. Sci.* **2008**, *14*, 1051–1061.

<sup>48</sup> Albericio, F. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2004**, *8*, 211–221.

<sup>49</sup> (a) Boger, D. L.; Kim, S. H.; Mori, Y.; Weng, J.-H.; Rogel, O.; Castle, S. L.; McAtee, J. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1862–1871. (b) Stachel, S. J.; Lee, C. B.; Spassova, M.; Chappell, M. D.; Bornmann, W. G.; Danishefsky, S. J.; Chou, T.-C.; Guan, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4369–4378. (c) Sarabia, F.; Chammaa, S.; Ruiz, A. S.; López-Herrera, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7671–7675. (d) Crowley, B. M.; Mori, Y.; McComas, C. C.; Tang, D.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4310–4317.

<sup>50</sup> (a) Beckwith, A. L. J. In *The Chemistry of Amides*; Zabicky, J., Ed.; Interscience: London, **1970**, pp. 105–109. (b) Jursic, B. S.; Zdravkovski, Z. *Synth. Commun.* **1993**, *23*, 2761–2770.



**Figura 3.9** Activación del ácido carboxílico y aminólisis.

Tradicionalmente, esta transformación se lleva a cabo con carbodiimidas (DCC, DIC o EDCI) o usando un derivado de hidroxilamina (HOBT, HOAt o Cl-HOBT) para dar los correspondientes ésteres activos. Además, la misma especie se puede preparar con compuestos más reactivos como sales de aminio/uronio o fosfonio (HATU o PyBOP).<sup>51</sup>

Por la lactamización de **49** inicialmente empleamos las condiciones previamente utilizadas por nuestro grupo en la síntesis de la madangamina D. Tras de la hidrólisis de la función éster del compuesto **49** (mezcla *E/Z* 8:2) con hidróxido de litio, la reacción de ciclación se realizó en condiciones diluidas añadiendo lentamente el aminoácido intermedio mediante una *syringe pump* durante un período de seis horas a la disolución de los agentes de acoplamiento (HOBT y EDCI). La reacción proporcionó el sistema tetracíclico **50** con un rendimiento bajo.



**Esquema 3.33** Reacción de macrolactamización.

Por ello decidimos explorar las condiciones utilizadas por Chida y colaboradores en la síntesis de las madangaminas A, C y E.<sup>19</sup> El reactivo de acoplamiento utilizado en este caso fue el reactivo de Mukaiyama.

<sup>51</sup> (a) Albericio, F.; Chinchilla, R.; Dodsworth, D. J.; Najera, C. *Org. Prep. Proced. Int.* **2001**, *33*, 203–303. (b) Carpino, L. A.; Xia, J.; Zhang, C.; El-Faham, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 62–71.

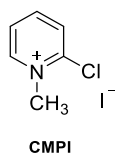
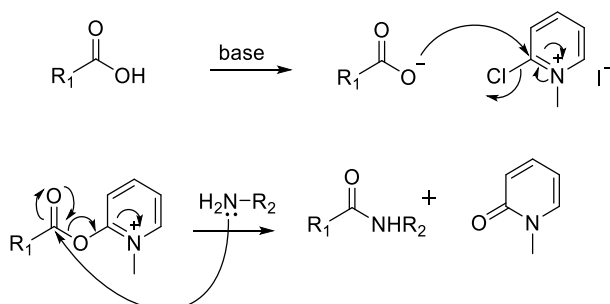


Figura 3.10 Reactivo de Mukaiyama.

El reactivo de Mukaiyama (yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio, CMPI) es uno de los más utilizados para la activación de grupos hidroxilo de ácidos carboxílicos y alcoholes y se ha empleado ampliamente para la síntesis de ésteres, lactonas, amidas y lactamas. Se introdujo como reactivo útil para la síntesis de ésteres carboxílicos por Teruaki Mukaiyama en 1975, después de que las sales de *N*-alquil-2-halopiridinio se hubieran desarrollado como agentes activadores.<sup>52</sup>

El mecanismo implica la sustitución del cloruro por el ión carboxilato para dar un intermedio aciloxipiridinio altamente activado, especie que puede reaccionar con una gran variedad de nucleófilos.<sup>53</sup>

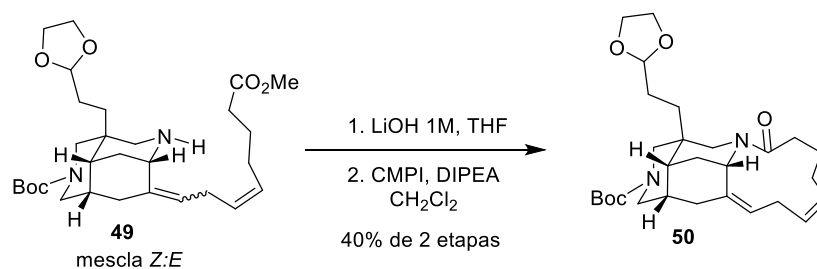


Esquema 3.34 Reactivo de Mukaiyama: mecanismo.

La reacción de macrolactamización empleando este agente acoplante y *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA) como base se efectuó en condiciones más diluidas que en el ensayo anterior, y proporcionó el tetraciclo **50** con rendimiento del 40%, permitiendo de este modo acceder de forma satisfactoria al sistema ABCE de las madangaminas.

<sup>52</sup> Narasaka, K.; Maruyama, K.; Mukaiyama, T. *Chem Lett.* **1978**, 885–888.

<sup>53</sup> Parenty, A.; Moreau, X.; Campagne, J. M. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 911–939.



**Esquema 3.35** Reacción de macrolactamización con CMPI.

### 3.5 Conclusiones sobre la metodología desarrollada para la construcción del anillo E de las madangaminas

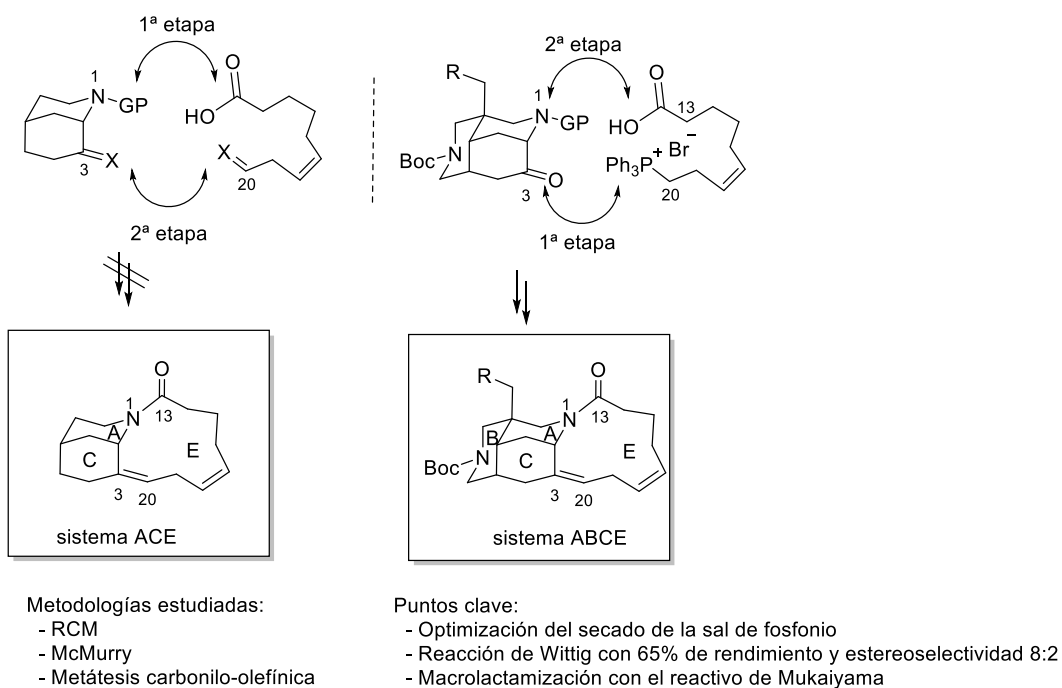
Se han estudiado distintas estrategias para la síntesis del anillo macrocíclico E común a todas las madangaminas, analizando los puntos de cierre de la molécula y eligiendo las alternativas más prometedoras.

Se han explorado distintas aproximaciones de macrociclación para la formación del enlace entre los carbonos C-3 y C-20 como la reacción de *Ring closing metathesis*, la metátesis carbonilo-olefínica y la reacción de McMurry. Estas metodologías, que han sido estudiadas en un sistema morfánico modelo, no han permitido generar el anillo E de forma satisfactoria.

Aprovechando la metodología desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación se han encontrado las condiciones óptimas para la construcción del anillo E de las madangaminas. Mediante una reacción de Wittig y una posterior macrolactamización hemos sido capaces de alcanzar la síntesis del sistema tetracíclico ABCE de forma satisfactoria, mejorando la síntesis previa de este sistema.

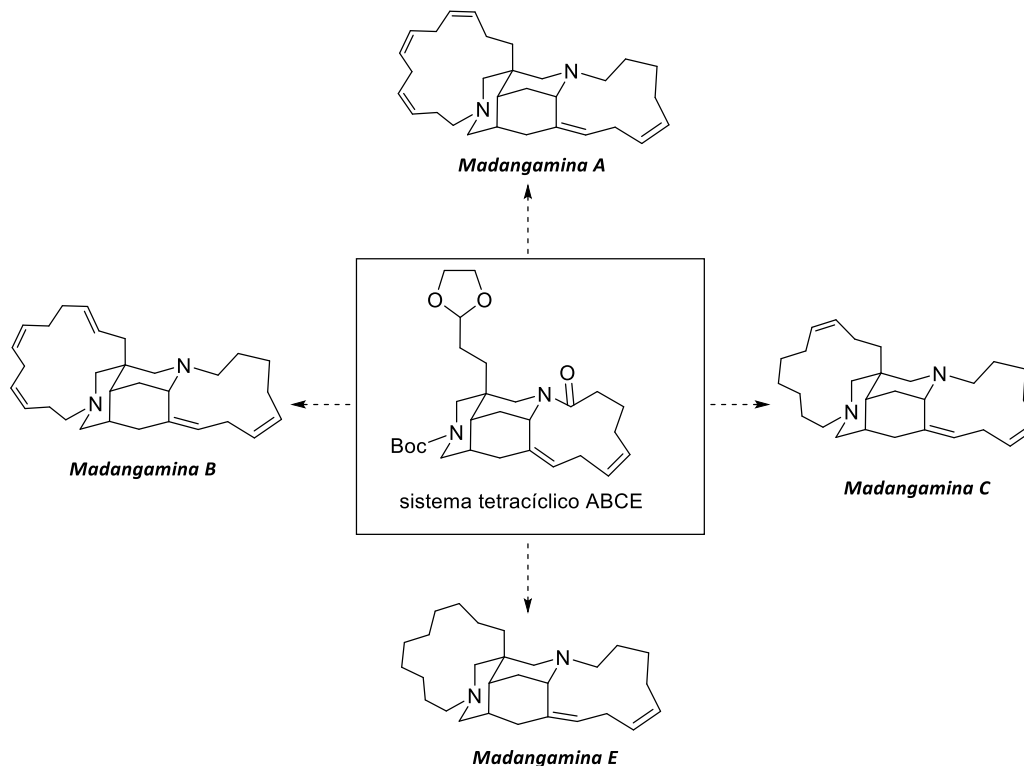
Se ha optimizado en términos de tiempo y practicidad el proceso de secado de la sal **47** en la reacción de Wittig, reacción que nos ha permitido introducir el sistema *Z,Z skipped* del anillo E con alta selectividad y muy buen rendimiento.





**Figura 3.11** Metodologías estudiadas para la construcción del macrociclo E

Con este sistema avanzado en las manos, la fase posterior será el estudio de los distintos anillos D de las madangaminas que se describirá con detalle en el siguiente capítulo.



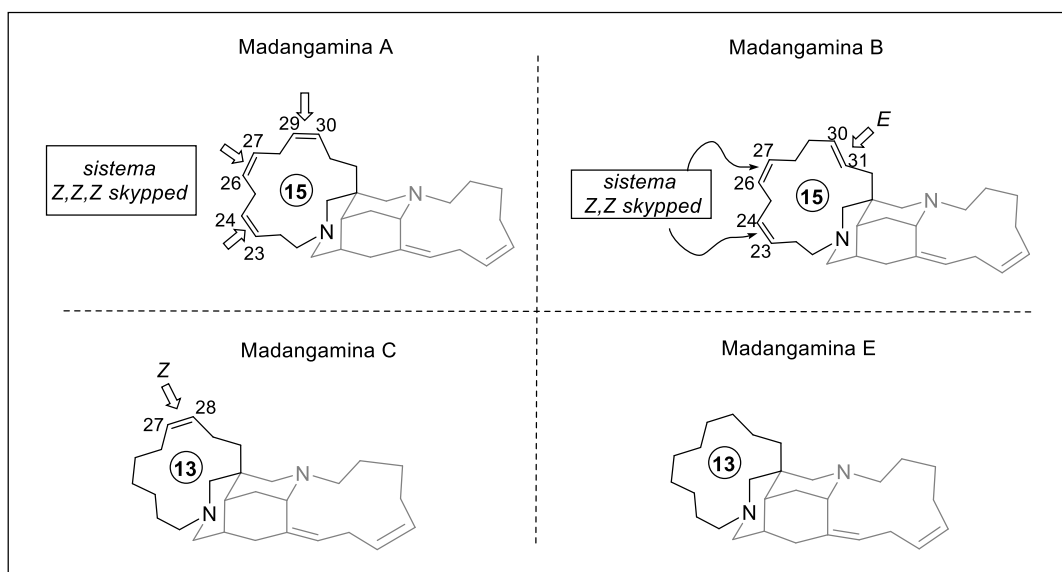
**Figura 3.12** Sistema tetracíclico: intermedio común para la síntesis de las distintas madangaminas.

***Capítulo 4: Construcción de los macrociclos D  
de las madangaminas A, B, C y E***



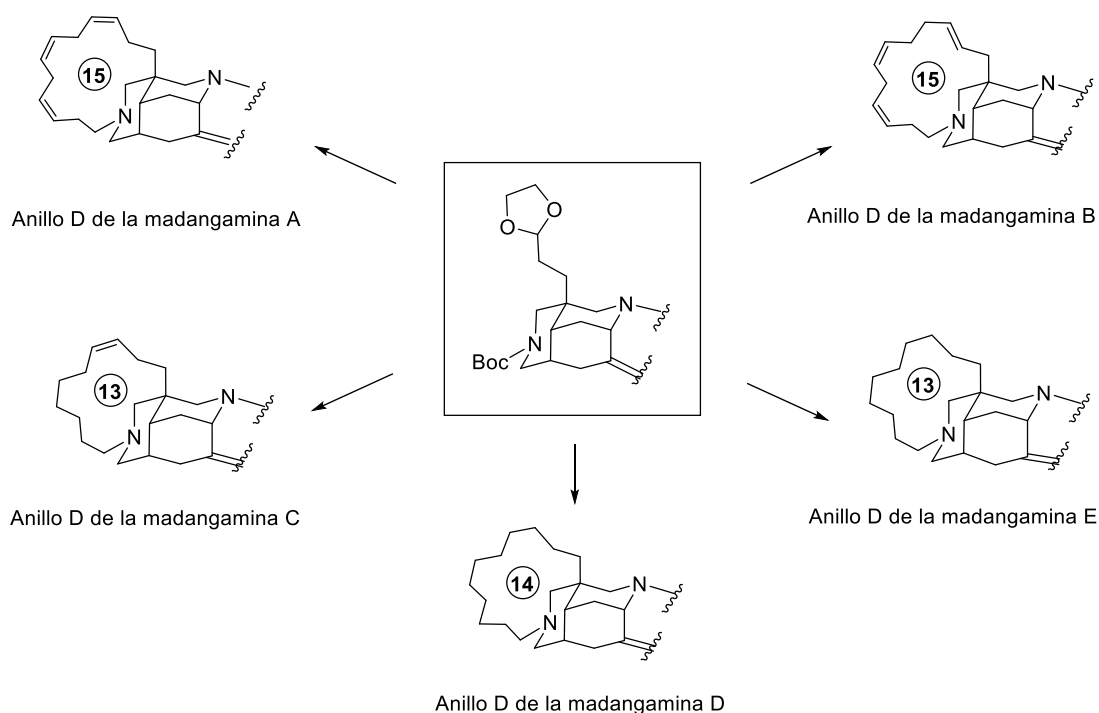
#### 4.1 Introducción

Una vez terminados los estudios sobre el cierre del macrociclo E de las madangaminas, centramos nuestra atención en el desarrollo de estrategias sintéticas para la construcción de los anillos D de los distintos alcaloides de esta familia. Como se ha indicado en el Capítulo introductorio, el macrociclo D es distinto en cada una de las madangaminas, en tamaño y en número y posición de las insaturaciones. La madangamina A presenta un anillo de 15 miembros y contiene un sistema *Z,Z,Z-skipped* de olefinas, mientras que el macrociclo D de la madangamina B, también de 15 miembros, presenta dos insaturaciones de tipo *Z* y una de tipo *E*. En el caso de las madangaminas C y E su anillo D es igual en tamaño (13 miembros) y se diferencian por la presencia o no de un doble enlace de tipo *cis* entre las posiciones C-27 y C-28. La madangamina D, con un anillo D de 14 miembros sin insaturaciones, se sintetizó en trabajos precedentes de nuestro grupo, por lo que no se ha estudiado en la presente Tesis Doctoral.



**Figura 4.1** Macrociclos D de las madangaminas A, B, C y E.

En el presente Capítulo se resumen los estudios modelo y las aproximaciones sintéticas para la construcción de los macrociclos D de las madangaminas descritos con anterioridad a esta Tesis Doctoral. Asimismo, se presentan las estrategias sintéticas que nos planteamos para la construcción del anillo D de cada una de las madangaminas y los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral. Cabe destacar que los sistemas tricíclicos y tetracíclicos sintetizados por nosotros permiten potencialmente acceder a la mayoría de los miembros de esta familia de alcaloides.

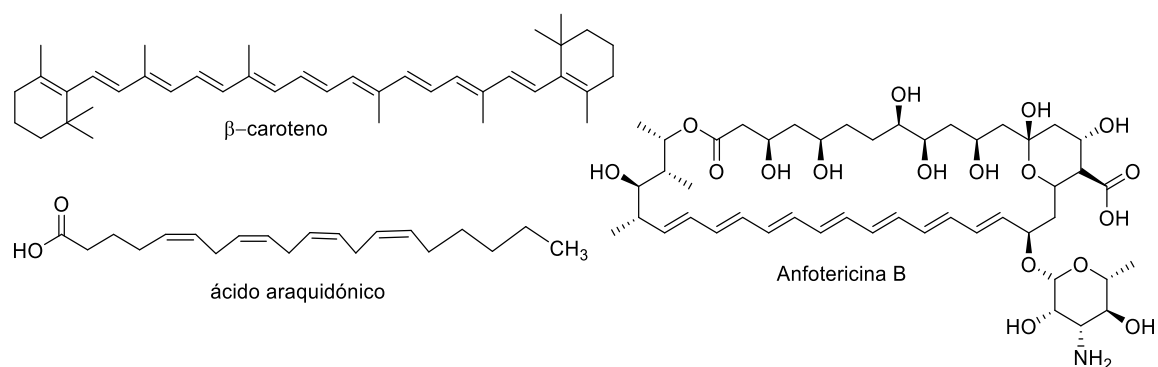


**Figura 4.2** Potencial sintético de los intermediarios descritos en los Capítulos 2 y 3.

Dado que los distintos macrociclos D de las madangaminas A, B y C se caracterizan por la presencia de dobles enlaces, la síntesis estereoselectiva de alquenos representa un punto crítico en su construcción. Por esta razón, antes de comentar los trabajos previos y los resultados de la presente tesis doctoral relativos a la construcción de los diferentes anillos, a continuación se presenta un breve resumen sobre la síntesis estereoselectiva de alquenos, destacando las ventajas y los inconvenientes de cada metodología.

## 4.2 Síntesis estereoselectiva de alquenos

Muchas moléculas biológicamente activas presentan en sus estructuras dobles enlaces carbono-carbono con configuraciones bien definidas (*E* o *Z*), como el  $\beta$ -caroteno, los polienos antimicóticos como la Anfotericina B, y los ácidos grasos poliinsaturados como el ácido araquidónico. Por lo tanto, la búsqueda de metodologías para la formación de alquenos con una configuración definida es un desafío importante para los químicos orgánicos en relación a la síntesis de compuestos naturales o sintéticos que presentan este tipo de estructuras.



**Figura 4.3** Moléculas olefínicas biológicamente activas.

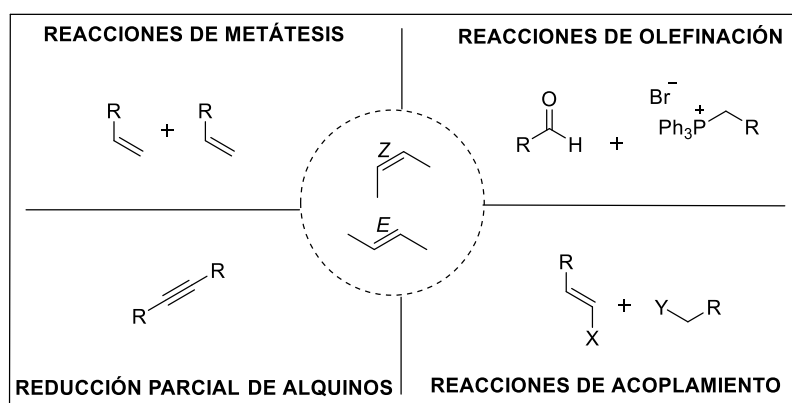
Son muchas las metodologías que han sido desarrolladas en las últimas décadas para controlar estereoquímicamente la formación de olefinas. Entre ellas, podemos destacar:

Reacciones de olefinación

Reacciones de acoplamiento cruzado

Reacciones de metátesis

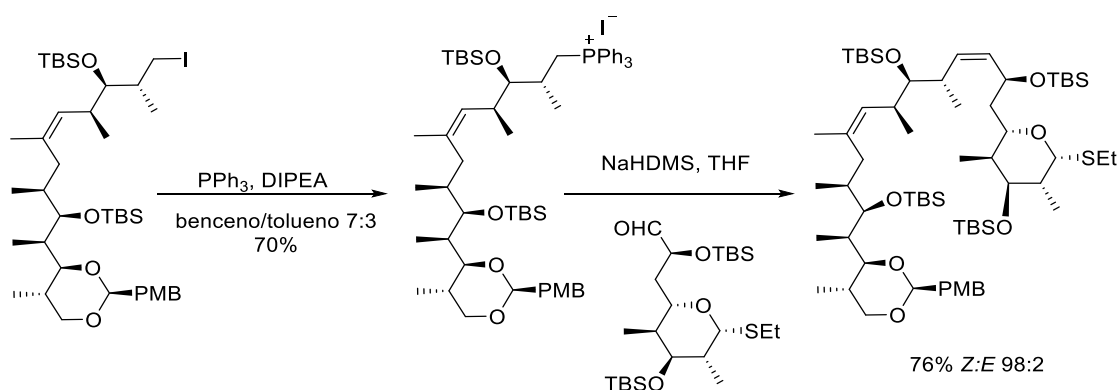
Reducción de alquinos



**Figura 4.4** Reacciones que proporcionan alquenos.

#### 4.2.1 Reacciones de olefinación

Las reacciones de olefinación son las más empleadas para la síntesis de alquenos. Dependiendo de las condiciones, es posible controlar de forma bastante efectiva la estereoquímica de la reacción, proporcionando el isómero *E* o el isómero *Z*. La reacción de Wittig ha demostrado ser uno de los métodos más importantes para la síntesis de alquenos y se ha empleado extensivamente en la síntesis de productos naturales.<sup>54</sup> Como se ha comentado en el capítulo 3, en esta transformación, el compuesto carbonílico reacciona con un iluro de fósforo para producir el alqueno correspondiente y óxido de fosfina como producto secundario. La estereoselectividad de la reacción de Wittig depende de muchos factores, incluyendo el tipo de iluro, el tipo de compuesto carbonílico, la naturaleza del disolvente e, incluso, el contraión para la formación del iluro. En general, puede esperarse una alta selectividad *Z* cuando iluros "no estabilizados" reaccionan con aldehídos en condiciones libres de una sal en un disolvente aprótico. En el esquema 4.1 se muestra un ejemplo representativo en el contexto de la síntesis de la (+)-discodermolida, un potente inhibidor del crecimiento de células tumorales. El alqueno requerido se preparó con alto rendimiento y elevada selectividad mediante una reacción de Wittig empleado un iluro no estabilizado.<sup>55</sup>



Esquema 4.1 Ejemplo de una reacción de Wittig Z-selectiva.

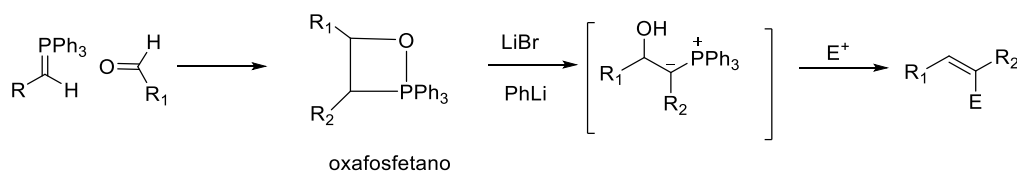
En cambio, el empleo de iluros estabilizados en la reacción de Wittig promueve la generación selectiva de alquenos *trans*. La modificación de Schlosser<sup>56</sup> de la reacción de Wittig con iluros no estabilizados permite asimismo obtener alquenos *trans*. En la

<sup>54</sup> (a) Vedejs, E.; Peterson, M. J.; *Adv. Carbanion Chem.* **1996**, *2*, 1–85. (b) Nicolaou, K. C.; Harter, M. W.; Gunzner, J. L.; Nadin, A. *Liebigs Ann/Recl* **1997**, 1283–1301. (c) Murphy, P. J.; Lee, S. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, **1999**, *1*, 3049–3212. (d) Rein, T.; Pedersen, T. M. *Synthesis* **2002**, 579–594.

<sup>55</sup> Smith, A. B.; Beauchamp, T. J.; La Marche, M. J.; Kaufman, M. D.; Qiu, Y.; Arimoto, H.; Jones, D. R.; Kobayashi, K. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8654–8664.

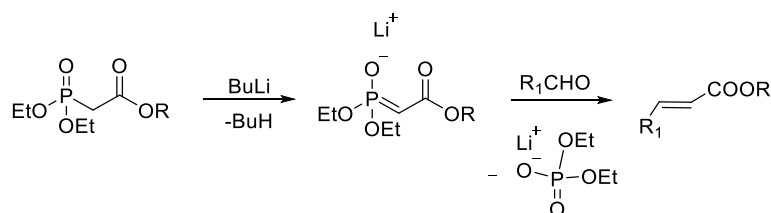
<sup>56</sup> Schlosser, M.; Christmann, K. F. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 126.

reacción de Schlosser la eliminación del óxido de fosfina es más lenta como consecuencia de la presencia de un exceso de sales de litio y de la posterior adición de un organolítico a baja temperatura (Esquema 4.2). Las sales de litio promueven la apertura del oxafosfetano para dar una sal de betaína, que es susceptible de litiación, generando un nuevo iluro. La posterior adición de una fuente de protones permite el acceso a alquenos *trans*-1,2-disustituídos, mientras que la adición de otros electrófilos potencialmente permite la síntesis de alquenos trisustituídos.



**Esquema 4.2** Reacción de Schlosser.

Por otro lado, la olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons (HWE) es un método ampliamente utilizado para la preparación de ésteres  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>57</sup> También conocida como la reacción de Wittig-Horner, consiste en la reacción entre un carbanión estabilizado por un fosfonato y un aldehído o una cetona para producir, predominantemente, un *E*-alqueno. Los fosfonatos utilizados en esta transformación son significativamente más reactivos que los iluros estabilizados empleados en la reacción de Wittig clásica y, como tales, reaccionan con cetonas y aldehídos. Otra ventaja de la reacción de HWE sobre la reacción de Wittig es que los subproductos de fósforo son solubles en agua y, por lo tanto, se separan fácilmente del producto final.



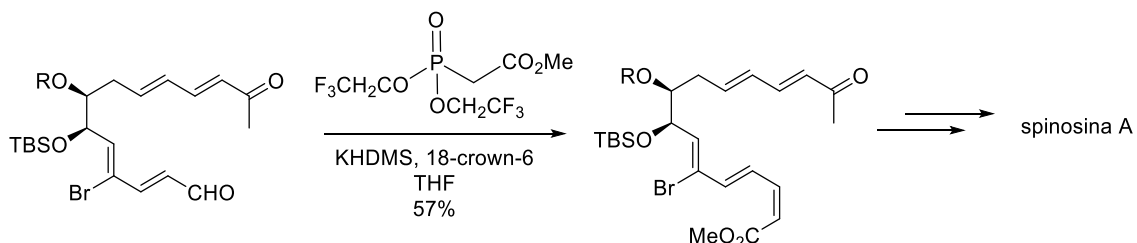
**Esquema 4.3** Olefinación de Horner-Wadsworth-Emmons.

Dado que esta reacción proporciona preferentemente olefinas *trans*, se han dedicado grandes esfuerzos a la preparación estereoselectiva de ésteres  $\alpha,\beta$  insaturados de tipo

<sup>57</sup> (a) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 1733–1738. (b) Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *Org. Synth.* **1973**, *5*, 547–570. (c) Wadsworth, W. S., Jr. *Org. React.* **1977**, *25*, 73–253.

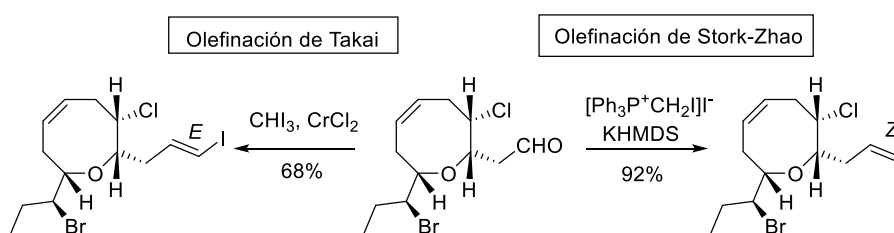


Z. Entre ellos, el método de Still-Gennari, que usa bis(trifluoroetil)fosfonoacetato de metilo en presencia de KHMDS / 18-crown-6 en THF, ha demostrado ser el más selectivo y versátil. Esta reacción se ha empleado con frecuencia en la síntesis de productos naturales para acceder a Z-alquenos,<sup>58</sup> como se ilustra en la síntesis del siguiente polieno conjugado precursor de la spinosina A.<sup>59</sup>



**Esquema 4.4** Reacción de Still-Gennari en la síntesis de la spinosina A.

Otras dos reacciones de olefinación que merecen ser comentadas son las olefinaciones de Takai y de Stork-Zhao. Estos procesos proporcionan yodoalquenos *trans* y *cis*, respectivamente, y estos intermedios pueden posteriormente reaccionar en procesos de acoplamiento cruzado para producir los correspondientes alquenos. Modulando las condiciones de reacción, es posible convertir el mismo compuesto aldehídico de partida, en los dos estereoisómeros, tal como se muestra en el ejemplo siguiente.<sup>60</sup>



**Esquema 4.5** Olefinaciones de Takai y de Stork-Zhao.

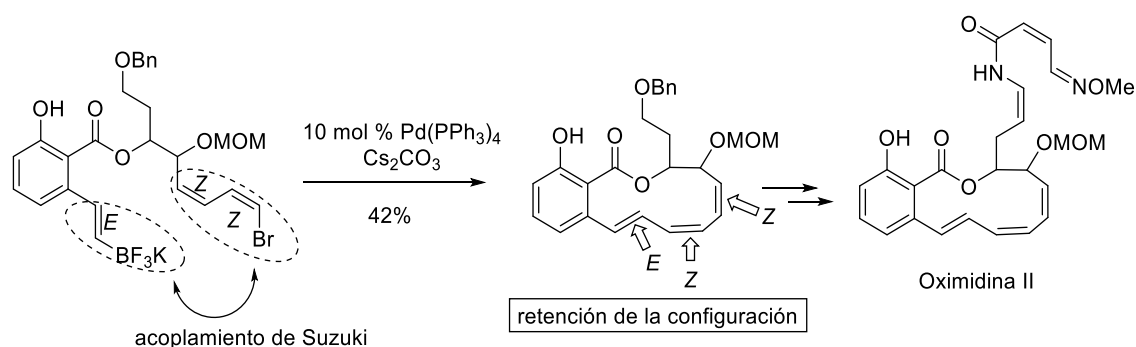
<sup>58</sup> Motoyoshiya J. *Trends Org. Chem.* **1998**, 7, 63–73.

<sup>59</sup> Mergott, D. J.; Frank, S. A.; Roush, W. R. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3157–3160.

<sup>60</sup> Hyoungsu, K.; Won, J. C.; Jaeyoon, J.; Sanghee, K.; Deukjoon, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 10238–10240.

### 4.2.2 Reacciones de coupling

Las reacciones de acoplamiento cruzado de haluros de alqueno o especies de alquenilmetal catalizadas por paladio o níquel se han establecido como herramientas eficaces para acceder a *E*- o *Z*-alquenos. La etapa de *coupling* es estereoespecífica en la mayoría de los casos y tiene lugar con retención de la estereoquímica de los haluros de alqueno de partida. Un ejemplo representativo se encuentra en la síntesis formal de la oximidina II,<sup>61</sup> en la que un acoplamiento cruzado intramolecular de Suzuki entre un trifluoroborato de potasio *E*-alqueno y un bromuro de *Z,Z*-dienilo proporciona el núcleo macrolactónico del producto natural. Es importante destacar que la estereoquímica de los productos de partida se conservó durante la reacción, conduciendo al trieno *E, Z, Z*-conjugado.



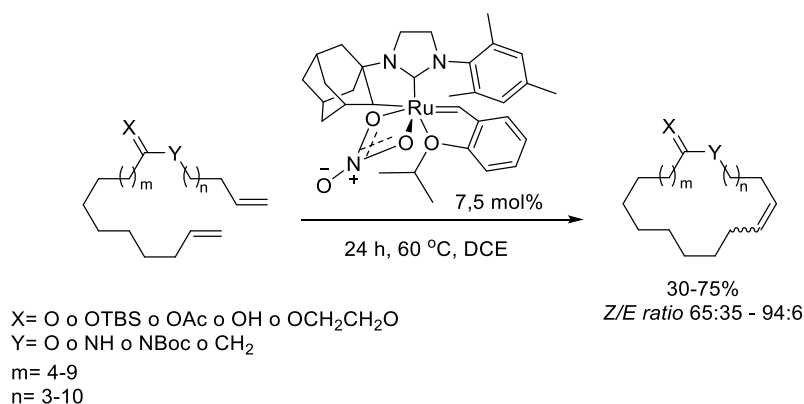
**Esquema 4.6** Acoplamiento de Suzuki para la síntesis de dienos.

### 4.2.3 Reacciones de metátesis

A pesar de los impresionantes avances en el desarrollo de la metátesis olefínica, la dificultad en el acceso estereoselectivo a *cis* o *trans*-alquenos representa una significativa deficiencia en el proceso, como ya se ha comentado en el capítulo anterior. No obstante, en los últimos años se han desarrollado nuevos catalizadores que pueden modular el curso estereoquímico de la reacción. Dado que en procesos de *ring closing metathesis* de macrociclos normalmente se halla termodinámicamente favorecida la formación del isómero *trans*, el interés se ha centrado principalmente en el desarrollo de metodologías para la obtención de *Z*-olefinas. En este contexto, en 2013, Grubbs publicó la aplicación de un nuevo complejo de rutenio en la síntesis de macrociclos

<sup>61</sup> Molander, G. A.; Dehmel, F. J. *Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10313–10318.

mediante RCM, demostrando la eficiencia de su utilización en la obtención de Z-olefinas.<sup>62</sup>



**Esquema 4.7** Ring closing metathesis Z-selectiva.

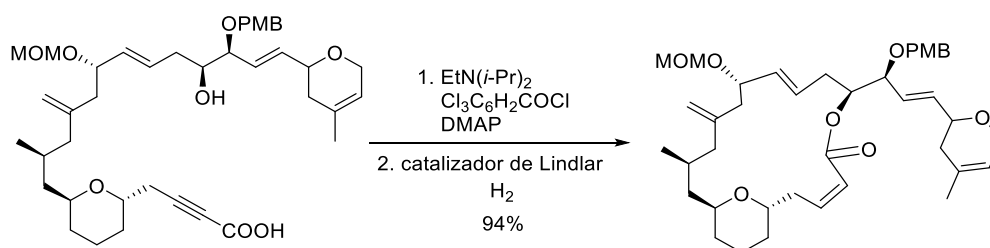
#### 4.2.4 Reducción de alquinos

La reducción parcial de alquinos proporciona, dependiendo del catalizador empleado, el correspondiente *cis*- o *trans*-alqueno. Por lo tanto, la reducción de poliacetilenos, fácilmente accesibles con rendimientos elevados mediante reacciones de acoplamiento cruzado, permite la obtención selectiva de uno de los dos alquenos isómeros en función de las condiciones de reacción.

La reducción a Z-alqueno se puede lograr usando diferentes metodologías. La hidrogenación parcial de alquinos usando el catalizador de Lindlar es una de las más utilizadas para acceder a Z-alquenos disustituidos. Mientras que el paladio en carbón activado cataliza fácilmente la hidrogenación al correspondiente alcano, el catalizador de Lindlar (5-10% Pd en peso, CaCO<sub>3</sub>) está "envenenado" con un cocatalizador de plomo (acetato de plomo u óxido de plomo) y quinolina, lo que disminuye su actividad catalítica interrumpiendo la reacción en la etapa de alqueno. El mecanismo parece ser similar a la hidrogenación de alquenos catalizada por Pd o Pt: el hidrogeno es adsorbido sobre la superficie del catalizador y reacciona por la misma cara del alquino generando el isómero *cis*.

<sup>62</sup> Marx, V. M.; Herbert, M. B.; Keitz, K. K.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 94–97.

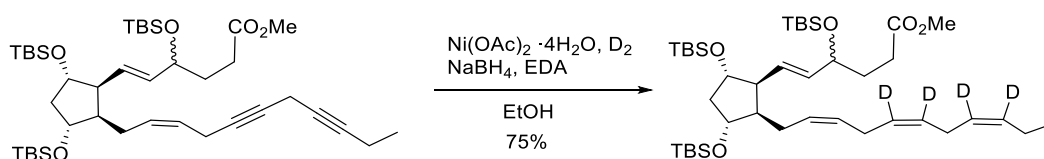
En el siguiente esquema se muestra un ejemplo en el que se utiliza una reducción de Lindlar en la síntesis total del macrólido antitumoral (-)-laurimalida.<sup>63</sup>



**Esquema 4.8** Reducción Z-selectiva de alquinos mediante el empleo del catalizador de Lindlar.

A pesar de su utilidad sintética, el catalizador de Lindlar presenta varios inconvenientes, dado que al ser un catalizador heterogéneo su eficiencia puede variar de reacción a reacción provocando en algunos casos la conversión parcial del sustrato o bien la completa reducción a alcano.

En 1973, Brown y Ahuja describieron un método alternativo para la hidrogenación parcial de alquinos a Z-alquenos que utiliza níquel P-2 en presencia de etilendiamina.<sup>64</sup> El catalizador de níquel se genera *in situ* mediante reducción del acetato de níquel con NaBH<sub>4</sub>. El siguiente esquema muestra la utilización de este catalizador en la reducción parcial de un diino para acceder al sistema *Z,Z,Z-skipped* de un derivado de prostaglandinas.<sup>65</sup>



**Esquema 4.9** Reducción parcial del sistema poliacetilénicos a través de níquel P-2.

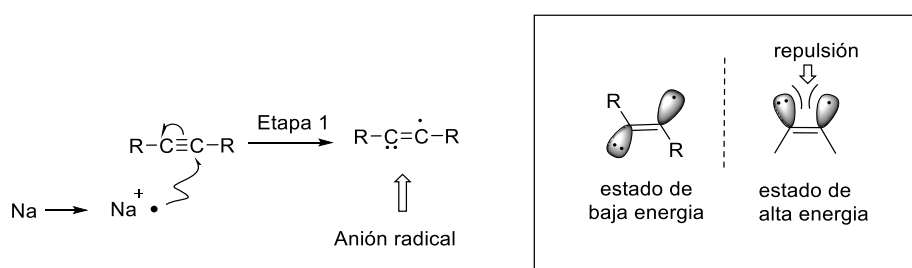
<sup>63</sup> Ghosh, A. K.; Wang, Y.; Kim, J.T. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8973–8974.

<sup>64</sup> (a) Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J.C.S. Chem. Comm.* **1973**, 553–554. (b) Brown, C. A.; Ahuja, V. K. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2226–2230.

<sup>65</sup> Oger, C.; Bultel-Poncé, V.; Guy, A.; Balas, L.; Rossi, J. C.; Durand, T.; Galano, J. M. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13976–13980.

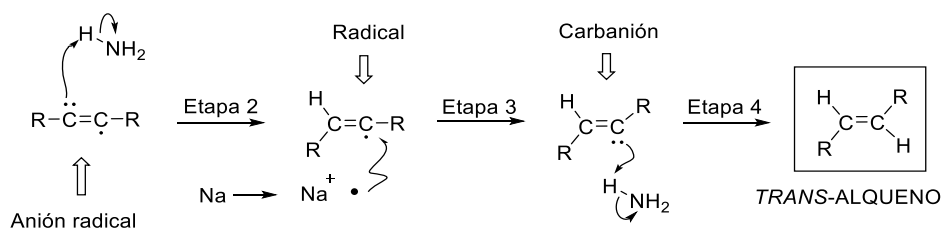
Otras metodologías como la hidrobioración seguida de protonólisis<sup>66</sup> o el uso de derivados de titanio de baja valencia son también eficientes para obtener Z-olefinas.<sup>67</sup>

Por otra parte, la reducción a olefinas *trans* se puede alcanzar mediante el empleo de sodio o litio metal en amoníaco líquido. En esta transformación, que recibe el nombre de reducción con metales en disolución, el sodio actúa como fuente de electrones. En una primera etapa se transfiere un electrón al alquino, generándose un anión radical. La naturaleza electrónica de este intermedio explica el curso estereoquímico de la reacción dado que los electrones apareados y no apareados se colocan lo más alejados posible para minimizar las repulsiones.<sup>68</sup>



**Esquema 4.10** Formación de un ión radical en la reducción con metales en disolución.

A continuación (etapa 2), el amoníaco cede un protón al anión radical, generándose un intermedio radical, que evoluciona a un carbanión (etapa 3) por transferencia de otro electrón procedente del sodio. Finalmente, el amoníaco entrega otro protón, proporcionando el alqueno *trans*.



**Esquema 4.11** Reducción con metales en disolución: generación de alquenos *trans*.

<sup>66</sup> Bruder Müller, M; Musso, H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, 27, 298–299.

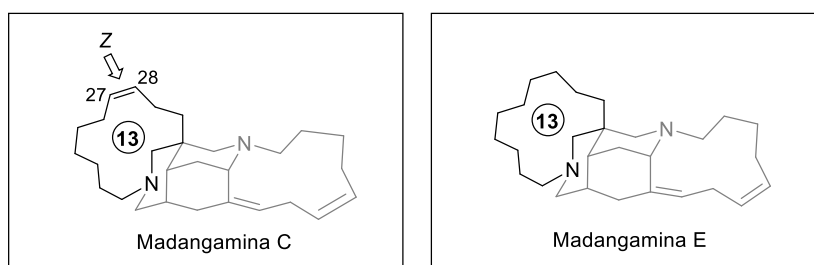
<sup>67</sup> Hungerford, N. L.; Kitching, W. *Chem. Commun.* **1996**, 1697–1698.

<sup>68</sup> (a) Schön, I. *Chem. Rev.* **1984**, 84, 287–297. (b) Brandsma, L.; Nieuwenhuizen, W. F.; Zwikker, J. W; Mäeorg, U. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 775–779. (c) Dias, L. C.; de Oliveira, L. G.; de Sousa, M. S. *Org. Lett.* **2003**, 5, 265–268.

Otra opción para obtener alquenos con configuración *E* es la reducción con  $\text{LiAlH}_4$ ,<sup>69</sup> aunque esta transformación sólo es eficiente si existe un átomo de oxígeno (alcoholes y éteres propargílicos) en posiciones cercanas a los carbonos del triple enlace.

### 4.3 Aproximación sintética al sistema tetracíclico ABCD de 13 miembros de las madangaminas C y E

En este apartado centramos nuestra atención en la construcción del macrociclo D de las madangaminas C y E, ambos de 13 miembros, que se diferencian por la presencia (madangamina C) o ausencia (madangamina E) de un doble enlace *Z* entre las posiciones 27 y 28.

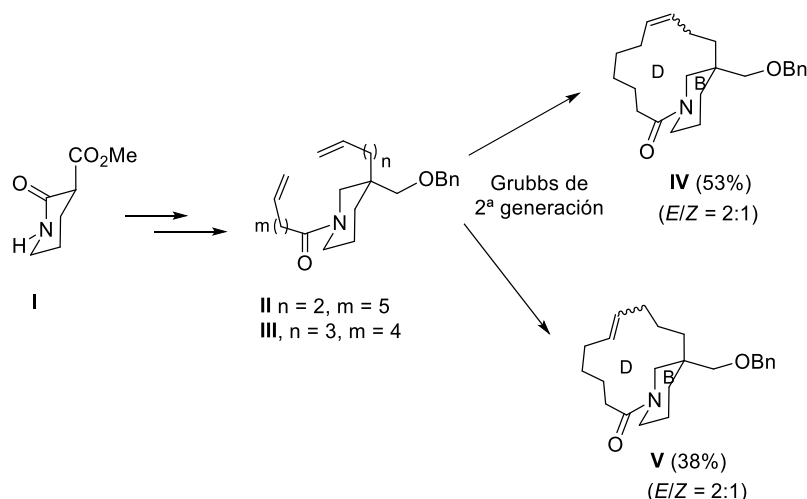


**Figura 4.5** Macrociclo D de las madangaminas C y E.

#### 4.3.1 Trabajos previos

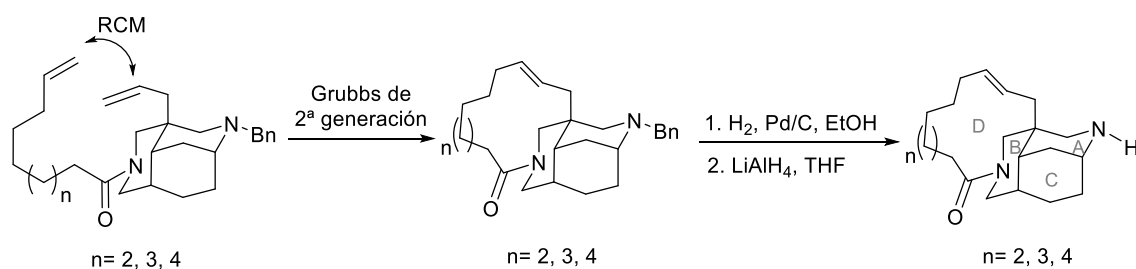
En 2012 nuestro grupo de investigación estudió la construcción de los distintos anillos D de las madangaminas a partir de moléculas simplificadas.<sup>35</sup> Concretamente, para efectuar el cierre del anillo de 13 miembros de las madangaminas C y E se exploró el uso de reacciones de *Ring closing metathesis* empleando piperidinas modelo convenientemente funcionalizadas. En estos estudios se generaron las lactamas insaturadas **IV** y **V**, con rendimientos moderados y selectividad *E/Z* de 2:1, a partir de los dienos **II** y **III** y el catalizador de Grubbs de segunda generación.

<sup>69</sup> (a) Deshpande, V. H.; Upadhye, B. K.; Wakharkar, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *15*, 1991–1992. (b) Adrian, J.; Stark, B. W. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8175–8186.



**Esquema 4.12** Construcción del anillo D de 13 eslabones de las madangaminas C y E empleando moléculas modelo.

Esta metodología, estudiada inicialmente también en una piperidina modelo,<sup>35</sup> permitió el cierre del anillo D de la madangamina D (14 eslabones)<sup>18a</sup> y fue usada tres años más tarde por Bonjoch y colaboradores<sup>70</sup> en la síntesis de los sistemas tetracíclicos de las madangaminas D, E y F, de 14, 13 y 15 eslabones, respectivamente. La aproximación descrita por este autor proporciona los sistemas tetracíclicos en 17 etapas y con un 6% de rendimiento global. No obstante, dichos intermedios carecen de la funcionalización en C-3, necesaria para poder completar la síntesis de los distintos alcaloides.

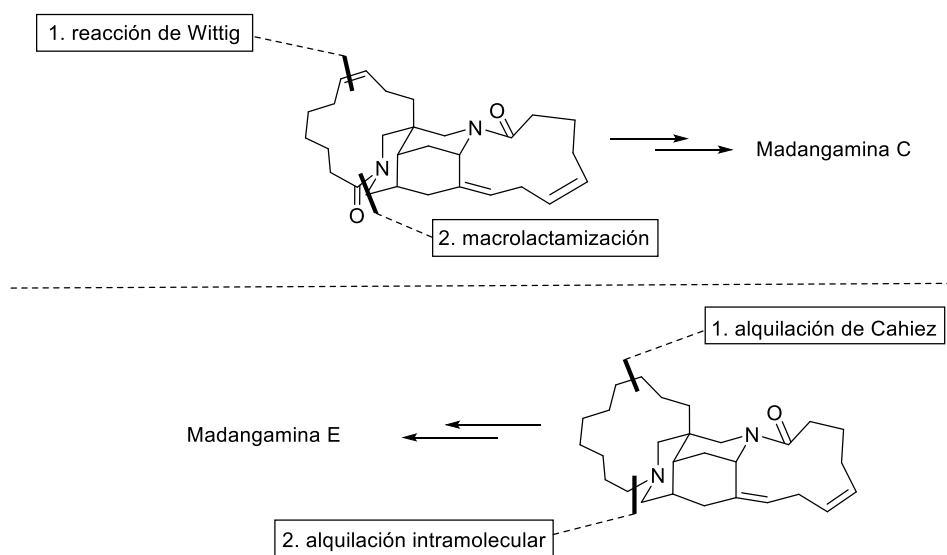


**Esquema 4.13** Aproximación de Bonjoch al sistema tetracíclico ABCD de las madangaminas D, E y F.

En el apartado 1.5.2 de la presente Memoria se ha detallado la síntesis total de algunos alcaloides de esta familia, entre ellos las madangaminas C y E, llevada a cabo por el grupo de Chida. La construcción del anillo D de la madangamina C se logró mediante una reacción de Wittig Z-selectiva, que completa la cadena carbonada de 10 átomos de

<sup>70</sup> Diaba, F.; Pujol-Grau, C.; Martínez-Laporta, A.; Fernández, I.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 568–571.

carbono, seguida de una posterior reacción de macrolactamización. En cambio, en el caso de la madangamina E la cadena carbonada se introdujo mediante una reacción de alquilación empleado las condiciones de Cahiez (esquema 1.11). Una posterior alquilación intramolecular provocó el cierre del macrociclo.

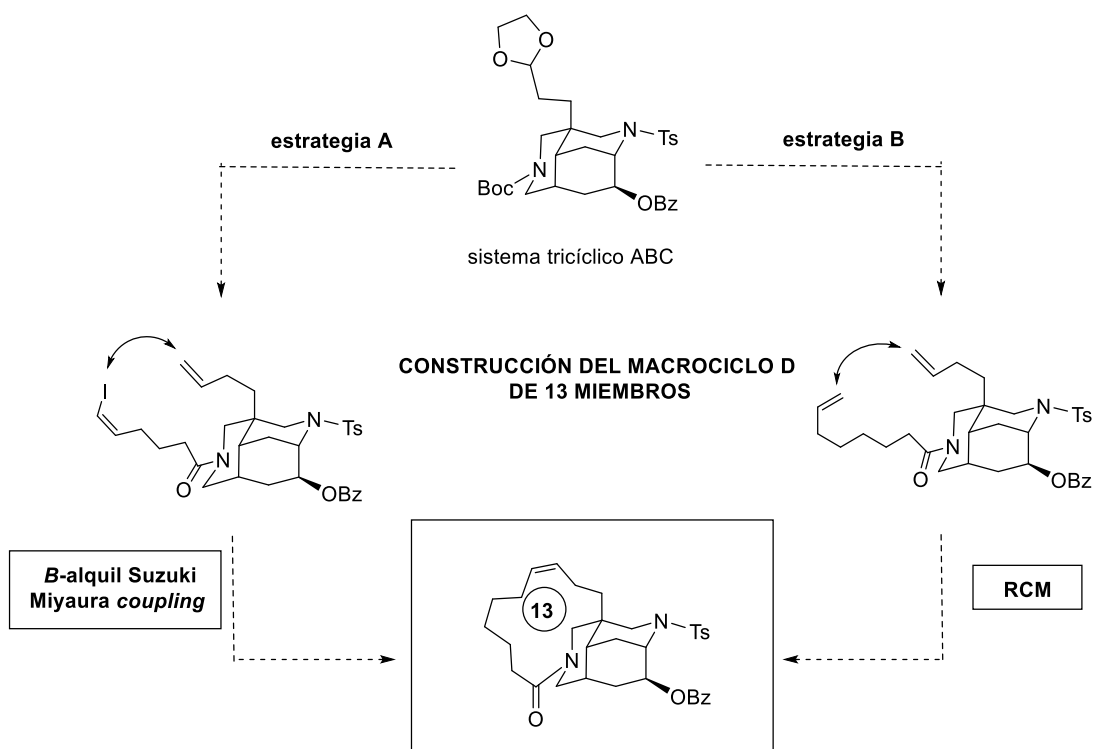


**Esquema 4.14** Construcción de los macrociclos D de las madangaminas C y E en las síntesis totales de Chida.

#### 4.3.2 Trabajos propios

En la presente Tesis hemos explorado dos alternativas distintas para la síntesis del macrociclo de 13 miembros de las madangaminas C y E: la reacción de B-alkil Suzuki-Miyaura y las reacciones de *ring closing metathesis* utilizadas previamente por nuestro grupo de investigación. Estos estudios se realizaron en 2015, y por lo tanto son anteriores a los trabajos descritos por Bonjoch y Chida.

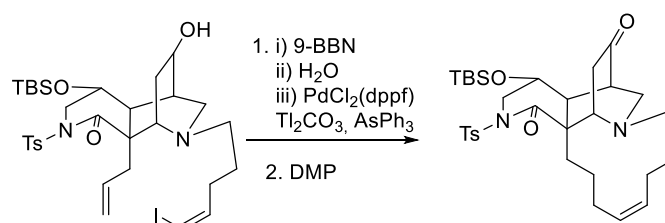




**Figura 4.6** Estrategias para la síntesis del sistema tetracíclico ABCD de las madangaminas C y E.

#### 4.3.2.1 Estrategia A: Reacción de B-alkil Suzuki-Miyaura

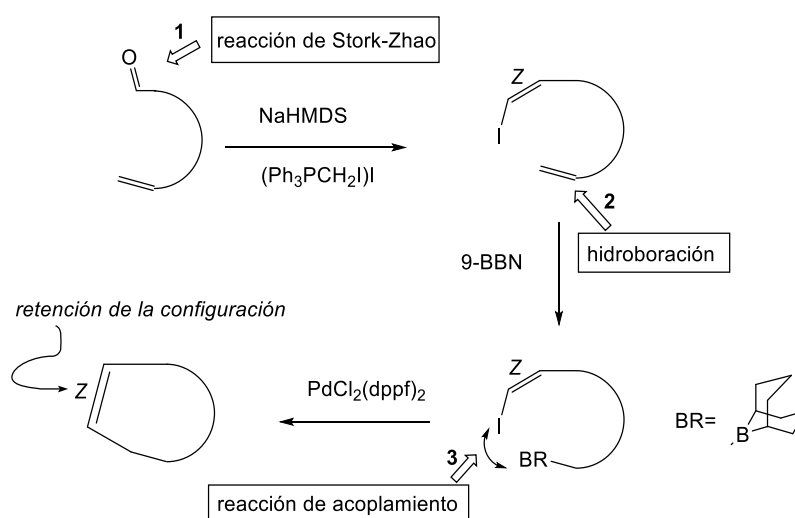
Las reacciones de acoplamiento cruzado catalizadas por paladio representan un recurso eficaz para formar enlaces  $C(sp^3)-C(sp^2)$  en condiciones suaves, con buenos rendimientos y, sobre todo, con control de la geometría de la olefina resultante. La reacción de B-alkil Suzuki-Miyaura es una reacción de este tipo que tiene lugar entre compuestos orgánicos de boro y haluros orgánicos, ampliamente utilizada en la síntesis de compuestos farmacéuticos y productos naturales complejos, como por ejemplo en el contexto de la síntesis de la xestociclamina A descrita por Danishefsky en el 2002.<sup>71</sup>



**Esquema 4.15** Reacción de B-alkil Suzuki-Miyaura en el contexto de la síntesis de la xestociclamina A.

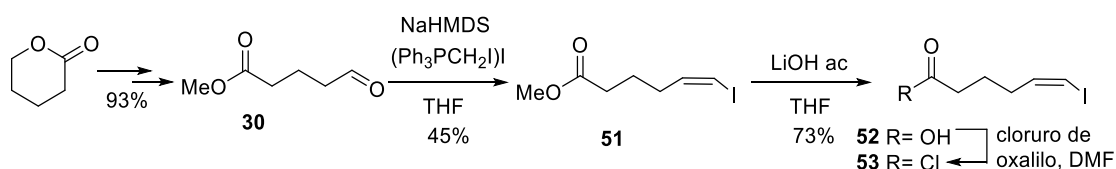
<sup>71</sup> (a) Nishida, A.; Nagata, T.; Nakagawa, M. *Top Heterocycl. Chem.* **2006**, *5*, 255–280. (b) Gagnon, A.; Danishefsky, S. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1581–1584.

La utilización de esta estrategia requería: 1) la síntesis estereoselectiva del Z-yodoalqueno mediante una olefinación de Stork-Zhao, 2) una reacción de hidrobtoración de la olefina terminal con 9-BBN y, finalmente, 3) la reacción de acoplamiento entre el alquilborano y el yodoalqueno para obtener el compuesto macrocíclico. La reacción de acoplamiento es estereoespecífica y debería transcurrir con retención de la estereoquímica del alqueno de partida, permitiendo por lo tanto el cierre del anillo D de 13 miembros con el doble enlace Z característico de la madangamina C.



**Esquema 4.16** Puntos clave en la estrategia A.

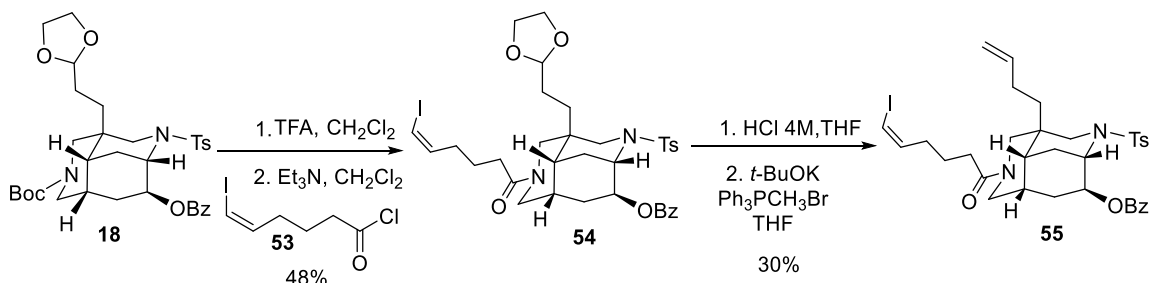
El Z-yodoalqueno **51** se preparó por olefinación de Stork-Zhao entre el aldehído **30**, obtenido por apertura y oxidación de la valerolactona, y el iluro derivado de la sal de fosfonio  $[\text{Ph}_3\text{PCH}_2]^+ \text{I}^-$ . El tratamiento de **51** con LiOH provocó la hidrólisis del éster y el ácido resultante **52** se convirtió en el haluro de acilo **53**, que se utilizó en la siguiente reacción sin previa purificación.



**Esquema 4.17** Preparación del yodoalqueno **53**.

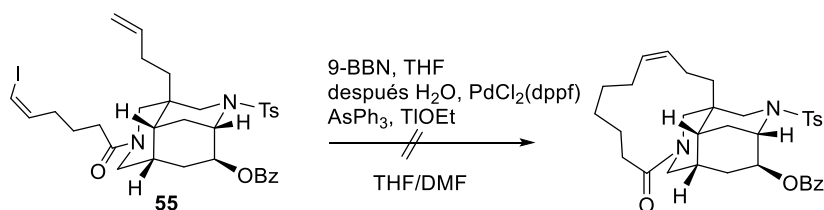
A partir del intermedio tricíclico **18**, una vez desprotegido el nitrógeno de la posición 7, se efectuó la reacción de acilación con **53** para introducir de la cadena que incorpora el

yodoalqueno. A continuación, el acetal se hidrolizó a aldehído por tratamiento ácido y, finalmente, una reacción de Wittig proporcionó el intermedio **55**, que representa el sustrato para las reacciones de hidroborcación y *coupling*.



**Esquema 4.18** Síntesis del sustrato **55** para la reacción de acoplamiento.

A partir del compuesto **55** ensayamos la secuencia de hidroborcación y acoplamiento en una única etapa. Para la formación del derivado de boro se empleó el 9-BBN y posteriormente se añadió el catalizador de paladio para realizar la reacción de acoplamiento intramolecular. Sin embargo, a pesar de los distintos ensayos efectuados, no se logró la formación del compuesto tetracíclico deseado, ya sea debido a problemas en la formación *in situ* del boronato o bien por la dificultad intrínseca de las reacciones de *coupling* intramoleculares.

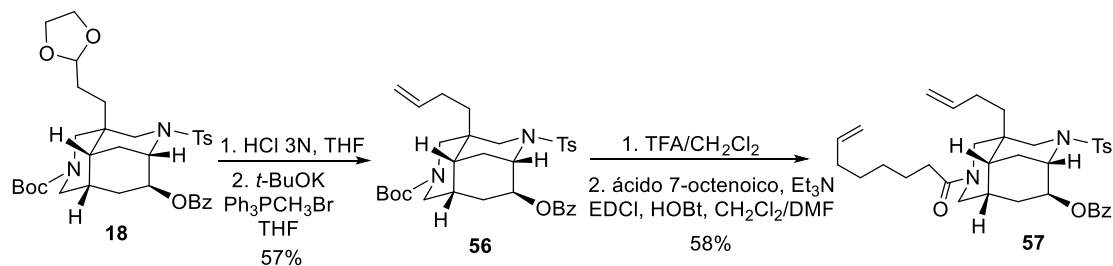


**Esquema 4.19** Intentos de reacción de *B*-alquil Suzuki-Miyaura.

#### 4.3.2.2 Estrategia B: Ring closing metathesis

Por otra parte, decidimos preparar el sistema tricíclico **57** requerido para el estudio de la reacción de *Ring closing metathesis*. La hidrólisis del dioxolano del compuesto **18** seguida de una reacción de Wittig, permitió la generación del doble enlace terminal presente en el compuesto **56**. La posterior desprotección de la amina secundaria seguida

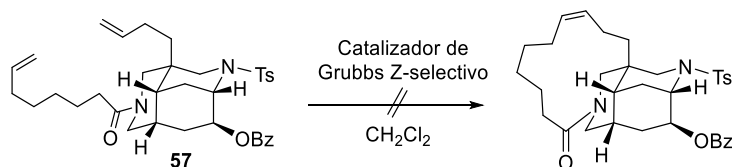
de acilación con ácido 7-octenoico para la introducción de la segunda porción olefínica condujo el dieno **57** con un rendimiento del 58%.



**Esquema 4.20** Síntesis del dieno **57**.

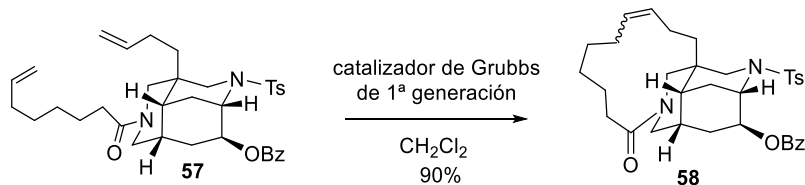
Inicialmente ensayamos la reacción de *RCM* empleando el catalizador de Grubbs *Z*-selectivo, con el fin de obtener el correspondiente *Z*-cicloalqueno. En la literatura son escasos los ejemplos de reacciones de macrociclación catalizadas por este complejo y todas ellas presentan rendimientos de moderados a bajos.

En nuestro caso, cuando el dieno **57** se trató con el catalizador Grubbs *Z*-selectivo no se observó ciclación, recuperándose inalterado el dieno inicial.



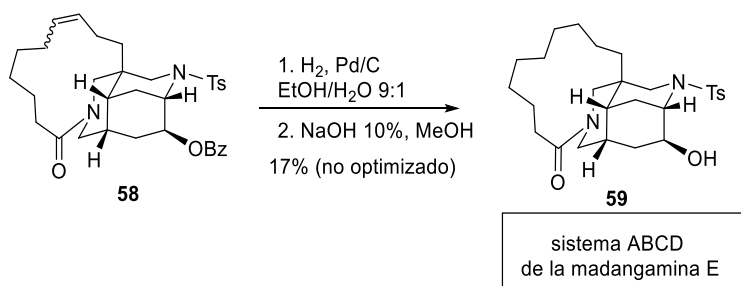
**Esquema 4.21** Intentos de *RCM* con el catalizador de Grubbs *Z*-selectivo.

En cambio, al utilizar el catalizador de Grubbs de primera generación se produjo el cierre del macrociclo con un rendimiento del 90%, aunque con baja estereoselectividad. Debido a la complejidad de los espectros  $^1\text{H}$  RMN y el alto punto de ebullición del compuesto final (que imposibilitó su análisis por GC-MS) no fue posible establecer de manera precisa la proporción *E*:*Z*.



**Esquema 4.22** *RCM* empleando el catalizador de Grubbs de 1ª generación.

La hidrogenación de la anterior mezcla de olefinas, seguida de desprotección del grupo hidroxilo con una solución al 10% de NaOH, proporcionó el sistema tetracíclico ABCD de la madangamina E (**59**).

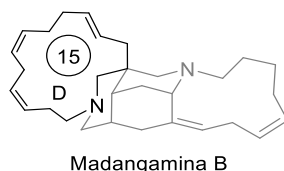


**Esquema 4.23** Generación del sistema tetracíclico ABCD de la madangamina E.

Cabe comentar que la reducción del doble enlace solo se ensayó una vez y el anterior bajo rendimiento es consecuencia de las múltiples manipulaciones a que sometimos el material de partida debido a la resistencia que presentó el grupo benzoilo para su desprotección.

#### 4.4 Estudios sobre la construcción del anillo D de la madangamina B

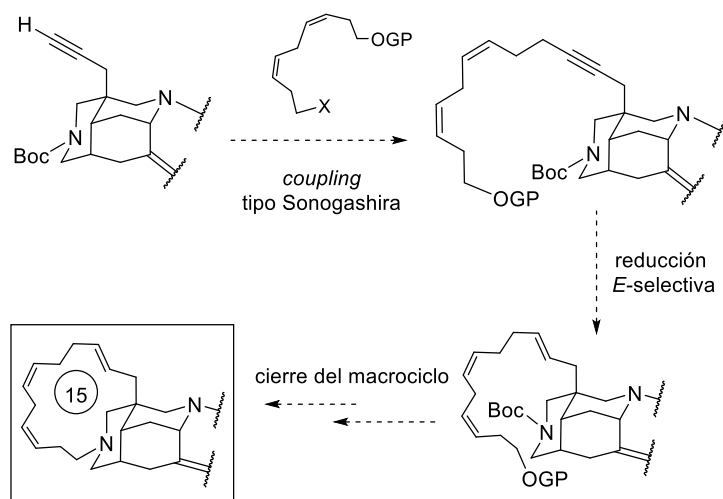
La madangamina B es uno de los alcaloides más interesante de la familia, por su compleja y peculiar estructura, por ser el único alcaloide del grupo aún sin datos de actividad biológica, y porque a día de hoy aún no se ha descrito ninguna síntesis total para el mismo. El macrociclo D de este compuesto se caracteriza por la presencia de tres insaturaciones: un doble enlace *E* entre las posiciones C-30 y C-31 y un sistema *Z,Z*-skipped en las posiciones C-23/C-24 y C-26/C-27.



**Figura 4.7** Anillo D de la madangamina B.

Para la construcción del macrociclo D nos planteamos explorar una estrategia sobre un modelo simplificado, con la finalidad de aplicarla posteriormente a los sistemas

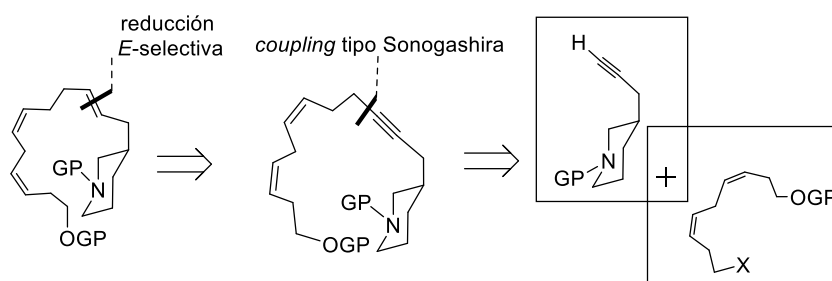
tricíclicos y tetracíclicos. La formación del sistema triolefínico tendría lugar mediante una reacción de acoplamiento de Sonogashira entre un alquino terminal y un haluro de alquilo, seguido de reducción selectiva del triple enlace resultante y posterior macrociclación.



**Esquema 4.24** Estrategia sintética para la construcción del macrociclo D de la madangamina B.

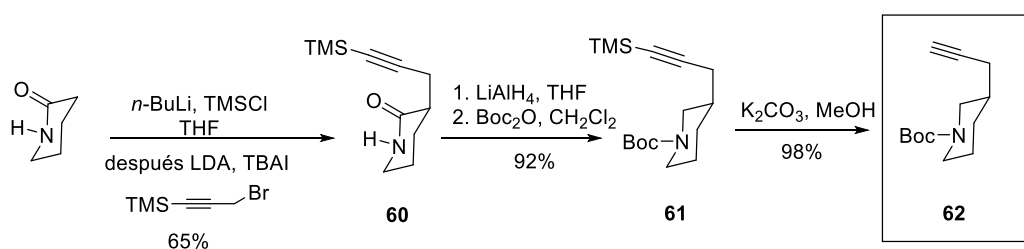
#### 4.4.1 Construcción del anillo D de la madangamina B: estudios modelo

Para estudiar estas transformaciones se requirió la preparación previa de los sustratos necesarios sobre los que efectuar la reacción de acoplamiento: un modelo piperidínico funcionalizado con una cadena propargílica y un haluro de nueve átomos de carbono que presenta el sistema *Z,Z-skipped* deseado.



**Figura 4.8** Modelo piperidínico para estudiar el acoplamiento de tipo Sonogashira.

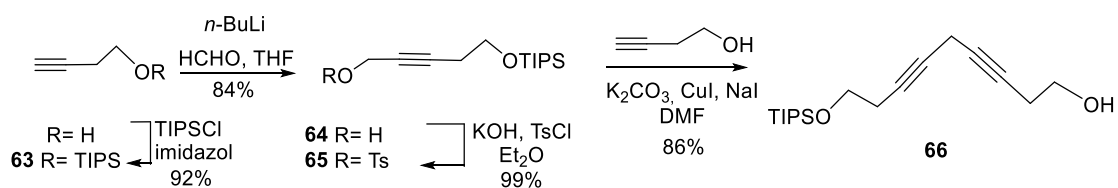
La alquilación de la valeroctama con el bromuro de propargilo protegido con un grupo trimetilsilano proporcionó la amida **60** en buen rendimiento. Tras reducción de la lactama y protección de la amina resultante, el *N*-Boc derivado **61**, se trató con carbonato sódico para provocar la eliminación del trimetilsilano, obteniéndose el alquino terminal **62**.



Esquema 4.25 Preparación del alquino terminal **62**.

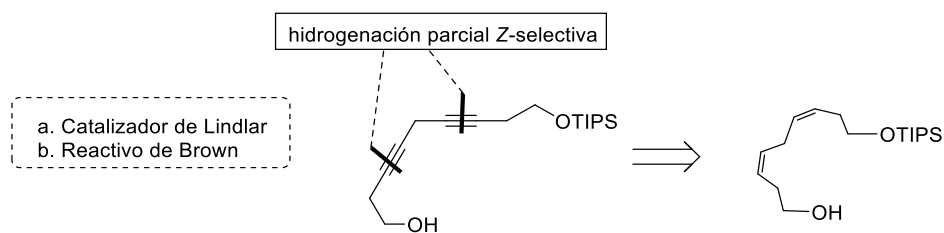
Preparación de la cadena polinsaturada de nueve átomos de carbono

Una vez protegido el 3-butin-1-ol en forma de TIPS derivado (**63**), un tratamiento con formaldehído en presencia de *n*-BuLi condujo al alcohol **64** con excelente rendimiento. A continuación, se generó el derivado tosilado **65** empleando cloruro de tosilo en presencia de KOH y, finalmente, se completó la cadena de nueve átomos de carbono mediante una nueva reacción de acoplamiento utilizando el 3-butin-1-ol en presencia de carbonato potásico y yoduro de cobre. El diino **66** se obtuvo con un rendimiento global del 66% para las cuatro etapas.



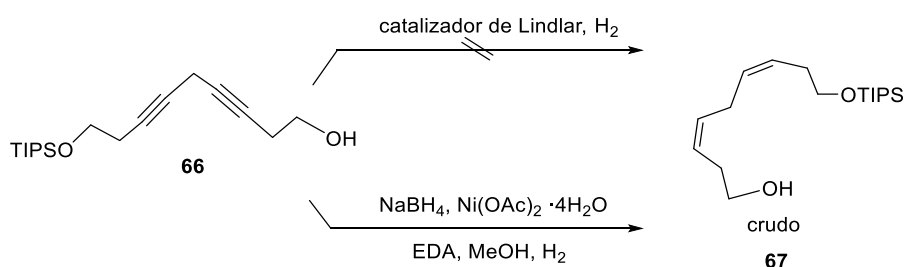
Esquema 4.26 Preparación del diino **66**.

Para la hidrogenación *Z*-selectiva de los dos triples enlaces decidimos estudiar las dos metodologías más empleadas para este tipo de transformación: la hidrogenación de Lindlar y la reducción de Brown.



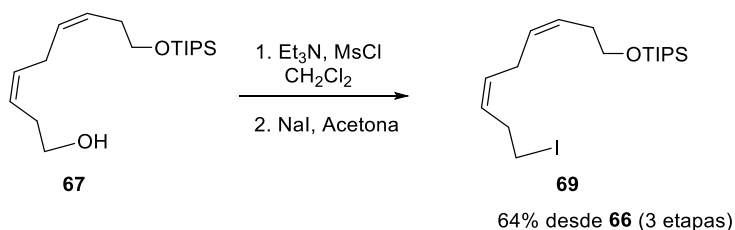
**Figura 4.9** Hidrogenación Z-selectiva de alquinos.

La utilización del catalizador de Lindlar para la reducción parcial del diino **66** no proporcionó resultados satisfactorios. O bien se recuperaba el producto de partida inalterado o, al aumentar la cantidad de catalizador, se producía la reducción total a alcano. Por ello decidimos centrar nuestros esfuerzos en la hidrogenación con el reactivo de Brown. El reactivo níquel-P2 se preparó bajo atmósfera inerte añadiendo el  $\text{NaBH}_4$  a una disolución de acetato de níquel en MeOH. La hidrogenación se llevó a cabo en presencia de etilendiamina, con el objeto de “envenenar” el catalizador y evitar una posible reducción a alcano. Tras 1 hora de reacción se observó una completa conversión de diino **66** al Z,Z-dialqueno **67**.



**Esquema 4.27** Hidrogenación parcial Z-selectiva.

La inestabilidad del dieno **67** nos obligó a efectuar la reacción posterior inmediatamente para evitar que el producto se degradase. Así, el alcohol **67** se convirtió en el correspondiente mesilato y, a continuación, en el yoduro **69**, obteniéndose así el reactivo necesario para la reacción de acoplamiento.

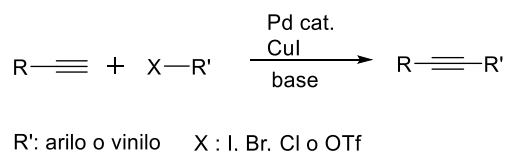


**Esquema 4.28** Síntesis del yoduro **69**.



Reacción de acoplamiento cruzado de Sonogashira

La reacción de Sonogashira es una reacción de acoplamiento cruzado que permite la formación de enlaces carbono-carbono entre un alquino terminal y un haluro de arilo o vinilo en presencia de un catalizador de paladio. La reacción se puede llevar a cabo en condiciones suaves, a temperatura ambiente, en medios acuosos, y con una base suave. Por ello, se ha utilizado con frecuencia para la síntesis de moléculas complejas y representa uno de los métodos más eficaces para la preparación de alquinos sustituidos.



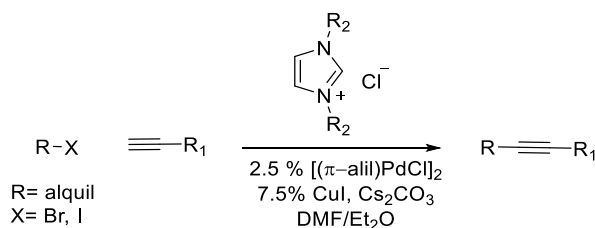
**Figura 4.10** Reacción de Sonogashira.

Los agentes acoplantes electrófilos para las reacciones de Sonogashira están generalmente limitados a haluros y triflatos de arilo y vinilo. En las reacciones con haluros de alquilo no activados los acoplamientos se producen con dificultad debido tanto a su tendencia a experimentar adición oxidativa, como a la propensión de los intermedios de metal-alquilo a experimentar una  $\beta$ -H eliminación. Además, en el acoplamiento de Sonogashira, los reactivos organometálicos para la transmetalación son especies de Cu-alquino generadas *in situ*, que están presentes en cantidades subestequiométricas con respecto a los sustratos, lo que desfavorece aún más la competencia entre el acoplamiento de C-C y la  $\beta$ -eliminación.

Por lo tanto, en contraste con el progreso reciente de otras reacciones de acoplamiento cruzado de haluros de alquilo no activados, se ha descrito solo un número limitado de ejemplos de acoplamientos de Sonogashira de tales sustratos. En sus estudios pioneros, Fu y colaboradores y, más tarde, el grupo de Glorius, mostraron el acoplamiento de alquinos con yoduros y bromuros de alquilo utilizando catalizadores de paladio y ligandos de tipo *N*-heterocíclicos.<sup>72</sup>

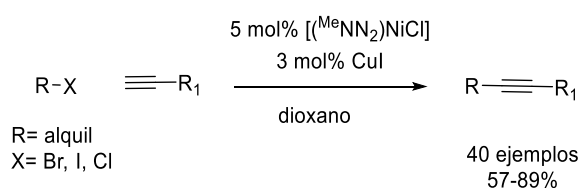
---

<sup>72</sup> (a) Eckhardt, M.; Fu, C. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13642–13643. (b) Altenhoff, G.; Wurtz, S.; Glorius, F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2925–2928.



**Esquema 4.29** Acoplamiento de Sonogashira con haluros no activados: protocolo de Fu y Glorius.

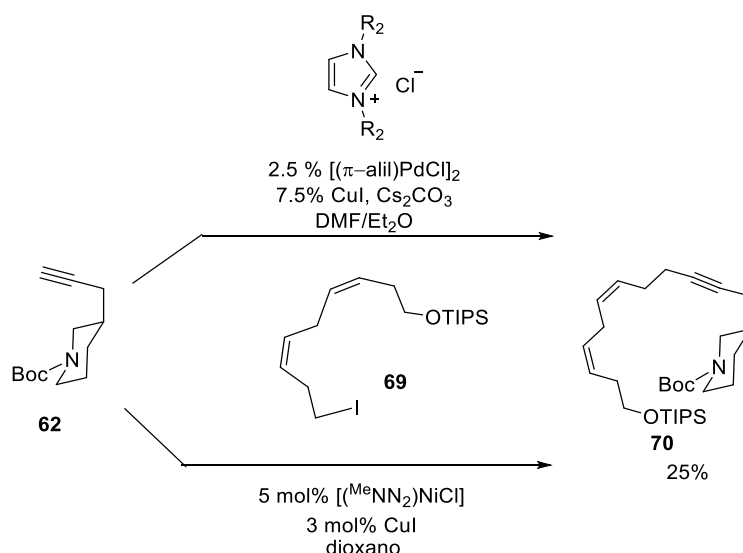
En 2009, Hu y colaboradores describieron un acoplamiento de Sonogashira catalizado por níquel utilizando haluros de alquilo no activados que incluye, además, ejemplos con cloruros.<sup>73</sup>



**Esquema 4.30** Acoplamiento de Sonogashira con haluros no activados: protocolo de Hu y colaboradores.

Motivados por los resultados descritos en estos artículos, decidimos explorar estas metodologías para el acoplamiento entre el alquino modelo **62** y el yoduro **69**. Las reacciones catalizadas en un caso por paladio y en otro por níquel se efectuaron bajo atmósfera inerte de argón y mediante el uso de una *glove-box* para evitar la interferencia de trazas de humedad. No obstante, tras diversos ensayos en distintas condiciones (temperatura, tiempos de reacción, equivalentes de los reactivos), el rendimiento más alto obtenido en la formación de dienino **70** fue de un 25% en ambos casos.

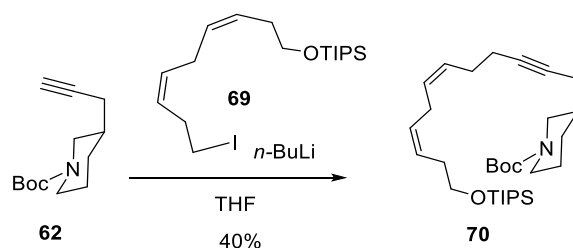
<sup>73</sup> Vechorkin, O.; Barmaz, D.; Proust, V.; Hu, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12078–12079.



**Esquema 4.31** Reacciones de Sonogashira con el haluro no activado **70**.

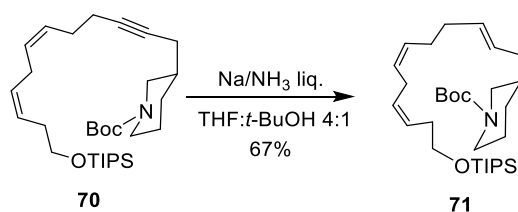
A la vista de este bajo rendimiento decidimos explorar también condiciones no catalizadas por metales y realizamos un *screening* de distintas bases para evaluar las condiciones óptimas para efectuar la reacción.

Tras diversos ensayos utilizando distintas bases y aditivos, modulando la temperatura y los tiempos de reacción, el mejor resultado lo obtuvimos empleando *n*-BuLi como base durante 24 horas a reflujo de THF.



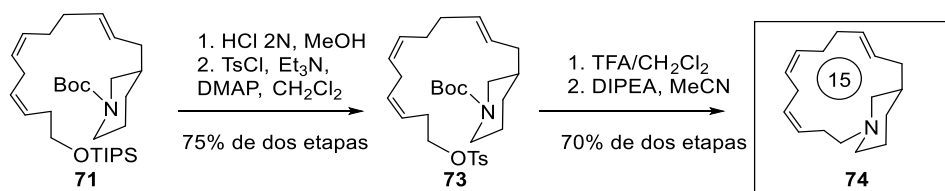
**Esquema 4.32** Reacción de acoplamiento cruzado no catalizada por metales.

La reducción con metales en disolución empleando sodio en amoníaco es una de las metodologías más eficientes y documentadas en la literatura para llevar a cabo la reducción estereoselectiva de un triple enlace a *trans*-alqueno. Además, la reacción es estereoespecífica, dado que proporciona sólo el *trans*-alqueno a través de una adición *anti*, y las condiciones de reacción no reducen los alquenos. Al aplicar este procedimiento a la reducción del dienino **70**, en sólo 15 minutos se obtuvo el trieno **71**, que se aisló como único isómero con un rendimiento del 67%.



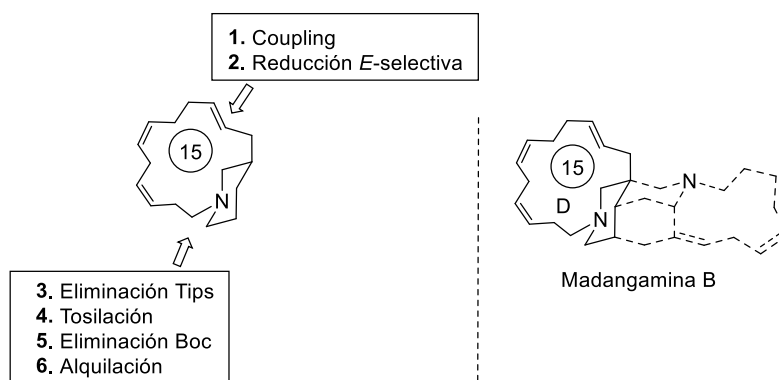
**Esquema 4.33** Reducción con metales en disolución: reducción *E*-selectiva del triple enlace.

La posterior desprotección del grupo sililo para proporcionar el alcohol, seguida de tosilación, condujeron al intermedio **73**. Tras tratamiento con ácido trifluoroacético para la eliminación del Boc, la amina libre resultante experimentó una reacción de macrociclación proporcionando el producto de alquilación **74**.



**Esquema 4.34** Cierre del macrociclo D de la madangamina B en un sistema simplificado.

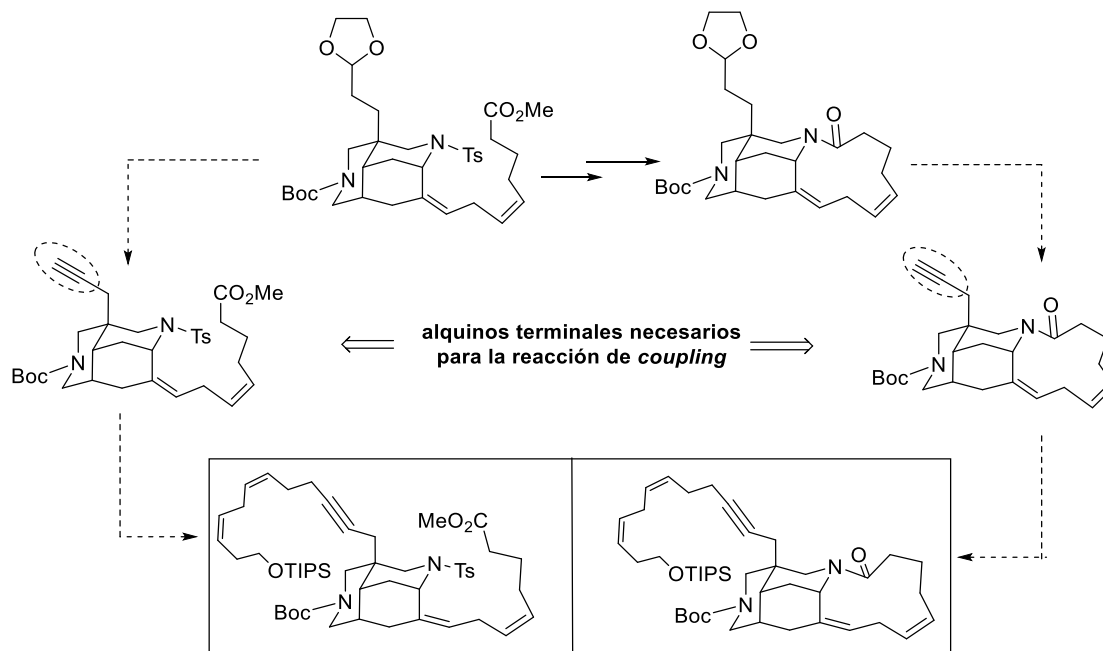
De esta manera, en un sistema simplificado modelo se consiguió por primera vez el cierre del anillo de 15 miembros del macrociclo D de la madangamina B mediante una secuencia relativamente breve y rendimientos desde moderados hasta muy buenos.



**Figura 4.11** Construcción del anillo D de la madangamina B.

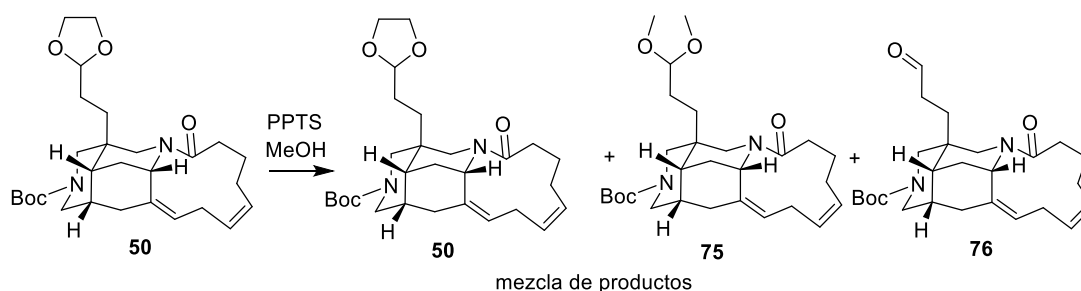
#### 4.4.2 Aplicación de la estrategia estudiada a sistemas tricíclicos y tetracíclicos

Satisfechos con estos resultados decidimos evaluar la eficiencia de la estrategia estudiada en el modelo piperidínico aplicándola a los sistemas tricíclicos y tetracíclicos sintetizados previamente (véase Capítulo 3). Para ello, decidimos preparar los alquinos terminales necesarios para efectuar la reacción de *coupling*.



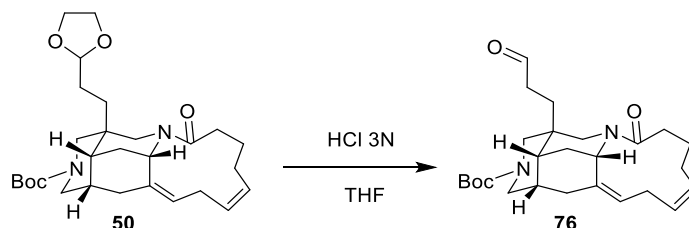
**Esquema 4.35** Estrategia sintética para la síntesis del macrociclo D.

La primera transformación que afrontamos fue la hidrólisis del dioxolano a aldehído. En un principio, tal como ya habíamos hecho con resultados satisfactorios en la hidrólisis de **7** y **13** (véase capítulo 2), decidimos reemplazar el dioxolano por el correspondiente acetal acíclico mediante una reacción de transacetalización con el fin de poder utilizar condiciones más suaves para su hidrólisis. No obstante, en este caso obtuvimos una mezcla de producto de partida **50**, del correspondiente acetal metílico **75** y trazas del aldehído **76**.



**Esquema 4.36** Reacción de transacetalización e hidrólisis acetal: ensayos iniciales.

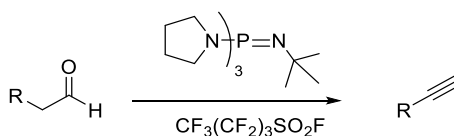
Sin embargo, el tratamiento directo del acetal **50** con ácido clorhídrico 3N generó en apenas dos horas el aldehído **76**, sin causar la desprotección del Boc. Debido a su inestabilidad en sílica, este aldehído se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción sin previa purificación (véase esquema 4.41).



**Esquema 4.37** Hidrólisis del acetal cíclico.

Una vez generado el aldehído afrontamos la siguiente reacción: su conversión en un alquino terminal. No se encuentran muchos ejemplos de este tipo de reacciones en la literatura, ya que la mayoría de las síntesis de alquinos a partir de aldehídos son reacciones de homologación (por ejemplo, la homologación de Ohira-Bestmann) que implican la formación de un producto final con un átomo de carbono más que el de partida. En cambio, en nuestro caso, el alquino debía poseer el mismo número de átomos de carbono que el aldehído de partida.

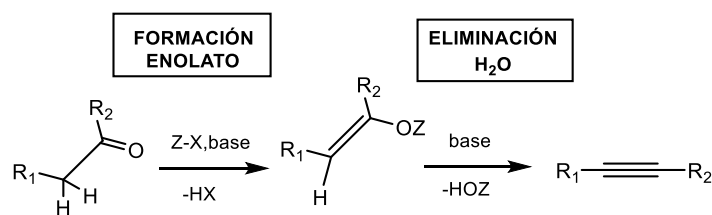
Para la preparación del alquino terminal utilizamos la metodología desarrollada por el grupo de Lyapkalo en 2009.<sup>74</sup> La reacción se lleva a cabo en presencia de fluoruro nonafluorobutano-1-sulfonilo (NfF) y una base de fosfazeno empleando DMF como disolvente.



**Esquema 4.38** Metodología desarrollada por Lyapkalo para la conversión de aldehídos en alquinos terminales con el mismo número de átomos de carbono.

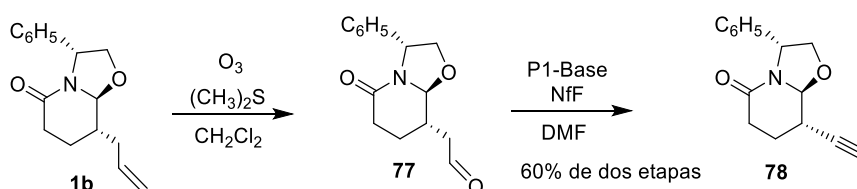
El proceso implica la formación de un enolato, con posterior eliminación de “agua” para la formación del alquino terminal

<sup>74</sup> Lyapkalo, M.; Vogel, M., A. K.; Boltukhina, E. V.; Vavřík, J. *Synlett* **2009**, 558–561.



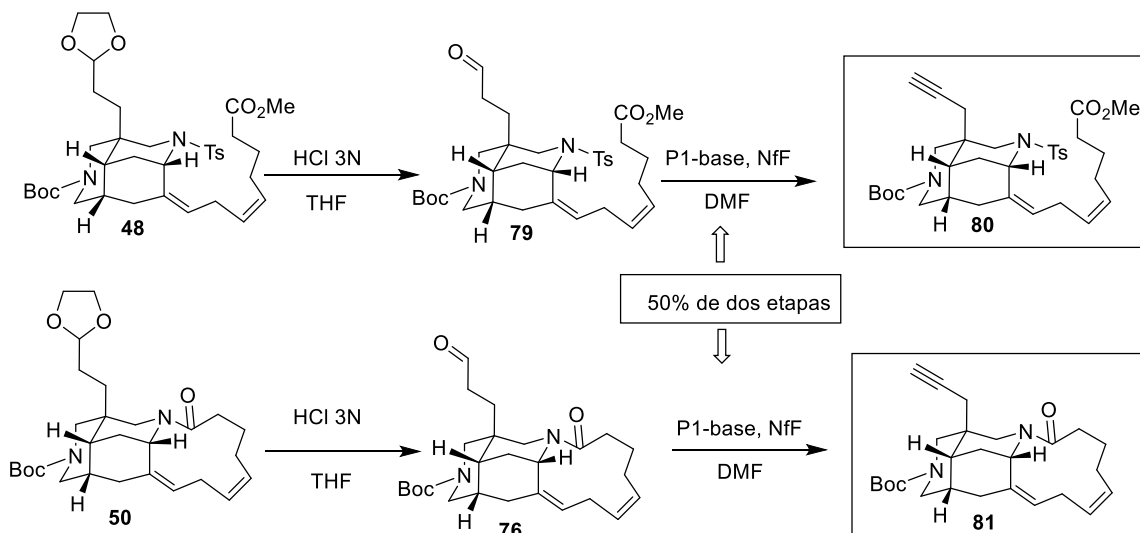
**Esquema 4.39** Mecanismo de la reacción de conversión del aldehído en el alquino terminal.

La reacción la exploramos inicialmente en el compuesto modelo **77**, que se preparó por ozonólisis del doble enlace alílico de la lactama **1b**. La reacción para la formación del alquino se llevó a cabo empleando 2.2 equivalentes de fosfazeno y 1.2 de NfF, proporcionando el etinil derivado **78** con un rendimiento global del 60%.



**Esquema 4.40** Estudio de la reacción en un compuesto modelo.

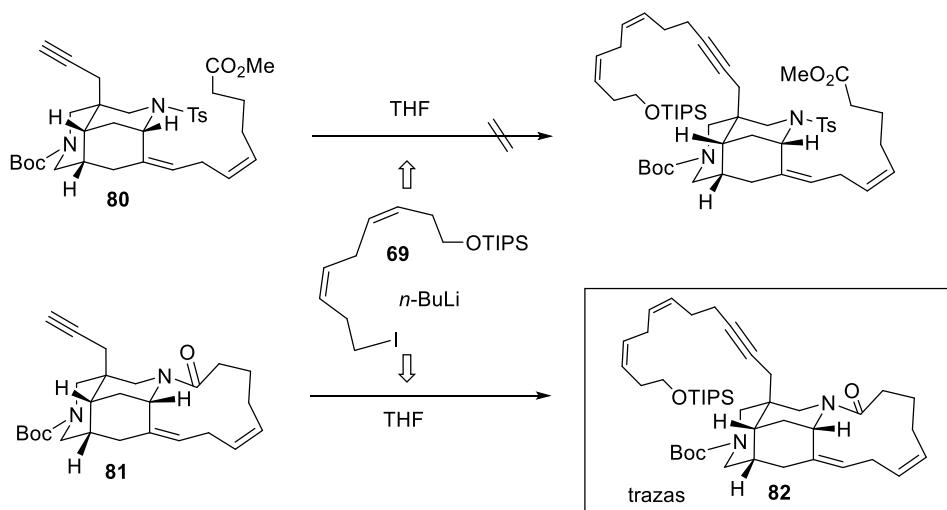
Satisfechos de los resultados obtenidos, aplicamos la metodología a los intermedios tricíclico **48** y tetracíclico **50**, generándose en ambos casos, después de la hidrólisis del acetal, el triple enlace terminal de forma satisfactoria con un rendimiento global del 50% para las dos etapas.



**Esquema 4.41** Generación del alquino terminal en los compuestos tricíclico **48** y tetracíclico **50**.

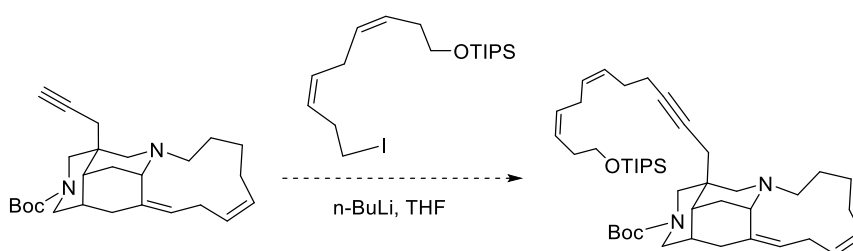
Una vez preparados los alquinos **80** y **81** nos hallábamos en condiciones de estudiar la integración de la cadena de nueve átomos de carbono. Las reacciones se efectuaron utilizando *n*-BuLi como base y calentando a reflujo durante una noche tras la adición del ioduro **69**. En el caso del alquino tricíclico **80**, la reacción proporcionó mayoritariamente productos de degradación, recuperándose parcialmente el material de partida. En cambio, la reacción a partir del compuesto **81**, aunque también insatisfactoria debido a la abundante descomposición, permitió la detección del producto deseado **82**. La poca cantidad de producto obtenido no permitió la completa caracterización del compuesto, cuya formación se confirmó mediante un análisis de HRMS.





Esquema 4.42 Reacciones de acoplamiento cruzado.

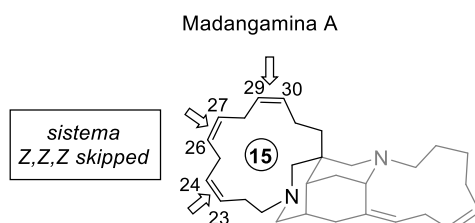
Muy probablemente, estos resultados son consecuencia de la utilización de una base fuertemente nucleófila como el *n*-butillitio, que puede reaccionar con los grupos carbonilo, determinando la degradación del compuesto. Los estudios modelo habían puesto de manifiesto que para el éxito de la reacción era necesario utilizar una base fuerte, ya que los ensayos efectuados con otros tipos de bases fueron completamente improductivos. Una solución para superar estos inconvenientes en el futuro podría ser realizar la reacción de acoplamiento una vez reducido el carbonilo lactámico del anillo E, evitando así los problemas debidos a la presencia de funciones carbonílicas en la molécula.



Esquema 4.43 Planes futuros para completar la síntesis la madangamina B.

#### 4.5 Aproximación a la síntesis de la madangamina A

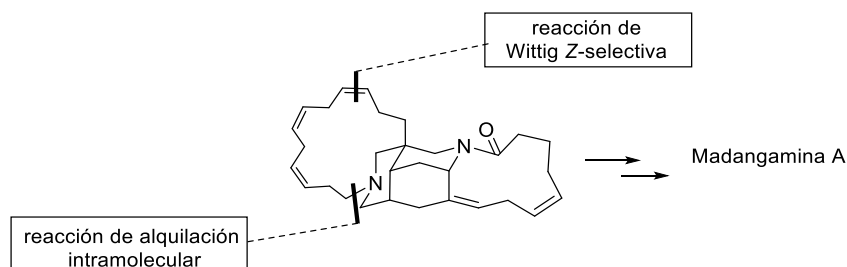
La madangamina A es probablemente el alcaloide más importante de la serie debido a sus propiedades estructurales y farmacológicas. La característica distintiva de este alcaloide se halla en el anillo D poliinsaturado, compuesto por 15 átomos de carbono con un sistema de olefinas *Z,Z,Z-skipped*.



**Figura 4.12** Sistema *Z,Z,Z-skipped* del macrociclo D de la madangamina A.

##### 4.5.1 Trabajos previos

Recientemente, el grupo de Chida ha descrito la primera síntesis total de este alcaloide.<sup>19</sup> En particular, la construcción del anillo D de la molécula se alcanzó mediante una reacción de Wittig *Z*-selectiva para la introducción de la cadena con el sistema olefínico *Z,Z-skipped*, con formación del tercer doble enlace de tipo *cis* y, finalmente, el cierre del macrociclo se produjo mediante una reacción de alquilación (para los detalle de la síntesis de Chida, véase capítulo 1)

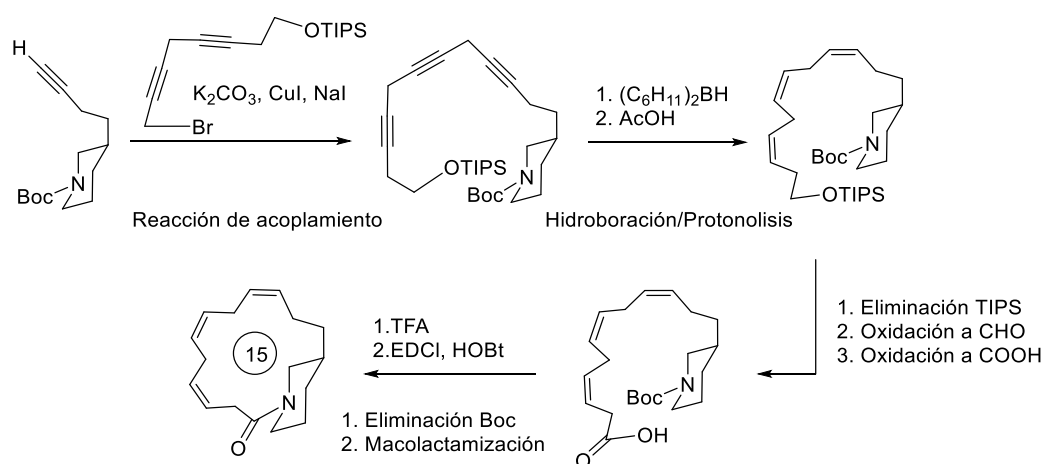


**Esquema 4.44** Estrategia sintética de Chida para la síntesis del anillo D de la madangamina A.

#### 4.5.2 Trabajos previos de nuestro del grupo de investigación

La primera aproximación a este complejo anillo remonta al 2012, cuando nuestro grupo de investigación desarrolló una metodología para la construcción de este macrociclo en una piperidina modelo.<sup>35</sup>

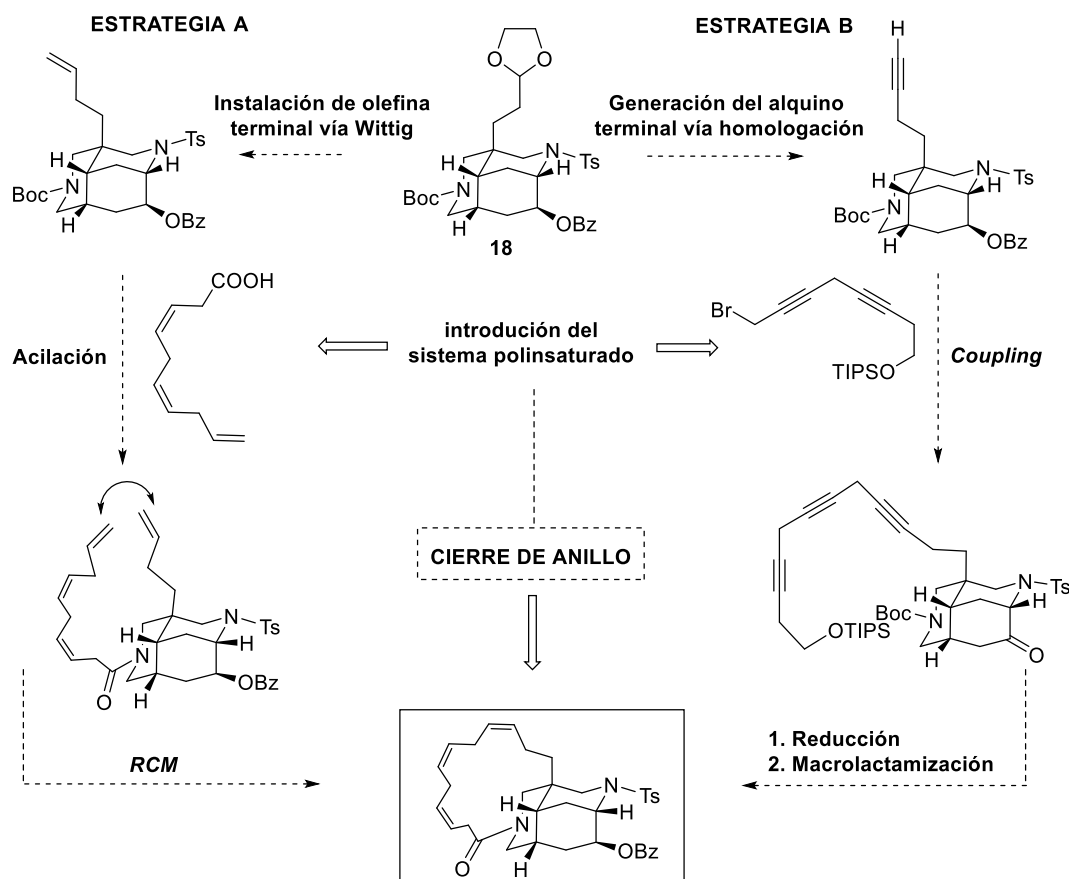
En primer lugar, se preparó un anillo piperidínico, sustituido en la posición C-3 con una cadena carbonada de 12 miembros que incorporaba tres triples enlaces, a continuación se llevó a cabo la reducción selectiva y simultánea de los alquinos a Z-alquenos y, finalmente, se provocó una reacción de macrolactamización.



**Esquema 4.45** Trabajos previos: cierre macrociclo D de la madangamina A en una piperidina modelo.

#### 4.5.3 Trabajo propio

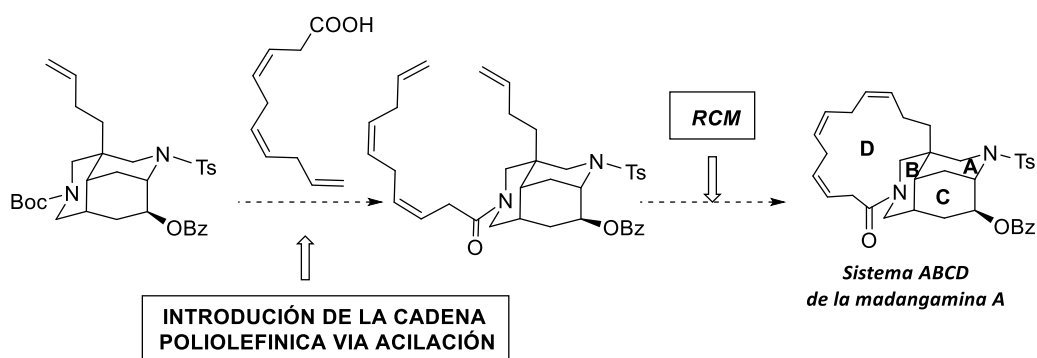
Para la síntesis del sistema tetracíclico del madangamina A a partir del sistema tricíclico **18** nos planteamos dos distintas estrategias: A. cierre de anillo mediante *Ring closing metathesis*, por lo cual era necesario la preparación del dieno terminal mediante la introducción previa del sistema *Z,Z,Z-skipped*; B. la desarrollada previamente en una piperidina modelo en nuestro grupo de investigación (véase apartado 4.5.2).



**Esquema 4.46** Estrategias sintéticas para la construcción del anillo D de la madangamina A a partir del sistema tricíclico **18**.

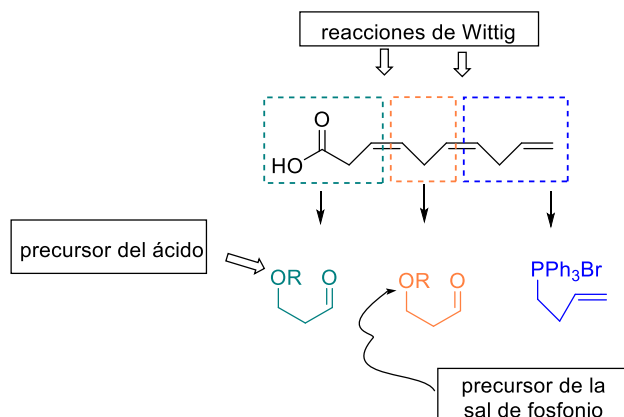
#### 4.5.3.1 Estrategia A: Ring closing metathesis

Mediante una secuencia sintética similar a la empleada durante los estudios sobre la construcción del anillo D de las madangamina C y E, decidimos introducir una cadena poliolefínica mediante una reacción de acilación y, posteriormente, estudiar el cierre por metátesis del dieno resultante.



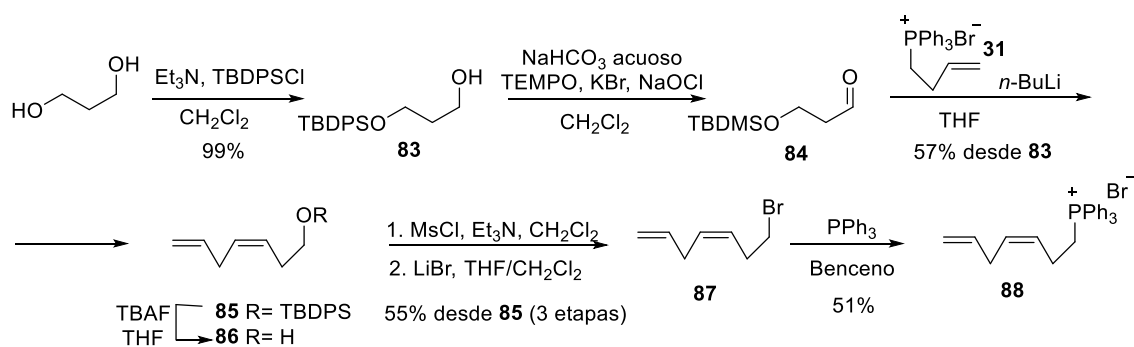
**Esquema 4.47** Estrategia A: Ring closing metathesis.

Para la preparación del ácido poliinsaturado nos planteamos una secuencia de reacciones de tipo Wittig empleando iluros de fosfonio no estabilizados con la finalidad de lograr la formación Z-selectiva de los dobles enlaces.



**Esquema 4.48** Planteamiento sintético para la preparación del ácido poliinsaturado.

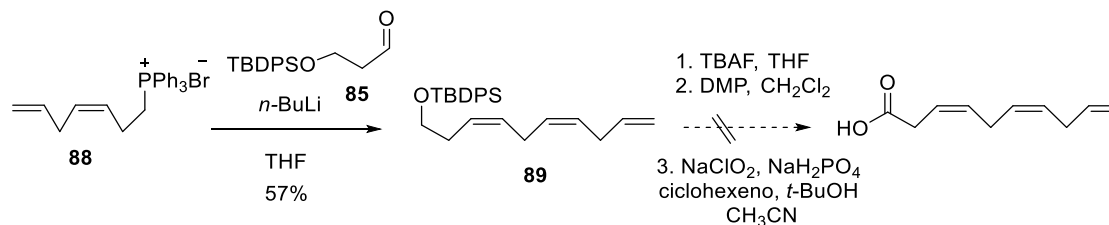
La primera reacción de Wittig se realizó entre la sal de fosfonio **31** y el aldehído **84**, resultante de la monoprotección y posterior oxidación del propan-1,3-diol. El dieno **85** resultante se obtuvo como único isómero. A partir de éste, se generó satisfactoriamente la sal de fosfonio **88** tras desprotección del grupo hidroxilo, conversión del alcohol **86** en el derivado de bromo **87** vía el correspondiente mesilato y, finalmente, tratamiento con trifenilfosfina.



**Esquema 4.49** Primera reacción de Wittig y síntesis de la sal de fosfonio **88**.

A continuación, una segunda reacción de Wittig empleando nuevamente el aldehído **84** condujo al sistema *Z,Z,Z-skipped* **89** con rendimientos moderados. Desafortunadamente, los intentos de desprotección de **89** y oxidación del alcohol

resultante condujeron a la degradación del compuesto por isomerización de los dobles enlaces.



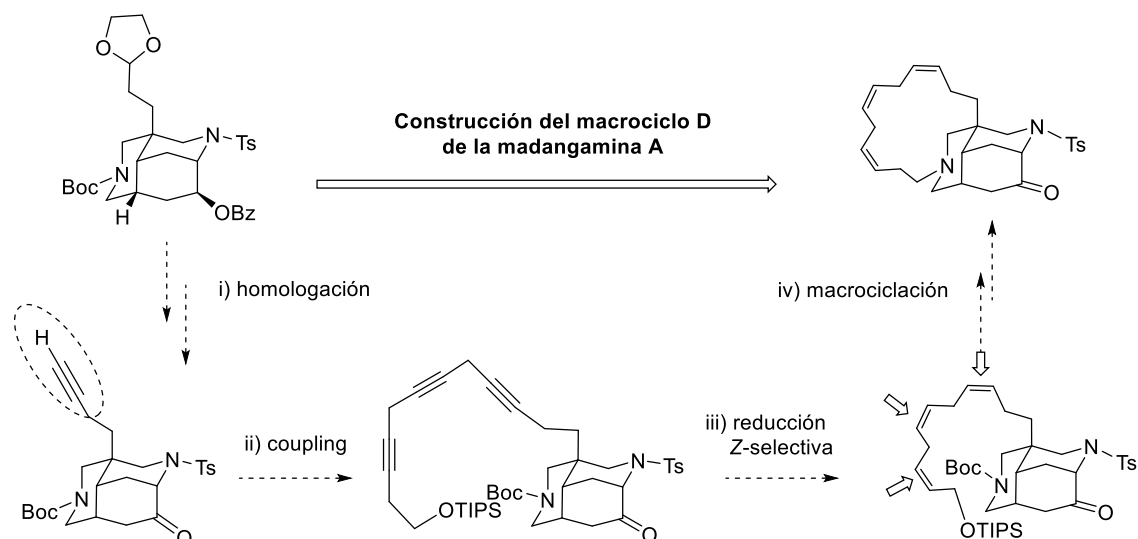
**Esquema 4.50** Segunda reacción de Wittig.

Es conocida la inestabilidad de los sistemas poliinsaturados con dobles enlaces alternados (*skipped*) y de ahí la dificultad en su preparación. Sin embargo, las reacciones de acoplamiento entre haluros propargílicos y alquinos terminales para dar sistemas poliacetilénicos transcurren con rendimientos muy elevados en condiciones muy suaves, pudiéndose convertir posteriormente éstos en los correspondientes derivados poliolefínicos mediante reducción. Esta metodología se ha empleado en la síntesis de ácidos grasos.<sup>75</sup>

#### 4.5.3.2 Estrategia B: Coupling y macrociclación

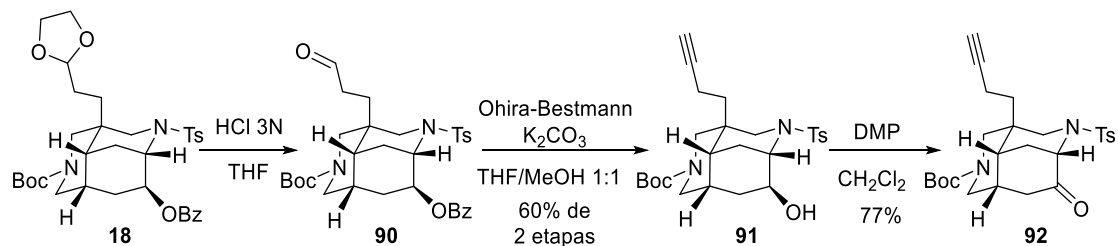
Con la idea de que la reducción de triples enlaces podría generar el sistema *Z,Z,Z-skipped*, a partir del intermedio tricíclico **18** la estrategia planteada incluye: i) la preparación de un alquino terminal mediante una reacción de homologación; ii) una reacción de acoplamiento cruzado para la introducción de la cadena lateral; iii) la reducción *Z*-selectiva de los triples enlaces; y finalmente iv) una reacción de macrociclación (macrolactamización o alquilación) para el cierre del macrociclo.

<sup>75</sup> Durand, S.; Parrain, J. L.; Santelli, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 253–273.



**Esquema 4.51** Estrategia B: *Coupling* y macrociclación.

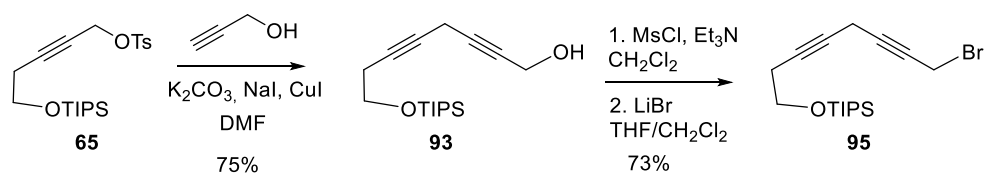
A partir del benzoato **18** se efectuó la hidrólisis del dioxolano por tratamiento con ácido clorhídrico 3N y el aldehído resultante se empleó inmediatamente en la reacción siguiente sin previa purificación. La reacción de homologación se llevó a cabo utilizando el reactivo de Ohira-Bestmann en condiciones básicas, empleando carbonato potásico en metanol. Siguiendo este procedimiento, se generó el alquino terminal **91** con un rendimiento global del 60% a partir del tricyclo **18**. Las condiciones de reacción utilizadas produjeron la desprotección de la función hidroxilo, que se oxidó posteriormente con el periodinano de Dess-Martin para dar la cetona **92**.



**Esquema 4.52** Síntesis del alquino terminal **92**.

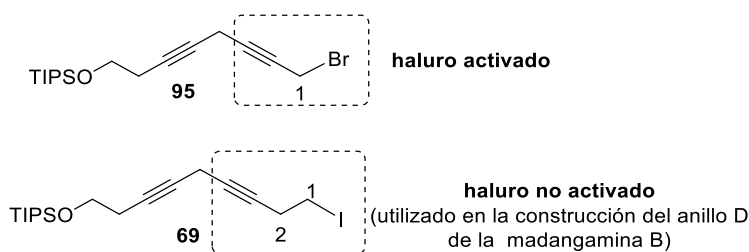
Con el alquino **92** disponible afrontamos la reacción de acoplamiento. El bromuro **95**, necesario para generar la cadena diénica de 12 átomos de carbono, se sintetizó a partir del tosilato **65** (véase esquema 4.26) mediante una reacción de acoplamiento con 2-

propin-1-ol comercial, con posterior conversión del alcohol **93** resultante en el correspondiente bromuro vía mesilato.<sup>76</sup>



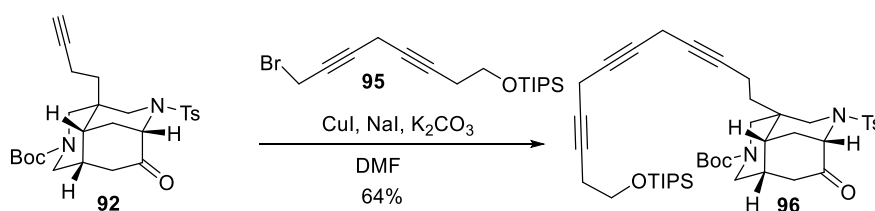
**Esquema 4.53** Preparación del haluro **95**.

Cabe comentar que el bromuro **95**, a diferencia del yoduro no activado **69** necesario para la construcción del anillo D de la madangamina B, es un haluro propargílico y, por lo tanto, generalmente no experimenta reacciones colaterales de  $\beta$ -eliminación. Por ello, no será necesario seleccionar condiciones de reacción drásticas como las empleadas en la secuencia sintética anterior ( $n$ -BuLi y reflujo para 24 horas).



**Figura 4.13** Haluro no activado vs haluro activado.

La reacción de acoplamiento entre el bromuro **95** y el alquino **92**, empleando carbonato potásico como base, generó el aducto **96** con un rendimiento del 64%.



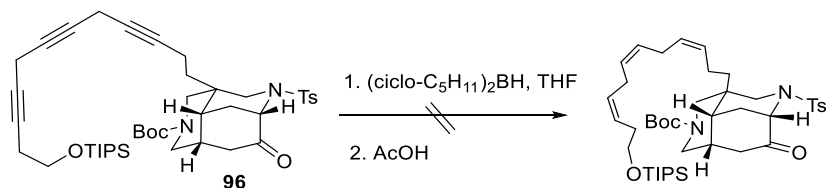
**Esquema 4.54** Reacción de acoplamiento cruzado.

Con la finalidad de promover la reducción  $Z$ -selectiva de los triples enlaces, el trieno se trató en con dicianhexilborano y ácido acético para efectuar la secuencia de

<sup>76</sup> En el contexto de los estudios modelo para la construcción del anillo D de la madangamina A se describió una síntesis alternativa para la preparación del haluro diénico **100**.<sup>35</sup>

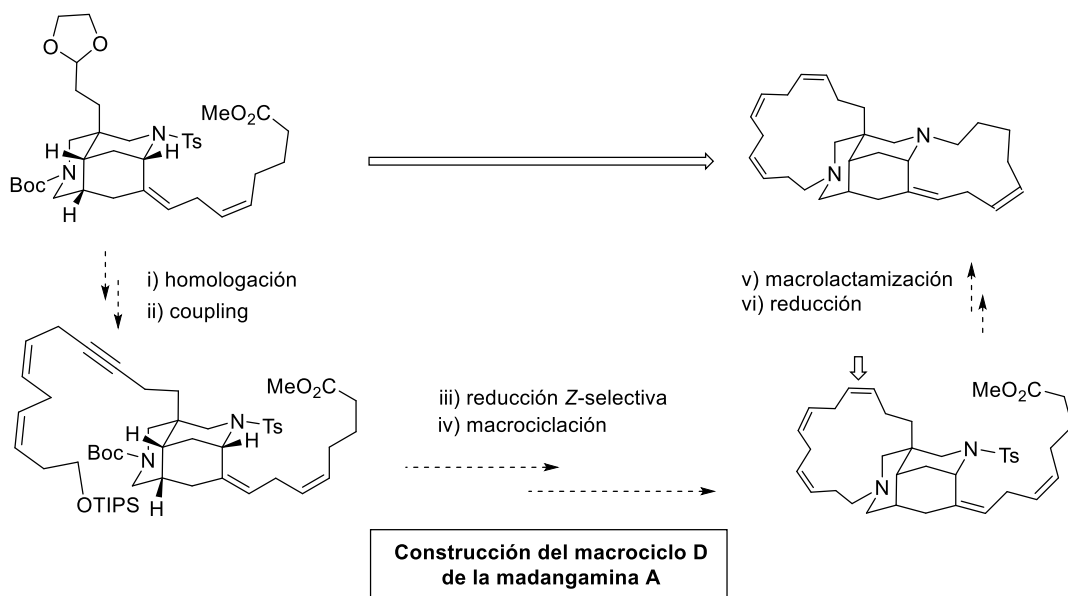


hidroboración y protonólisis. Sin embargo, las condiciones de reacción provocaron la completa degradación el producto de partida.



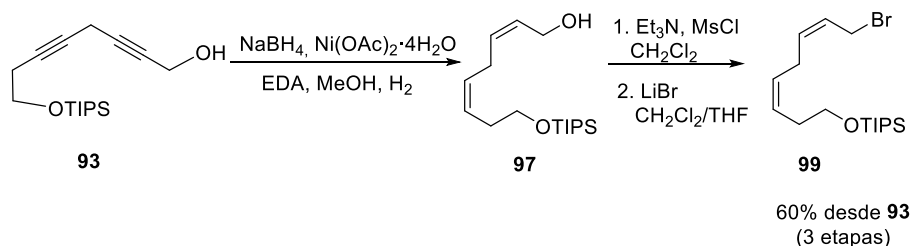
**Esquema 4.55** Intento de reducción Z-selectiva del sistema poliacetilénico **96**.

A la vista de este resultado, decidimos revisar nuestra estrategia sintética y, aprovechando la metodología estudiada durante nuestra aproximación a la madangamina B, nos planteamos introducir un sistema diolefínico mediante una reacción de *cross-coupling* y reducir selectivamente el único triple enlace. El hecho de tener que reducir un único triple enlace nos permitiría utilizar una cantidad menor de agente reductor y no un exceso como en el caso anterior. A continuación, el cierre de anillo D se efectuaría por alquilación intramolecular y, finalmente, habiendo ya introducido el sistema insaturado del anillo E, una reacción de macrolactamización generaría la lactama correspondiente, que por simple reducción de la función amídica proporcionaría la madangamina A.



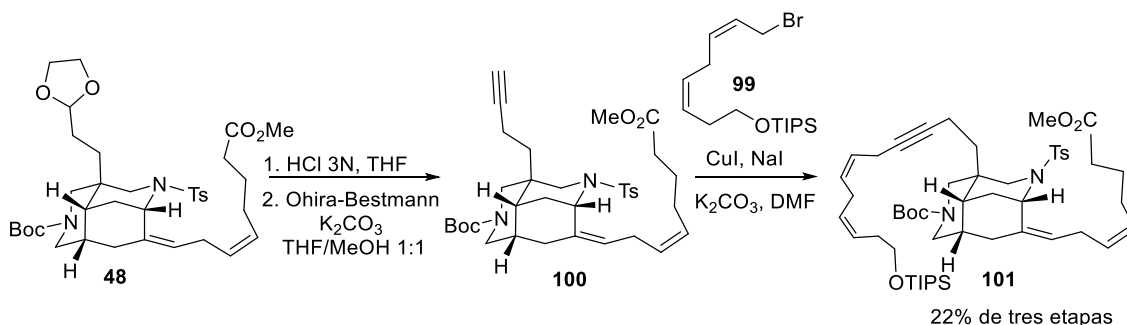
**Esquema 4.56** Nueva estrategia para la síntesis de la madangamina A.

Por lo tanto, el diino **93** se hidrogenó mediante el empleo del catalizador de Brown (Ni-P2), y el dienol resultante **97** se convirtió en el bromuro **99** vía el correspondiente mesilato.



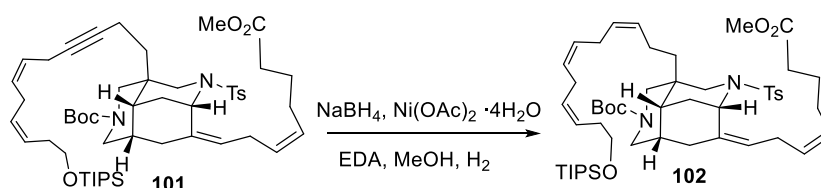
**Esquema 4.57** Preparación de la cadena **99**.

A partir del compuesto tricíclico **48** se efectuó la secuencia de hidrólisis y homologación, proporcionando el alquino terminal **100**, que posee un átomo de carbono más que el aldehído de partida. A continuación, la reacción de acoplamiento de **100** con el bromuro alílico **99** empleando carbonato potásico como base generó el compuesto **101**, que mostró ser mucho más estable que el derivado trieno anterior (**96**).



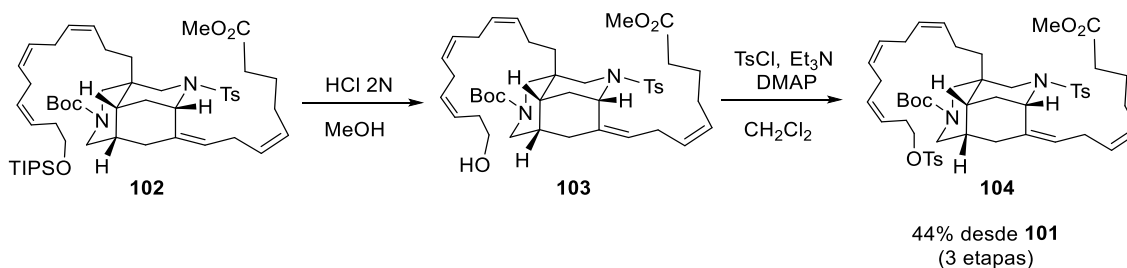
**Esquema 4.58** Síntesis del intermedio avanzado **101** mediante una secuencia de tres etapas.

Para la reducción del triple enlace del compuesto **101** se eligió de nuevo el catalizador de Brown, evitando así posibles problemas de hidrogenación de los dobles enlaces presentes en la molécula. De hecho, este catalizador se caracteriza por una muy alta quimioselectividad y reduce selectivamente alquinos en presencia de alquenos. La hidrogenación parcial de **101** generó el sistema *Z,Z,Z-skipped* característico de la madangamina A. No conociendo la estabilidad del compuesto **102** resultante, y temiendo una posible degradación de un sistema tan avanzado, decidimos efectuar las reacciones siguientes sin purificar el producto mediante columnas cromatográficas para evitar el tratamiento con sílica.



**Esquema 4.59** Hidrogenación parcial Z-selectiva mediante el empleo de Ni-P2.

El tratamiento con ácido clorhídrico del compuesto **102** provocó en solo 15 minutos la desprotección del grupo sililo, sin afectar al grupo Boc ni al sistema *Z,Z,Z-skipped*. El alcohol **103** así obtenido se convirtió en el derivado tosilado **104**, generándose así un intermedio con un buen grupo saliente para la siguiente reacción de macrociclación.

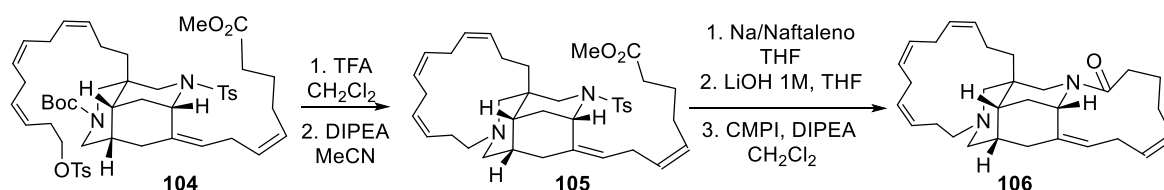


**Esquema 4.60** Reacción de desprotección y generación tosilato **104**.

La desprotección del nitrógeno por la acción del ácido trifluoroacético proporcionó la correspondiente amina, que se utilizó inmediatamente en la siguiente transformación. La reacción de macrociclación se llevó a cabo en presencia de *N,N*-disopropiletilamina empleando acetonitrilo como disolvente. Dada la poca cantidad de compuesto con la que se efectuó la reacción, decidimos no purificar el intermedio de ciclación **105** y afrontar directamente la posterior reacción de macrolactamización.

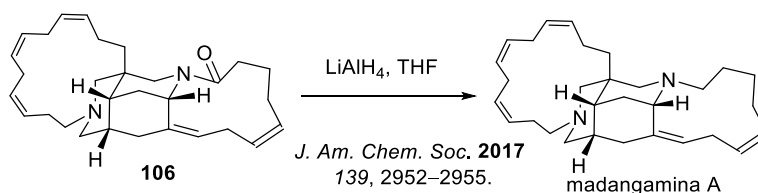
Mediante un tratamiento con sodio y naftaleno se generó la amina secundaria libre, mientras que un posterior tratamiento con hidróxido de litio provocó la hidrólisis del éster. La macrolactamización del aminoácido resultante se llevó a cabo empleando las condiciones utilizadas previamente en la síntesis del sistema tetracíclico ABCE (véase capítulo 3) proporcionando la lactama pentacíclica **106**. Debido a la poca cantidad de producto con la que se realizó la reacción y la difícil purificación, no fue posible

caracterizar el producto obtenido, pero su formación se confirmó mediante un análisis de HRMS.



**Esquema 4.61** Reacciones de macrociclación para la síntesis del pentaciclo **106**.

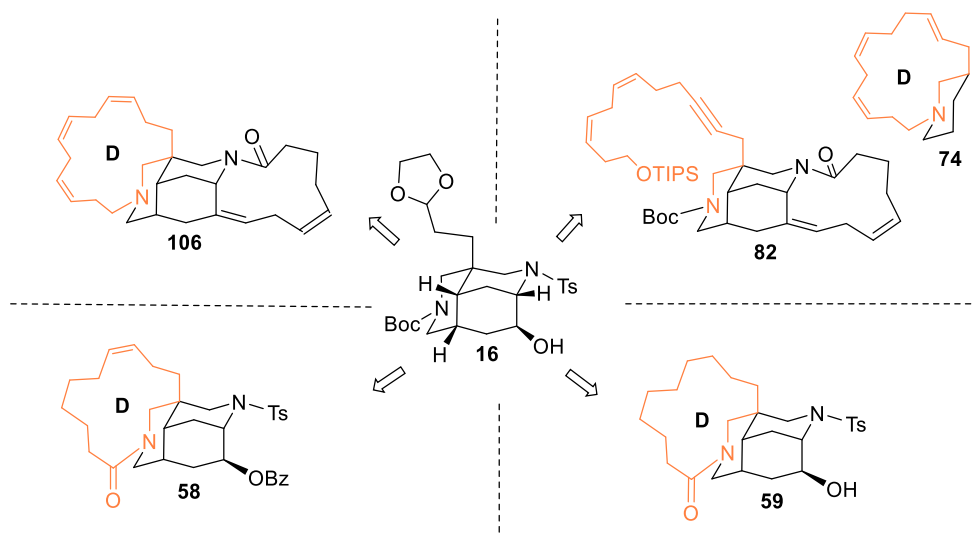
En estos momentos, se está reproduciendo en nuestros laboratorios la secuencia sintética detallada en este apartado con mayor cantidad de producto con el fin de completar la síntesis total de este complejo alcaloide. Sin embargo, la última etapa de la síntesis (reducción del carbonilo lactámico por tratamiento con LiAlH<sub>4</sub>) ha sido descrita por Chida y colaboradores en el 2017 en su reciente síntesis de la madangamina A,<sup>19</sup> por lo que la preparación del pentaciclo **106** representa una síntesis formal de dicho alcaloide.



**Esquema 4.62** Síntesis formal de la madangamina A.

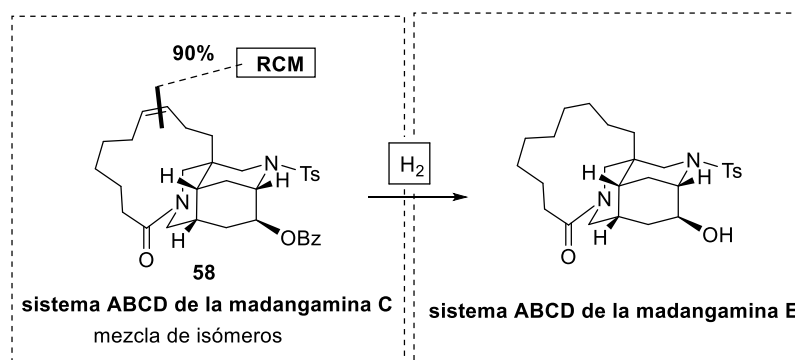
#### 4.5 Conclusiones sobre los resultados obtenidos en los estudios de construcción de los macrociclos D de las distintas madangaminas

El compuesto tricíclico **16** constituye un precursor común para la preparación de intermedios muy avanzados en la síntesis de las madangaminas A, B, C y E. Se ha estudiado la construcción de los distintos macrociclos D, explorando diversas estrategias tanto en moléculas modelo como en los sistemas tricíclicos y tetracíclicos.



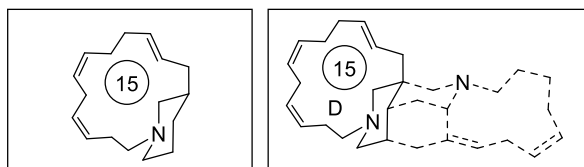
**Figura 4.14** Construcción de los distintos macrociclos D a partir del mismo precursor.

Se ha logrado la construcción del anillo D de la madangamina C, aunque como mezcla inseparable de isómeros, mediante un proceso de *Ring closing metathesis* altamente eficiente (90% de rendimiento). Por otra parte, se ha alcanzado también la síntesis enantioselectiva del sistema tetracíclico ABCD de la madangamina E, por hidrogenación del anterior.



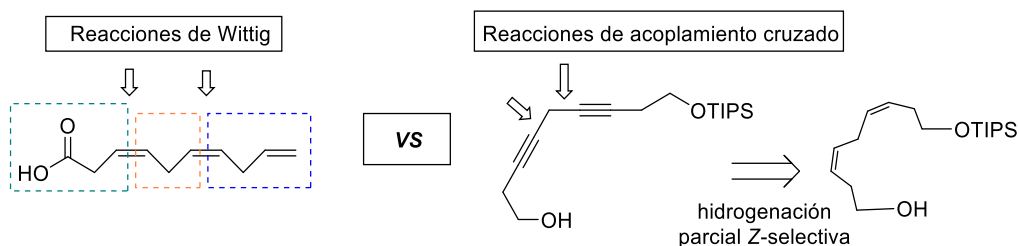
**Figura 4.15** Síntesis de los sistemas tetracíclicos ABCD de la madangamina C y E.

Por primera vez se ha desarrollado una estrategia para la construcción del complejo macrociclo D de la madangamina B, que ha permitido la construcción de dicho anillo en una piperidina modelo.



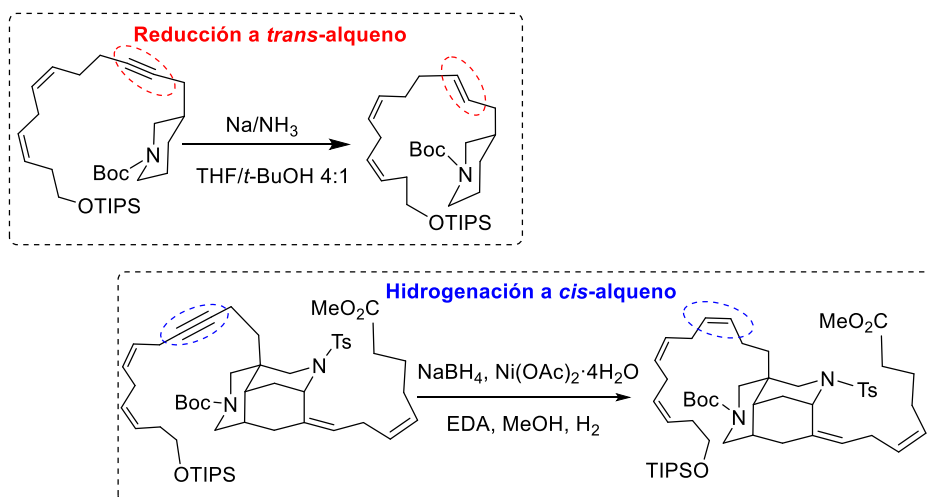
**Figura 4.16** Construcción del anillo D de la madangamina B en un modelo piperidínico.

Se han estudiado diversas metodologías para la formación de las distintas cadenas poliinsaturadas, acetilénicas y olefínicas, analizando la estabilidad de los compuestos sintetizados y explorando distintos procesos para la obtención selectiva de *cis*- y *trans*-alquenos. Los resultados obtenidos en este contexto han puesto de manifiesto la eficiencia de la química acetilénica en la preparación de estos sistemas y al mismo tiempo la dificultad en la síntesis de estos compuestos mediante reacciones de olefinación.



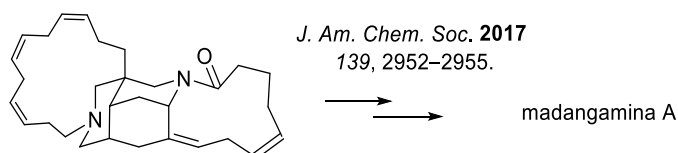
**Figura 4.17** Metodologías estudiadas para la síntesis de los sistemas poliinsaturados.

La construcción de los complejos anillos D de las madangaminas A y B es posible empleando la misma estrategia general: (i) incorporación mediante una reacción de acoplamiento de un haluro de alquilo (que incorpora el sistema *Z,Z-skipped* de olefinas) a un triple enlace y (ii) posterior reducción estereoselectiva. La reducción con sodio y amoniaco permite la generación de la olefina *E* de forma exclusiva, mientras que una hidrogenación catalizada por acetato de níquel conduce estereoselectivamente a la olefina *Z*.



**Figura 4.18** Reducción estereoselectiva de alquinos a *cis* y *trans*-olefinas en la construcción de los anillos D de las madangaminas A y B.

Finalmente, los estudios previos y los resultados obtenidos durante las aproximaciones a los otros alcaloides de la familia han permitido plantear una nueva aproximación a la síntesis de la madangamina A que nos ha llevado a alcanzar la síntesis formal del alcaloide.



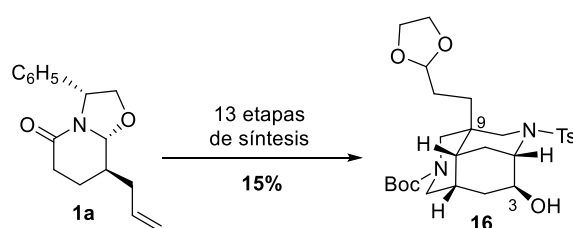
**Figura 4.19** Síntesis sistema pentacíclico de la madangamina A.

## ***Capítulo 5: Conclusiones***





Mediante una secuencia sintética de 13 etapas, que representa una optimización de la desarrollada previamente en nuestro grupo de investigación, se ha sintetizado de forma satisfactoria a escala multigramos un nuevo sistema tricíclico que contiene los anillos ABC comunes a todos los alcaloides de la familia de las madangaminas. El compuesto enantiopuro **16** se prepara con un rendimiento global del 15% a partir de la lactama **1a** derivada del (*R*)-feniglicinol.

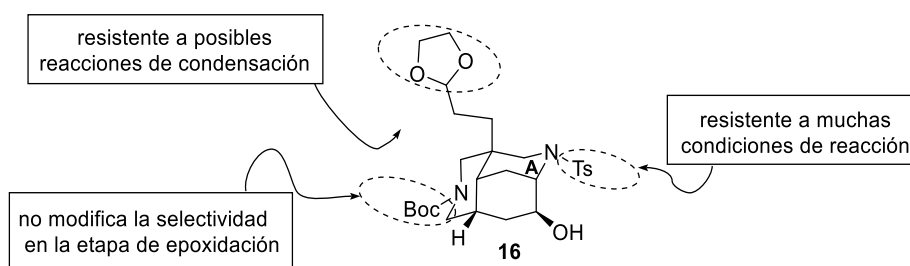


Los grupos protectores más adecuados para llevar a cabo la secuencia sintética conducente al sistema tricíclico **16** han demostrado ser los siguientes:

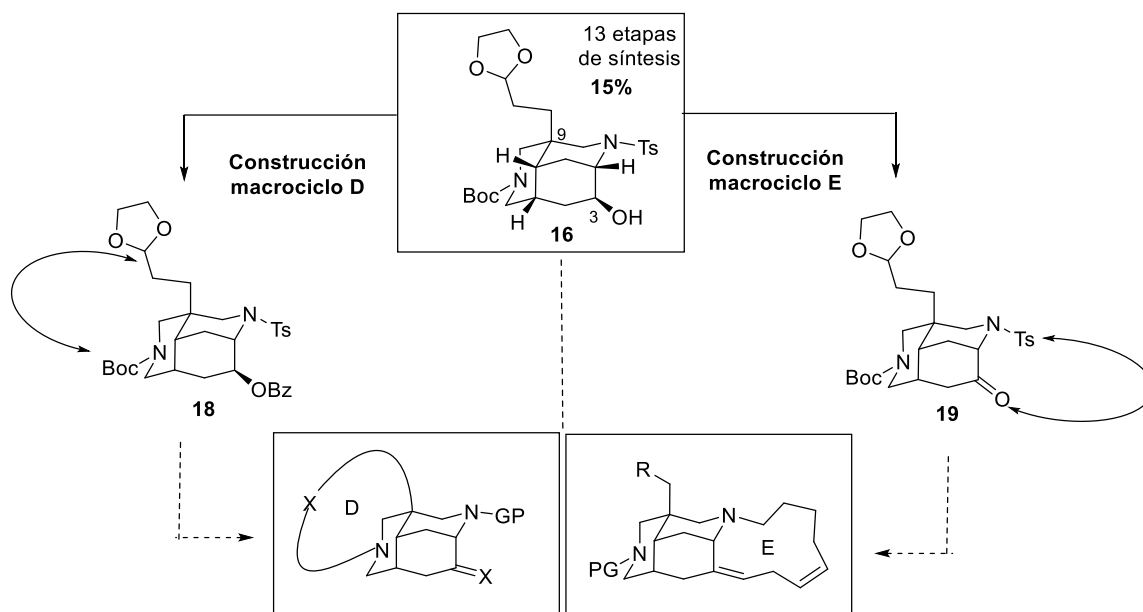
Un dioxolano es el acetal más apropiado para proteger el grupo aldehído.

El grupo Boc sobre el nitrógeno piperidinico del anillo B no modifica el curso estereoquímico de la reacción de epoxidación y, por tanto, asegura una total estereoselectividad *exo*.

El grupo amino del anillo A se protege ortogonalmente en forma de sulfonamida.

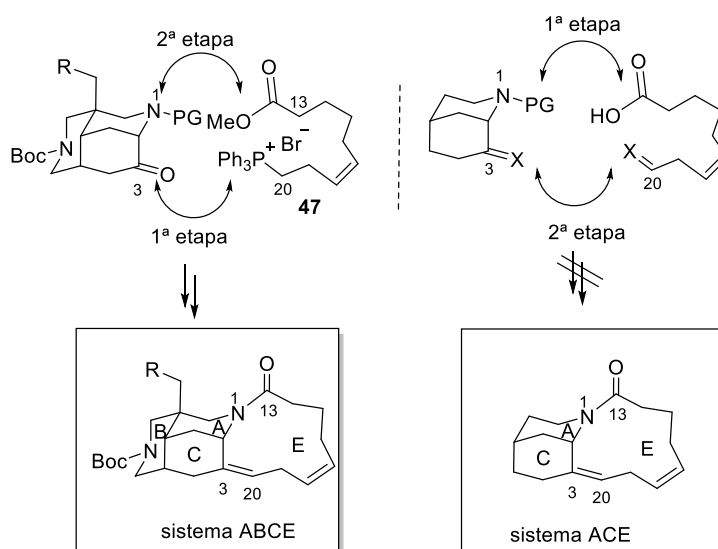


El compuesto **16** presenta las funcionalizaciones adecuadas para la posterior construcción de los dos macrociclos y por tanto es potencialmente adecuado para completar la síntesis de estos alcaloides. Concretamente, el benzoato **18** representa un material de partida adecuado para la construcción de los sistemas ABCD de la distintas madangaminas, mientras que la cetona **19** permite estudiar la construcción del tetraciclo ABCE común a las madangaminas A-E.

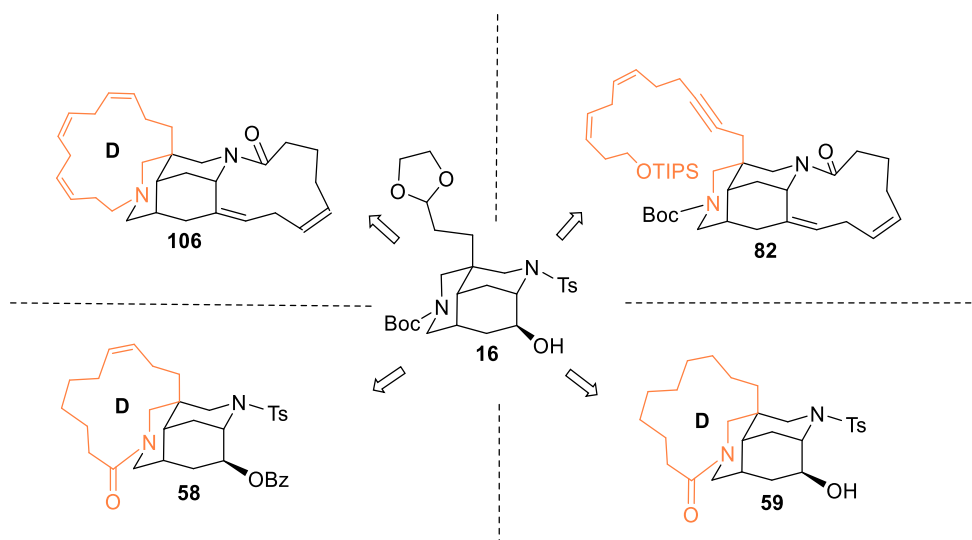


La estrategia basada en una reacción de Wittig con el iluro derivado de la sal de fosfonio **47**, con posterior macrolactamización, ha mostrado ser la más eficiente para la construcción del anillo macrocíclico E común a todas las madangaminas. De esta manera se ha sintetizado el tetraciclo ABCE de forma satisfactoria.

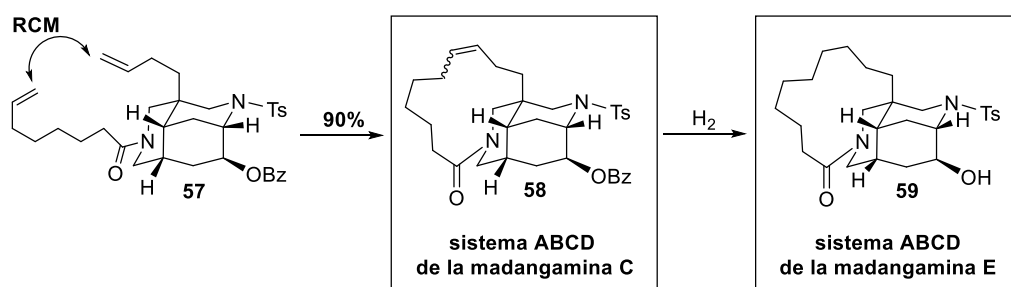
Otras alternativas de macrociclación que implican la formación del enlace entre los carbonos C-3 y C-20 en sistemas modelo mediante reacción de *Ring closing metathesis*, metátesis carbonilo-olefínica o reacción de McMurry no permiten generar el anillo E de forma satisfactoria.



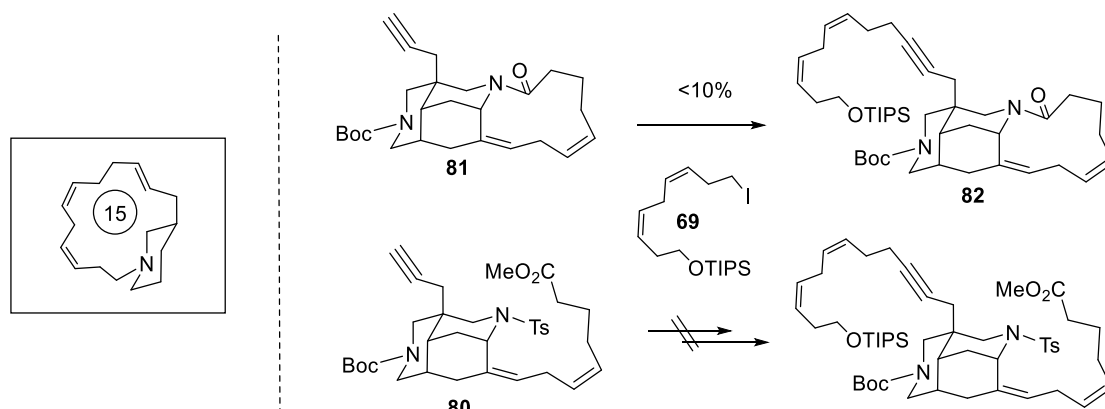
El compuesto tricíclico **16** representa un precursor común para estudiar la construcción de los macrociclos D de las madangaminas A, B, C y E. Este compuesto ha permitido acceder a los intermedios avanzados **106**, **82**, **58** y **59**.



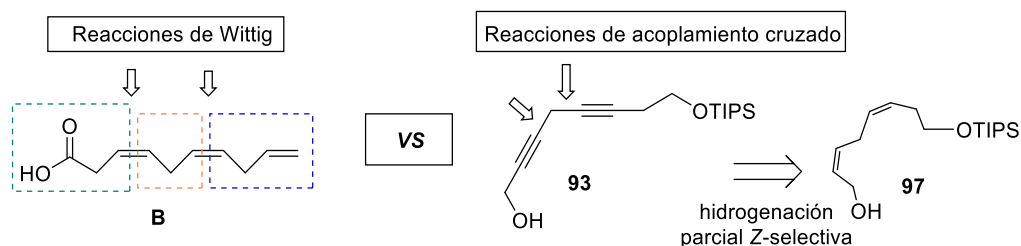
Un proceso de *Ring closing metathesis* altamente eficiente (90% de rendimiento) permite la construcción del anillo D de trece miembros presente en la madangamina C, aunque como mezcla inseparable de isómeros. El sistema tetracíclico resultante **58** contiene los anillos ABCD de la madangamina C. Por hidrogenación del anterior es posible también acceder al sistema tetracíclico ABCD de la madangamina E.



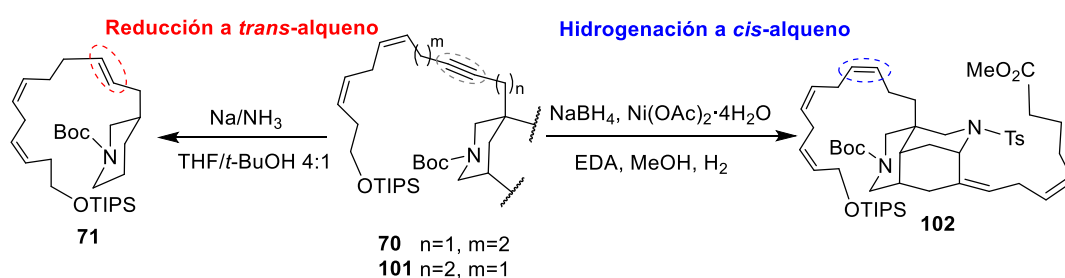
La estrategia basada en una reacción de *coupling* entre un alquino terminal y un ioduro diénico con posterior reducción del triple enlace resultante a *trans*-alqueno permite la construcción del complejo macrociclo D (*Z,Z,E*-triénico) de la madangamina B en una piperidina modelo. Esta metodología transcurre con bajo rendimiento o es ineficaz cuando se aplica a la construcción del sistema pentacíclico o tetracíclico de la madangamina B.



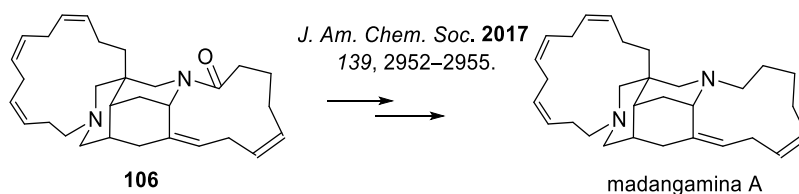
La inestabilidad de los sistemas poliolefinicos *skipped* ha impedido la preparación del ácido **B** mediante reacciones de olefinación. En cambio, la preparación del alquino **93** es viable mediante reacciones de acoplamiento cruzado, y su posterior hidrogenación selectiva genera el *Z*-alqueno **97** requerido para la construcción del anillo D de la madangamina A.



Una estrategia general para la construcción de los complejos anillos D de las madangaminas A y B implica la incorporación mediante una reacción de acoplamiento de un haluro de alquilo (que incorpora el sistema *Z,Z-skipped* de olefinas) a un triple enlace y una posterior reducción estereoselectiva de éste. La reducción con sodio y amoniaco permite la generación de la olefina *E* de forma exclusiva (compuesto **71**), mientras que una hidrogenación catalizada por acetato de níquel conduce estereoselectivamente a la olefina *Z* (compuesto **102**).



Se ha descrito una síntesis formal enantioselectiva de la madangamina A. La metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación para la generación de piperidinas diversamente sustituidas y los estudios sobre la construcción de los macrociclos D y E han permitido completar la síntesis del sistema pentacíclico **106**, lo que representa una síntesis formal del alcaloide.





## ***Capítulo 6: Experimental data***





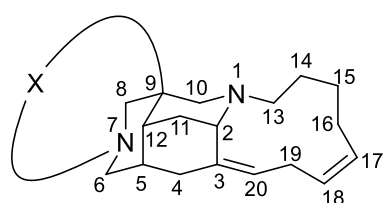
### General Experimental Information

All air sensitive manipulations were carried out under a dry argon or nitrogen atmosphere, with dry freshly distilled solvents using standard procedures. Other solvents and reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar or TCI, and were used without further purification. Drying of organic extracts during work-up of reactions was performed with  $\text{MgSO}_4$  or  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ . Evaporation of solvent was accomplished with a rotatory evaporator. Thin-layer chromatography was performed on  $\text{SiO}_2$  (silica gel 60 F<sub>254</sub>), and the spots were located by UV, and either 1%  $\text{KMnO}_4$  solution or 3% ethanolic p-anisaldehyde. Chromatography refers to flash chromatography was carried out on  $\text{SiO}_2$  (silica gel 60, 230-400 mesh).

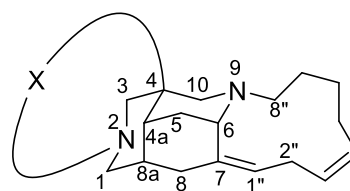
NMR spectra were recorded at a 300, 400 MHz ( $^1\text{H}$ ) and 75.4 or 100.6 MHz ( $^{13}\text{C}$ ), and chemical shifts are reported in  $\delta$  values, in parts per million (ppm) relative to  $\text{Me}_4\text{Si}$  (0 ppm) or relative to residual chloroform (7.26 ppm, 77.0 ppm) as internal standards, at 25 °C. Data are reported in the following manner: chemical shift, multiplicity, coupling constant ( $J$ ), in hertz (Hz), integrated intensity, and assignment (when possible). Assignments and stereochemical determinations are given only when they are derived from definitive two-dimensional NMR experiments ( $g$ -HSQC-COSY). IR spectra were performed in a spectrophotometer Nicolet Avatar 320 FT-IR, and only noteworthy IR absorptions ( $\text{cm}^{-1}$ ) are listed. Optical rotations were measured in a Perkin-Elmer 241 polarimeter, using a Na lamp.  $[\alpha]_{\text{D}}$  in  $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$ .

High resolution mass spectra (HRMS) and elemental analyses were performed by the *Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona*.

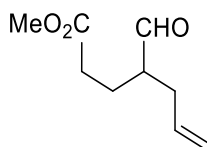
The IUPAC nomenclature was used in the NMR assignation of all compounds whereas for the sake of clarity, madangamines biogenetic numbering has been employed throughout the dissertation.



*biogenetic numbering*



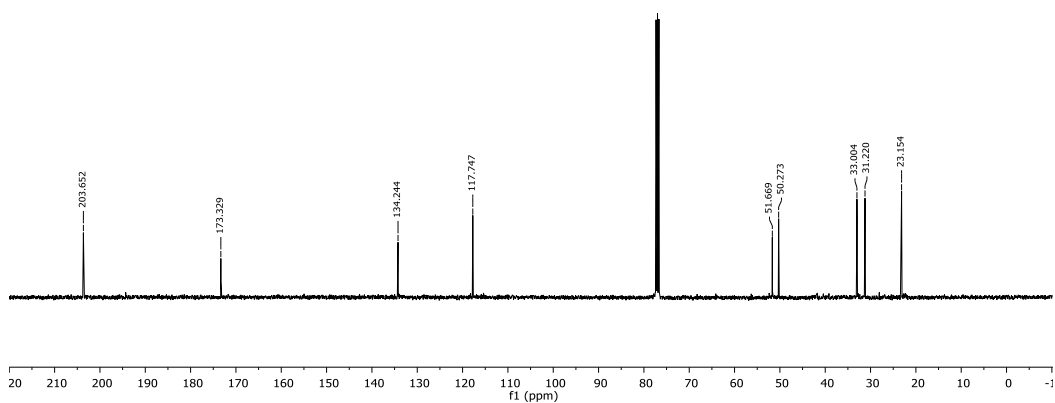
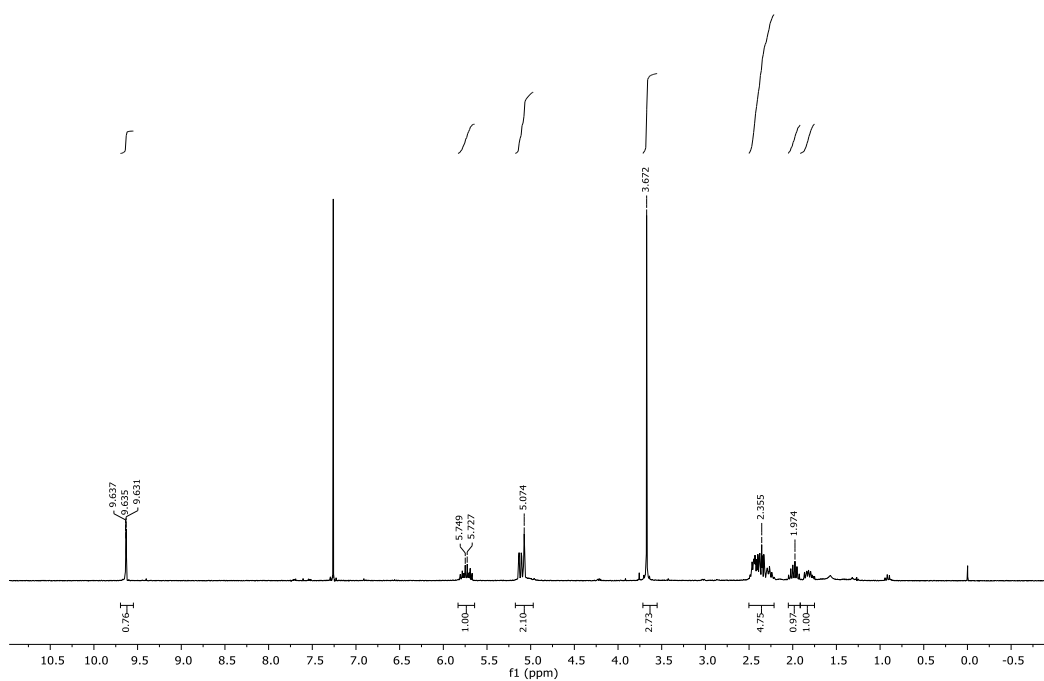
*IUPAC numbering*

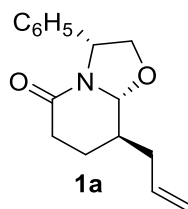
**Methyl 4-formyl-6-heptenoate.**

4-Pentenal (4.7 mL, 0.047 mol) was added dropwise during 0.5 h to a stirred, ice-cold suspension of anhydrous potassium carbonate (2.0 g, 0.16 mol) in piperidine (12 mL, 0.1 mol). Stirring was continued at room temperature for 2 days and the mixture filtered through sintered glass. The residue was washed thoroughly with ether which was subsequently removed under reduced pressure affording the piperidine enamine of 4-pentenal, as a pale yellow oil. To a solution of methyl acrylate (7.5 mL, 0.03 mol) in dry acetonitrile (19 mL), cooled below 5 °C, was added the above enamine in dry acetonitrile (75 mL) during 30 min. The mixture was stirred at room temperature for 5 h and then refluxed for 72 h. Glacial acetic acid (10.5 mL) in water (75 mL) was added and the mixture refluxed for further 8 h. Ether (250 mL) was added to the residue and the organic layer was washed with a 3 N aqueous solution of HCl (100 mL), saturated NaHCO<sub>3</sub> (100 mL), then brine (100 mL), and finally dried with MgSO<sub>4</sub>, and filtered. Removal of the organic solvents left methyl 4-formyl-6-heptenoate (5.10 g, 64%) as a brown oil which was used in the next reaction without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  1.80 (m, 1H, H-3), 1.98 (m, 1H, H-3), 2.21-2.51 (m, 5H, 2H-2, H-4, 2H-5), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.09 (m, 2H, H-7), 5.76 (m, 1H, H-6), 9.63 (d,  $J$  = 2.1 Hz, 1H, CHO).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  23.2 (C-3), 31.2 (C-5), 32.9 (C-2), 50.3 (OCH<sub>3</sub>), 51.7 (C-4), 117.6 (C-7), 134.3 (C-6), 173.4 (C-1), 203.7 (CHO).





**(3*R*,8*R*,8*aR*)-8-Allyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (1*a*).**

A mixture of racemic methyl 4-formyl-6-heptenoate (4.6 g, 29 mmol), (*R*)-phenylglycinol (3.97 g, 29 mmol), and anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (17.0 g, 12 mmol) in Et<sub>2</sub>O (115 mL) was stirred at 0 °C for 2 h. The resulting suspension was filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure. The residue was heated at 80 °C for 18 h under vacuum (10-15 mmHg). Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc to EtOAc) of the residue afforded oxazolopiperidone **1a** (5.3 g, 71%) and its (8*S*,8*aS*)-diastereoisomer **1b** (753 mg, 10%).

Compound **1a** (major isomer, lower *R<sub>f</sub>*):

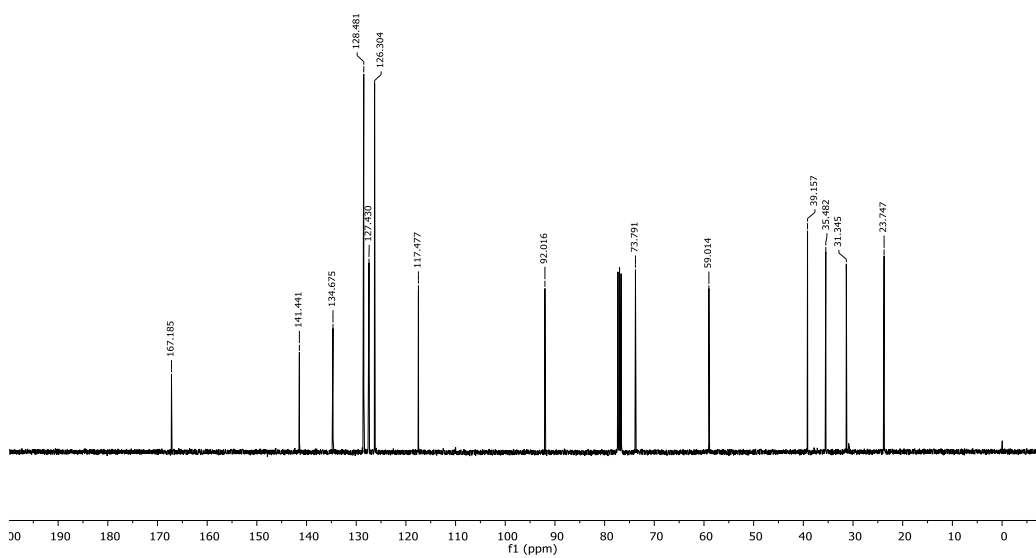
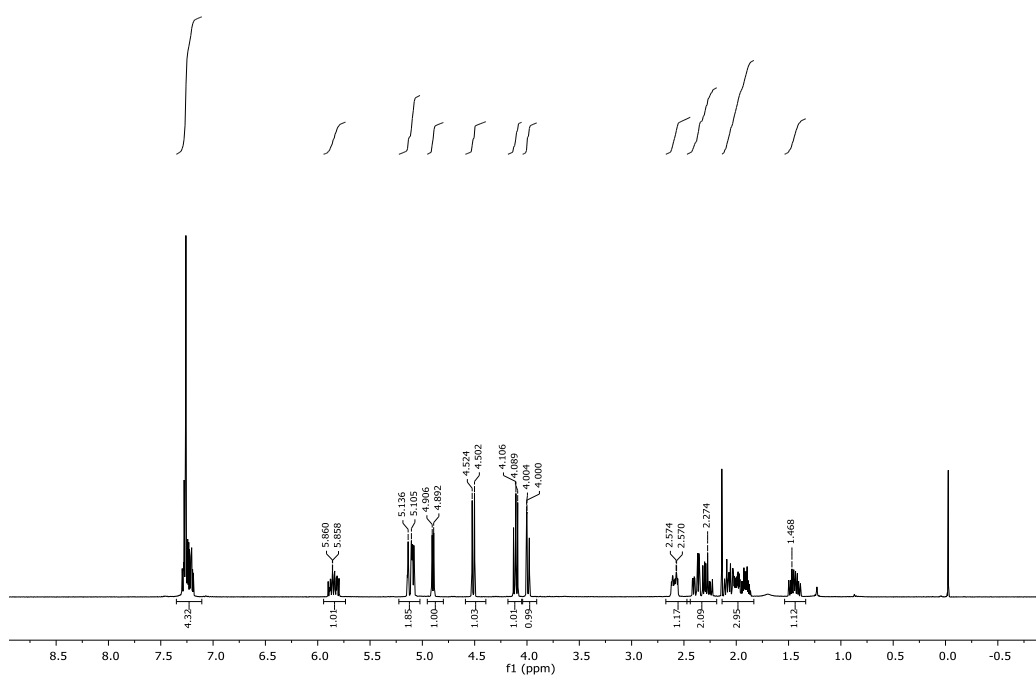
[α]<sub>D</sub><sup>22</sup> = − 32.8 (*c* 1.0, EtOH).

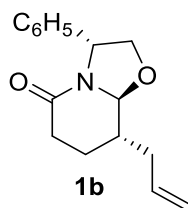
IR (film): 1655 (NCO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.45 (dddd, *J* = 13.8, 13.8, 12.0, 7.2 Hz, 1H, H-7), 2.02 (m, 3H, H-7, H-8, CH<sub>2</sub> allyl), 2.30 (ddd, *J* = 18.0, 12.0, 6.6 Hz, 1H, H-6), 2.42 (ddd, *J* = 18.0, 7.2, 1.8 Hz, 1H, H-6), 2.62 (m, 1H, CH<sub>2</sub> allyl), 4.01 (dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.11 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H, H-2), 4.53 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H-8*a*), 4.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H, H-3), 5.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=), 5.86 (dddd, *J* = 16.5, 10.2, 7.8, 6.0 Hz, 1H, CH=), 7.20-7.30 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 23.6 (C-7), 31.2 (C-6), 35.4 (CH<sub>2</sub> allyl), 39.1 (C-8), 58.9 (C-3), 73.7 (C-2), 91.9 (C-8*a*), 117.4 (CH<sub>2</sub>=), 126.2, 127.4, 128.4 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.6 (CH=), 141.4 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 167.1 (NCO).

Elemental analysis calcd (%) for C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>·¼ H<sub>2</sub>O: C 73.40, H 7.51, N 5.35; found: C 73.71, H 7.25, N 5.41.





Compound **1b** (minor isomer, higher  $R_f$ ):

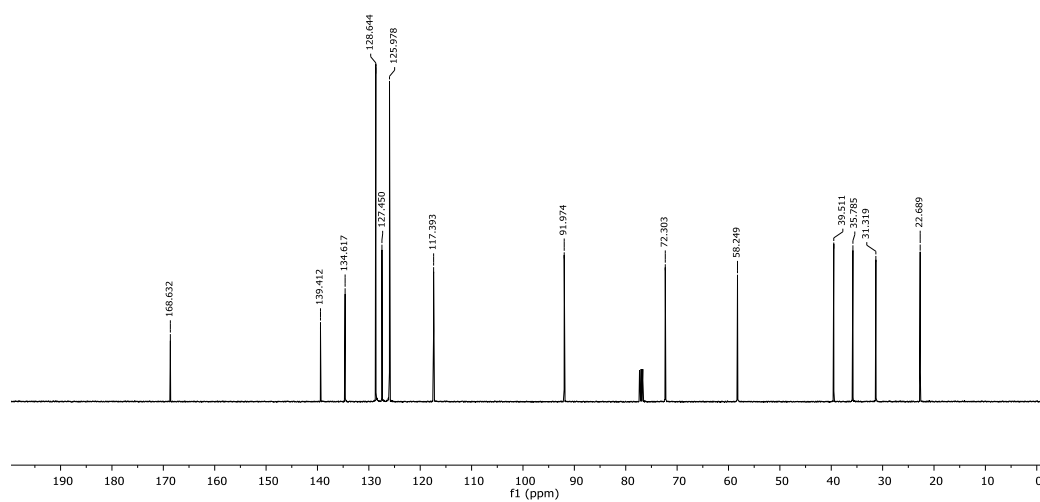
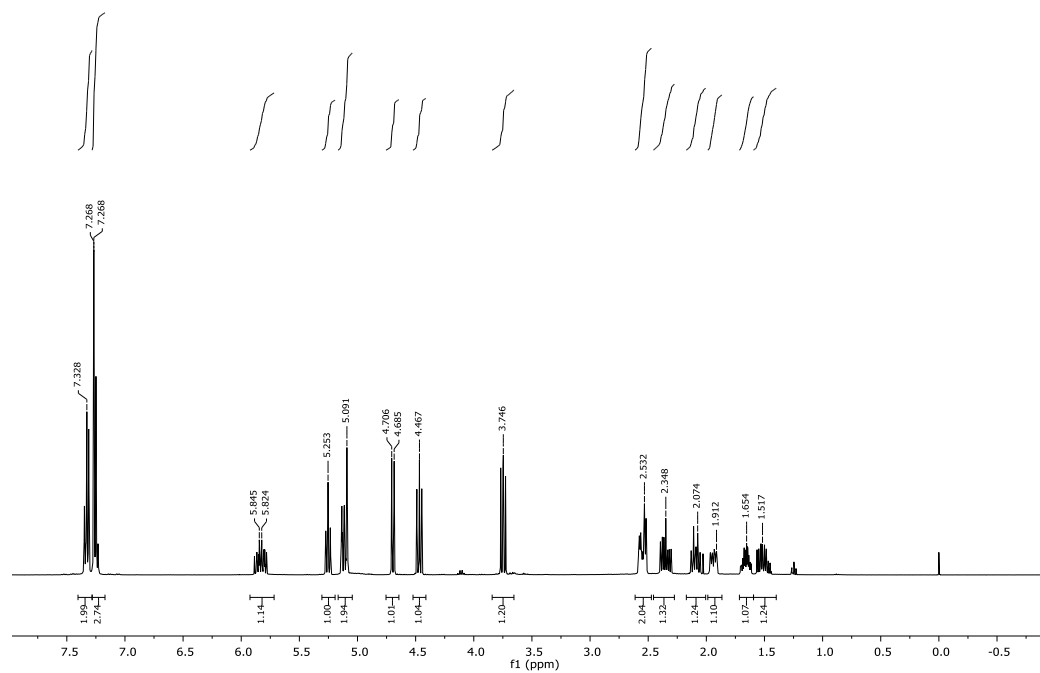
$[\alpha]_D^{22} = -59.9$  ( $c$  1.0, EtOH).

IR (film): 1658 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

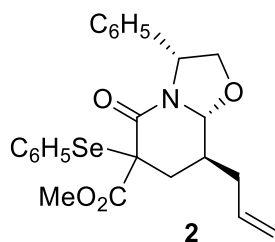
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.53 (m, 1H, H-7), 1.66 (m, 1H, H-8), 1.96 (m, 1H, H-7), 2.07 (dt,  $J = 16.5, 8.4, 8.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$  allyl), 2.35 (ddd,  $J = 18.6, 12.0, 6.6$  Hz, 1H, H-6), 2.56 (m, 2H, H-6,  $\text{CH}_2$  allyl), 3.75 (dd,  $J = 9.0, 7.8$  Hz, 1H, H-2), 4.47 (dd,  $J = 9.0, 8.1$  Hz, 1H, H-2), 4.69 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-8a), 5.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.25 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, H-3), 5.83 (dddd,  $J = 16.5, 10.2, 8.1, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.23-7.27 (m, 3H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.31-7.35 (m, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22.7 (C-7), 31.3 (C-6), 35.8 ( $\text{CH}_2$  allyl), 39.5 (C-8), 58.3 (C-3), 72.3 (C-2), 92.0 (C-8a), 117.4 ( $\text{CH}_2=$ ), 126.0, 127.5, 128.7 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 134.6 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 139.4 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 168.7 (NCO).

Elemental analysis calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2 \cdot \frac{1}{4} \text{H}_2\text{O}$ : C 73.40, H 7.51, N 5.35. found: C 73.27, H 7.25, N 5.51.







**(3*R*,8*S*,8*aR*)-8-Allyl-6-(methoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-6-(phenylselenyl)-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (2).**

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (17.1 mL of a 1 M solution in THF, 17.09 mmol) was slowly added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to a solution of lactam **1a** (2.0 g, 7.77 mmol) in anhydrous THF (120 mL), and the resulting mixture was stirred for 90 minutes. Then, methyl chloroformate (0.60 mL, 7.77 mmol) and, after 90 minutes of continuous stirring at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , phenylselenenyl chloride (2.09 g, 10.9 mmol) were added to the solution. The resulting mixture was stirred for a further 1 hour and poured into saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 1:1 hexane-EtOAc) of the resulting oil afforded seleno derivative **2** as a mixture of C-6 epimers (3.41 g, 93%).

Epimer **2a** (higher  $R_f$ ):

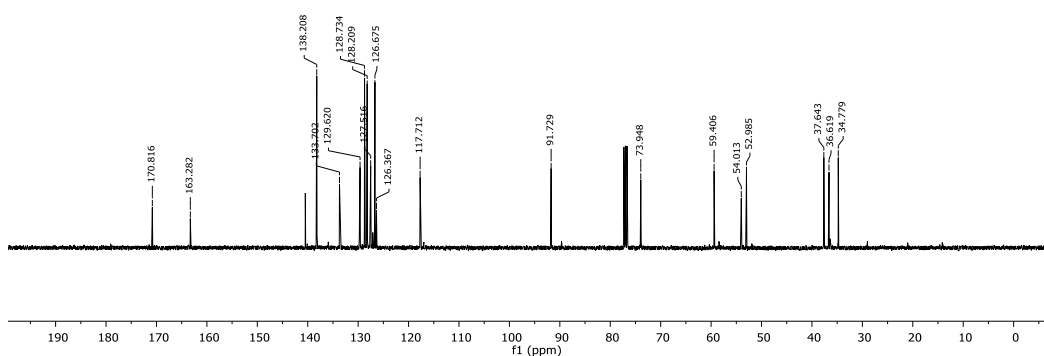
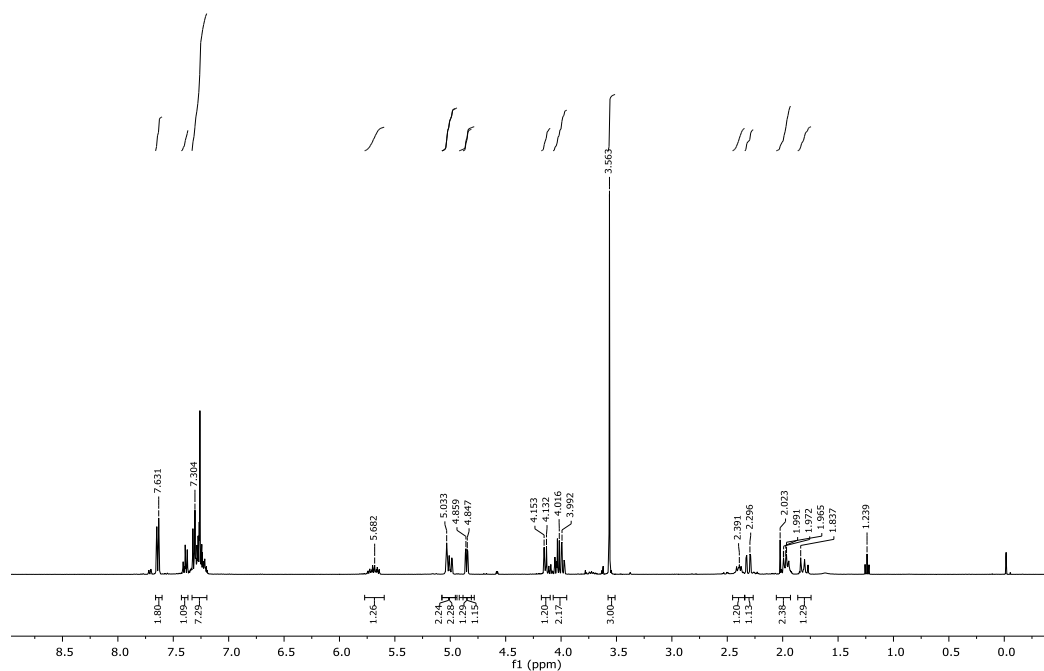
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -99.3$  ( $c$  0.7,  $\text{CHCl}_3$ ).

IR (film): 1725, 1667 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.82 (dd,  $J = 14.0, 12.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$  allyl), 1.98 (m, 2H, H-7, H-8), 2.33 (dd,  $J = 14.0, 2.8$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2$  allyl), 2.41 (m, 1H, H-7), 3.58 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.00 (dd,  $J = 9.2, 2.0$  Hz, 1H, H-2), 4.05 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1H, H-2), 4.15 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, H-8*a*), 4.87 (dd,  $J = 6.8, 2.0$  Hz, 1H, H-3), 5.03 (m, 2H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.17 (dddd,  $J = 16.8, 10.4, 7.6, 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.20-7.36 (m, 7H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.39 (tt,  $J = 7.2, 2.4$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.64 (dd,  $J = 8.4, 1.2$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  34.8 (C-7), 36.6 ( $\text{CH}_2$  allyl), 37.7 (C-8), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ), 54.0 (C-6), 59.4 (C-3), 74.0 (C-2), 91.8 (C-8a), 117.7 ( $\text{CH}_2=$ ), 126.4-138.2 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 133.7 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 140.5 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 163.3 (NCO), 170.8 (COO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Se} + \text{H}]^+$ : 471.0948, found: 471.0955.



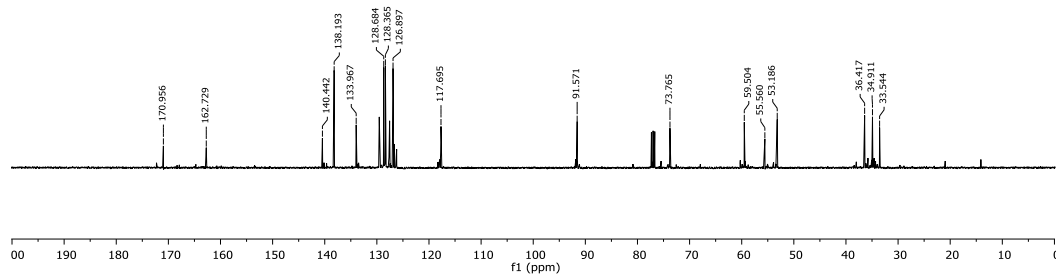
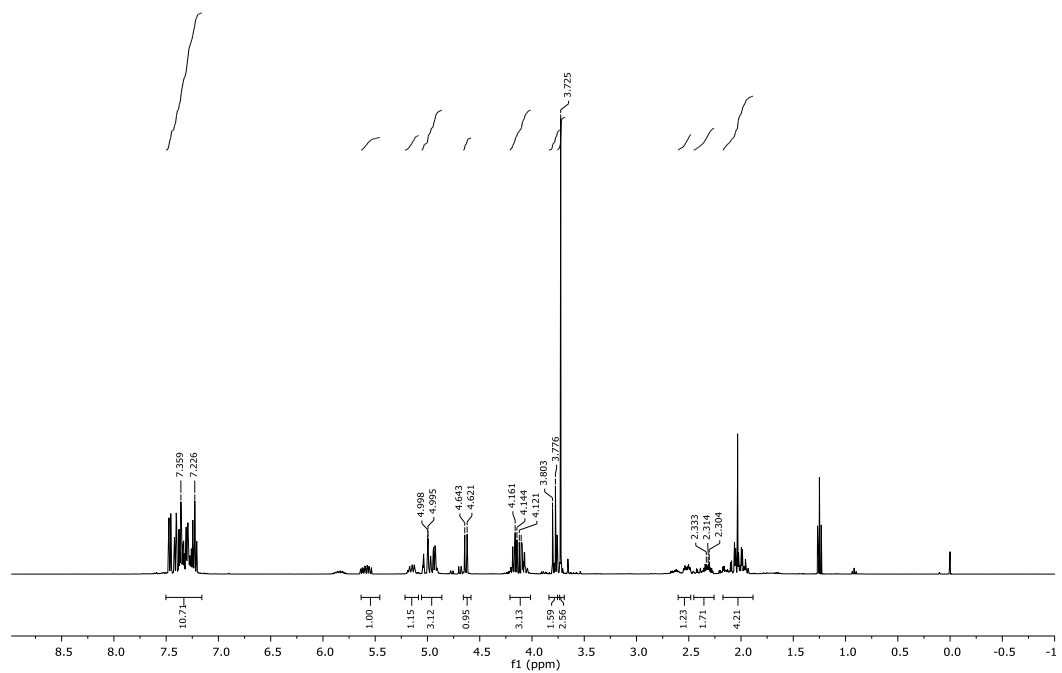
Epimer **2b** (lower  $R_f$ ):

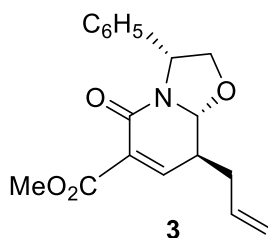
$[\alpha]_D^{22} = +18.5$  (c 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.98 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  allyl), 2.00 (dd,  $J = 15.2, 11.6$  Hz, 1H, H-7), 2.08 (dd,  $J = 15.2, 4.0$  Hz, 1H, H-7), 2.32 (m, 1H, H-8), 2.52 (m, 1H,  $\text{CH}_2$  allyl), 3.73 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.10 (dd,  $J = 9.2, 1.2$  Hz, 1H, H-2), 4.17 (dd,  $J = 9.2, 6.8$  Hz, 1H, H-2), 4.63 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-8a), 4.97 (m, 3H, H-3,  $\text{CH}_2=$ ), 5.59 (dddd,  $J = 16.0, 10.0, 8.0, 6.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.23-7.47 (m, 10H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  33.6 (C-7), 35.0 ( $\text{CH}_2$  allyl), 36.5 (C-8), 53.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 55.6 (C-6), 59.6 (C-3), 73.8 (C-2), 91.6 (C-8), 117.8 ( $\text{CH}_2=$ ), 126.8-138.3 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 134.0 ( $\text{CH}=\text{}$ ), 140.5 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 162.8 (NCO), 171.0 (COO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_4\text{Se} + \text{H}]^+$ : 471.0948, found: 471.0946.





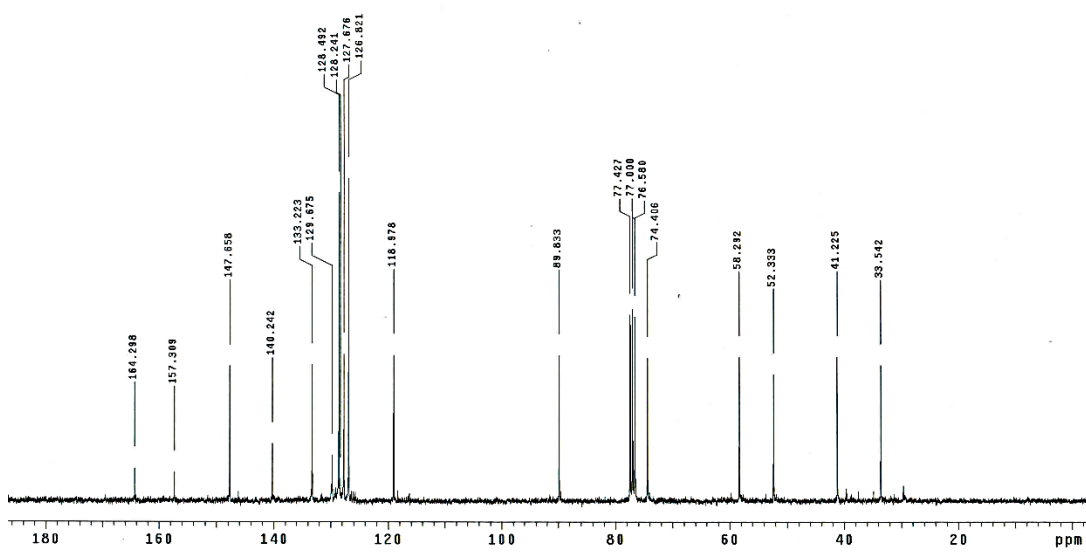
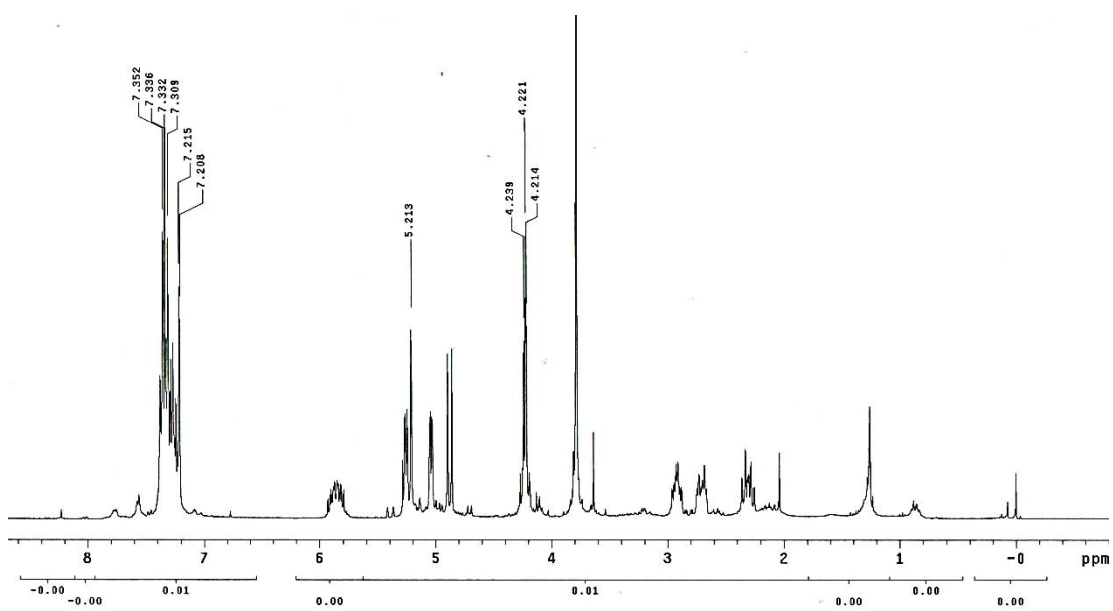
**(3R,8S,8aR)-8-Allyl-6-(methoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-2,3,8,8a-tetrahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (3).**

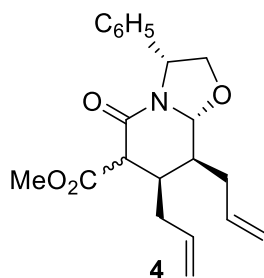
30% aqueous H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1.53 mL) and pyridine (0.76 mL, 9.28 mmol) were added to a solution of selenides **2** (3.36 g, 7.11 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (474 mL), and the resulting mixture was stirred at rt for 2 hours. Water was added and the two phases were separated, the organic layer was washed with water, dried and concentrated to give crude **3** as an oil, which was used in the next reaction without further purification.

IR (film): 1741, 1673 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 2.31 (dt, *J* = 14.4, 8.7 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> allyl), 2.70 (dm, *J* = 14.4 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> allyl), 2.91 (m, 1H, H-8), 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.20 (dd, *J* = 9.0, 2.4 Hz, 1H, H-2), 4.24 (dd, *J* = 9.0, 6.0 Hz, 1H, H-2), 4.87 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-8a), 5.03 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-3), 5.27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=), 5.86 (dddd, *J* = 15.3, 10.8, 8.7, 5.7 Hz, 1H, CH=), 7.20-7.36 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 33.5 (CH<sub>2</sub>), 41.2 (C-8), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 58.3 (C-3), 74.4 (C-2), 89.8 (C-8a), 119.0 (CH<sub>2</sub>=), 126.8-128.5 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.7 (C-6), 133.3 (CH=), 140.2 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 147.6 (C-7), 157.3 (COO), 164.3 (NCO).





**(3*R*,7*R*,8*S*,8*aR*)-7,8-Diallyl-6-(methoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (4).**

LiCl (1.2 g, 28.4 mmol) was dried at 80 °C for 1 h under vacuum (10–15 mmHg) in a three-necked, 250 mL round-bottomed flask. Then, CuI (5.4 g, 28.4 mmol) and anhydrous THF (150 mL) were added under an inert atmosphere, and the mixture was stirred at room temperature for 5 min. The suspension was cooled to –78 °C, and allylmagnesium bromide (28.4 mL of a 1 M solution in Et<sub>2</sub>O, 28.4 mmol), TMSCl (3.6 mL, 28.4 mmol), and unsaturated lactam **3** (7.11 mmol) in anhydrous THF (5 mL) were successively added. The resulting mixture was stirred at –78 °C for 18 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and the resulting mixture was filtered through Celite®. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 7:3 hexane-EtOAc) of the resulting oil gave lactam **4** (2.07 g, 82% from compound **2**) as a mixture of C-6 epimers.

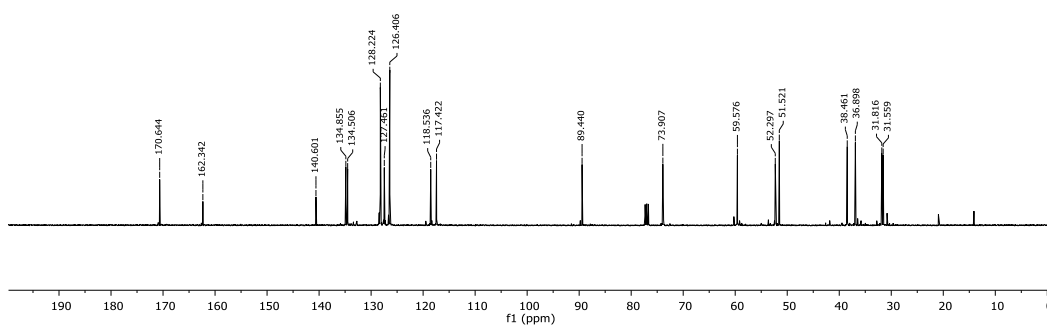
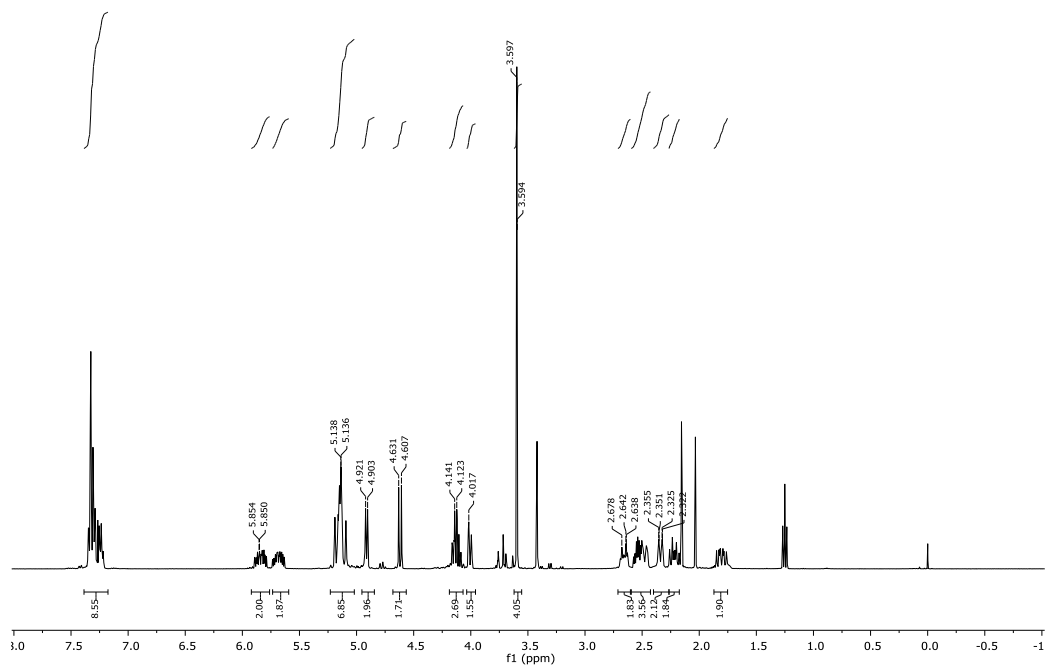
IR (film): 1736, 1665 (CO) cm<sup>-1</sup>.

Epimer **4a** (major) (6*S*):

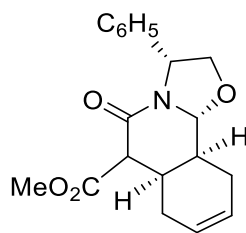
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.80 (ddd, *J* = 14.1, 12.0, 9.0 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> allyl), 2.16 (dt, *J* = 14.1, 9.3, 9.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub> allyl), 2.34 (dm, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-7), 2.44-2.70 (m, 3H, H-8, CH<sub>2</sub> allyl), 3.43 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H, H-6), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.02 (dd, *J* = 9.3, 1.8 Hz, 1H, H-2), 4.15 (dd, *J* = 9.3, 7.2 Hz, 1H, H-2), 4.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-8*a*), 4.91 (dd, *J* = 7.2, 1.8 Hz, 1H, H-3), 5.14 (m, 4H, CH<sub>2</sub>=), 5.68 (dddd, *J* = 15.0, 10.2, 9.0, 4.8 Hz, 1H, CH=), 5.84 (dddd, *J* = 15.3, 9.9, 8.7, 5.1 Hz, 1H, CH=), 7.26-7.33 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 31.6, 31.8 (CH<sub>2</sub> allyl), 36.9 (C-7), 38.5 (C-8), 51.5 (C-6), 52.3 (OCH<sub>3</sub>), 59.6 (C-3), 73.9 (C-2), 89.4 (C-8*a*), 117.4, 118.5 (CH<sub>2</sub>=), 126.4, 128.2 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.4 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.4, 134.8 (CH=), 140.5 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 162.3 (NCO), 170.6 (COO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>4</sub> + H]<sup>+</sup>: 356.1783, found: 356.1779.







5

**(3*R*,6*aR*,10*aS*,10*bR*)-6-(Methoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,6*a*,7,10,10*a*,10*b*-octahydro-5*H*-oxazolo[2,3-*a*]isoquinoline (5).**

Second generation Grubbs catalyst (642 mg, 0.76 mmol) was added to a solution of lactam **4** (3.58 g, 10.1 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.44 L). The mixture was stirred for 18 h at room temperature, and the resulting suspension was then concentrated. Flash chromatography (4:1 to 3:2 hexane-EtOAc) of the residue gave tricyclic lactam **5** as a mixture of C-6 epimers (2.97 g, 90%).

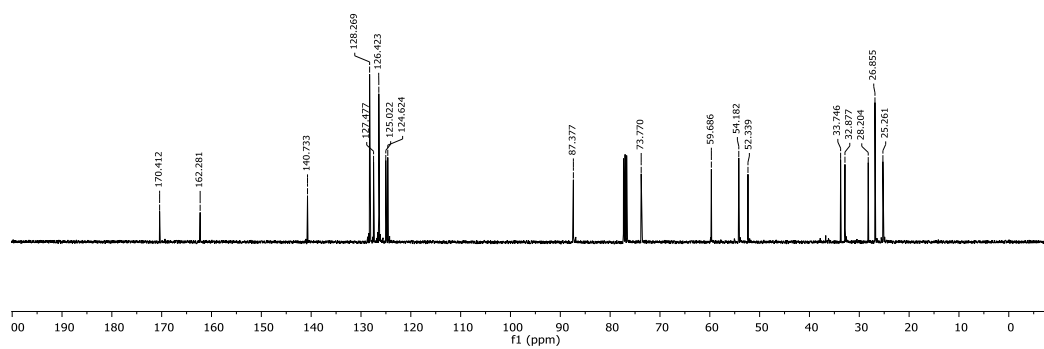
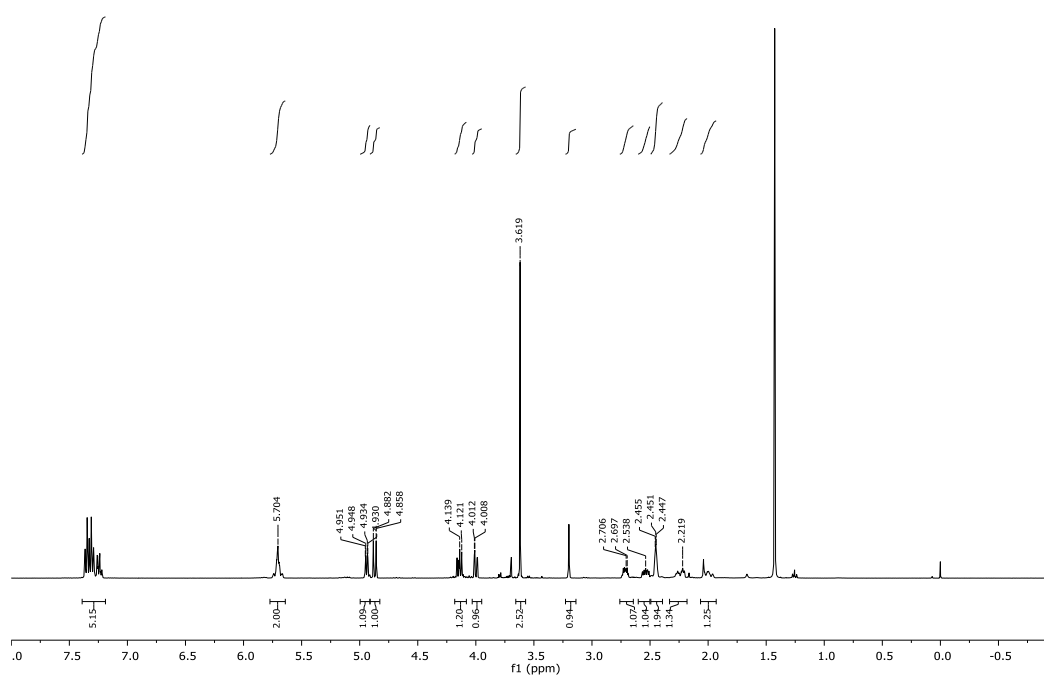
IR (film): 1738, 1667 (CO) cm<sup>-1</sup>.

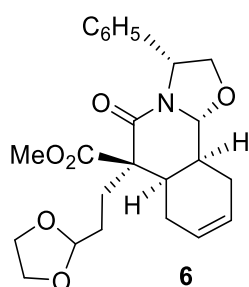
Epimer (6*R*)-**5** (major):

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 2.00 (m, 1H, H-7), 2.20 (m, 1H, H-7), 2.43 (m, 2H, H-10), 2.50 (m, 1H, H-6*a*), 2.70 (m, 1H, H-10*a*), 3.18 (s, 1H, H-6), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.96 (dd, *J* = 9.0, 1.2 Hz, 1H, H-2), 4.12 (dd, *J* = 9.0, 6.9 Hz, 1H, H-2), 4.85 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H, H-10*b*), 4.92 (dd, *J* = 6.9, 1.2 Hz, 1H, H-3), 5.69 (m, 2H, H-8, H-9), 7.22-7.26 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.29-7.37 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.1 (C-10), 28.0 (C-7), 32.6 (C-10*a*), 33.5 (C-6*a*), 52.2 (OCH<sub>3</sub>), 53.9 (C-6), 59.4 (C-3), 73.6 (C-2), 87.1 (C-10*b*), 124.4, 124.8 (C-8, C-9), 126.8, 127.2, 128.0 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 140.6 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 162.0 (NCO), 170.2 (COO).

Elemental analysis calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>O<sub>4</sub>N·¼ H<sub>2</sub>O: C 68.76, H 6.53, N 4.22. found: C 68.82, H 6.90, N 4.20.





**(3*R*,6*R*,6*aR*,10*aS*,10*bR*)-6-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl]-6-(methoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,6*a*,7,10,10*a*,10*b*-octahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*α*]isoquinoline (6).**

Lactam **5** (535 mg, 1.64 mmol) was added under a nitrogen atmosphere at 0 °C to a solution of NaH (47 mg, 1.97 mmol) in dry DMF (4 mL) and the resulting mixture was stirred for 1 h. Then, TBAI (120 mg, 0.326 mmol) and 2-(2-bromoethyl)-1,3-dioxolane (0.96 mL, 8.2 mmol) were added to the solution and the mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with ether. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 to 1:1 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded compound **6** (643 mg, 92%).

$[\alpha]_D^{22} = -45.14$  (*c* 1.65, CHCl<sub>3</sub>).

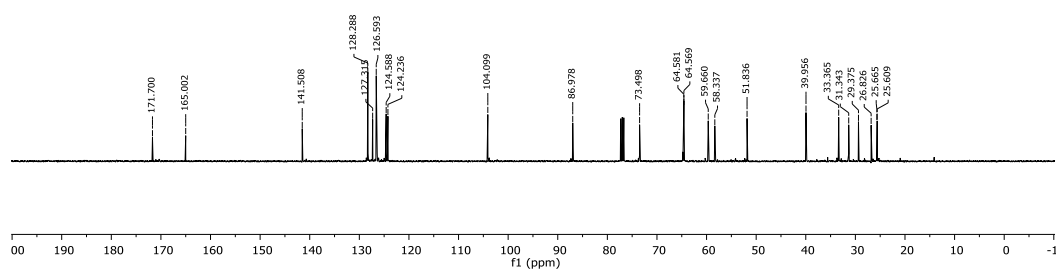
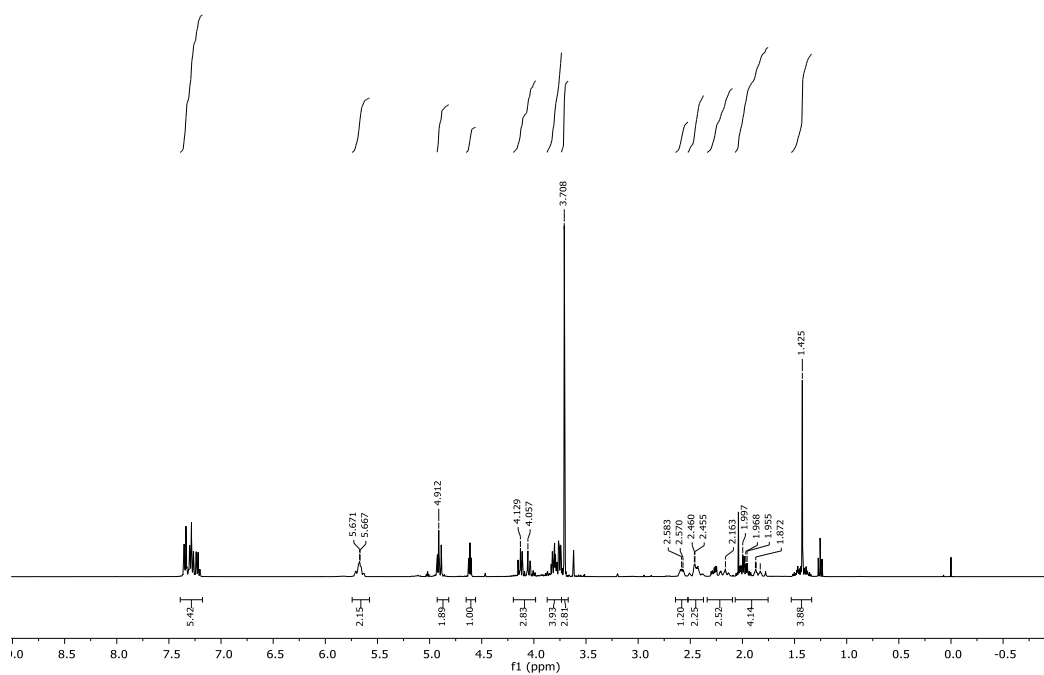
IR (film): 1732, 1662 (CO) cm<sup>-1</sup>.

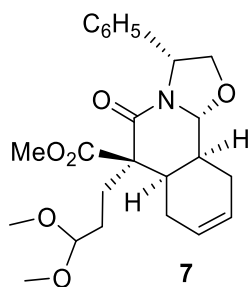
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  1.44 (m, 2H, H-2'), 1.85 (dm, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-7), 1.99 (m, 2H, H-1'), 2.16 (tm, *J* = 17.2 Hz, 1H, H-7), 2.27 (ddd, *J* = 11.6, 5.6, 3.6 Hz, 1H, H-6*a*), 2.46 (m, 2H, H-10), 2.58 (dd, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H, H-10*a*), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.80-3.75 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.05 (dd, *J* = 9.2, 1.6 Hz, 1H, H-2), 4.13 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H, H-2), 4.61 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-3'), 4.90 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-10*b*), 4.92 (dd, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.67 (m, 2H, H-8, H-9), 7.20-7.24 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.27-7.31 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.33-7.36 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  25.6, 25.7 (C-7, C-10), 29.4 (C-2'), 31.4 (C-1'), 33.4 (C-10*a*), 40.0 (C-6*a*), 51.9 (OCH<sub>3</sub>), 58.4 (C-6), 59.7 (C-3), 64.6 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 73.5 (C-2), 87.0

(C-10b), 104.1 (C-3'), 124.3-124.6 (C-8, C-9), 126.6-128.3 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.4 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 141.5 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 165.1 (NCO), 171.8 (COO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup>: 428.2068, found: 428.2068.





**(3*R*,6*R*,6*aR*,10*aS*,10*bR*)-6-(3,3-Dimethoxypropyl)-6-(methoxycarbonyl)-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,6*a*,7,10,10*a*,10*b*-octahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]isoquinoline (**7**).**

Pyridiniumparatoluensulfonate (121 mg, 0.48 mmol) was added under inert atmosphere and at room temperature to a solution of compound **6** (819 mg, 1.92 mmol) in anhydrous MeOH (15 mL) and the resulting mixture was stirred at 50 °C for 36 h. Then, the solvent was evaporated, saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added to the residue and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 to 1:1 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded dimethoxy derivative **7** as an oil (807 mg, 98%).

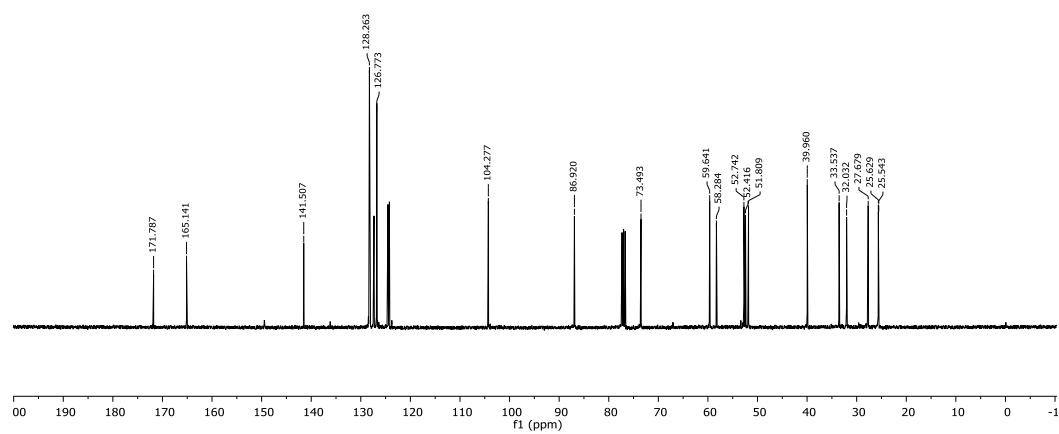
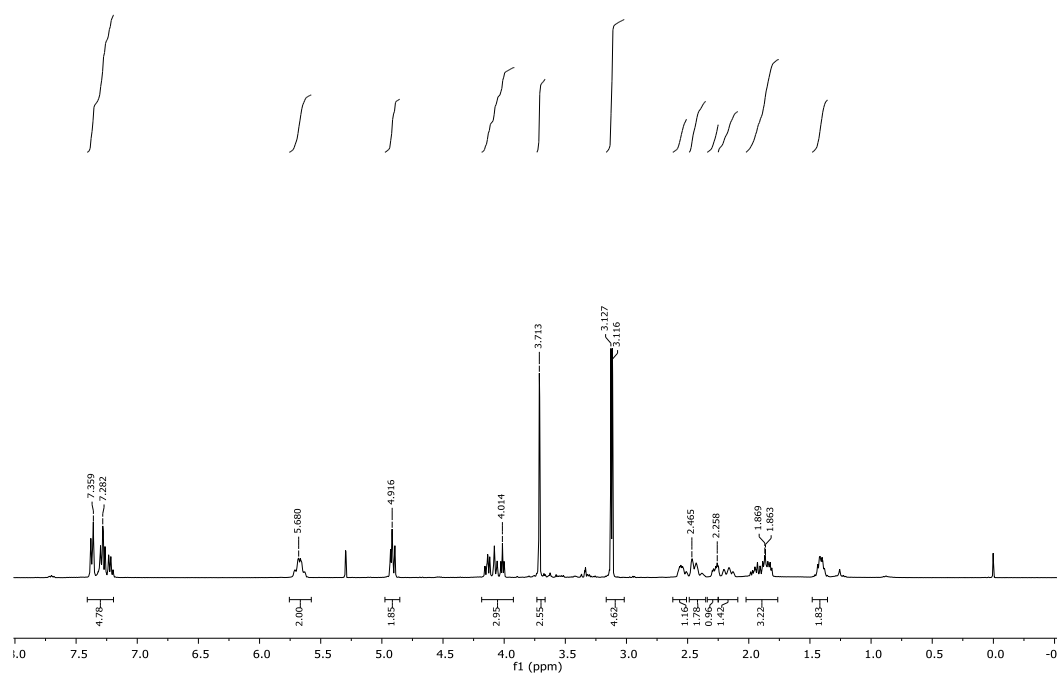
$[\alpha]_D^{22} = -36.17$  (*c* 2.85, CHCl<sub>3</sub>).

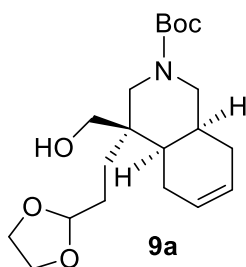
IR (film): 1731, 1660 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  1.36-1.46 (m, 2H, H-2'), 1.81-1.98 (2m, 3H, H-7, H-1'), 2.16 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-7), 2.26 (m, 1H, H-6*a*), 2.44 (m, 2H, H-10), 2.52-2.58 (m, 1H, H-10*a*), 3.11, 3.12 (2s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.71 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-3'), 4.05-4.16 (m, 2H, H-2), 4.91 (m, 2H, H-3, H-10*b*), 5.62-5.71 (m, 2H, H-8, H-9), 7.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  25.5 (C-10), 25.6 (C-7), 27.7 (C-2'), 32.0 (C-1'), 33.5 (C-10*a*), 40.0 (C-6*a*), 51.8 (OCH<sub>3</sub>), 52.4, 52.7 (OCH<sub>3</sub>), 58.3 (C-6), 59.6 (C-3), 73.5 (C-2), 86.9 (C-10*b*), 104.3 (C-3'), 124.2, 124.5 (C-8, C-9), 126.8 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.3 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.3 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 141.5 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 165.1 (NCO), 171.8 (COO).

HRMS (ESI) calcd for  $[C_{24}H_{31}NO_6 + Na]^+$ : 452.2044, found: 452.2046.





**(4R,4aR,8aS)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-4-(hydroxymethyl)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydroisoquinoline (9a).**

*First step:* Liquid ammonia (15 mL) was condensed at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in a three-necked, 100 mL round-bottomed flask equipped with a cold finger condenser charged with dry ice-acetone, and then a solution of lactam **6** (214 mg, 0.50 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was added. The temperature was raised to  $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$  and sodium metal was added in small portions until the blue colour persisted for 2 min. The reaction was quenched by the addition of solid  $\text{NH}_4\text{Cl}$  until the blue colour disappeared, and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The residue was digested at room temperature with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the resulting suspension was filtered through Celite<sup>®</sup>. The solution was concentrated under reduced pressure. *Second step:* The above residue was added under argon atmosphere to a solution of lithium aluminum hydride (278 mg, 7.35 mmol) in anhydrous dioxane (17 mL) and the resulting mixture was stirred overnight at reflux. The reaction was quenched with distilled water and a 10% aqueous solution of NaOH, dried with  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated to give amino alcohol **8**, which was used in the next step without further purification. *Third step:* Di-tert-butyl-dicarbonate (119 mg, 0.55 mmol) was added dropwise under inert atmosphere at room temperature to a solution of the above amino alcohol in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8 mL) and the resulting mixture was stirred for 20 h. The solution was poured into saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (9:1 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue gave the compound **9a** (83 mg, 45% overall yield).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -8.34$  (*c* 0.44,  $\text{CHCl}_3$ ).

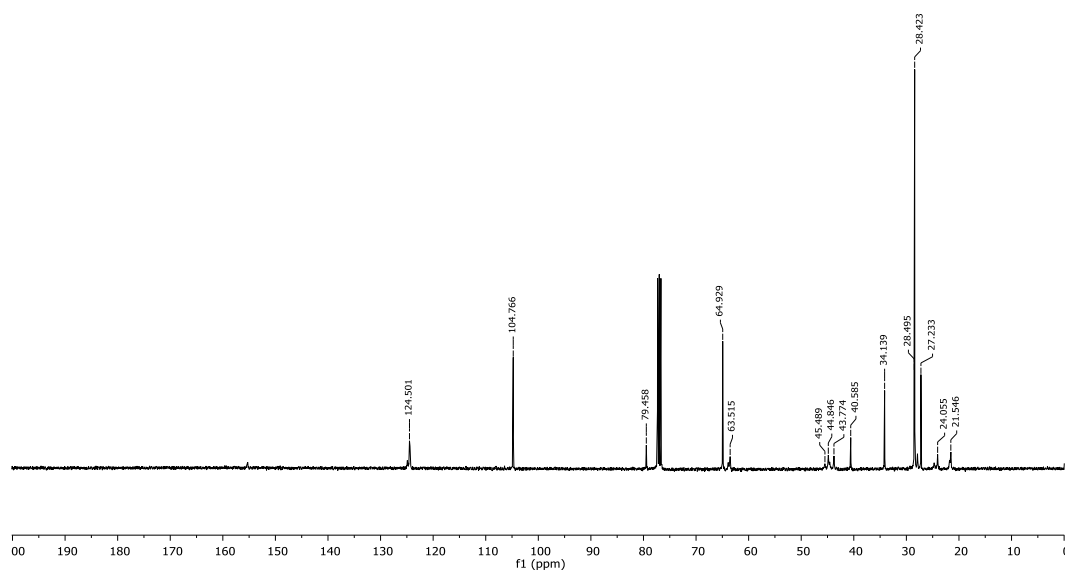
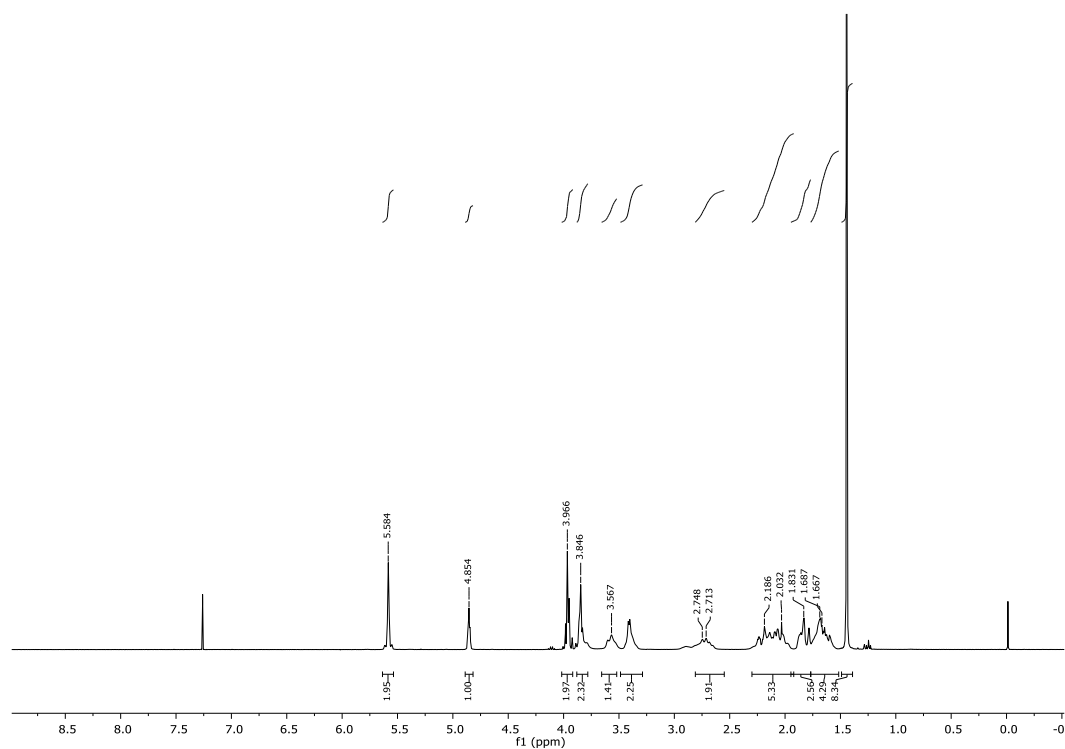
IR (film): 3479 (OH), 1681 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.45 [s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.58-1.76 (m, 4H, H-1', H-2'), 1.78-1.96 (m, 2H, H-8, H-4a), 1.98-2.30 (m, 4H, H-5, H-8, H-8a), 2.67-2.77 (m, 2H,

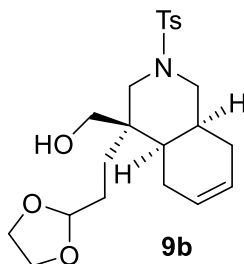
H-1, H-3), 3.42 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.59-3.62 (m, 2H, H-1, H-3), 3.85-3.98 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 1H, H-3'), 5.60 (m, 2H, H-6, H-7).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.6 (C-5), 24.0 (C-1'), 27.2 (C-2'), 27.9 (c-8a), 28.4 [C-8, (CH<sub>3</sub>)C], 34.2 (C-4a), 45.4 (C-1, C-3), 68.2 (CH<sub>2</sub>OH), 64.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.5 [(CH<sub>3</sub>)C], 104.7 (C-3'), 124.8 (C-6, C-7).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub> + Na]<sup>+</sup>: 390.2251, found: 390.2263.







**(4R,4aR,8aS)-4-[2-(1,3-Dioxolan-2-yl)ethyl]-4-(hydroxymethyl)-2-(p-toluensulfonyl)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydroisoquinoline (9b).**

*First step:* Liquid ammonia (15 mL) was condensed at -78 °C in a three-necked, 100 mL round-bottomed flask equipped with a cold finger condenser charged with dry ice-acetone, and then a solution of lactam **6** (366 g, 0.86 mmol) in anhydrous THF (5 mL) was added. The temperature was raised to -33 °C and sodium metal was added in small portions until the blue colour persisted for 2 min. The reaction was quenched by the addition of solid NH<sub>4</sub>Cl until the blue colour disappeared, and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The residue was digested at room temperature with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the resulting suspension was filtered through Celite®. The solution was concentrated under reduced pressure. *Second step:* The above residue was added under argon atmosphere to a solution of lithium aluminum hydride (460 mg, 12.04 mmol) in anhydrous dioxane (29 mL) and the resulting mixture was stirred overnight at reflux. The reaction was quenched with distilled water and a 10% aqueous solution of NaOH, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give amino alcohol **8**, which was used in the next step without further purification. *Third step:* TsCl (164 mg, 0.86 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.5 mL) was added at 0 °C under inert atmosphere to a solution of the above amino alcohol in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL) and the resulting mixture was stirred at the same temperature for 4 h. The solution was poured into saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (9:1 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue gave the compound **9b** (154 mg, 45% overall yield).

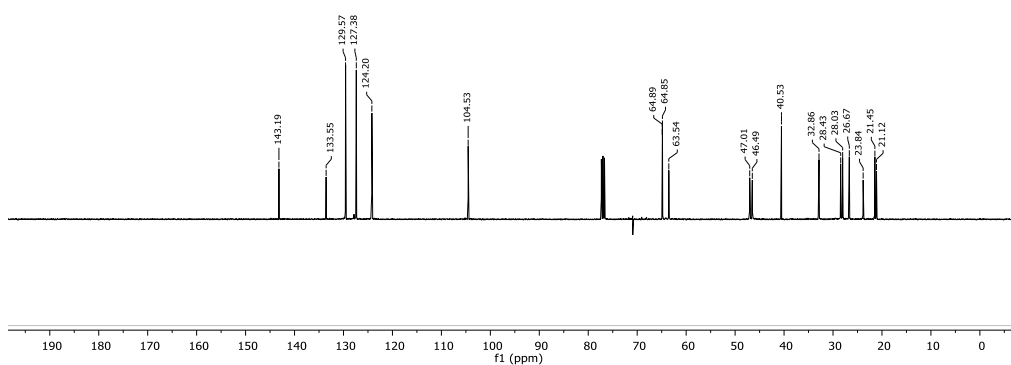
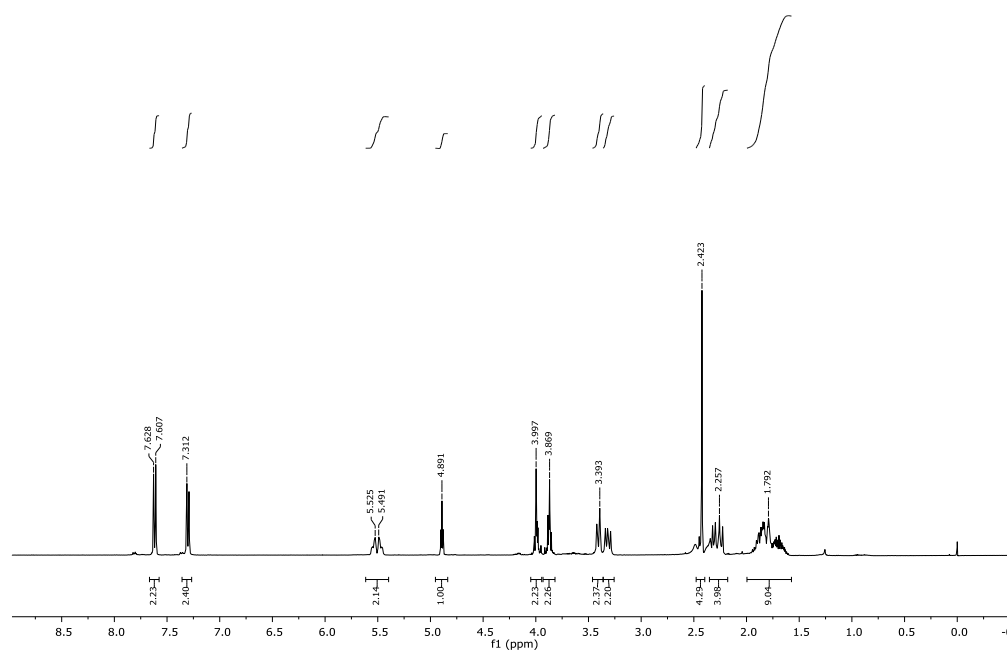
$[\alpha]_D^{22} = -3.25$  (c 6.15, CHCl<sub>3</sub>).

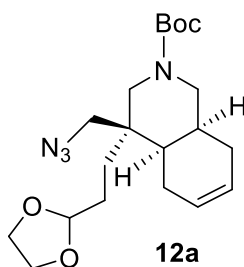
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.60-1.75 (m, 3H, H-2', H-5), 1.77-1.90 (m, 5H, H-5, H-8, H-4a, H-1'), 2.22-2.32 (m, 3H, H-3, H-8, H-1), 2.35 (m, 1H, H-8a), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 3.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1), 3.41 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-3), 3.86-4.01 (2m, 4H,

OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.89 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-3'), 5.46-5.55 (m, 2H, H-6, H-7), 7.30 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ts), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.1 (C-5), 21.5 (CH<sub>3</sub>-Ts), 23.9 (C-1'), 26.7 (C-2'), 28.1 (C-8a), 28.4 (C-8), 32.8 (C-4a), 40.6 (C-4), 46.5 (C-3), 47.1 (C-1), 63.6 (CH<sub>2</sub>OH), 64.9 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 104.5 (C-3'), 124.2 (C-6, C-7), 127.4 (CH-Ts), 129.6 (CH-Ts), 133.6 (C-Ts), 143.2 (C-Ts).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>5</sub>S + H]<sup>+</sup>: 422.1996, found: 422.1998.





**(4R,4aR,8aS)-4-(Azidomethyl)-2-(tert-butoxycarbonyl)-4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydroisoquinoline (12a).**

*First Step:* Anhydrous Et<sub>3</sub>N (0.52 mL, 3.75 mmol) and methanesulfonyl chloride (0.29 mL, 3.75 mmol) were added at 0 °C under inert atmosphere to a stirred solution of alcohol **9a** (458 mg, 1.25 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (21 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give the methanesulfonyl derivative **11a** as a yellow oil, which was used in the next step without purification.

*Second Step:* NaN<sub>3</sub> (471 mg, 7.25 mmol) was added under inert atmosphere to a solution of the above mesylate in anhydrous DMF (3.6 mL) and the mixture was heated to 90 °C. After 48h, more NaN<sub>3</sub> (471 mg, 7.25 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 90 °C for an additional 48 h. Then the reaction was quenched with distilled water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried, filtered, and concentrated under pressure to give an oil. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue gave the azido compound **12a** (387mg, 79%).

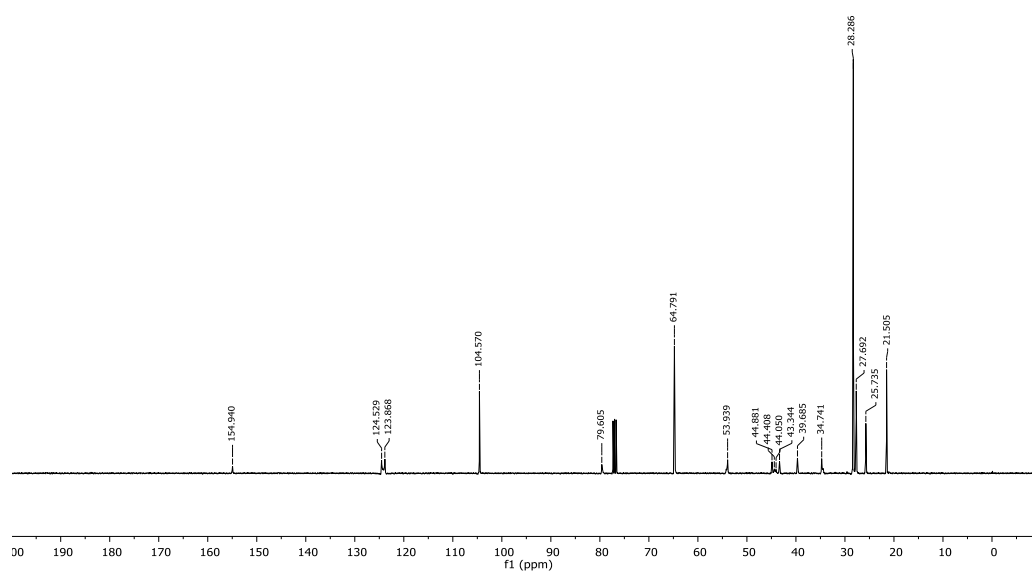
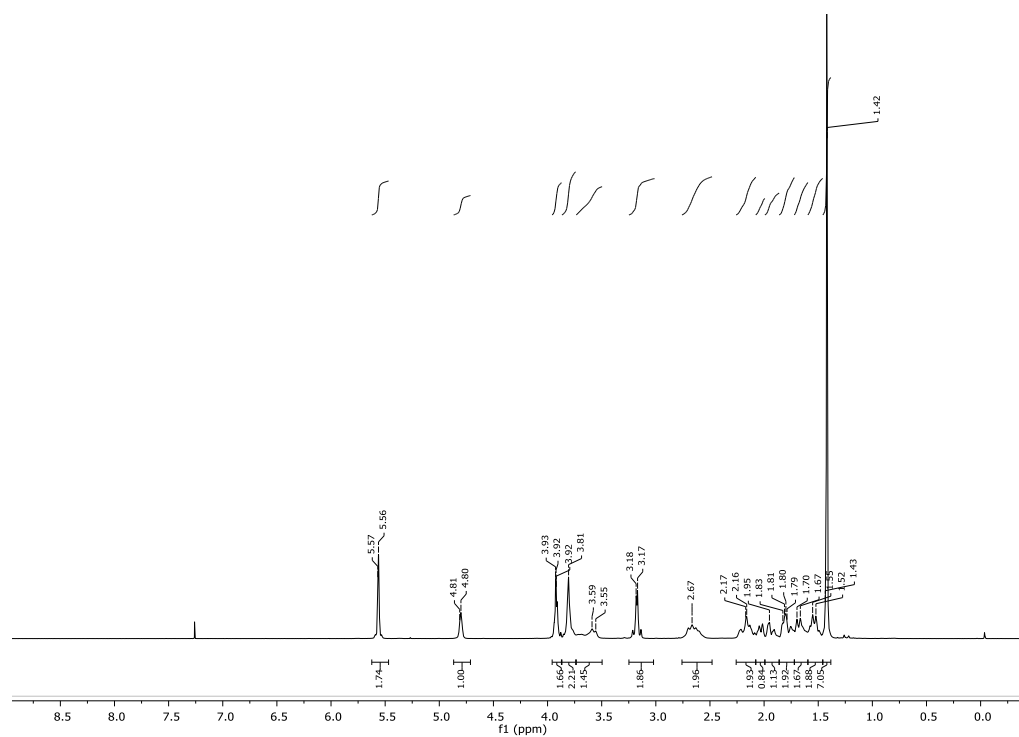
$[\alpha]_{D}^{22} = -35.18$  (c 0.6, CHCl<sub>3</sub>).

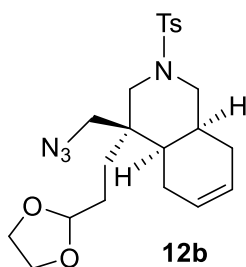
IR (film): 2100 (N<sub>3</sub>), 1693 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.42 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.49-1.59 (m, 2H, H-1', H-5), 1.64-1.71 (m, 2H, H-1', H-5), 1.75-1.85 (m, 2H, H-8), 1.90-1.98 (m, 1H, H-4a), 2.00-2.07 (m, 1H, H-2'), 2.11-2.24 (m, 2H, H-8a, H-2'), 2.59-2.70 (m, 2H, H-1, H-3), 3.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.53-3.61 (m, 2H, H-1, H-3), 3.81-3.92 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.88 (t, J = 4.8 Hz, 1H, H-3'), 5.56 (m, 2H, H-6, H-7).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.5 (C-2'), 25.7 (C-1'), 27.7 (C-8a), 27.8 (C-5), 28.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, C-8], 34.7 (C-4a), 39.7 (C-4), 43.3, 44.1, 44.4, 44.9 (C-3, C-1), 53.9 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 64.8 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 79.6 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 104.6 (C-3'), 123.9, 124.5 (C-6, C-7), 154.9 (NCOO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> + Na]<sup>+</sup>: 415.2316, found: 415.2334.





**(4S,4aR,8aS)-4-(Azidomethyl)-4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-2-(p-toluensulfonyl)-1,2,3,4,4a,5,8,8a-octahydroisoquinoline (12b).**

*First Step:* Anhydrous Et<sub>3</sub>N (2.14 mL, 15.36 mmol) and methanesulfonyl chloride (1.19 mL, 15.36 mmol) were added at 0 °C under inert atmosphere to a stirred solution of alcohol **9b** (2.154 g, 5.12 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (85 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give the methanesulfonyl **11b** as a yellow oil, which was used in the next step without purification.

*Second Step:* NaN<sub>3</sub> (2.0 g, 30.7 mmol) was added under inert atmosphere to a solution of the above mesylate in anhydrous DMF (15 mL) and the mixture was heated to 90 °C. After 48 h, more NaN<sub>3</sub> (2.0 g, 30.7 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 90 °C for an additional 48 h. Then the reaction was quenched with distilled water and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under pressure to give an oil. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue gave the azido compound **12b** (1.6 g, 70%).

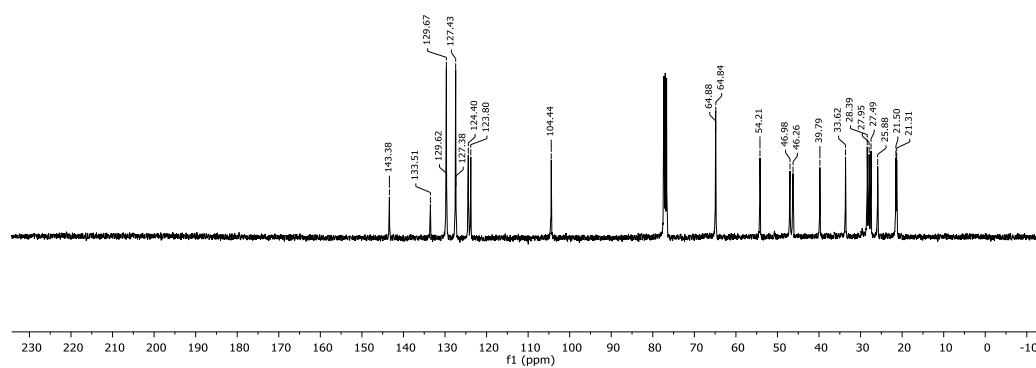
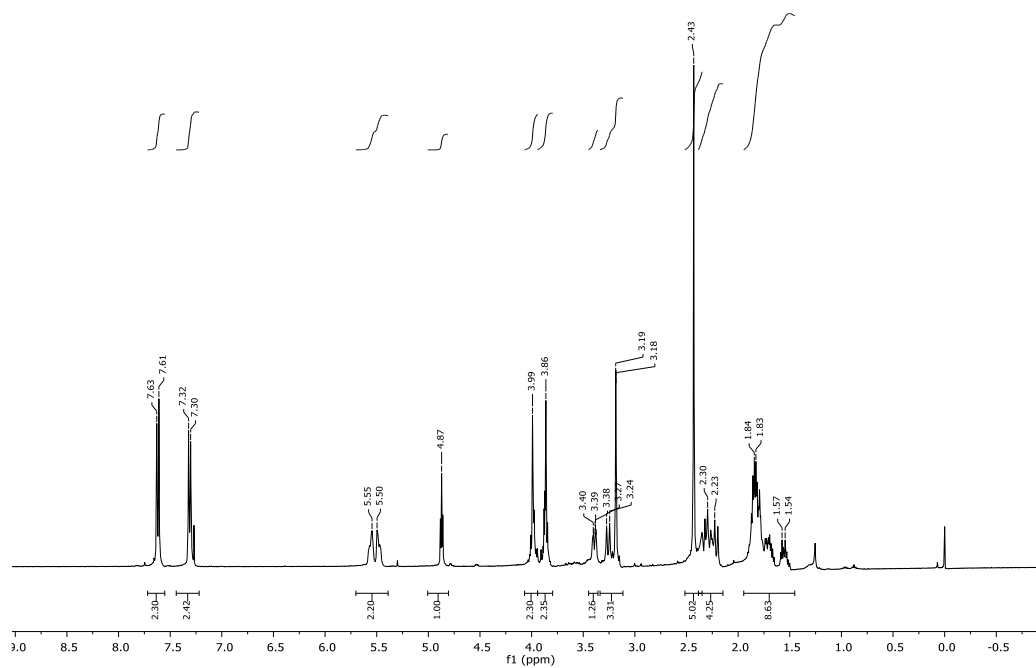
$[\alpha]^{22}_{\text{D}} = +29.48$  (c 3.1, CHCl<sub>3</sub>).

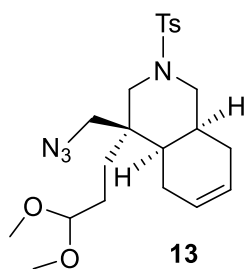
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.52-1.59 (m, 1H, H-5), 1.66-1.73 (m, 1H, H-5), 1.76-1.87 (m, 6H, H-2', H-8, H-4a, H-1'), 2.19-2.35 (m, 4H, H-3, H-8, H-1, H-8a), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 3.18 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.25 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-1), 3.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-3), 3.84-4.01 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.87 (t, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-3'), 5.46-5.58 (m, 2H, H-6, H-7), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ts), 7.62 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.3 (C-2'), 21.5 (CH<sub>3</sub>-Ts), 25.9 (C-1'), 27.5 (C-5), 28.0 (C-8a), 28.4 (C-8), 33.6 (C-4a), 39.8 (C-4), 46.3 (C-3), 47.0 (C-1), 54.2 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 64.9

(OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 104.5 (C-3'), 123.8-124.4 (C-6, C-7), 127.4 (CH-Ts), 129.7 (CH-Ts), 133.5(C-Ts), 143.4 (C-Ts).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S + H]<sup>+</sup>: 447.2061, found: 447.2076.





**(4*S*,4*a**R*,8*a**S*)-4-(Azidomethyl)-4-(3,3-dimethoxypropyl)-2-(*p*-toluensulfonyl)-1,2,3,4,4*a*,5,8,8*a*-octahydroisoquinoline (**13**).**

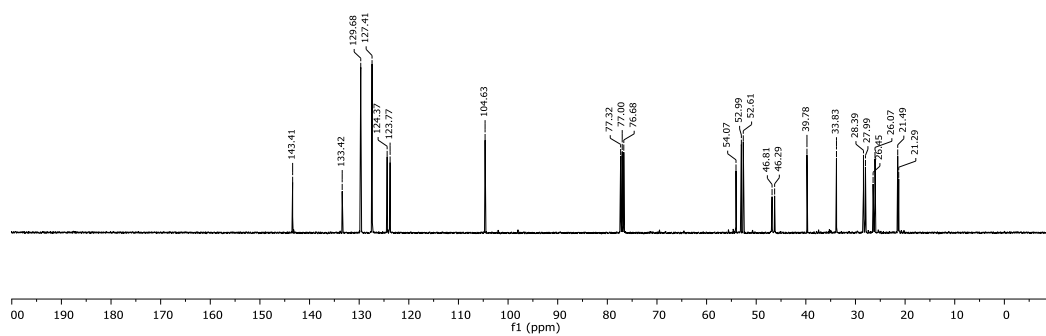
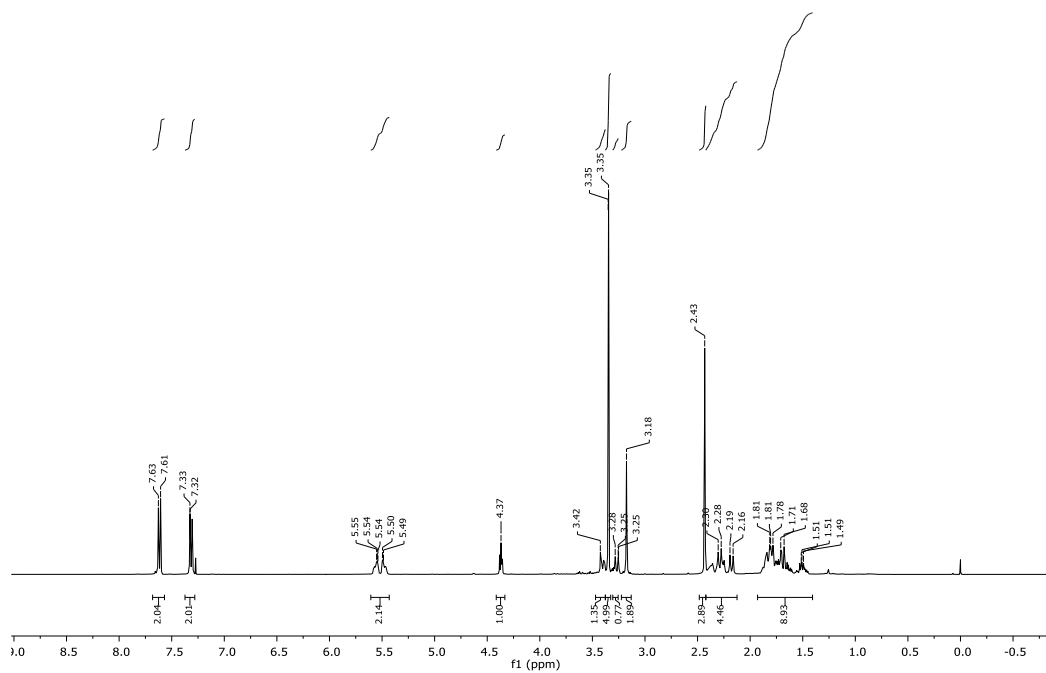
Pyridinium *p*-toluensulfonate (632 mg, 2.51 mmol) was added to a solution of compound **12b** (1.6 g, 3.59 mmol) in anhydrous MeOH (28 mL) and the resulting mixture was stirred at 55 °C for 48 h. After this time, more PPTS was added (180 mg, 0.72 mmol) and the resulting mixture was stirred for an additional 24 h. Then the solvent was evaporated, saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> was added to the residue, and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an oil. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue gave the azido compound **13** (1.4 g, 87%).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +30.64$  (*c* 2.15, CHCl<sub>3</sub>).

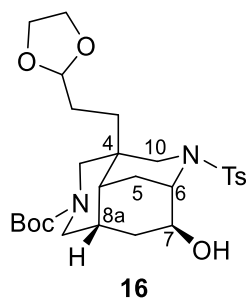
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.44-1.53 (m, 1H, H-5), 1.60-1.88 (m, 7H, 2H-2', H-8, H-4*a*, 2H-1', H-5), 2.18 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-1), 2.25-2.31 (m, 2H, H-3, H-8), 2.34-2.40 (m, 1H, H-8*a*), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 3.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 3.27 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H, H-1), 3.35 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>), 3.40 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.37 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-3'), 5.45-5.58 (m, 2H, H-6, H-7), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ts), 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.3 (C-2'), 21.5 (CH<sub>3</sub>-Ts), 26.1 (C-5), 26.5 (C-1'), 28.0 (C-8*a*), 28.4 (C-8), 33.8 (C-4*a*), 39.8 (C-4), 46.3 (C-3), 46.8 (C-1), 52.6, 53.0 (OCH<sub>3</sub>), 54.1 (CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 104.5 (C-3'), 123.8, 124.4 (C-6, C-7), 127.4 (CH-Ts), 129.7 (CH-Ts), 133.4 (C-Ts), 143.4 (C-Ts).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 466.2483, found: 466.2479.







**(4R,4aR,6S,7S,8aS)-2-(tert-Butoxycarbonyl)-4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-7-hydroxy-6,4-(iminomethano)-9-(p-toluenesulfonyl)perhydroisoquinoline (16).**

*First step:* *m*-chloroperoxybenzoic acid (317 mg, 1.84 mmol) was added to a cold solution of azide **12a** (327 mg, 0.83 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After 5 h, a solution of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) was added and the resulting mixture was stirred for an additional 45 minutes. The mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the combined organic extracts were washed with a 10% aqueous solution of Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give azido epoxide intermediate, which was used in the next step without purification. *Second step:* Me<sub>3</sub>P (1.33 mL of a 1 M solution in THF, 1.33 mmol) was added to a solution of the above azido epoxide in THF (16 mL), and water (1.6 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight and concentrated under reduced pressure to afford diazatricyclic alcohol **15**. *Third step:* Et<sub>3</sub>N (0.12 mL, 0.83 mmol) was added dropwise under inert atmosphere at 0 °C to a stirring solution of the above aminoalcohol in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL). A solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (158 mg, 0.83 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.4 mL) was added, and the stirring was continued at 0 °C for 2.5 h. A saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 1:1 hexane-EtOAc) afforded the protected tricyclic compound **16** (302 mg, 68%).

$[\alpha]_D^{22} = +24.01$  (*c* 3.15, CHCl<sub>3</sub>).

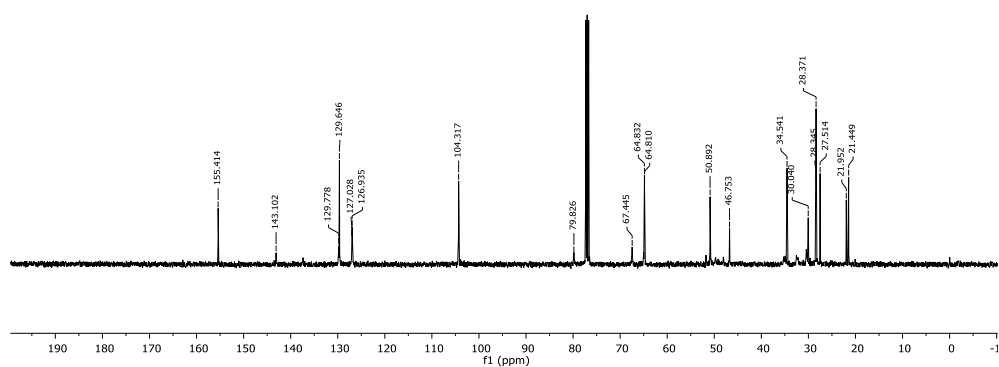
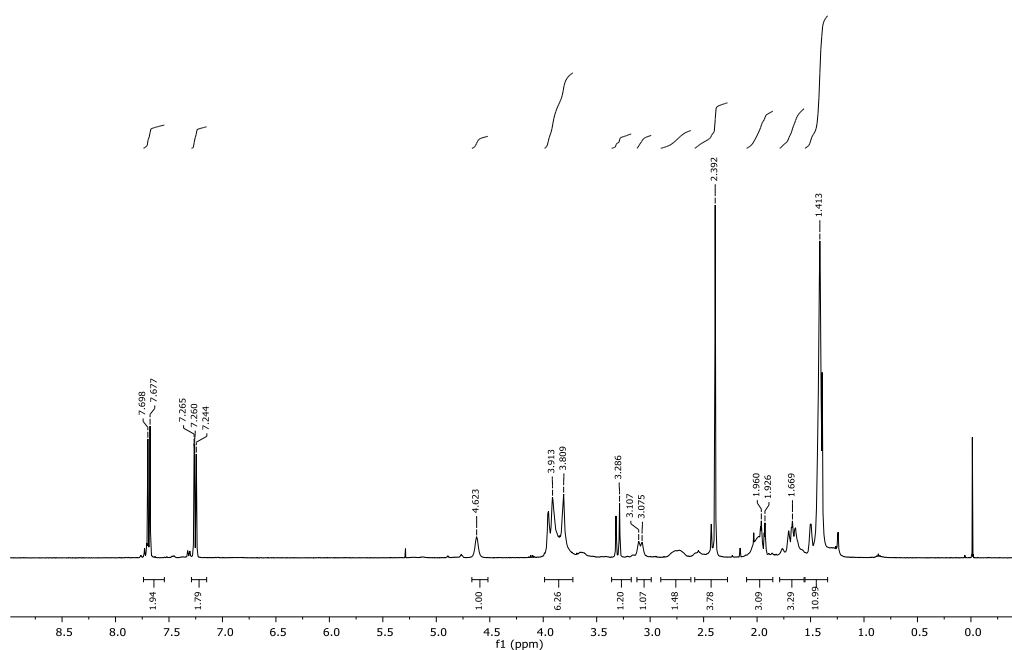
IR (film): 3444 (OH), 1693 (CO) cm<sup>-1</sup>.

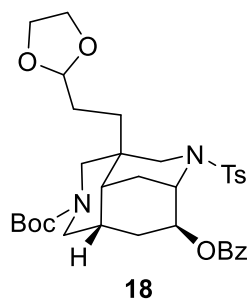
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC)  $\delta$  1.35, 1.41 [m, 13H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, H-1', H-2'], 1.45 (m, 1H, H-4a), 1.59-1.64 (m, 3H, 2H-8, H-5), 1.94 (dt, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 1H, H-5), 1.97 (m, 1H, H-8a), 2.33 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.60-2.78 (m, 2H, H-1, H-3), 3.03 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-10), 3.24 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-10), 3.76 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.83 (masked, 1H, H-7), 3.86 (m, 2H,

CH<sub>2</sub>O), 3.90 (masked, 2H, H-1, H-3), 3.96 (s, 1H, H-6), 4.60 (s, 1H, H-3'), 7.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-Ts), 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.1 (CH<sub>3</sub>-Ts), 21.9 (C-5), 27.3 (C-1'), 28.2 [(CH<sub>3</sub>)C], 29.4 (C-2'), 30.7 (8a), 32.3 (C-8), 32.4 (C-4), 35.2 (C-4a), 46.8 (C-10), 50.8 (C-6), 48.4-49.6 (C-1, C-3), 64.8 (2CH<sub>2</sub>O), 67.3 (C-7), 80.0 [(CH<sub>3</sub>)C], 104.4 (C-3'), 127.0 (CH-Ts), 129.9 (CH-Ts), 137.6 (C-Ts), 143.1 (C-Ts), 155.4 (NCOO).

HRMS calcd for [C<sub>27</sub>H<sub>40</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + Na]<sup>+</sup>: 559.2448, found: 559.2435.





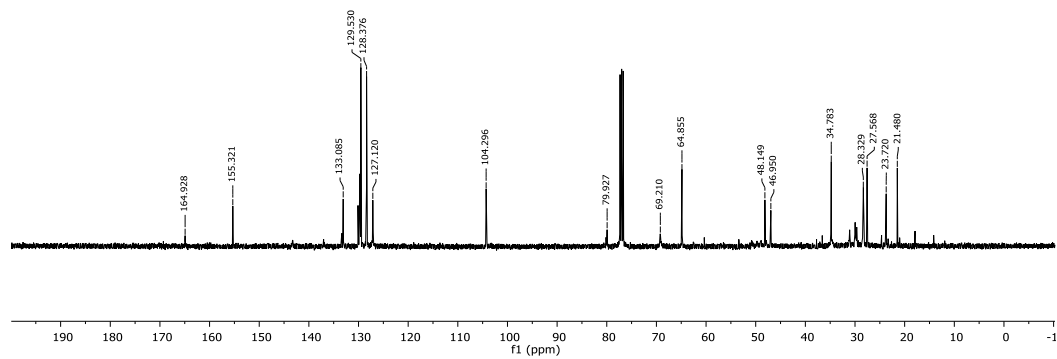
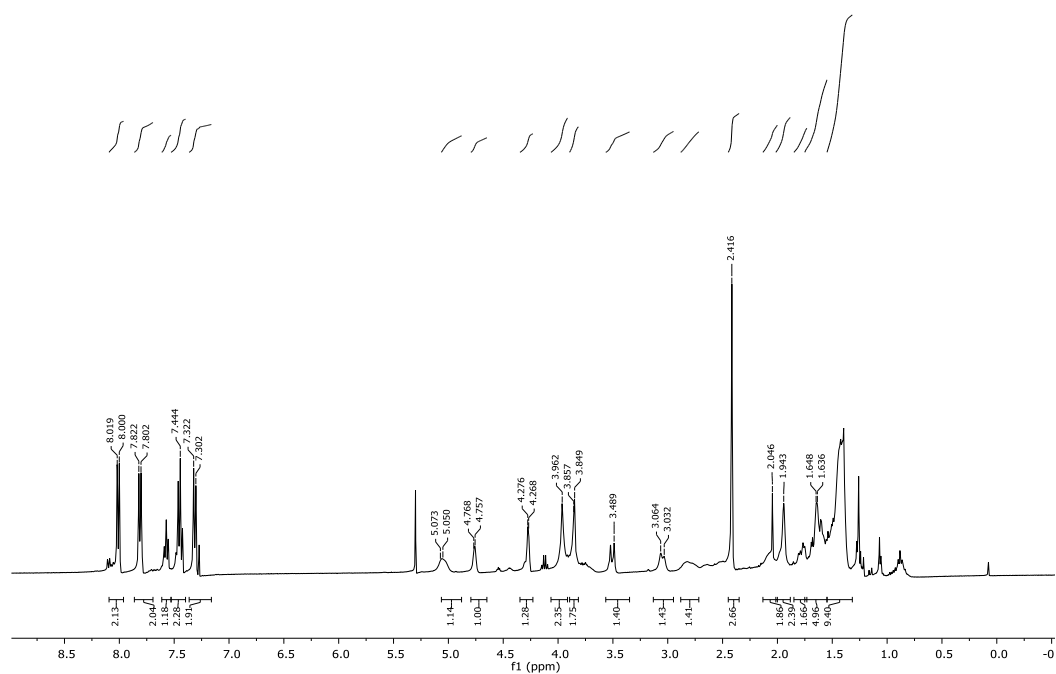
**(4*R*,4*aR*,6*S*,7*S*,8*aS*)-7-(Benzoyloxy)-2-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-6,4-(iminomethano)-9-(*p*-toluensulfonyl)perhydroisoquinoline (**18**).**

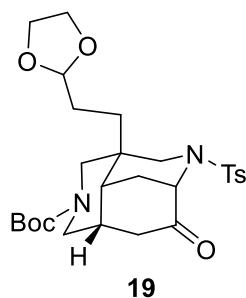
Triethylamine (40  $\mu$ L, 0.296 mmol) and DMAP (2.4 mg, 0.02 mmol) were added under inert atmosphere to a stirred solution of tricyclic compound **16** (56 mg, 0.099 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.5 mL). After 30 minutes benzoic anhydride (34 mg, 0.15 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by the addition of saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and the aqueous layer was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded tricyclic compound **18** (40 mg, 65%) as a white foam.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.37-1.54 [m, 13H, H-1', H-2',  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.56-1.70 (m, 2H, H-4a, H-8), 1.72-1.81 (m, 1H, H-8), 1.94 (s, 2H, H-5), 2.05 (s, 1H, H-8a), 2.42 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ts), 2.58-2.88 (m, 2H, H-1, H-3), 3.05 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, H-10), 3.51 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H, H-10), 3.73-3.89 (masked, 2H, H-1, H-3), 3.85, 3.96 (2m, 4H,  $2\text{CH}_2\text{O}$ ), 4.28 (s, 1H, H-6), 4.76 (s, 1H, H-3'), 5.06 (s, 1H, H-7), 7.31 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-Ts), 7.45 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.57 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.81 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-Ts), 8.01 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.5 ( $\text{CH}_3$ -Ts), 23.7 (C-5), 27.6 (C-1'), 28.3 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ , C-2'], 29.7 (C-8), 30.0 (C-8a), 31.1 (C-4), 34.8 (C-4a), 47.0 (C-10), 48.1 (C-6), 49.3-49.8 (C-1, C-3), 64.9 ( $2\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.2 (C-7), 79.9 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 104.3 (C-4'), 127.1 (CH-Ts), 128.4 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.5 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.7 (CH-Ts), 133.1 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 137.0 (C-Ts), 143.2 (C-Ts), 155.3 (NCOO), 164.9 (COO).

HRMS calcd for  $[C_{34}H_{44}N_2O_8S + H]^+$ : 641.2891, found: 641.2877.





**(4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-[2-(1,3-dioxolan-2-yl)ethyl]-6,4-(iminomethano)-9-(*p*-toluenesulfonyl)-7-oxoperhydroisoquinoline (**19**).**

Dess-martin periodinane (1.36 g, 3.21 mmol) was added to an ice-cold solution of the alcohol **16** (574 mg, 1.08 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with the addition of a solution of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) and the resulting mixture was stirred for an additional hour. The mixture was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue gave ketone **19** (538 mg, 94%).

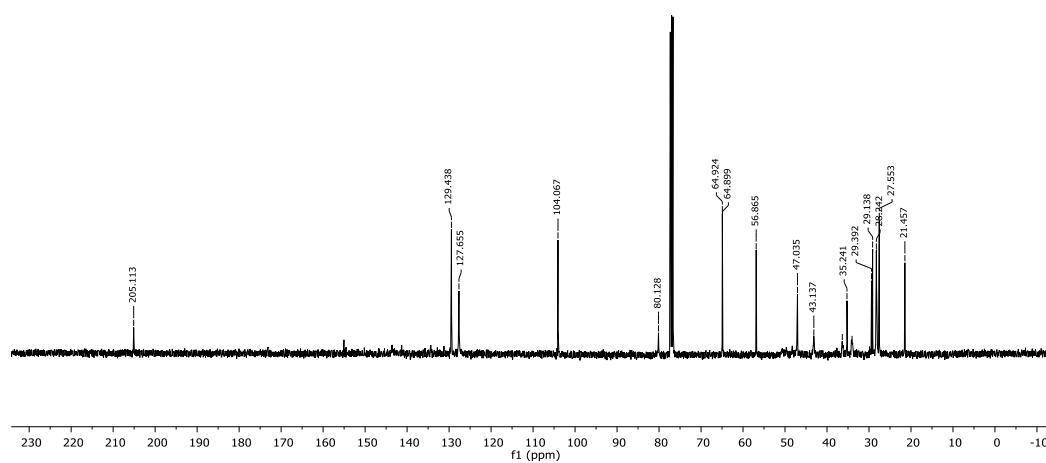
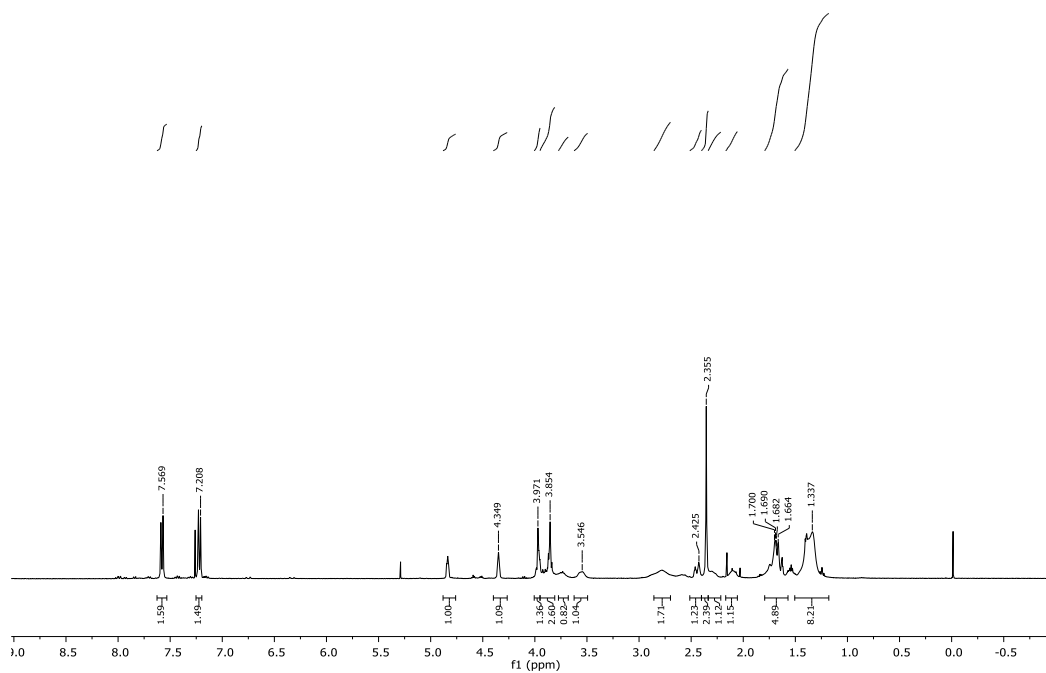
$[\alpha]_D^{22} = + 11.5$  (*c* 0.59, CHCl<sub>3</sub>).

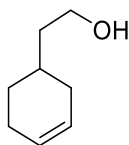
IR (film): 1685 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  1.32-1.41 [m, 11H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, H-1'], 1.54-1.58 (m, 2H, H-2'), 1.63-1.72 (m, 3H, H-4a, H-8, H-5), 2.11 (s, 1H, H-8a), 2.29-2.35 (m, 1H, H-8), 2.37 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.42-2.48 (m, 1H, H-5), 2.59, 2.78 (br. s, 3H, H-1, H-3, H-10), 3.55, 3.76 (br.s, 3H, H-1, H-3, H-10), 3.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 4.35 (s, 1H, H-6), 4.85 (s, 1H, H-3'), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ts), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  21.4 (CH<sub>3</sub>-Ts), 27.5, 28.2, 29.1, 29.4 [C-5, C-2', C-1', (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 34.1 (C-4a), 36.3 (8a), 43.1 (C-8), 47.0 (C-10), 56.9 (C-6), 47.2-50.8 (C-1, C-3), 64.9 (2CH<sub>2</sub>O), 80.1 [(CH<sub>3</sub>)C], 104.1 (C-3'), 127.0 (CH-Ts), 129.8 (CH-Ts), 134.4 (C-Ts), 143.5 (C-Ts), 155.0 (NCOO), 205.1 (C-7).

HRMS calcd for [C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 552.2738, found: 552.2736.



**24****2-(3-Cyclohexenyl)ethanol (24).**

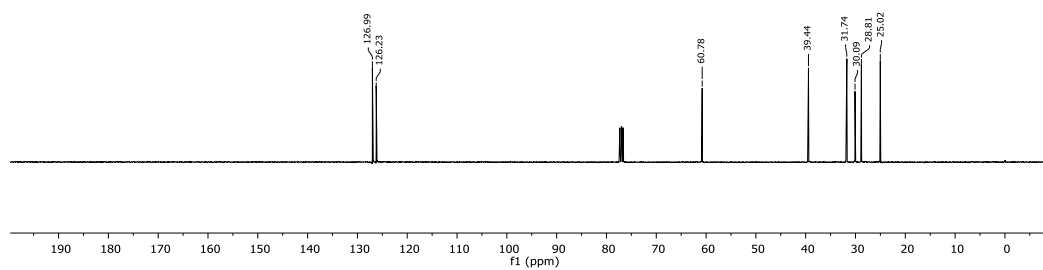
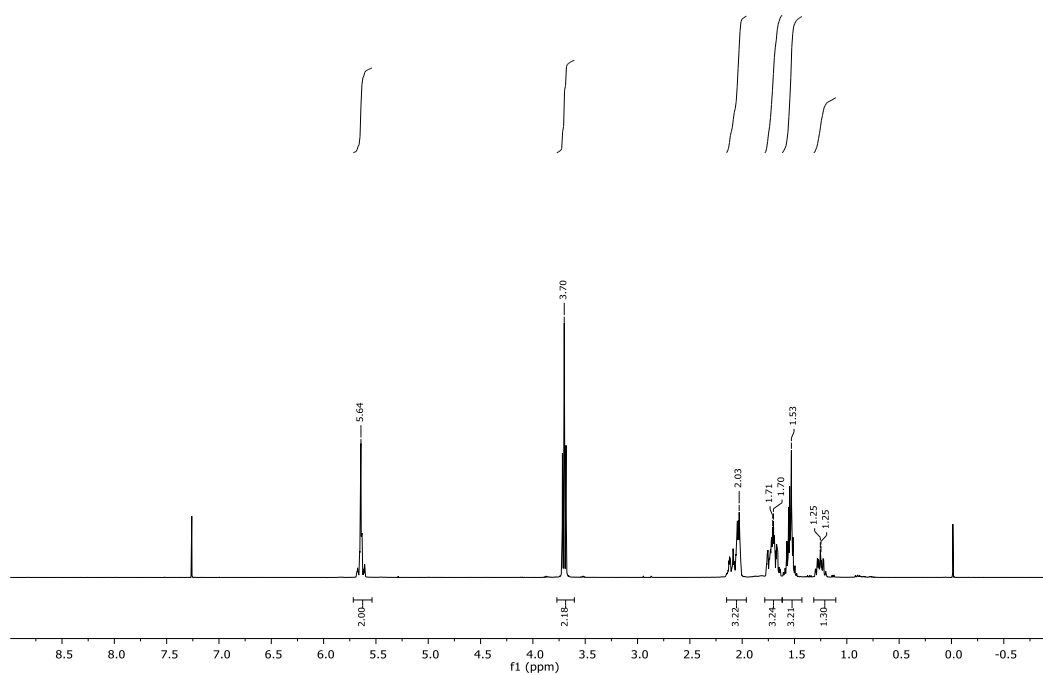
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (3.8 mL, 30.5 mmol) was added dropwise over 30 minutes under inert atmosphere to a cooled (0 °C) solution of 2-methyl-2-butene (30.5 mL of a 2 M solution in THF, 61.0 mmol) and  $\text{NaBH}_4$  (855 mg, 22.2 mmol) in anhydrous THF (14 mL), and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h. 4-Vinylcyclohexene (3.6 mL, 27.7 mmol) was then added dropwise over a 5 minutes and the solution was stirred at room temperature for 2 h. The borane intermediate was oxidized by slowly addition at 0 °C of 3 N aqueous solution of NaOH (25 mL) and 30% aqueous solution of  $\text{H}_2\text{O}_2$  (25 mL), and the resulting solution was stirred at 70 °C overnight. The mixture was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  and the combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure affording alcohol **24** (3.4 g, 99%) which was used in the next step without further purification.

IR (film): 3400 (OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

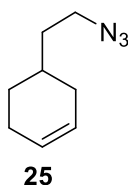
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.26 (m, 1H, H-5), 1.54 (m, 2H, H-1'), 1.69 (dm,  $J = 14.8$  Hz, 1H, H-3), 1.72 (m, 2H, H-4, H-5), 2.05 (m, 2H, H-6), 2.11 (dm,  $J = 14.8$  Hz, 1H, H-3), 3.71 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H-2'), 5.65 (m, 2H, H-1, H-2).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25.0 (C-6), 28.8 (C-5), 30.1 (C-4), 31.7 (C-3), 39.4 (C-1'), 60.8 (C-2'), 126.0, 127.0 (C-1, C-2).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{O} + \text{H}]^+$ : 127.1117, found: 127.1114.





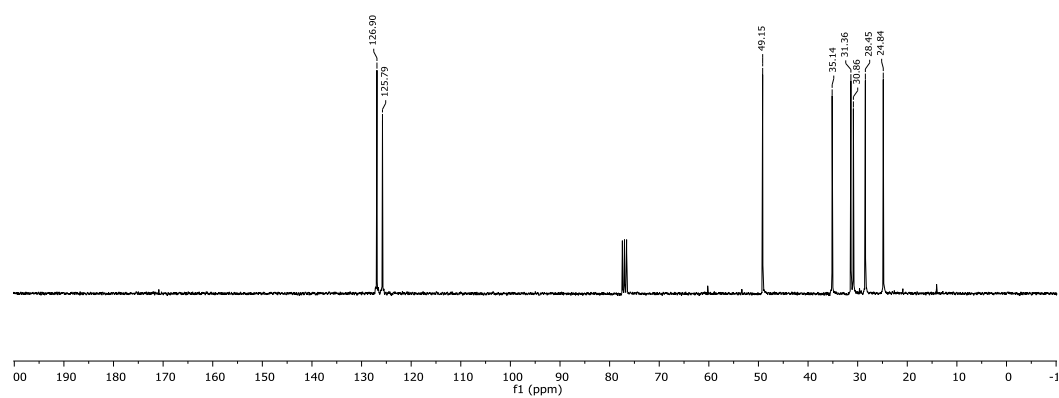
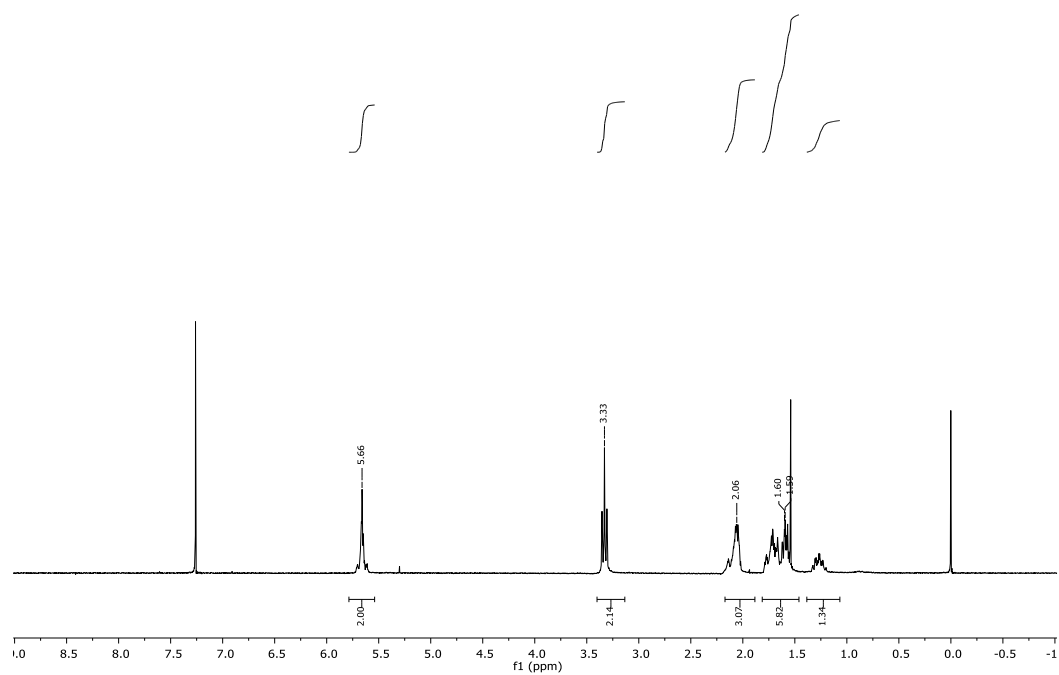
**4-(2-Azidoethyl)-1-cyclohexene (25).**

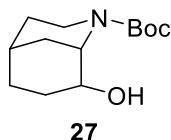
*First step:* Triethylamine (6.52 mL, 46.8 mmol) and mesyl chloride (4.83 mL, 62.4 mmol) were added dropwise under inert atmosphere at 0 °C to a stirring solution of alcohol **24** (3.4 g, 27.4 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (400 mL). After the end of addition, the mixture was allowed to heat slowly to room temperature and was stirred for additional 2 h. Saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) afforded the corresponding mesyl derivative (6.42 g, 99%).

*Second step:* NaN<sub>3</sub> (10.9 g, 167.7 mmol) was added under inert atmosphere to a solution of the above mesylate (9.809 g, 41.9 mmol) in anhydrous DMF (250 mL) and the mixture was heated at 60 °C for 3 h. The resulting mixture was quenched with distilled water. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the combined organic extracts were washed 6 times with water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give an oil. Flash chromatography (hexane) afforded azide derivative **25** (5.068 g, 80%) as a colourless oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.29 (m, 1H, H-5), 1.53-1.80 (m, 5H, H-5, H-4, H-3, 2H-1'), 2.05 (m, 3H, 2H-6, H-3), 3.33 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H, H-2'), 5.66 (m, 2H, H-1, H-2).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.8 (C-6), 28.4 (C-5), 30.8 (C-4), 31.3 (C-3), 35.1 (C-1'), 49.1 (C-2'), 125.8, 126.9 (C-1, C-2).



**2-(tert-Butoxycarbonyl)-8-hydroxy-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (27).**

*First step:* *m*-Chloroperoxybenzoic acid (2.2 g, technical grade 77%, 9.934 mmol) was added to a cold (0 °C) solution of azide **25** (1.0 g, 6.62 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL), and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After 4 h under stirring at room temperature, the mixture was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, then saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a mixture of epoxides which was used in the next step without further purification.

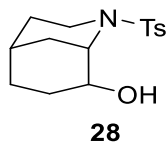
*Second step:* Me<sub>3</sub>P (8.3 mL of a 1 M solution in THF, 8.30 mmol) was added to a solution of the epoxides in THF/H<sub>2</sub>O (132 mL, 6:1) and the mixture was stirred at 70 °C overnight. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to alcohol **26** as pale yellow oil.

*Third step:* A solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (1.44 g, 6.62 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) was added dropwise under inert atmosphere at room temperature to a solution of the above amino alcohol in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (165 mL). The mixture was stirred for 2 h, poured into water, and the resulting solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 6:4 hexane-EtOAc) of the residue gave alcohol **27** (877 mg, 55% from **25**, 3 steps) as colourless oil.

IR (film): 3453 (OH), 1689, 1666 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers): δ 1.45 [s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.45 (masked, 2H, H-6), 1.57 (m, 1H, H-7), 1.65 (m, 2H, H-4, H-9), 1.91 (m, 3H, H-4, H-9, H-5), 2.06, 2.14 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-7), 2.50 (br. s, 1H, OH), 3.42 (m, 1H, H-3), 3.53 (m, 1H, H-3), 3.93 (s, 1H, H-1), 3.99 (s, 1H, H-8).



**8-Hydroxy-2-(toluenesulfonyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (28).**

*First step:* *m*-Chloroperoxybenzoic acid (5 g, 29 mmol) was added to a cold (0 °C) solution of azide **25** (1.5 g, 10 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (102 mL), and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After 4 h under stirring at room temperature, the mixture was washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, then saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a mixture of epoxides which was used in the next step without further purification.

*Second step:* Me<sub>3</sub>P (12.3 mL of a 1 M solution in THF, 12.25 mmol) was added to a solution of the above epoxides in THF/H<sub>2</sub>O (200 mL, 6:1), and the mixture was stirred at room temperature for one night. The resulting solution was concentrated under reduced pressure to afford alcohol (**26**) as pale-yellow oil.

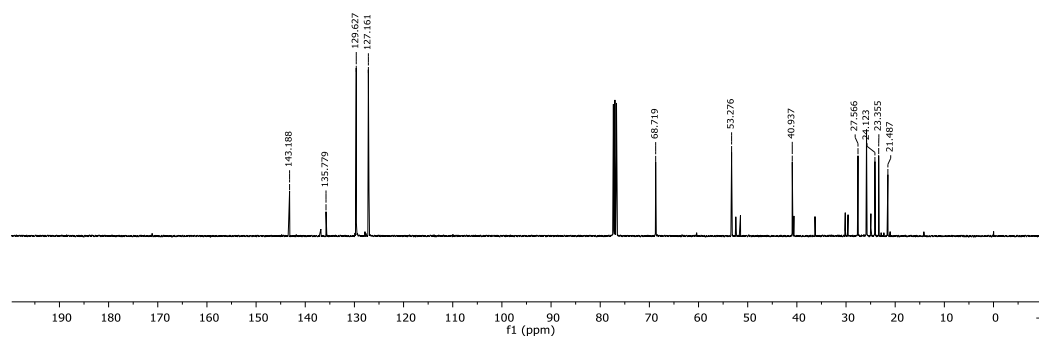
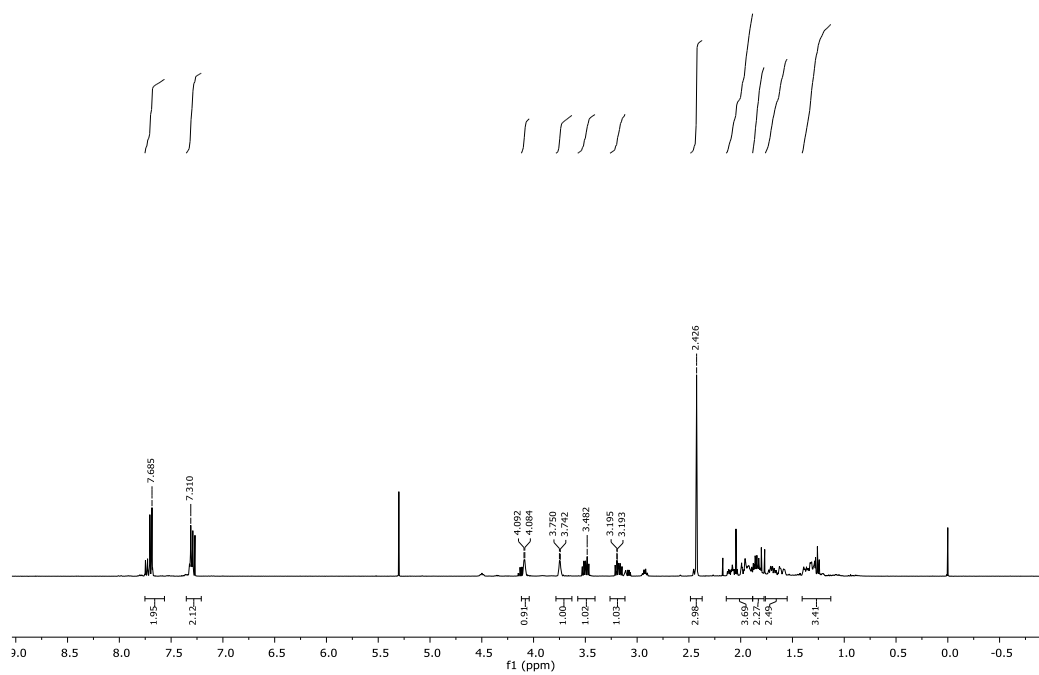
*Third step:* A solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (2.48 g, 13 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (8 mL) and triethylamine (1.5 mL, 11 mmol) were added dropwise under inert atmosphere at 0 °C to a solution of the above amino alcohol (**26**) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). The mixture was stirred for 4 h at 0 °C, poured into saturated NH<sub>4</sub>Cl, and the resulting solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue gave alcohol **28** (915 mg, 31% from azide **25**, 3 steps).

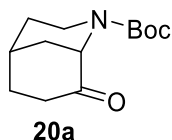
IR (film): 3600 (OH) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.26-2.05 (m, 9H, 2H-4, 2H-9, H-5, 2H-6, 2H-7), 2.43 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 3.18 (quint, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-3), 3.50 (quint, *J* = 6.3 Hz, 1H, H-3), 3.75 (m, 1H, H-1), 4.10 (br. s, 1H, H-8), 7.30 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ts), 7.70 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.5 ( $\text{CH}_3\text{-Ts}$ ), 23.4 (C-5), 24.1 (C-7), 25.8 (C-6, C-4), 27.6 (C-9), 40.9 (C-3), 53.3 (C-1), 68.7 (C-8), 127.1 (CH-Ts), 129.6 (CH-Ts), 135.8 (C-Ts), 143.2 (C-Ts).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{NO}_3\text{S} + \text{H}]^+$ : 296.1215, found: 296.1208.





**2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-8-oxo-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (20a).**

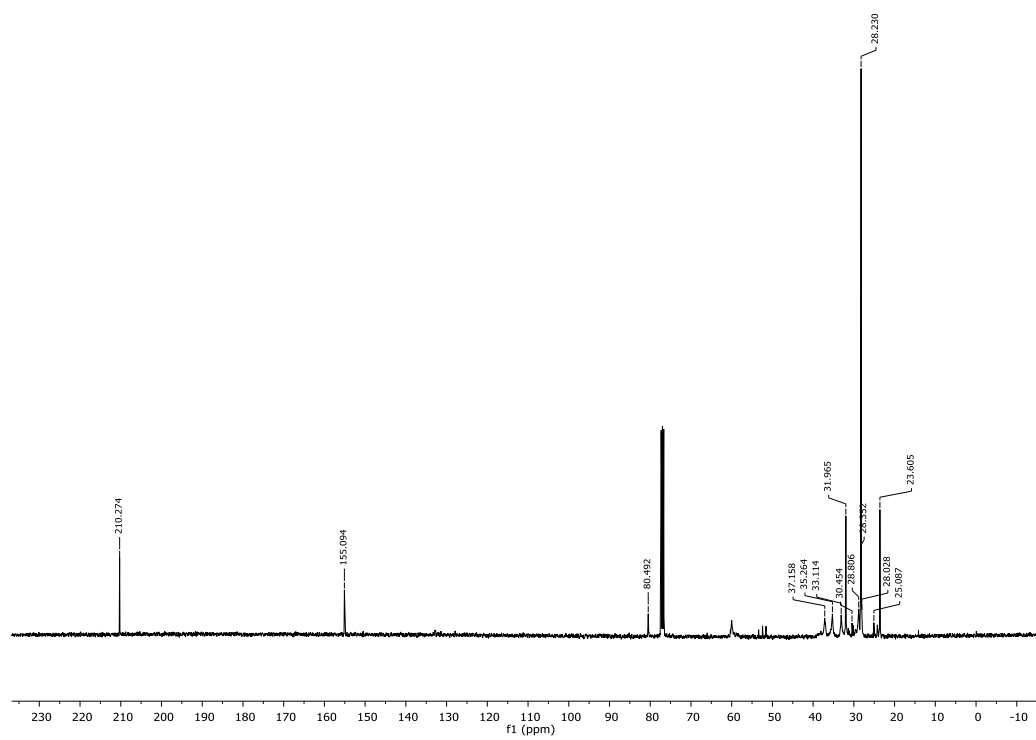
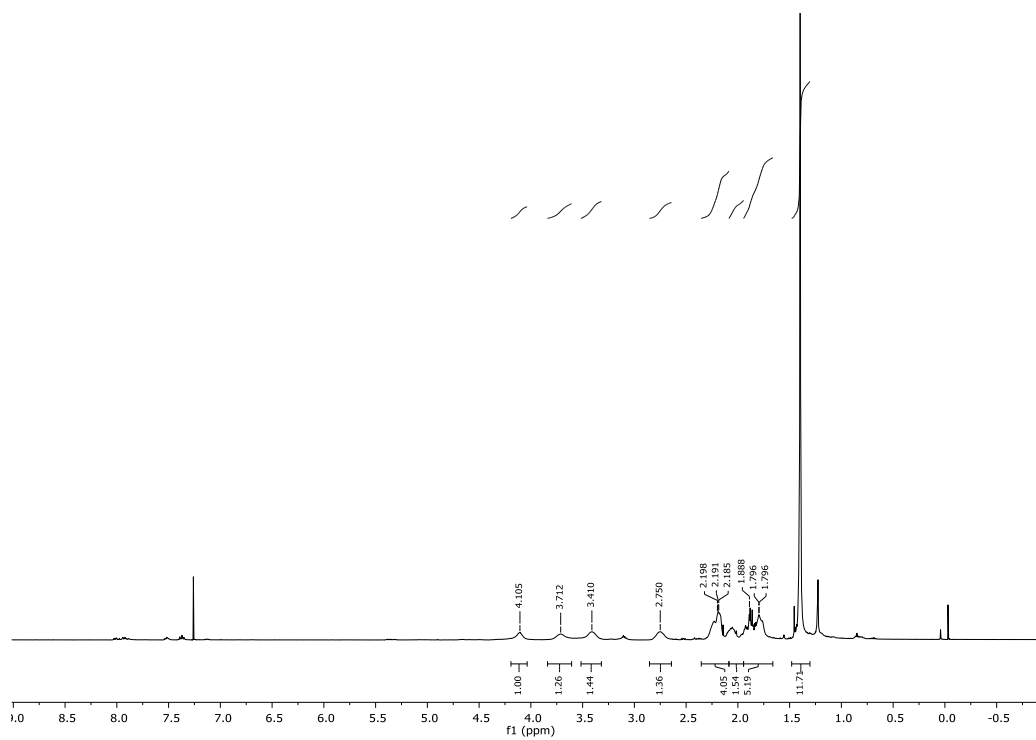
Dess-Martin periodinane (5.7 g, 13.0 mmol) was added at room temperature to a solution of bicyclic alcohol **27** (1.28 g, 5.3 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (196 mL). After 18 h of stirring at room temperature, a solution of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) was slowly added. The resulting mixture was stirred vigorously for 1 h and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded ketone **20a** (1.07 g, 85%) as a colorless oil.

IR (film): 1705, 1696 (CO) cm<sup>-1</sup>.

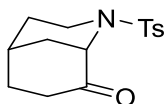
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.40 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.79, 1.81 (2m, 2H, H-6, H-4), 1.91 (m, 2H, H-9), 2.08 (m, 1H, H-6), 2.10-2.20 (m, 3H, H-5, H-4, H-7), 2.76 (m, 1H, H-7), 3.43 (m, 1H, H-3), 3.73 (m, 1H, H-3), 4.20 (m, 1H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.6 (C-5), 28.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 28.3 (C-4), 31.9 (C-6), 35.3 (C-9), 35.3 (C-7), 37.2 (C-3), 60.0 (C-1), 80.6 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 155.1 (COO), 210.3 (CO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 262.1419, found: 262.1416.





**20b****8-Oxo-2-(toluenesulfonyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (20b).**

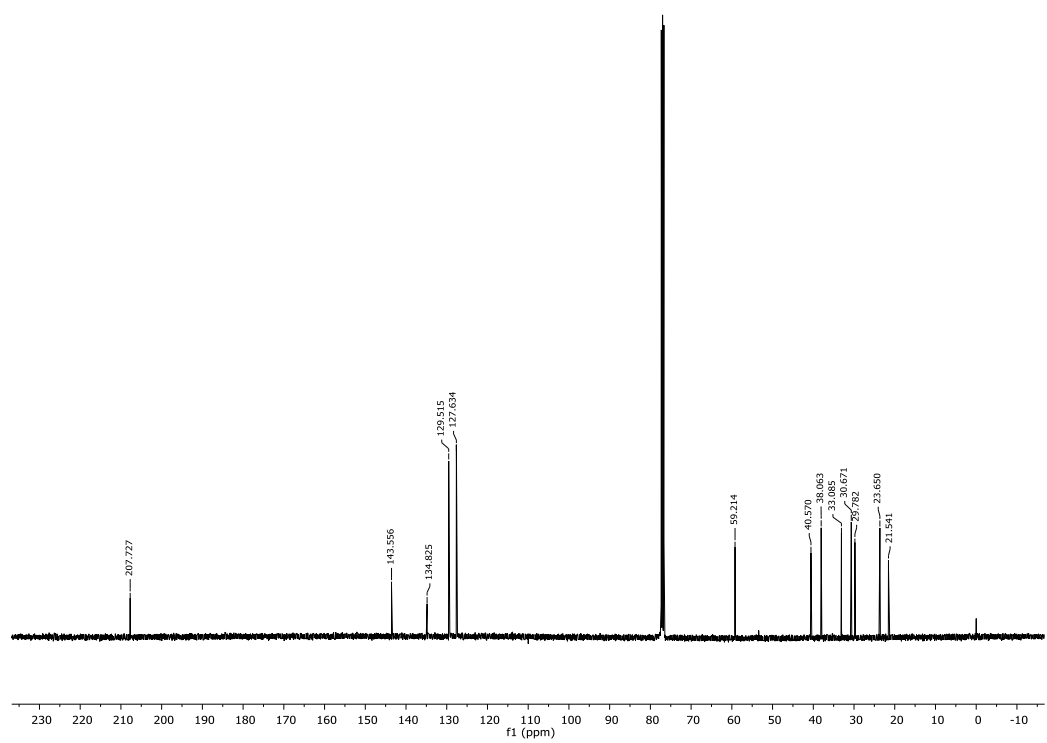
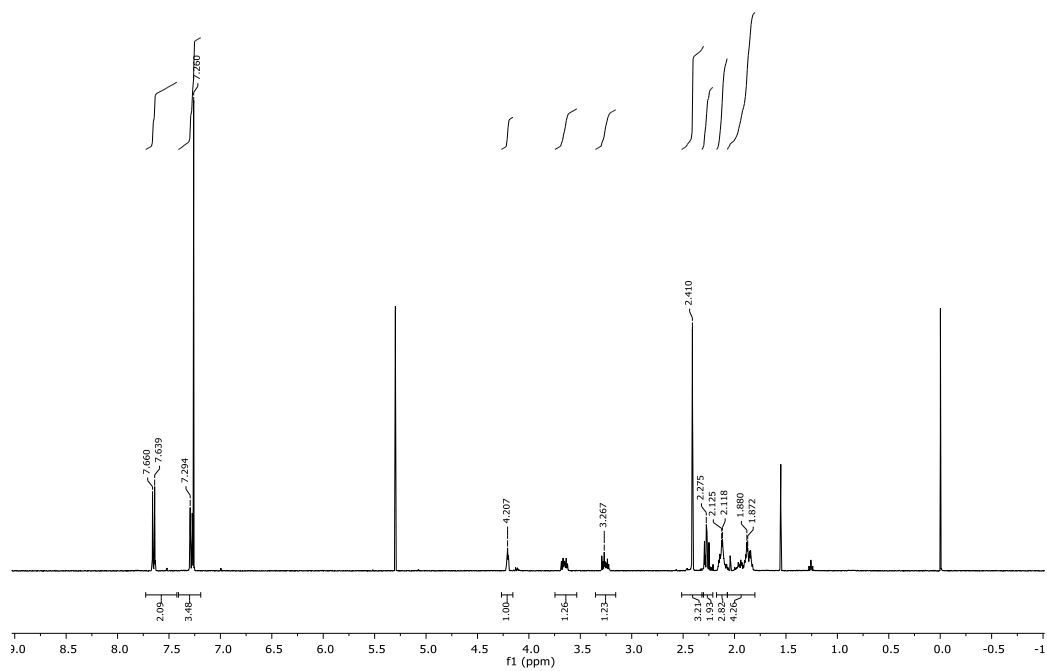
Dess-Martin periodinane (2.957 g, 6.971 mmol) was added at room temperature to a stirring solution of bicyclic alcohol **28** (1.371 g, 4.647 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL). After one night of stirring at room temperature, a solution of saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) was slowly added. The resulting mixture was stirred vigorously for 45 min and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 7:3 hexane-EtOAc) of the residue afforded ketone **20b** (1.183 g, 87%).

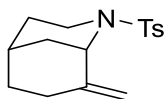
IR (film): 1716 (CO), 1158 (N-SO<sub>2</sub>-C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.84-1.89 (m, 3H, H-4, H-9, H-6), 1.95 (m, 1H, H-6), 2.12 (m, 3H, H-5, H-4, H-9), 2.28 (m, 2H, 2H-7), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 3.27 (m, 1H, H-3), 3.65 (dt, *J* = 12.4, 6.0 Hz, 1H, H-3), 4.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-1), 7.28 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 2H, H-Ts), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.5 (CH<sub>3</sub>-Ts), 23.6 (C-5), 29.8 (C-4), 30.6 (C-6), 33.1 (C-9), 38.1 (C-7), 40.6 (C-3), 59.2 (C-1), 127.6 (CH-Ts), 129.5 (CH-Ts), 134.8 (C-Ts), 143.5 (C-Ts), 207.7 (C-8).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>S + H]<sup>+</sup>: 294.1158, found: 294.1150.



**21****8-Methylene-2-(toluenesulfonyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (21).**

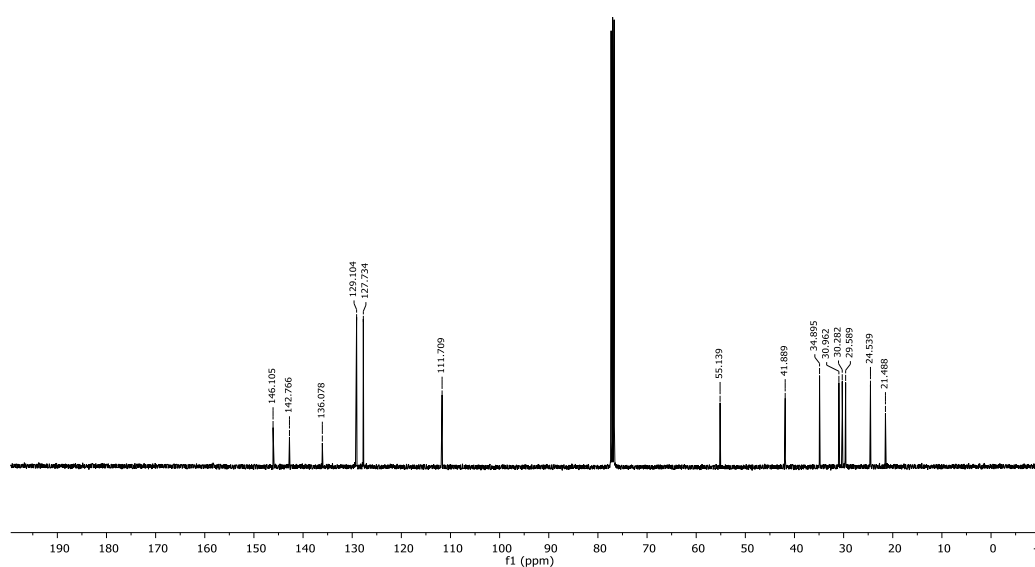
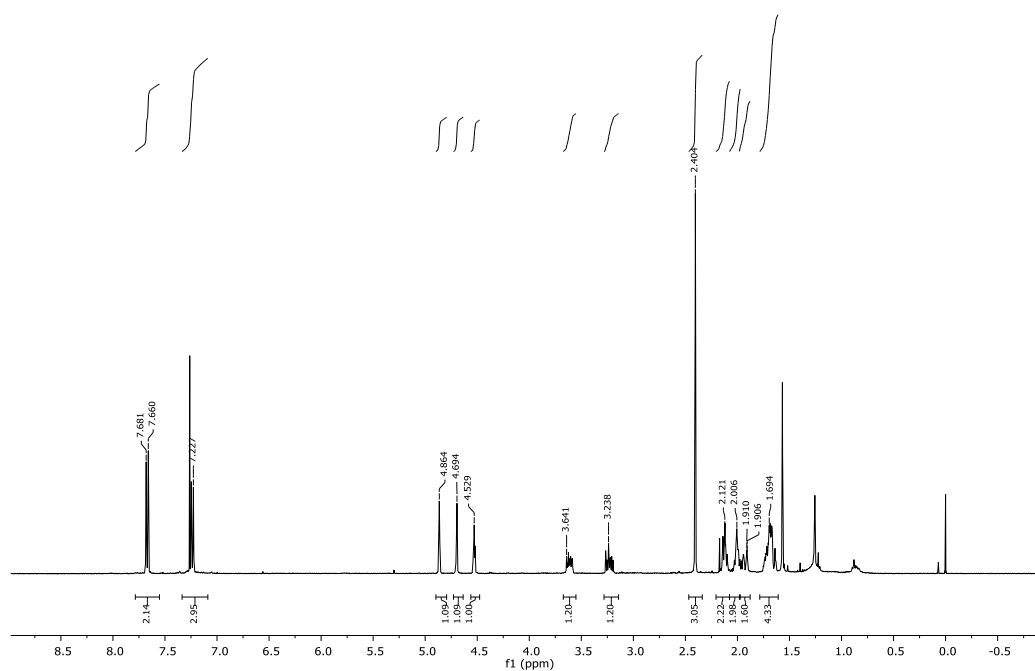
MeLi (237  $\mu\text{L}$  of a solution 1.6 M in  $\text{Et}_2\text{O}$ , 0.38 mmol) was slowly added under inert atmosphere at 0  $^\circ\text{C}$  in the dark to a suspension of  $\text{Cp}_2\text{TiCl}_2$  (87 mg, 0.35 mmol) in anhydrous  $\text{Et}_2\text{O}$  (1.5 mL). After stirring at this temperature for 1 h, the reaction mixture was quenched with  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted in the dark with  $\text{Et}_2\text{O}$ . The combined organic extracts were dried, and concentrated under reduced pressure in absence of light to give  $\text{Cp}_2\text{TiMe}_2$  as an orange solid. A solution of above solid in anhydrous toluene/pyridine (2 mL, 100:1) was added under argon atmosphere at room temperature to a solution of bicyclic ketone **20b** (51 mg, 0.17 mmol) in anhydrous toluene (500  $\mu\text{L}$ ), and the resulting mixture was stirred at reflux in the dark for 6 h. The solvent was then removed, and the resulting residue was treated with a mixture of  $\text{Et}_2\text{O}$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (8:2). The suspension was filtered, and the liquid filtrate concentrated. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane– $\text{EtOAc}$ ) of the residue afforded alkene **21** (24 mg, 47%).

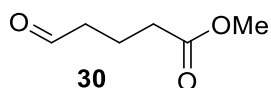
IR (film): 1160 (N- $\text{SO}_2$ -C)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.63-1.75 (m, 4H, H-4, 2H-6, H-9), 1.90-1.95 (m, 1H, H-9), 1.98-2.03 (m, 2H, H-4, H-5), 2.09-2.14 (m, 2H, 2H-7), 2.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ -Ts), 3.19-3.27 (m, 1H, H-3), 3.58-3.64 (m, 1H, H-3), 4.53 (t,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-1), 4.70 (dt,  $J = 1.9, 1.3$  Hz, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 4.86 (t,  $J = 1.8$  Hz, 1H,  $=\text{CH}_2$ ), 7.24 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, H-Ts), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, H-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  21.5 ( $\text{CH}_3$ -Ts), 24.5 (C-5), 29.6 (C-4), 30.3 (C-7), 30.9 (C-6), 34.9 (C-9), 41.9 (C-3), 55.1 (C-1), 111.7 ( $=\text{CH}_2$ ), 127.7 (CH-Ts), 129.1 (CH-Ts), 136.1 (C-Ts), 142.8 (C-Ts), 146.1 (C-8).

HRMS (ESI) calcd for  $[C_{16}H_{21}NO_2S + H]^+$ : 292.1366, found: 292.1367.





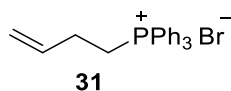
### Methyl 5-oxopentanoate (**30**)

*First step:* Sulfuric acid (200  $\mu$ L) was slowly added to a solution of  $\delta$ -valerolactone (9.27 mL, 99.9 mmol) in MeOH (50 mL). After one night, the reaction was quenched with solid  $\text{CaCO}_3$ , and filtered over Celite<sup>®</sup> (washing with diethyl ether). The filtered was concentrated at 0  $^{\circ}$ C under reduced pressure affording alcohol ester **29** which was used in the next step without purification.

*Second step:* PCC (32.3 g, 149.8 mmol) and Celite<sup>®</sup> (32.3 g) were added at 0  $^{\circ}$ C to a solution of the above alcohol in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (500 mL) and the reaction was stirred overnight. The reaction mixture was filtered over silica (washing with hexane and hexane-EtOAc 9:1). The filtered was concentrated under reduced pressure giving methyl 5-oxopentanoate **30** (7.40 g, 57% in two steps).

$^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 2H-3), 2.39 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, 2H-2), 2.56 (td,  $J = 7.5, 1.5$  Hz, 2H, 2H-4), 3.69 (s, 2H,  $\text{OCH}_3$ ), 9.78 (t,  $J = 1.5$  Hz, 1H, CHO).

$^{13}\text{C}$  NMR (75.4 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  16.8 (C-3), 32.4 (C-2), 42.3 (C-4), 51.0 ( $\text{OCH}_3$ ), 172.8 (CO), 201.1 (CHO).

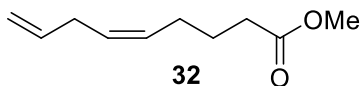


### 3-Butenyltriphenylphosphonium bromide (31).

A mixture of 4-bromo-1-butene (3.2 mL, 31.5 mmol) and triphenylphosphine (8.27 g, 31.5 mmol) in toluene (21 mL) was heated at reflux for 24 h. The reaction mixture was then cooled to rt and filtered over a Buchner funnel. A white solid was collected, which was washed with toluene and dried under high vacuum to afford desired product (8.5 g, 68%).

Experimental procedure from: *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 330.

For NMR and mass data see: *Org. Lett.* **2007**, *9*, 445.

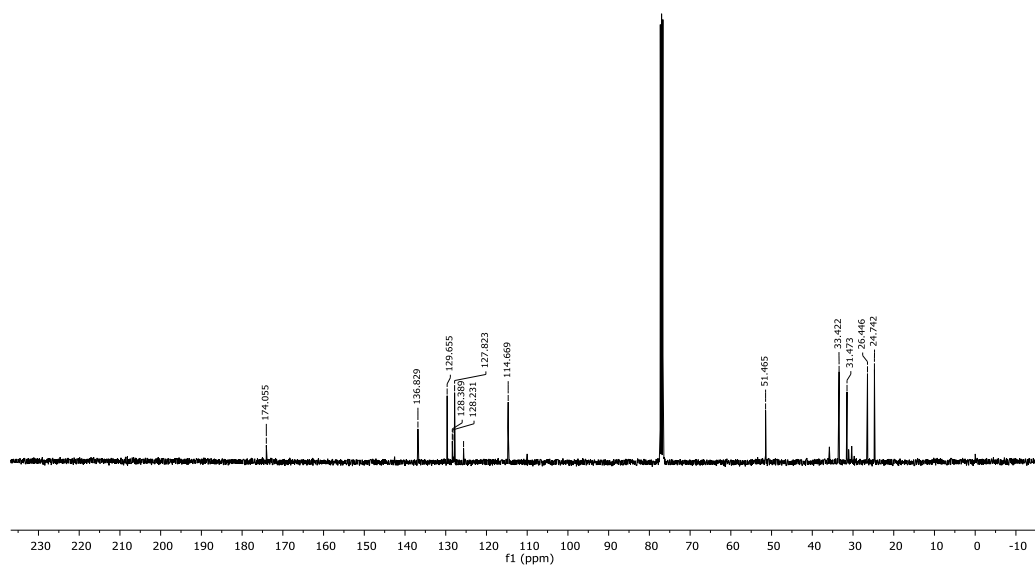
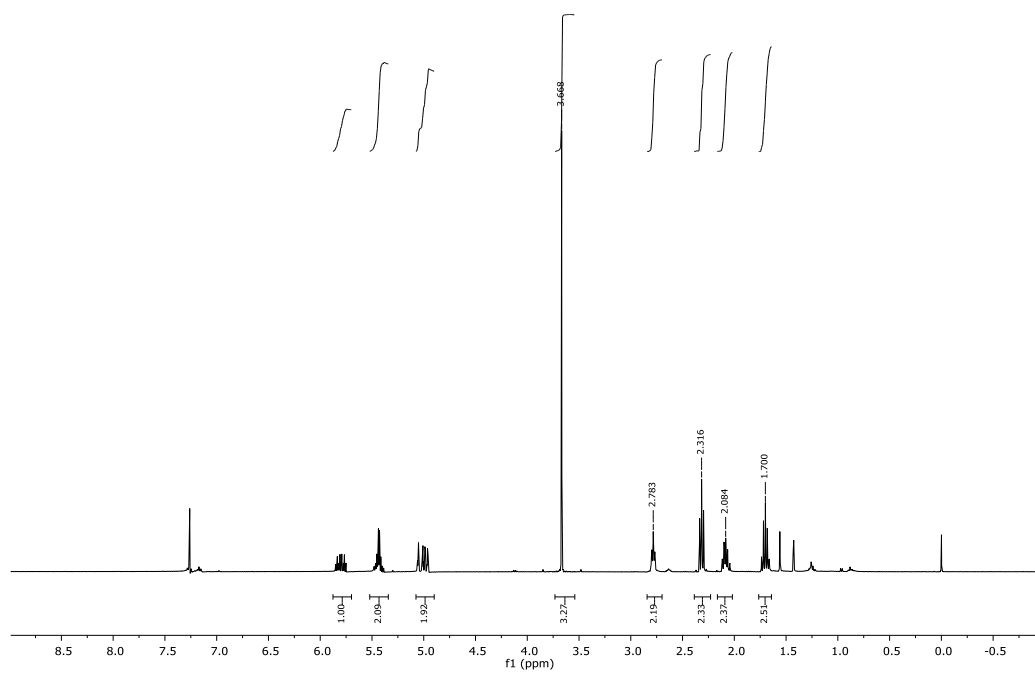
**Methyl(Z)-5,8-nonadienoate (32).**

LDA (138  $\mu\text{L}$  of a 2 M solution in THF, 0.277 mmol) was slowly added under inert atmosphere at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  to a mixture of the phosphonium salt **31** (120 mg, 0.302 mmol, previous dried at  $40\text{ }^{\circ}\text{C}$  under vacuum with a trap of  $\text{P}_2\text{O}_5$  over a weekend) in HMPA (190  $\mu\text{L}$ , 0.110 mmol) and dry THF (1 mL). After stirring at  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  for one hour, the mixture was cooled at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and a solution of aldehyde **30** (78 mg, 0.604 mmol) in dry THF (250  $\mu\text{L}$ ) was added. The reaction was stirred overnight, allowing the temperature raise to rt. The reaction was then quenched with a saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$  and extracted with diethyl ether. The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 95:5 hexane- $\text{Et}_2\text{O}$ ) of the residue gave the ester **32** (33 mg, 79%).

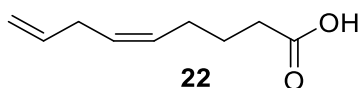
IR (film): 1741 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.70 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-3), 2.09 (m, 2H, H-4), 2.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-2), 2.78 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-7), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.97 (dq,  $J = 10.4, 1.6$  Hz, 1H, H-9), 5.03 (dq,  $J = 17.2, 1.6$  Hz, 1H, H-9), 5.39-5.48 (m, 2H, H-5, H-6), 5.80 (ddt,  $J = 17.2, 10.4, 6.4$  Hz, 1H, H-8).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.7 (C-3), 26.4 (C-4), 31.4 (C-7), 33.4 (C-2), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 114.7 (C-9), 127.8 (C-5), 129.6 (C-6), 136.8 (C-8), 174.1 (C-1).





**(Z)-5,8-Nonadienoic acid (22).**

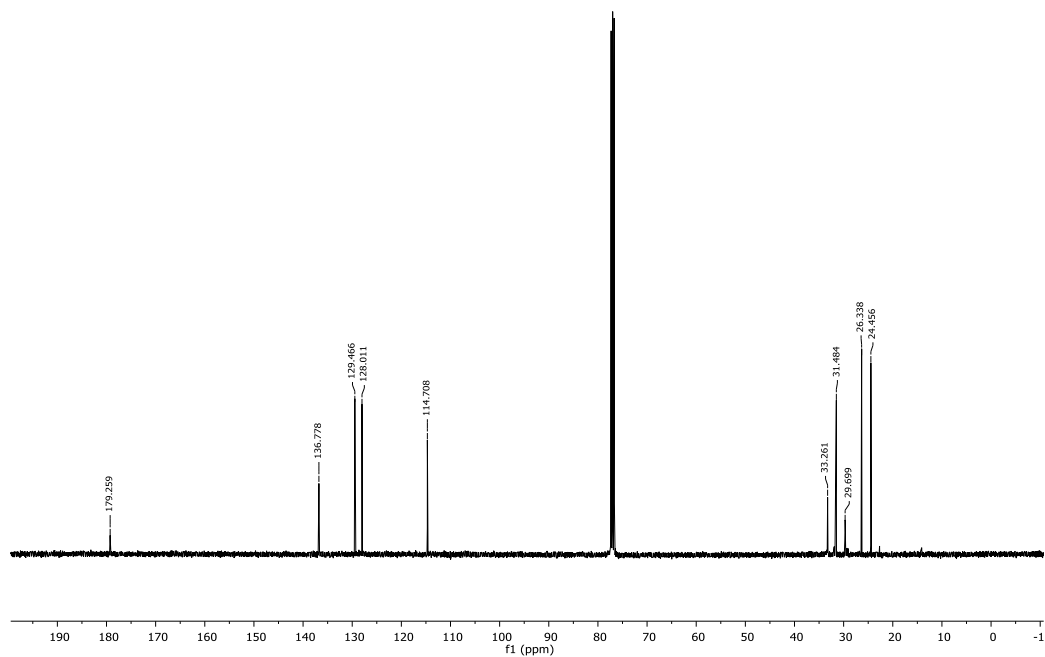
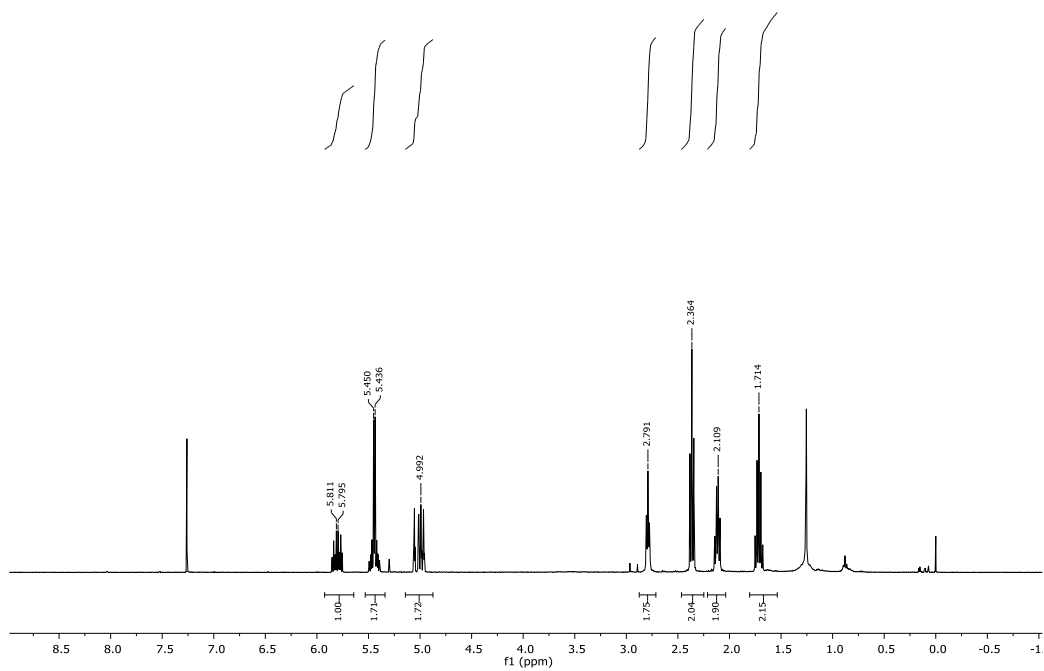
An 1M aqueous solution of LiOH (31 mL, 30.95 mmol) was added to a solution of the ester **32** (130 mg, 0.774 mmol) in THF (25 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaCl, and the solution was washed with Et<sub>2</sub>O. The aqueous layer was then acidified until pH 5 and extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding acid **22**, which was used in the next step without further purification (98 mg, 82%).

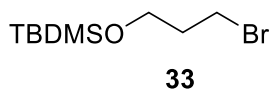
IR (film): 1709 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.71 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-3), 2.12 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-4), 2.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2), 2.79 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-7), 4.98 (dq, *J* = 10.4, 1.6 Hz, 1H, H-9), 5.03 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H, H-9), 5.39-5.49 (m, 2H, H-5, H-6), 5.80 (ddt, *J* = 17.2, 10.4, 6.0 Hz, 1H, H-8).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.4 (C-3), 26.3 (C-4), 31.5 (C-7), 33.2 (C-2), 114.7 (C-9), 128.0 (C-5), 129.5 (C-6), 136.8 (C-8), 179.3 (C-1).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>9</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 155.0921, found: 155.0916.



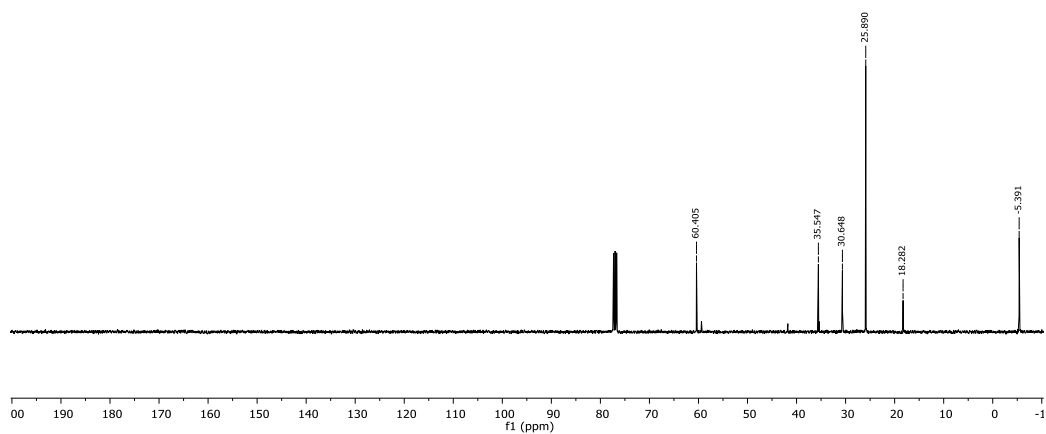
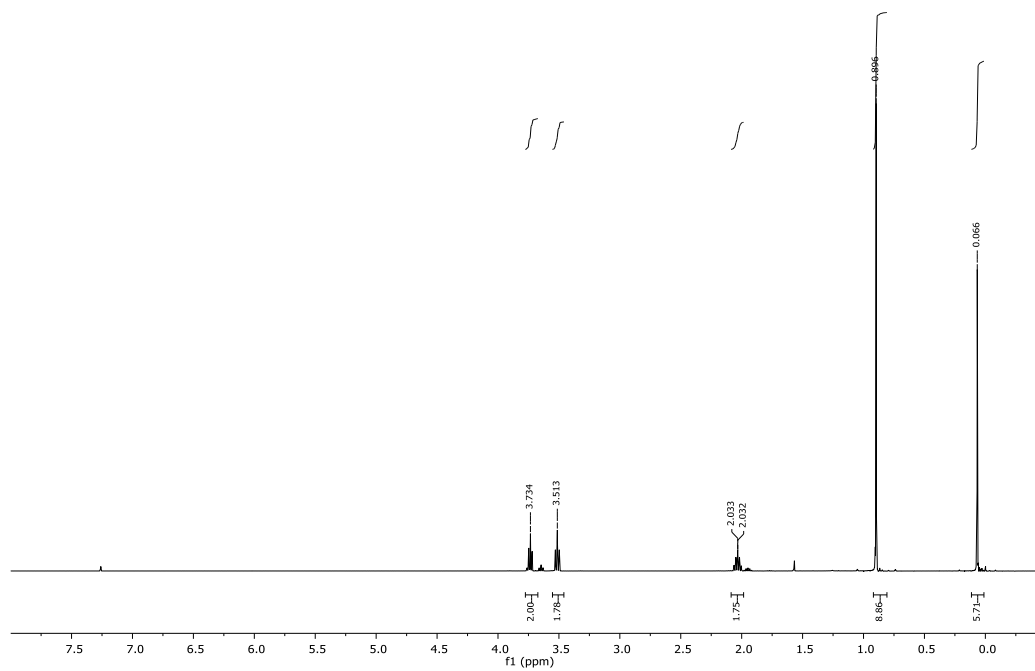


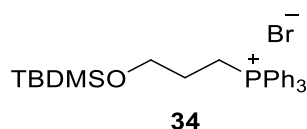
**3-Bromo-1-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propane (33).**

Triethylamine (3.6 mL, 26.0 mmol), dimethylaminopyridine (122 mg, 1.0 mmol) and *tert*-butyldimethylsilane chloride (3.6 g, 24.0 mmol) were added under inert atmosphere at room temperature to a solution of 3-bromopropanol (1.8 mL, 20 mmol) in anhydrous THF (30 mL). After 18 h stirring at room temperature, saturated NH<sub>4</sub>Cl was added and the resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane) of the residue gave protected alcohol **33** (4.8 g, 96%) as colourless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 0.07 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0.90 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 2.03 (m, 2H, H-2), 3.51 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H-1), 3.73 (t, *J* = 5.4 Hz, 2H, H-3).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5.4 (2CH<sub>3</sub>Si), 18.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi], 25.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi], 30.7 (CH<sub>2</sub>Br), 35.5 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (CH<sub>2</sub>O).





**3-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)propyltriphenylphosphonium bromide (34).**

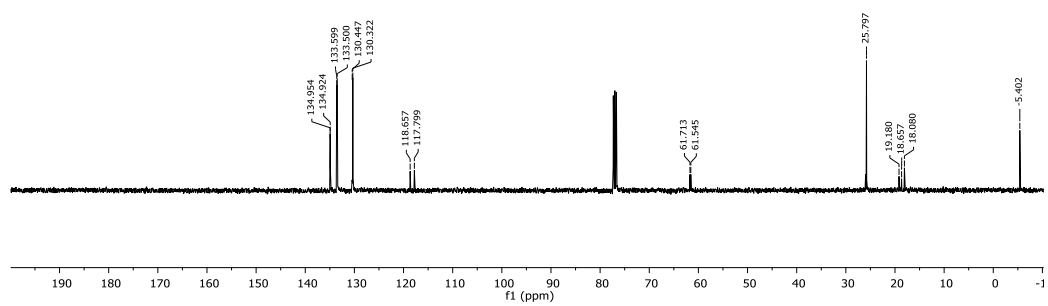
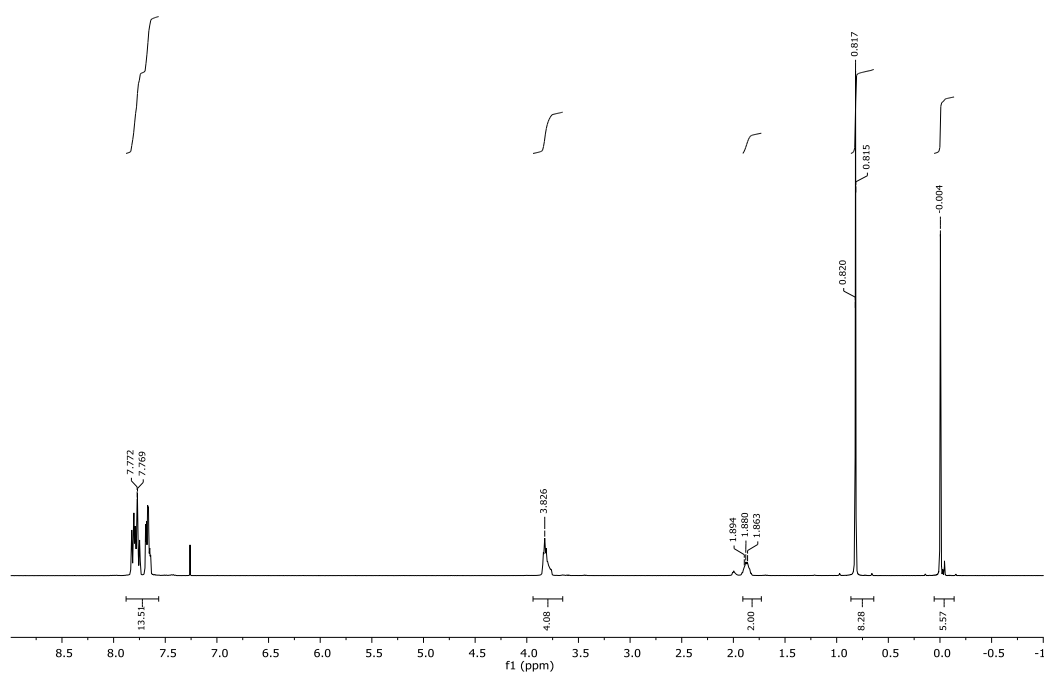
Triphenylphosphine (5.0 g, 19.1 mmol) was added under argon atmosphere at room temperature to a solution of protected alcohol **33** (4.0 g, 15.9 mmol) in anhydrous benzene (3 mL). The mixture was heated at 85 °C for 18 h and then was cooled to room temperature. Ether was added to the resulting solution and a white solid was formed. The residue was filtered and washed several times with ether. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) of the resulting solid afforded phosphonium salt **34** (7.9 g, 96%).

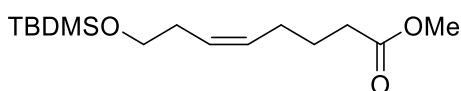
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 0.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0.85 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.95 (m, 2H, H-2), 3.98 (m, 4H, H-1, H-3), 7.69-7.90 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5.3 (2CH<sub>3</sub>Si), 18.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi], 18.7, 19.2 (CH<sub>2</sub>P), 25.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi], 26.0, 26.1 (CH<sub>2</sub>), 61.6, 61.8 (CH<sub>2</sub>O), 118.0, 118.8 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 130.3-133.7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 134.9 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

m.p. 216 °C.

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>OP – TBDMSi + H]<sup>+</sup>: 321.1403, found: 321.1398.





35

**Methyl (Z)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-octenoate (35).**

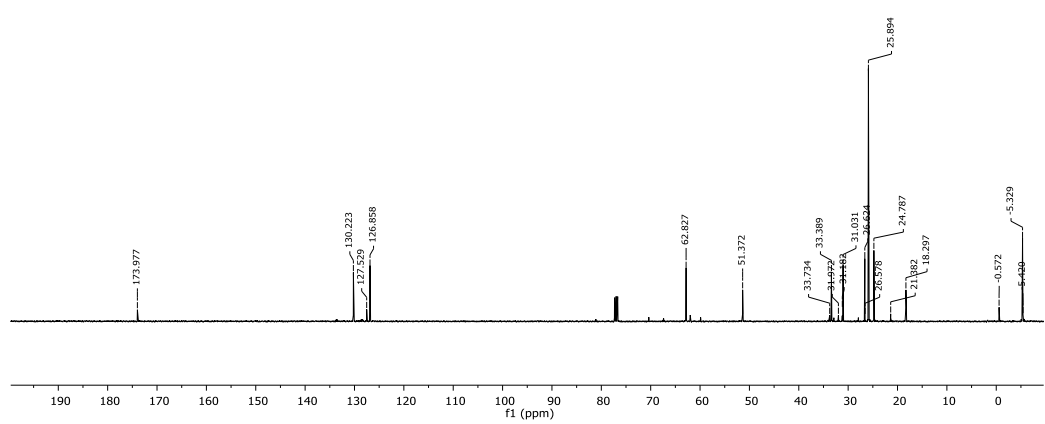
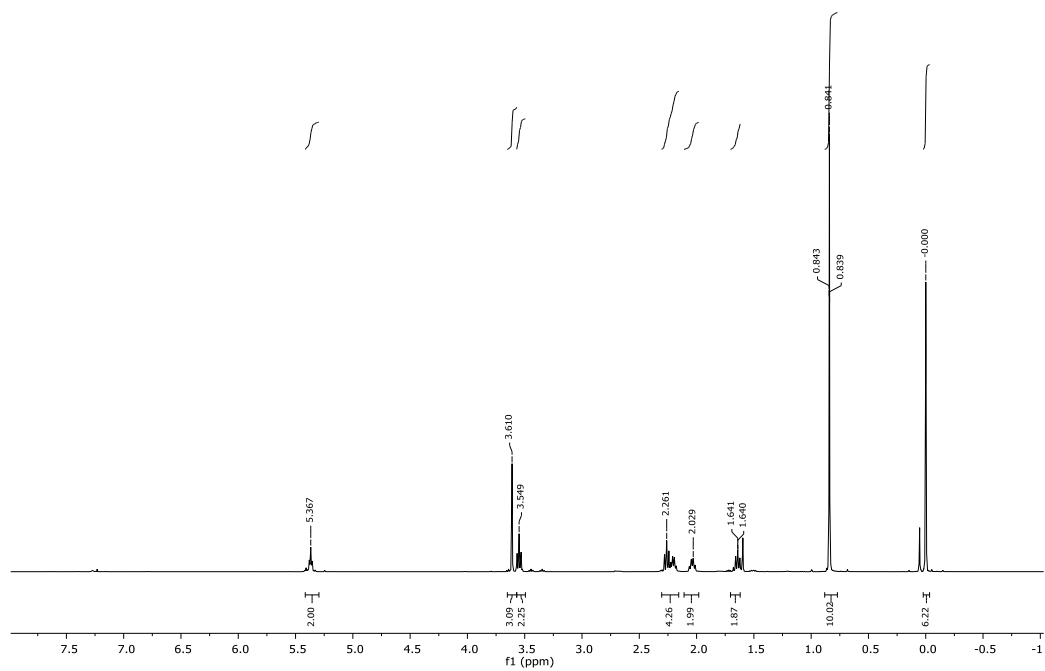
Sodium bis(trimethylsilyl)amide (8.75 mL of a solution 1M in THF, 8.75 mmol) was added dropwise at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  under inert atmosphere to a solution of phosphonium salt **34** (4.5 g, 8.75 mmol) in a mixture of solvents formed by anhydrous THF (99 mL) and anhydrous toluene (22 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. A solution of methyl 4-formylpentanoate **30** (2.2 g, 17.5 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was then added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the mixture was stirred at the same temperature overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the resulting solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **35** (1.94 g, 78%).

IR (film):  $1742\text{ (CO) cm}^{-1}$ .

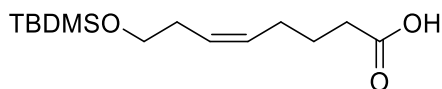
$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  0.05 (s, 6H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ), 0.89 [s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ], 1.69 (m, 2H, 2H-3), 2.08 (m, 2H, 2H-4), 2.25 (m, 2H, 2H-7), 2.31 (t,  $J = 8.0\text{ Hz}$ , 2H, 2H-2), 3.60 (t,  $J = 6.4\text{ Hz}$ , 2H,  $\text{CH}_2\text{OSi}$ ), 3.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{O}$ ), 5.40 (m, 2H, H-5, H-6).

$^{13}\text{C NMR}$  (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -5.3 ( $2\text{CH}_3\text{Si}$ ), 18.3 [ $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ], 24.8 (C-3), 25.9 [ $(\text{CH}_3)_3\text{CSi}$ ], 26.7 (C-4), 31.1 (C-7), 33.5 (C-2), 51.5 ( $\text{CH}_3\text{O}$ ), 62.9 (C-8), 126.9, 130.3 (C-5, C-6), 174.1 (COO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{Si} + \text{H}]^+$ : 287.2000, found: 287.2042.





**23****(Z)-8-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-octenoic acid (23).**

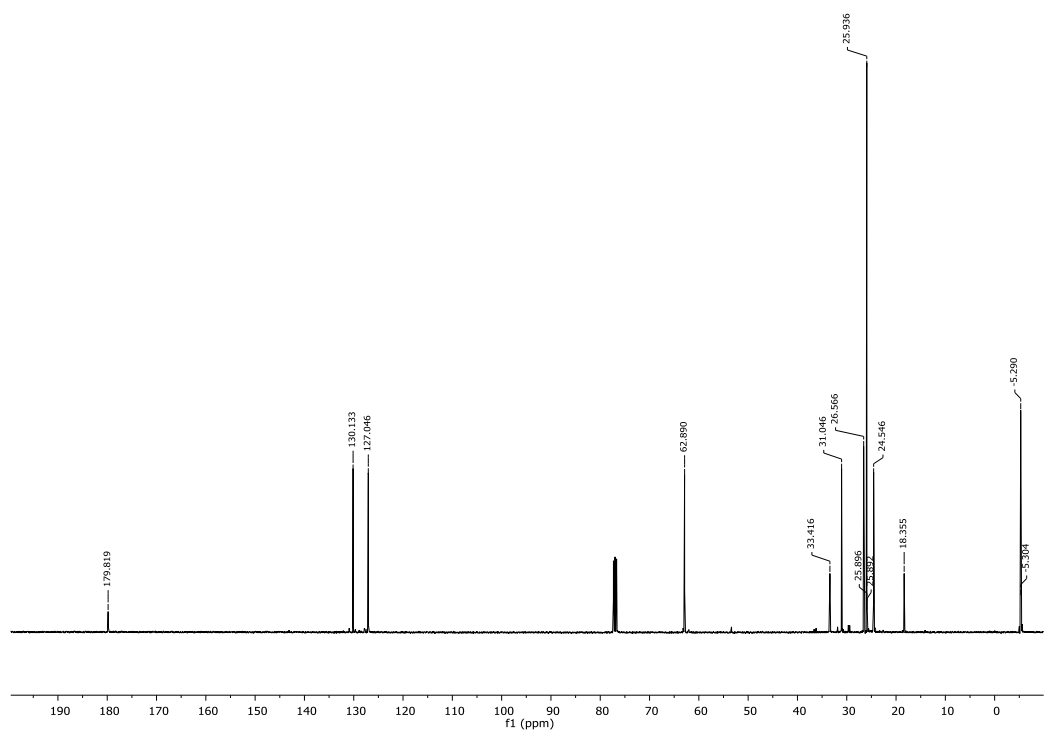
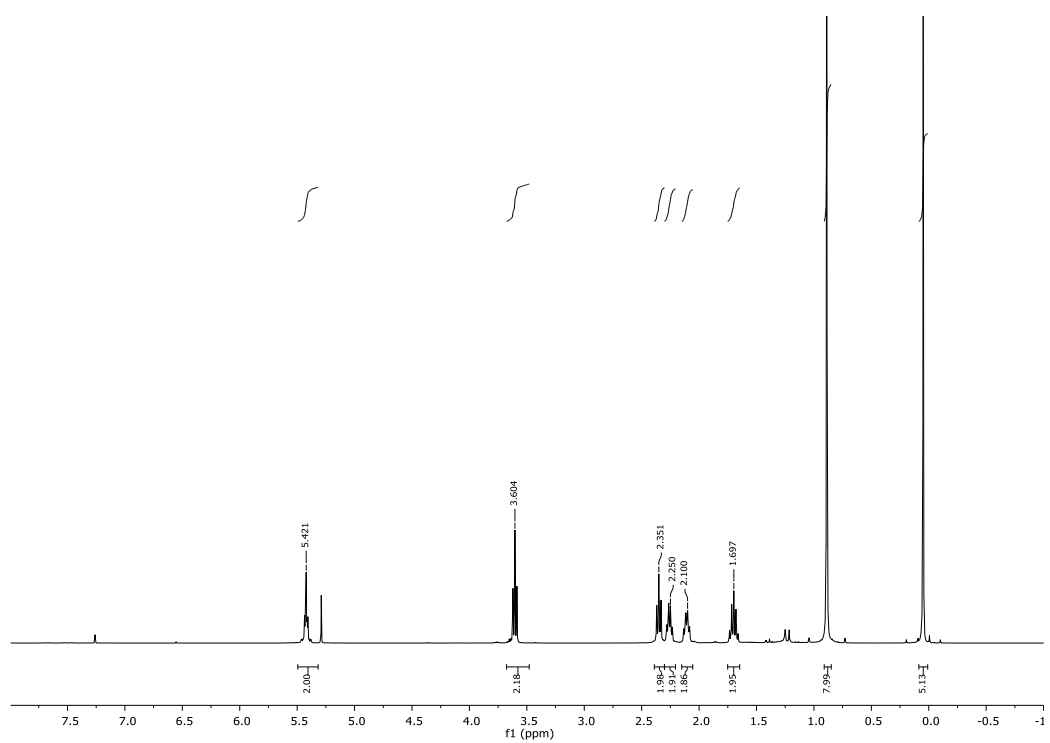
A solution of ester **35** (100 mg, 0.35 mmol) in THF (0.2 mL) was added to a solution of LiOH·H<sub>2</sub>O (23 mg, 0.53 mmol) in THF/ H<sub>2</sub>O (1.4 mL, 5:3). The mixture was stirred for 17 h and concentrated in vacuo. The residue was dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the solution was washed with a 1 M aqueous solution of HCl. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a colourless oil. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc) afforded the corresponding acid **23** (53 mg, 56%).

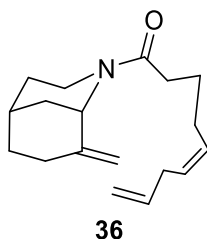
IR (film): 1708 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 0.05 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0.89 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi], 1.69-1.76 (m, 2H, 2H-3), 2.12-2.17 (m, 2H, 2H-4), 2.30-2.39 (m, 4H, 2H-7, 2H-2), 3.66 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, 2H-8), 5.40-5.46 (m, 1H, H-6), 5.49-5.56 (m, 1H, H-5).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ -5.3 (2CH<sub>3</sub>Si), 18.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi], 24.5 (C-3), 25.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CSi], 26.5 (C-4), 30.7 (C-7), 33.2 (C-2), 62.2 (C-8), 126.6 (C-6), 131.6 (C-5), 178.9 (C-1).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>O<sub>3</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 273.1735, found: 273.1738.





**(Z)-8-Methylene-2-(1'-oxo-5',8'-nonadienyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (36).**

*First step:* Sodium metal (384 mg, 16.70 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of naphthalene (1.07 g, 8.33 mmol) in anhydrous THF (24 mL). After stirring for 2 h, part of the mixture (10 mL) was added at -78 °C to a solution of the tosyl derivative **21** (225 mg, 0.773 mmol) in anhydrous THF (20 mL). After 10 min at -78 °C, a few drops of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl were carefully added, and the resulting solution was dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude was used without further purification in the next step.

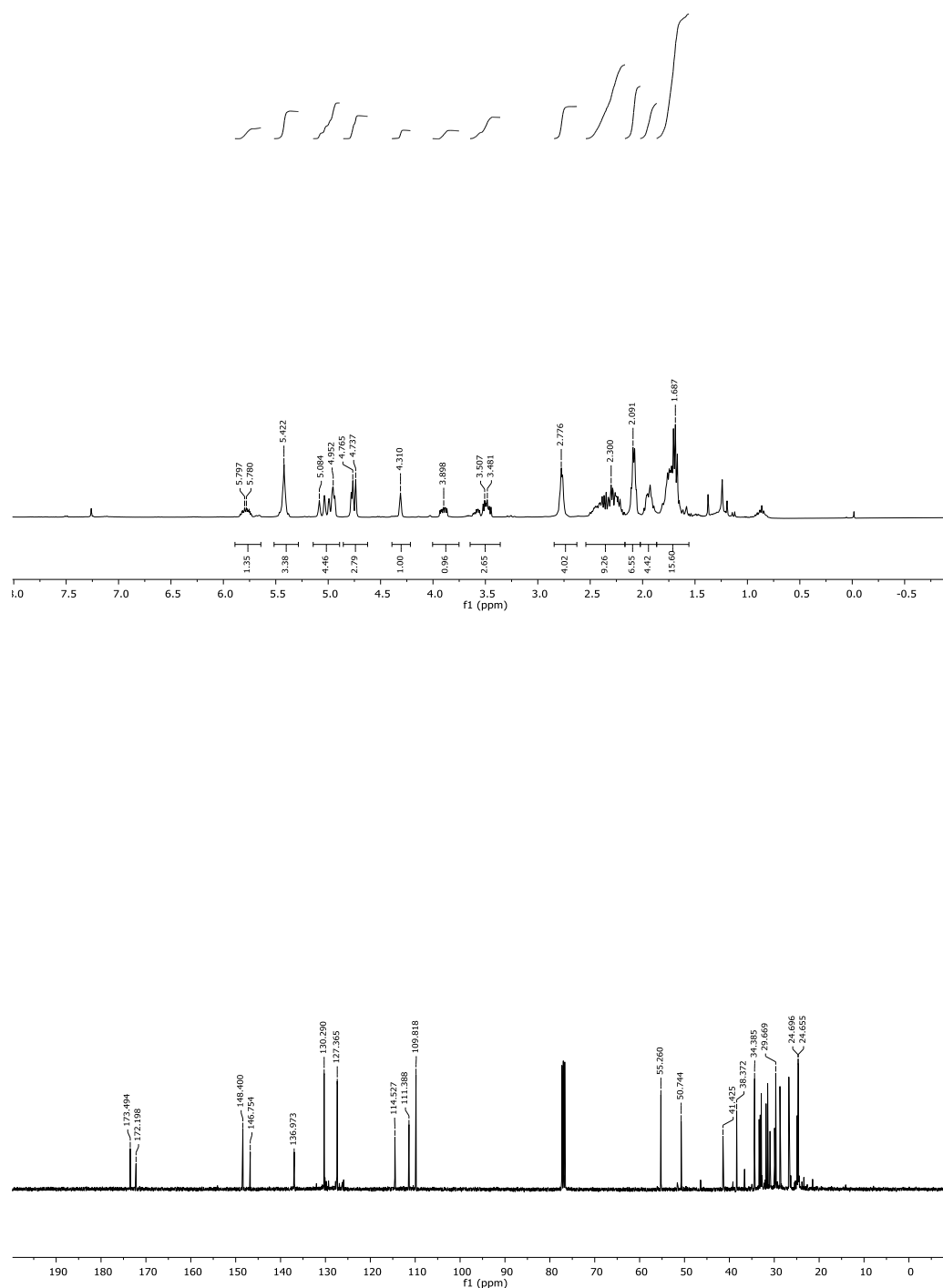
*Second step:* A solution of DCC (191 mg, 0.926 mmol) and DMAP (10 mg, 0.08 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.9 mL) was added dropwise at -20 °C under argon to a stirred solution of acid **22** (120 mg, 0.773 mmol) and the above amine (0.773 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.9 mL). After the end of addition, the mixture was allowed to heat slowly to room temperature and was stirred overnight. The dicyclohexylurea was then filtered off, the filtrate was extracted with 0.5 M aqueous solution of HCl, and then with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (98:2 hexane-EtOAc), affording amide **36** (164 mg, 78% from **21**, 2 steps).

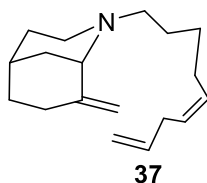
IR (film): 1644 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers): δ 1.68-1.79 (m, 12H, 2H-4, 2H-6, 2H-7, 2H-9, 4H-3'), 1.91-1.99 (m, 4H, 2H-4, 2H-9), 2.08-2.13 (m, 6H, 2H-5, 4H-4'), 2.23-2.52 (m, 6H, 2H-7, 4H-2'), 2.76-2.81 (m, 4H, 4H-7'), 3.46-3.54 (m, 2H, 2H-3), 3.60 (ddd, *J* = 12.8, 7.6, 3.6 Hz, 1H, 1H-3), 3.92 (ddd, *J* = 14.4, 7.6, 4.4 Hz, 1H, 1H-3), 4.33 (t, *J* = 2.8, 1H, 1H-1), 4.75-4.80 (m, 3H, =CH<sub>2</sub>), 4.95-5.11 (m, 4H, 1H-1, 2H-9', =CH<sub>2</sub>), 5.39-5.48 (m, 4H, 2H-5', 2H-6'), 5.75-5.85 (m, 2H, 2H-8').

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers):  $\delta$  24.6, 24.7 (C-5), 24.9 (C-3'), 26.7, 26.8 (C-4'), 28.7, 29.9 (C-9), 29.7, 32.9 (C-7), 31.0 (C-3'), 31.4, 31.5 (C-7'), 31.8 (C-6), 33.2, 33.4 (C-2'), 34.4 (C-7), 38.4, 41.4 (C-3), 50.8, 55.3 (C-1), 109.8, 111.4 ( $=\text{CH}_2$ ), 114.5, 114.6 (C-9'), 127.3, 127.4 (C-5'), 130.2, 130.3 (C-6'), 136.9, 137.0 (C-8'), 146.8, 148.4 (C-8), 172.2, 173.5 (C-1').

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{NO} + \text{H}]^+$ : 274.2165, found: 274.2166.



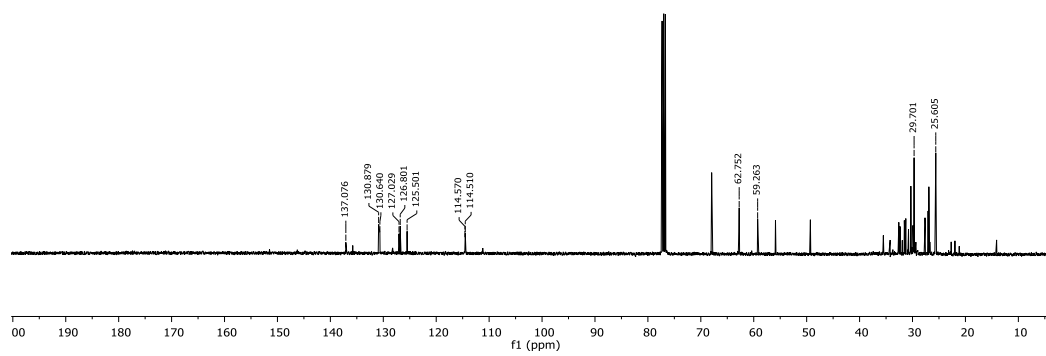
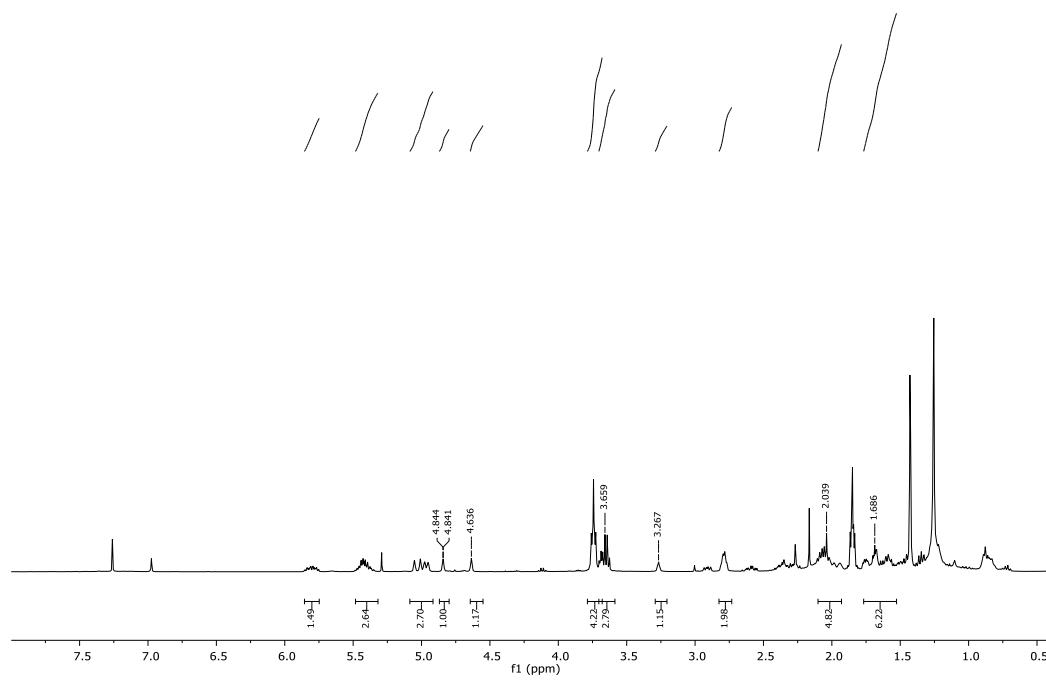


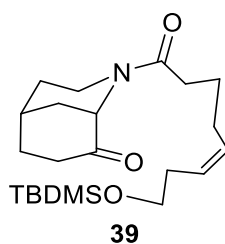
**(Z)-8-Methylene-2-(5',8'-nonadienyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (37).**

Amide **36** (64 mg, 0.23 mmol) was added under inert atmosphere at 0 °C to a solution of LiAlH<sub>4</sub> (53 mg, 1.38 mmol) in anhydrous THF (11 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 40 minutes and at room temperature for 3 h. After this time, the mixture was cooled at 0 °C, and the reaction was quenched with few drops of distilled water. The resulting suspension was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated giving compound **37** (42 mg), which was used in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances): δ 1.56-1.76 (m, 6H, H-7, H-4), 1.95-2.12 (m, 4H, H-4', H-6), 2.78 (m, 2H, H-7'), 3.26 (s, 1H, H-5), 3.63-3.70 (m, 2H, H-3), 4.64 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=), 4.84 (s, 1H, CH<sub>2</sub>=), 4.94-5.06 (m, 2H, 2H-9'), 5.34-5.49 (m, 2H, H-5', H-6'), 5.75-5.85 (m, 1H, H-8').

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, selected resonances): δ 31.5 (C-7'), 59.3 (C-5), 62.7 (C-3), 111.4 (=CH<sub>2</sub>), 114.5, 114.6 (C-9'), 126.8 (C-5'), 130.9 (C-6'), 137.0 (C-8').





**(Z)-8-Oxo-2-[(8'-tert-butyl dimethylsilyl)oxy-1'-oxo-5'-octenoyl]-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (39).**

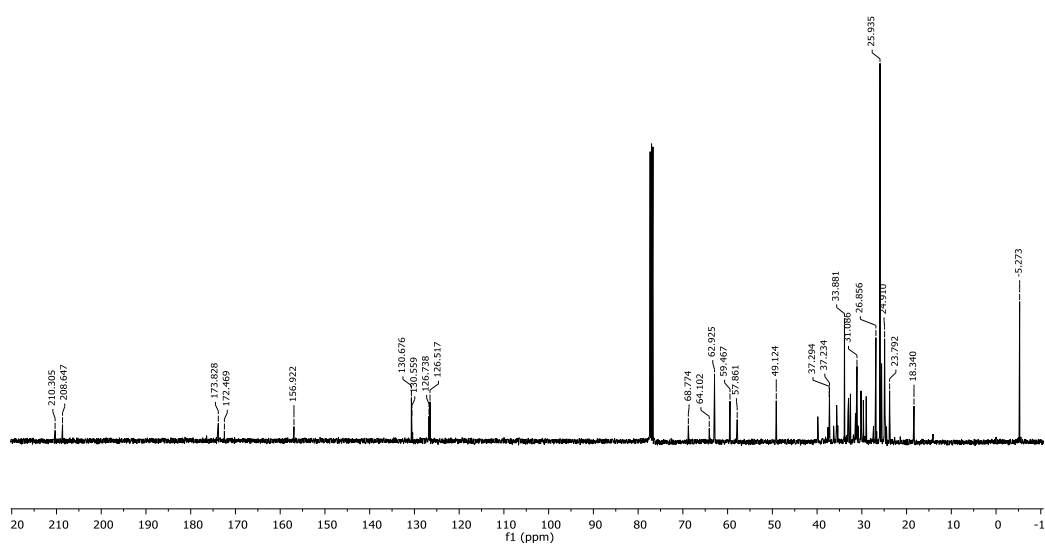
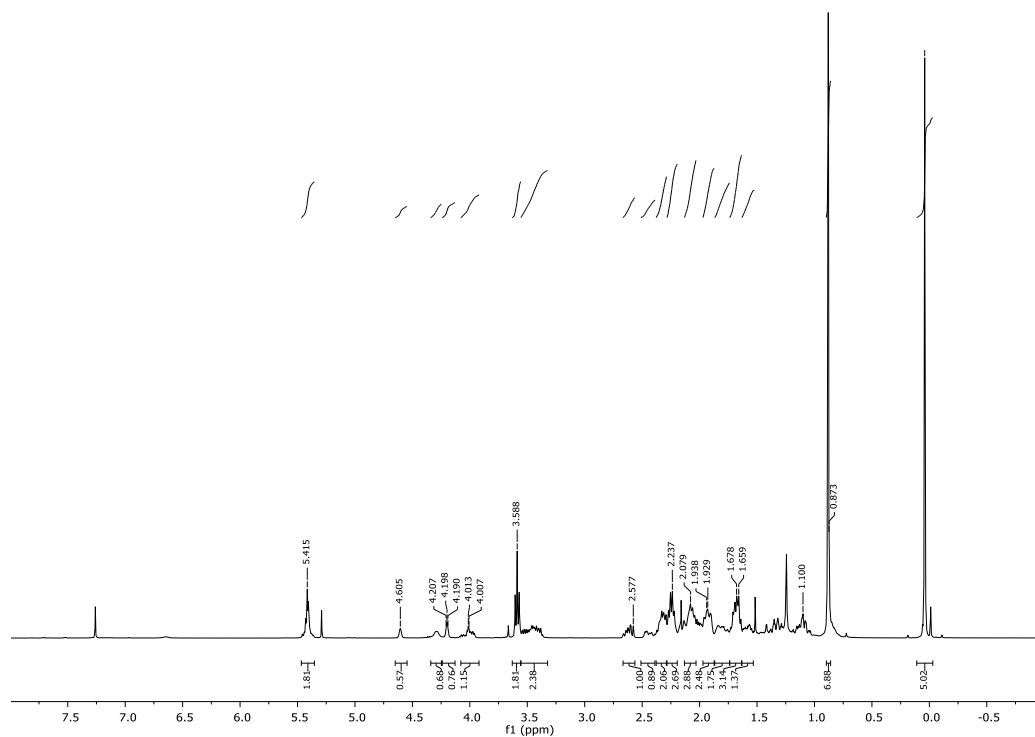
*First step:* TFA (1.1 mL, 14.37 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of ketone **20a** (69 mg, 0.289 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.2 mL). After stirring for 30 min, the mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was used in the next step without further purification.

*Second step:* A solution of DCC (71 mg, 0.345 mmol) and DMAP (4 mg, 0.03 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.1 mL) was added dropwise under argon at -20 °C to a stirred solution of acid **23** (45 mg, 0.292 mmol) and the above amine (0.289 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL). After the end of addition, the mixture was allowed to heat slowly to room temperature and was stirred overnight. The dicyclohexylurea was then filtered off, the filtrate was extracted with 0.5 M aqueous solution of HCl, and then with saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc), affording amide **39** (57 mg, 50% from **20a**, 2 steps).

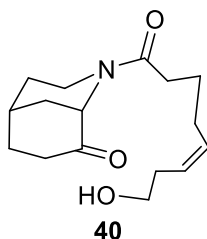
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers): δ 0.04 (s, 6H, CH<sub>3</sub>Si), 0.87 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.64-1.71 (m, 2H, H-3'), 1.75-1.85 (m, 2H, H-4), 1.88-2.11 (m, 6H, H-4', H-6, H-9), 2.16-2.37 (m, 5H, H-5, H-7', H-2'), 2.41-2.49 (m, 1H, H-7), 2.58-2.66 (m, 1H, H-7), 3.37-3.56, 3.96-4.03 (2m, 4H, H-3), 3.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-8'), 4.20 (br. s, 1H, H-1), 4.61 (br. s, 1H, H-1), 5.42-5.45 (m, 2H, H-5', H-6').

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers): δ -5.28 (2CH<sub>3</sub>Si), 23.7, 23.8 (C-5), 24.9 (C-3'), 25.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 26.7 (C-4'), 29.7 (C-6), 31.0 (C-2'), 32.1 (C-9), 32.9 (C-7') 37.2 (C-7), 37.3, 39.8 (C-3), 57.8, 59.3 (C-1), 126.7, 130.7 (C-5'), 172.4, 173.9 (C-1'), 208.7, 210.3 (C-8).

HRMS (ESI) calcd for  $[C_{22}H_{40}NO_3Si + H]^+$ : 394.2772, found: 394.2781.







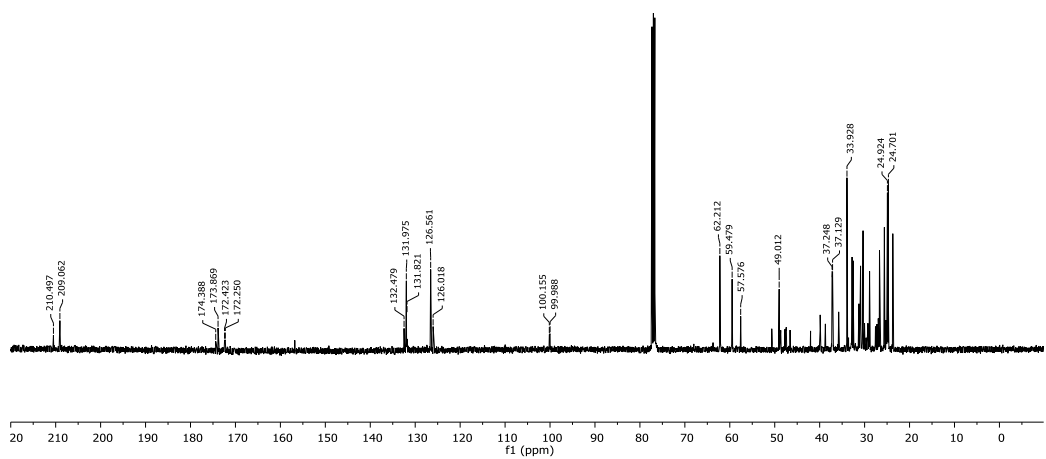
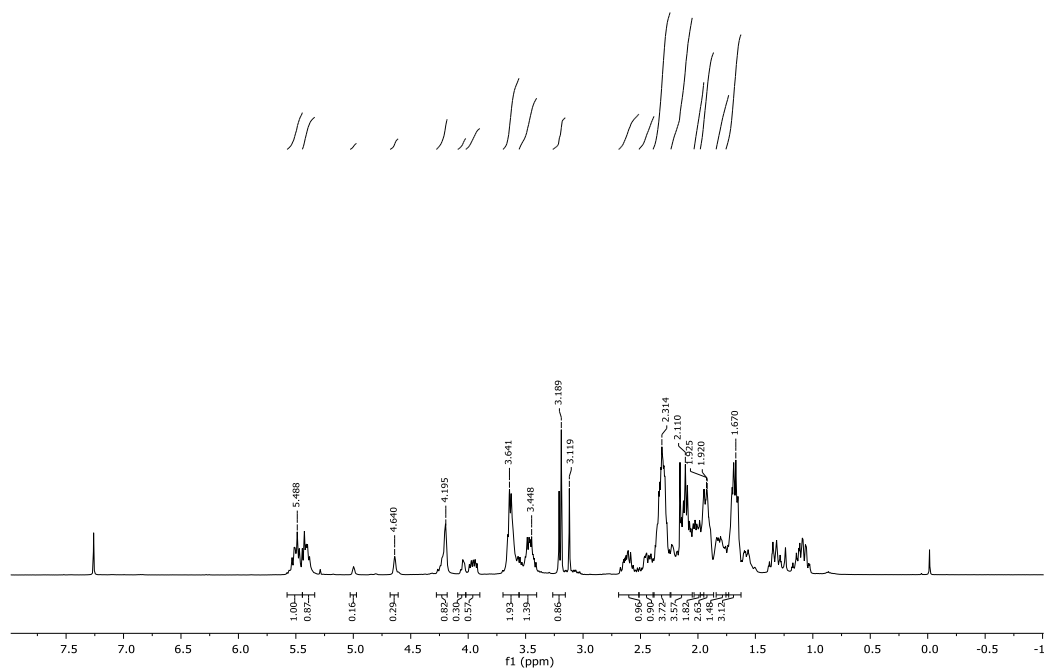
**(Z)-8-Oxo-2-(8'-hydroxy-1'-oxo-5'-octenoyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (40).**

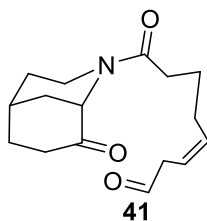
A 2 N aqueous solution of HCl (2.2 mL, 4.4 mmol) was added to a solution of compound **39** (61 mg, 0.155 mmol) in MeOH (15.5 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. After this time a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added to the mixture and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The resulting organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a yellow oil. Flash chromatography (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) of the residue afforded the alcohol **40** (39 mg, 90%)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers): δ 1.55-1.61 (m, 2H, H-4), 1.63-1.72 (m, 2H, H-3'), 1.89-2.16 (m, 5H, H-4', H-6, H-9), 2.18-2.21 (m, 1H, H-5), 2.26-2.38 (m, 4H, H-2', H-7'), 2.40-2.48 (m, 1H, H-7), 2.56-2.68 (m, 1H, H-7), 3.41-3.51 (m, 1H, H-3), 3.53-3.67 (m, 3H, H-3, H-8'), 3.95 (m, 1H, H-3), 4.20 (br. s, 1H, H-1), 4.64 (br. s, 1H, H-1), 5.38-5.54 (m, 2H, H-5', H-6').

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers): δ 23.7 (C-5), 24.7 (C-3'), 25.6 (C-4), 26.5 (C-4'), 30.4 (C-6), 30.9, 31.3 (C-2', C-7'), 31.0 (C-9), 37.1 (C-7), 37.3, 39.9 (C-3), 57.6, 59.4 (C-1), 62.2 (C-8'), 126.6, 131.8 (C-5', C-6'), 172.3-173.8 (C-1'), 209.1-210.6 (C-8).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>3</sub> + H]<sup>+</sup>: 280.1907, found: 280.1909.

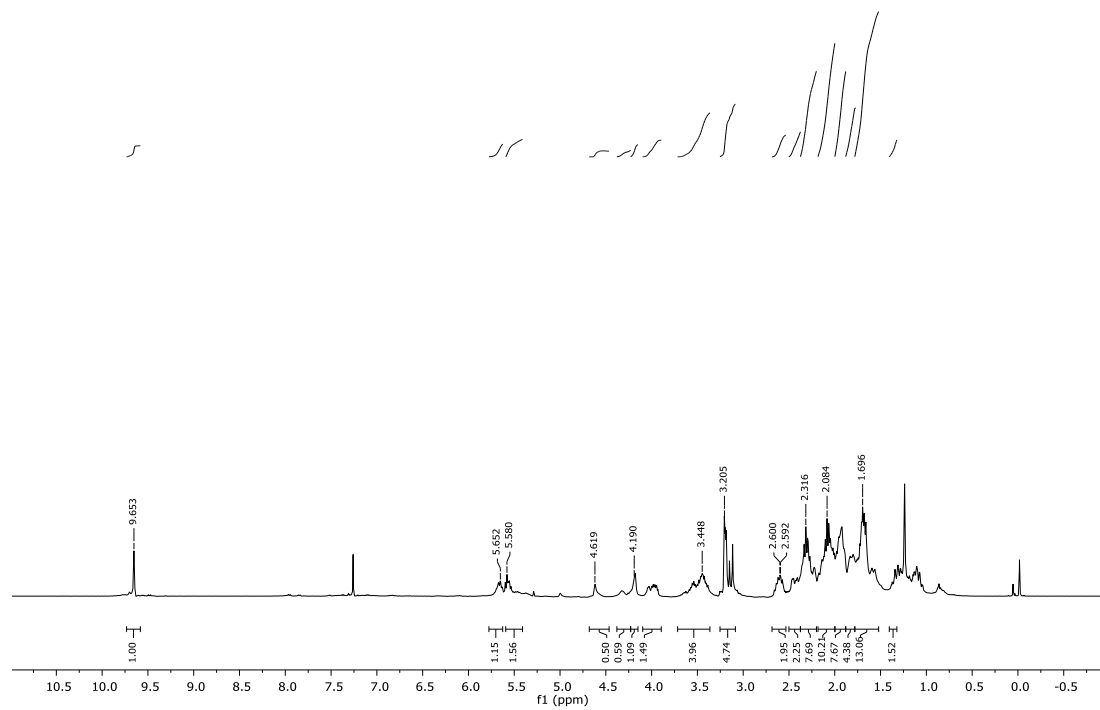


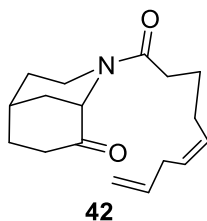


**(Z)-8-Oxo-2-(1',8'-dioxo-5'-octenoyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (41).**

DMP (146 mg, 0.35 mmol) and NaHCO<sub>3</sub> (29 mg, 0.35 mmol) were added to a solution of alcohol **40** (32 mg, 0.12 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.3 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 h. A mixture of saturated aqueous solutions of NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (1:1) was added and the resulting mixture was stirred for 1 h. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and the resulting organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the aldehyde **41**, which was used in the next step without further purification.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances, rotamers): δ 1.65-1.73 (m, 2H, H-3'), 1.88-2.18 (m, 5H, H-4', H-6, H-9), 2.19-2.40 (m, 4H, H-2', H-7'), 3.38-3.59 (m, 4H, H-3), 3.93-4.06 (m, 1H, H-3), 4.19 (br. s, 1H, H-1), 4.62 (br. s, 1H, H-1), 5.53-5.70 (m, 2H, H-5', H-6'), 9.65 (s, 1H, CHO).





**(Z)-8-oxo-2-(1-oxo-5',8'-nonadienyl)-2-azabicyclo[3.3.1]nonane (42).**

*First step:* TFA (1.1 mL, 14.37 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of ketone **20a** (69 mg, 0.289 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3.2 mL). After stirring for 30 min, the mixture was concentrated under reduced pressure giving an amine, which was used in the next step without further purification.

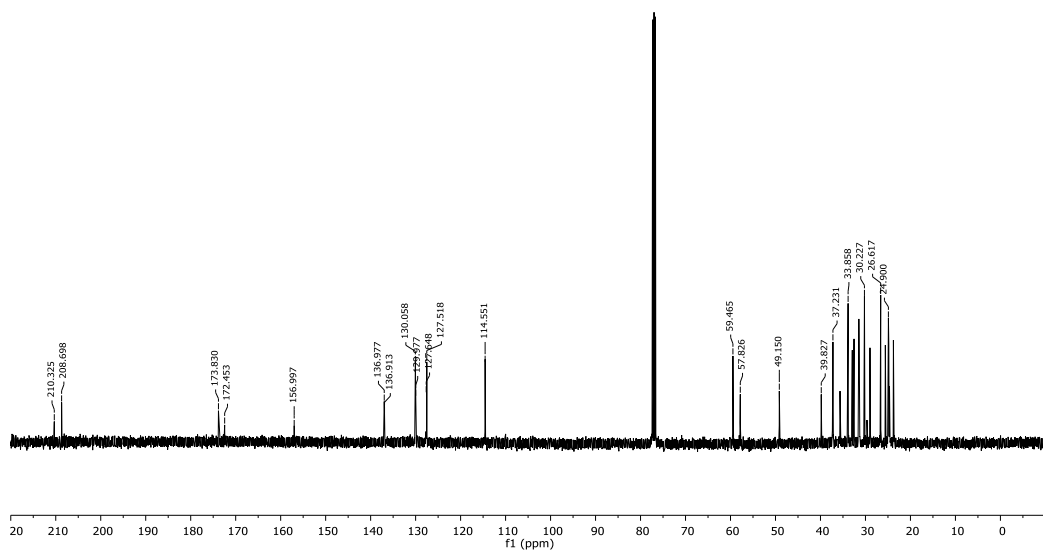
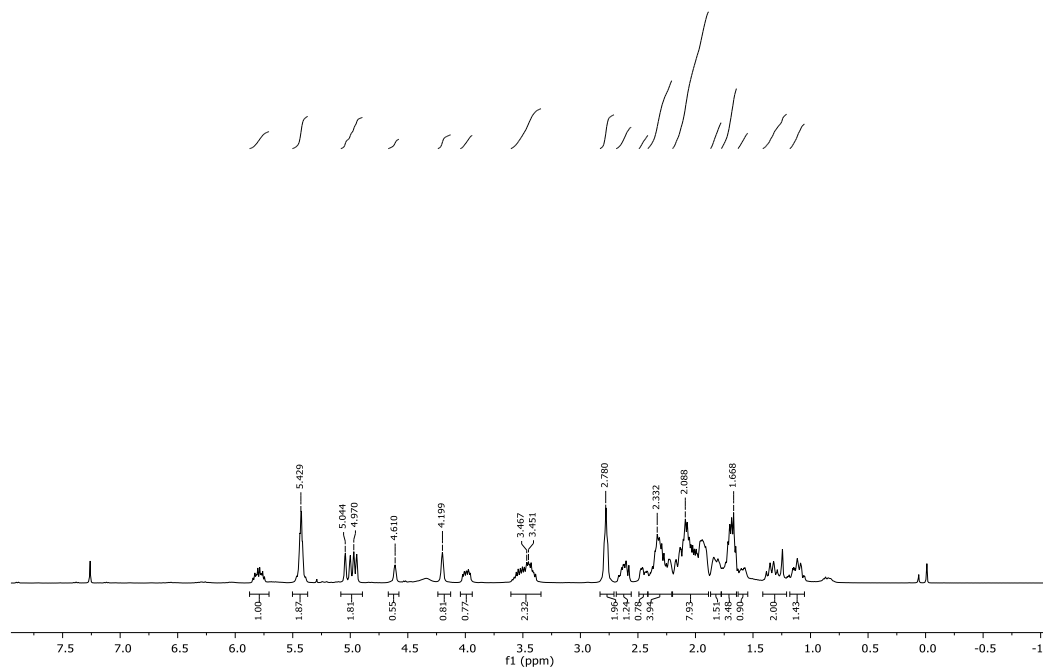
*Second step:* A solution of DCC (71 mg, 0.345 mmol) and DMAP (4 mg, 0.03 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.1 mL) was added dropwise under inert atmosphere at -20 °C to a stirred solution of acid **22** (45 mg, 0.292 mmol) and the above amine (0.289 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL). After the end of addition, the mixture was allowed to heat slowly to room temperature and was stirred overnight. The dicyclohexylurea was then filtered off, the filtrate was extracted with 0.5 M aqueous solution of HCl, and then with a saturated solution of Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. The product was purified by flash chromatography (hexane-EtOAc 8:2) affording amide **42** (40 mg, 50% from **20a**, 2 steps).

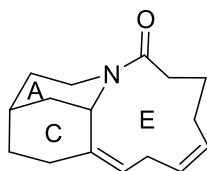
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers): δ 1.66-1.73 (m, 2H, H-3'), 1.83 (m, 2H, H-4), 1.90-1.98 (m, 4H, H-4, H-6, H-9), 2.00-2.12 (m, 3H, 2H-4', H-6), 2.13-2.19 (m, 1H, H-9), 2.22-2.24 (m, 1H, H-5), 2.28-2.36 (m, 2H, H-2'), 2.42-2.48 (m, 1H, H-7), 2.59-2.68 (m, 1H, H-7), 2.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, H-7'), 3.41-3.55 (m, 3H, H-3), 3.99 (ddd, *J* = 12.0, 7.2, 4.8 Hz, 1H, H-3), 4.21 (br. s, 1H, H-1), 4.62 (br. s, 1H, H-1), 4.96 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.03 (dm, *J* = 16.8 Hz, 1H, =CH<sub>2</sub>), 5.42-5.45 (m, 2H, H-5', H-6'), 5.81 (ddt, *J* = 16.8, 10.0, 6.8, 6.8 Hz, 1H, H-8').

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers): δ 23.7, 23.8 (C-5), 24.9 (C-3'), 26.6 (C-4'), 29.0 (C-4), 30.2 (C-6), 31.4, 31.5 (C-7'), 32.5 (C-9), 32.9, 33.0 (C-2'), 33.8 (C-4), 35.6, 37.2 (C-

7), 37.3, 39.8 (C-3), 57.8, 59.5 (C-1), 114.5 (=CH<sub>2</sub>), 127.5, 127.6 (C-6'), 130.0, 130.1 (C-5'), 136.9, 137.0 (C-8'), 172.5, 173.8 (C-1'), 208.7, 210.3 (C-8).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub> + H]<sup>+</sup>: 276.1958, found: 276.1955.



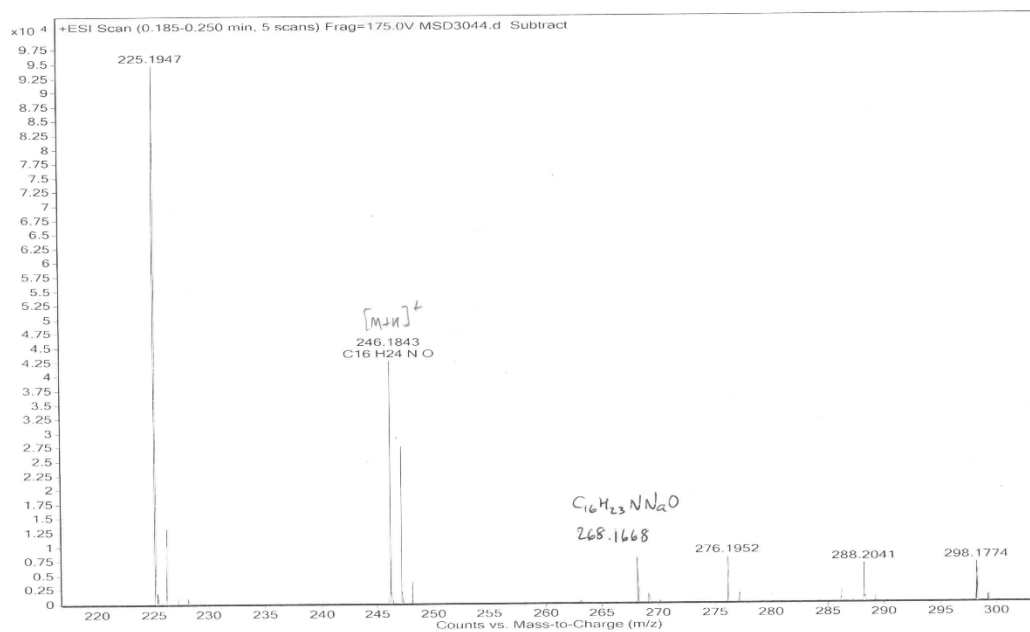
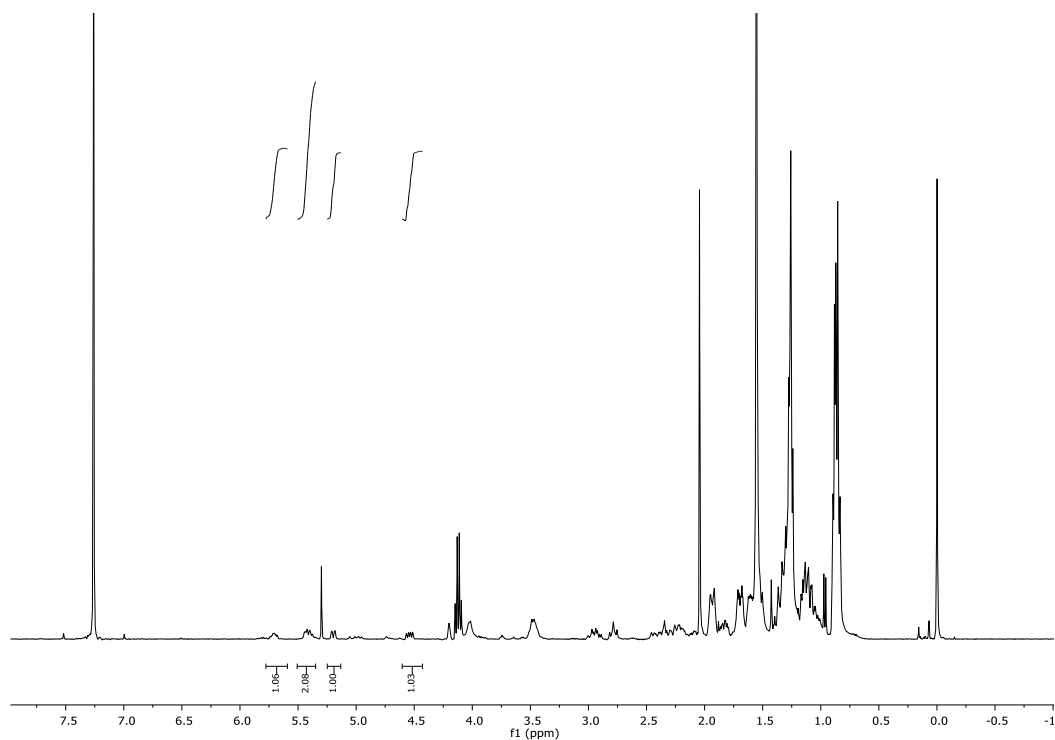


**43**

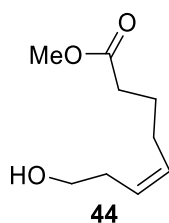
**ACE system (43).**

Schrock catalyst (36 mg, 0.047 mmol) was added under inert atmosphere to a solution of amide **42** (15 mg, 0.047 mmol) in anhydrous benzene (5.2 mL), and the mixture was heated to 30 °C for one night, and to reflux for additional 24 hours. The reaction was then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded tricyclic compound **43** (1 mg, 8%).

HRMS (ESI) calcd for  $[C_{16}H_{23}NO + H]^+$ : 246.1852, found: 246.1845.







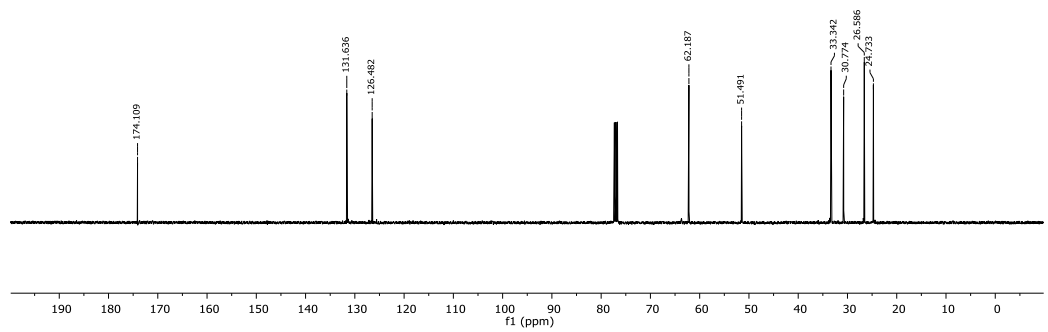
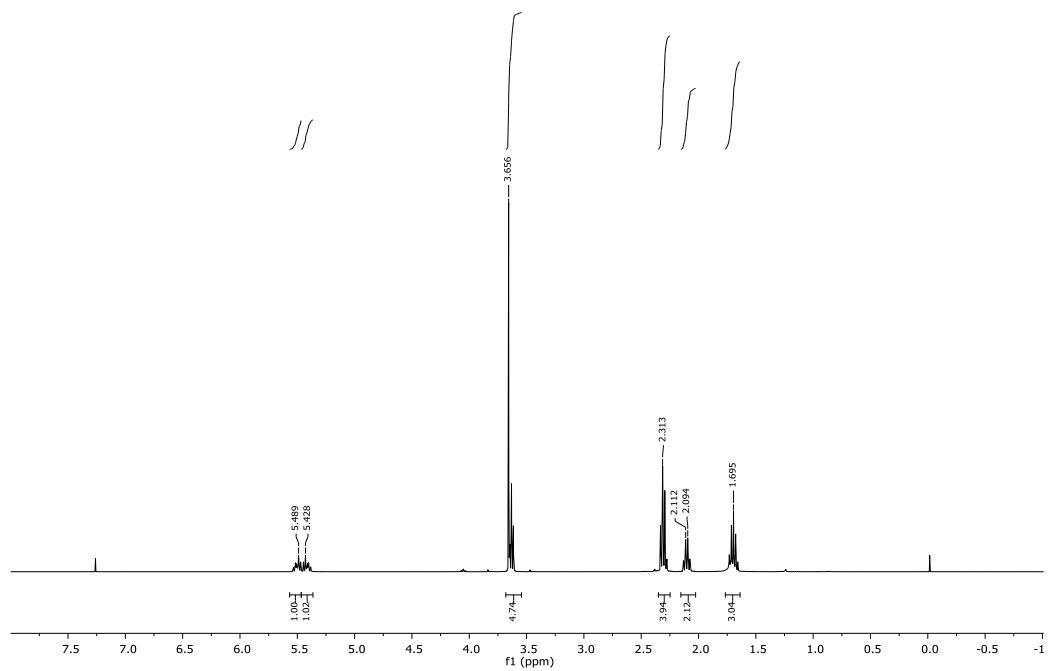
**Methyl (Z)-8-hydroxy-5-octenoate (44).**

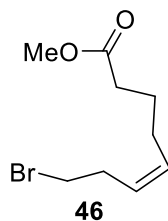
TBAF (1.94 mL of a solution 1 M in THF, 1.94 mmol) was added under inert atmosphere at 0 °C to a solution of silyl derivative **23** (275 mg, 0.97 mmol) in anhydrous THF (15 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub>, and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 to 7:3 hexane-EtOAc) of the residue afforded alcohol **44** (153 mg, 93%).

IR (film): 3465 (OH), 1732 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.71 (m, 2H, H-3), 2.11 (m, 2H, H-4), 2.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-7), 2.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2), 2.65 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 5.39-5.55 (2m, 2H, H-5, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.8 (C-3), 28.6 (C-4), 30.8 (C-7), 33.4 (C-2), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 62.2 (CH<sub>2</sub>OH), 126.5 (C-6), 131.8 (C-5), 174.1 (COO).



**Methyl (Z)-8-bromo-5-octenoate (46).**

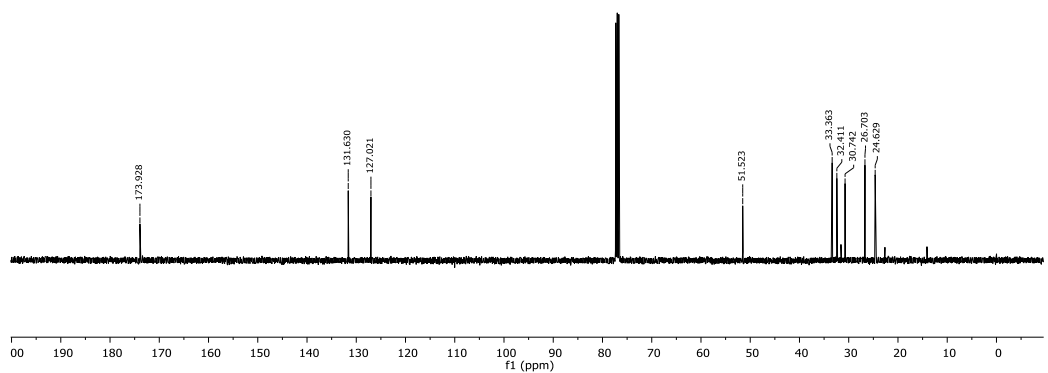
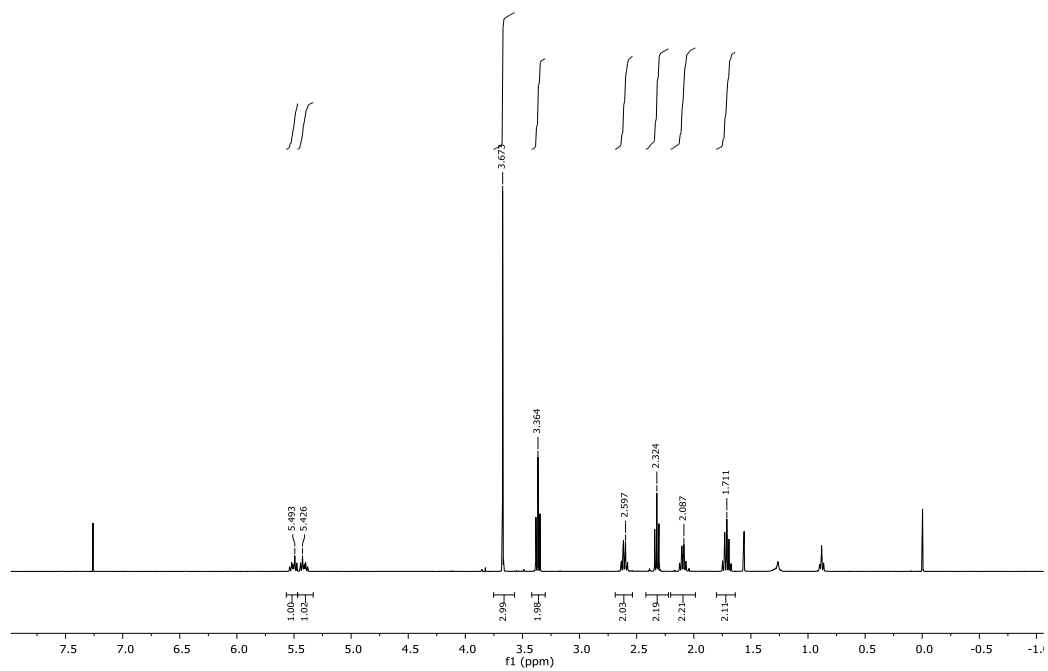
*First step:* Triethylamine (190  $\mu\text{L}$ , 1.35 mmol) and mesyl chloride (130  $\mu\text{L}$ , 1.8 mmol) were added dropwise under inert atmosphere at 0  $^{\circ}\text{C}$  to a solution of alcohol **44** (153 mg, 0.9 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (12 mL). After the end of addition, the mixture was allowed to heat slowly to room temperature and was stirred for additional 2 h. Saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added, and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure.

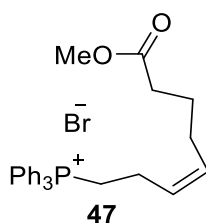
*Second step:* A solution of LiBr (782 mg, 9.0 mmol) in anhydrous THF (3.5 mL) was added under inert atmosphere at 0  $^{\circ}\text{C}$  to a solution of the above crude in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2.6 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Distilled water was added, and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 3:7 hexane-EtOAc) of the residue afforded bromo derivative **46** (158 mg, 75% yield).

IR (film): 1730 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.71 (quint,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 2H-3), 2.01 (q,  $J = 7.6$  Hz, 2H, 2H-4), 2.32 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-2), 2.61 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H-7), 3.36 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H, H-8), 3.67 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 5.38-5.54 (m, 2H, H-5, H-6).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.6 (C-3), 26.7 (C-4), 30.7 (C-7), 32.4 (C-8), 33.4 (C-2), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 127.0 (C-6), 131.6 (C-5), 173.9 (COO).



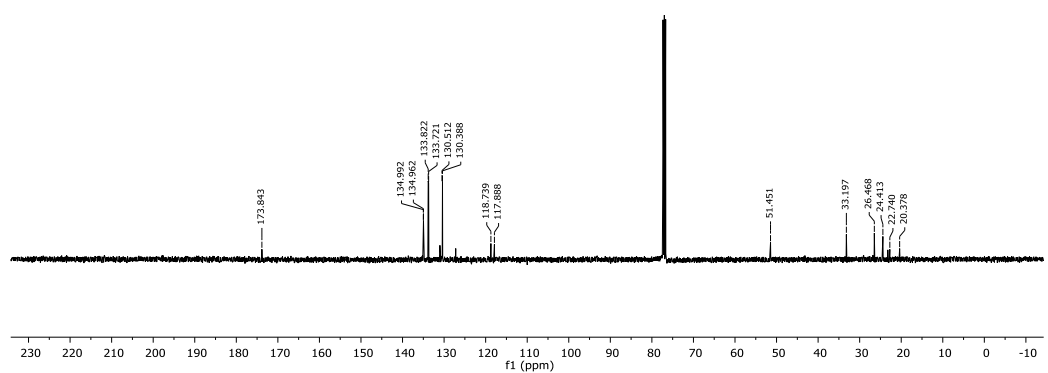
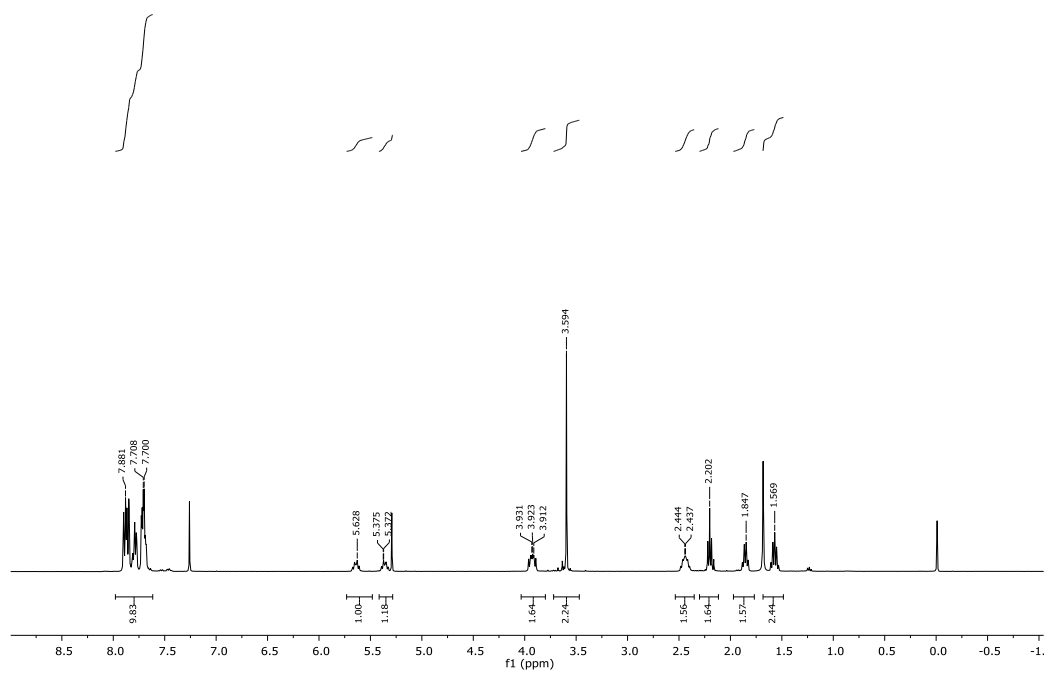


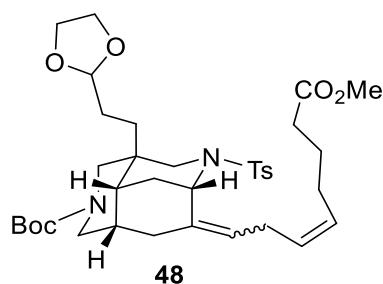
**(Z)[8-(Methoxycarbonyl)-3-octen-1-yl]triphenylphosphonium bromide (47).**

Triphenylphosphine (113 mg, 0.43 mmol) was added under argon atmosphere to a solution of bromo derivative **46** (100 mg, 0.43 mmol) in anhydrous benzene (1.2 mL). The mixture was heated at 85 °C for 18 h, then was cooled to room temperature and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 1:9 hexane-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 96:4 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) afforded phosphonium salt **47** (200 mg, 94%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.57 (m, 2H, H-3), 1.85 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-4), 2.21 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-2), 2.43 (m, 2H, H-7), 3.60 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.00 (m, 2H, H-8), 5.38 (m, 1H, CH=), 5.65 (m, 1H, CH=), 7.67-7.92 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 20.3 (C-2), 23.2 (C-1), 24.4 (C-6), 26.5 (C-5), 33.2 (C-7), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 117.9, 118.8 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 127.2, 127.4 (CH=), 130.4, 130.5, 133.7, 133.8 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 131.0 (CH=), 134.9, 135.0 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 173.9 (COO).



**(4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*) Tricyclic derivative (48).**

Phosphonium salt **47** was dried by repeated dilution with anhydrous 1:1 THF-toluene and concentration under reduced pressure using a rotary evaporator with a dry ice condenser. Sodium bis(trimethylsilyl)amide (1.4 mL of a 1 M solution in THF, 1.4 mmol) was added under an inert atmosphere at 0 °C to a solution of the dry phosphonium salt **47** (548 mg, 1.1 mmol) in anhydrous THF (2.0 mL). After 1 h of stirring at this temperature, a solution of tricyclic ketone **19** (227 mg, 0.43 mmol) in anhydrous THF (3.0 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 h, at room temperature for 90 min, and at 60 °C for 3 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl. The mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 6:4 hexane-EtOAc) of the residue gave an inseparable mixture of isomers of tricyclic compound **48** (171 mg, *Z/E* 8:2 ratio, 65%).

IR (film): 1737, 1693 (CO) cm<sup>-1</sup>.

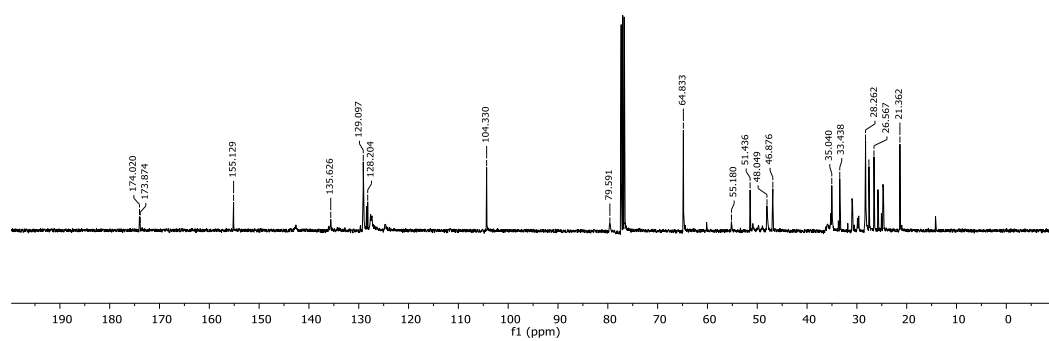
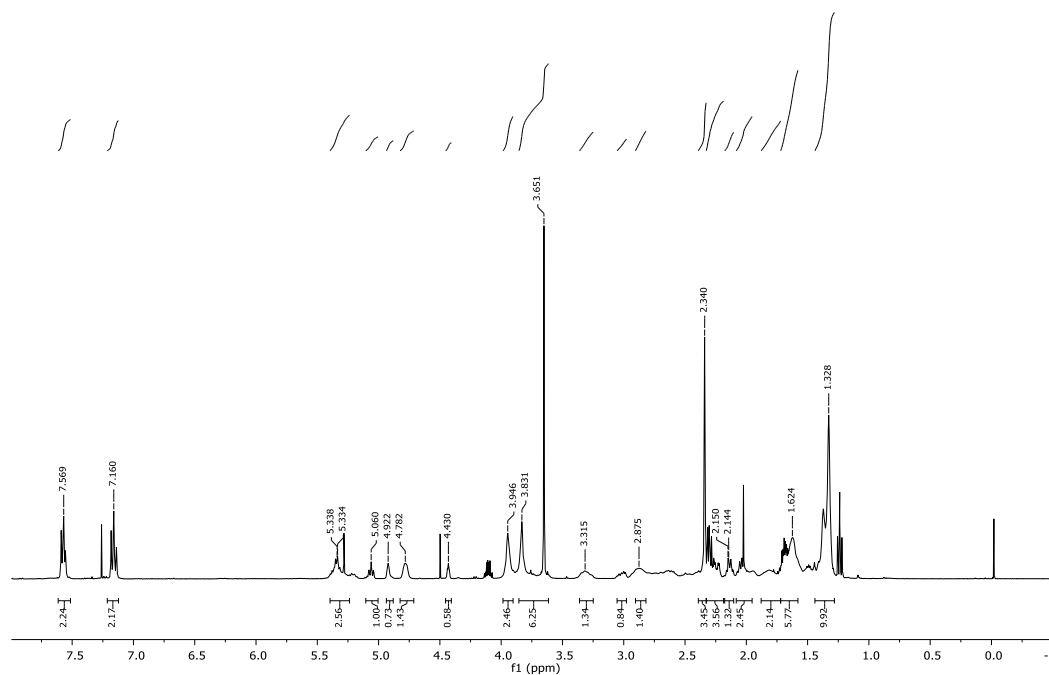
Major isomer (spectral data from a mixture of isomers)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers): δ 1.32-1.38 [m, 10H, H-5, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.47-1.73 (m, 7H, H-2', H-1', H-6'', H-4a), 1.77-1.88 (m, 1H, H-8a), 1.92-1.99 (m, 2H, H-8), 2.02-2.05 (m, 1H, H-5''), 2.11-2.16 (m, 1H, H-5''), 2.22-2.33 (m, 3H, H-7'', H-5), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.64 (br. s, 2H, H-1, H-3), 2.86 (m, 2H, H-10, H-2''), 2.98-3.05 (m, 1H, H-2''), 3.24-3.37 (m, 1H, H-10), 3.65 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.83, 3.94 (2s, 6H, 2CH<sub>2</sub>O, H-1, H-3 masked), 4.42 (s, 1H, H-6), 4.79 (s, 1H, H-3'), 5.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-1''), 5.28-5.29 (m, 2H, H-3'', H-4''), 7.16-7.20 (m, 2H, H-Ts), 7.57-7.61 (m, 2H, H-Ts).

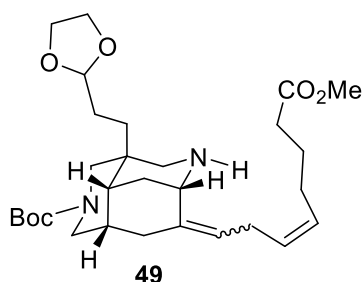
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers): δ 21.4 (CH<sub>3</sub>-Ts), 24.7, 24.8 (C-6'', C-5), 25.1 (C-2''), 25.8 (C-5''), 26.6 (C-2'), 28.3 (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, 29.7 (C-1'), 31.0 (C-8), 33.4 (C-7''), 35.1, 35.2

(C-4a,C-8a), 46.9 (C-6), 48.1 (C-10), 49.8, 50.9 (C-1, C-3), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 64.9 (CH<sub>2</sub>O), 79.7 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 104.3 (C-3'), 127.7, 128.2, 128.5, 129.1 (C-3'',C-4'', CH-Ts), 135.7 (C-Ts), 155.15 (NCOO), 174.0 (COO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>36</sub>H<sub>52</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 690.3783, found: 690.3777.







**(4*S*,4*aR*,6*S*,8*aS*) Tricyclic secondary amine (**49**).**

Sodium metal (475 mg, 20.6 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of naphthalene (1.35 g, 10.6 mmol) in anhydrous THF (30 mL). After stirring for 2 h, part of the mixture (6 mL) was added to a solution of sulfonamide **48** (325 mg, 0.48 mmol) in anhydrous THF (12 mL) at  $-78$  °C. After 10 min, few drops of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  were carefully added, and the resulting solution was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (basic alumina, 95:5 to 8:2  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH) afforded amine **49** (149 mg, 60%).

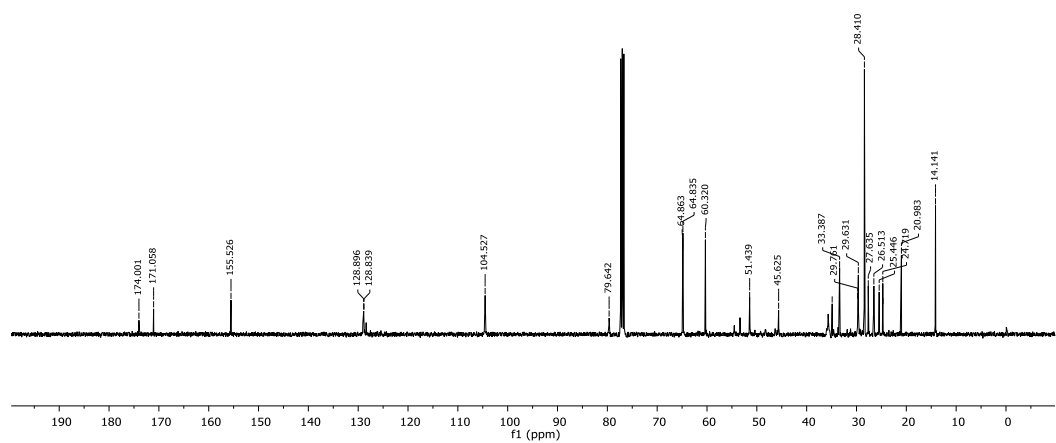
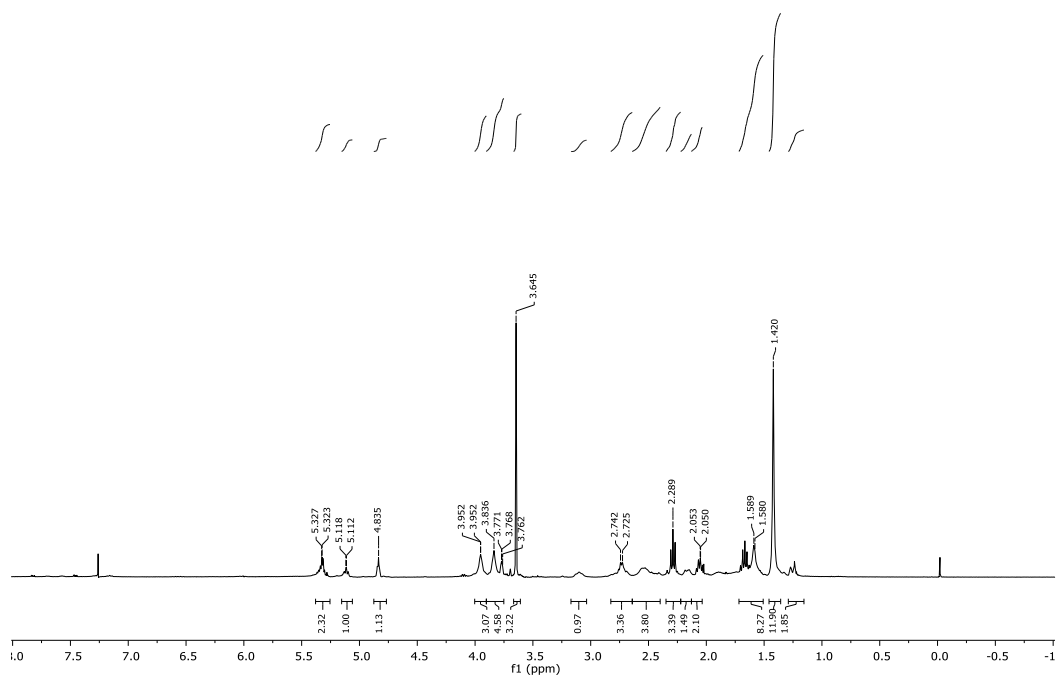
IR (film): 1735, 1685 (CO)  $\text{cm}^{-1}$ .

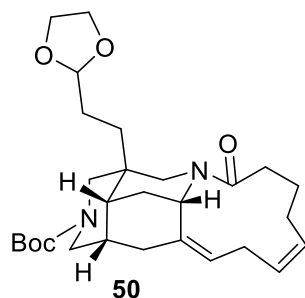
Major isomer (spectral data from a mixture of isomers)

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC, selected resonances):  $\delta$  1.28-1.31 (m, 1H, H-1'), 1.42 [s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 1.52-1.69 (m, 6H, 2H-6'', 2H-2', H-1', H-4a), 1.82-1.93 (m, 1H, H-8a), 2.04-2.09 (m, 2H, H-5''), 2.23-2.32 (m, 5H, H-5, H-8, H-7''), 2.50-2.80 (m, 5H, H-5, H-2'', H-10, H-1), 3.00-3.12 (m, 1H, H-10), 3.65 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.83, 3.94 (2m, 5H, 2 $\text{CH}_2\text{O}$ , H-6 masked), 4.86 (s, 1H, H-3'), 5.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-1''), 5.30-5.38 (m, 2H, H-3'', H-4'').

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  24.7 (C-6''), 25.4 (C-2''), 26.5 (C-5''), 27.6 (C-2'), 28.4 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 29.6, 29.8 (C-1', C-8), 33.4 (C-7''), 35.7 (C-5, C-4a, C-8a), 45.6 (C-6), 46.3 (C-10), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 64.8, 64.9 ( $\text{CH}_2\text{O}$ ), 79.6 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 104.5 (C-3'), 128.4, 128.8, 128.9, 129.1 (C-3'', C-4''), 155.5 (NCOO), 171.1 (COO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}]^+$ : 519.3426, found: 519.3429.





**(4S,4aR,6S,8aS) Tetracyclic intermediate (50).**

*First step:* A 1 M aqueous solution of LiOH (6.3 mL, 6.34 mmol) was added to a stirred solution of the above ester (82 mg, 0.16 mmol) in THF (5.3 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaCl, and the solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding amino acid which was used in the next step without further purification.

*Second step:* DIPEA (0.14 mL, 0.79 mmol) and CMPI (202 mg, 0.79 mmol) were added under inert atmosphere to a solution of the above amino acid (0.16 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (160 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl was added and the resulting mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 1:1 hexane:EtOAc) of the residue afforded tetracyclic compound **50** (31 mg, 40%).

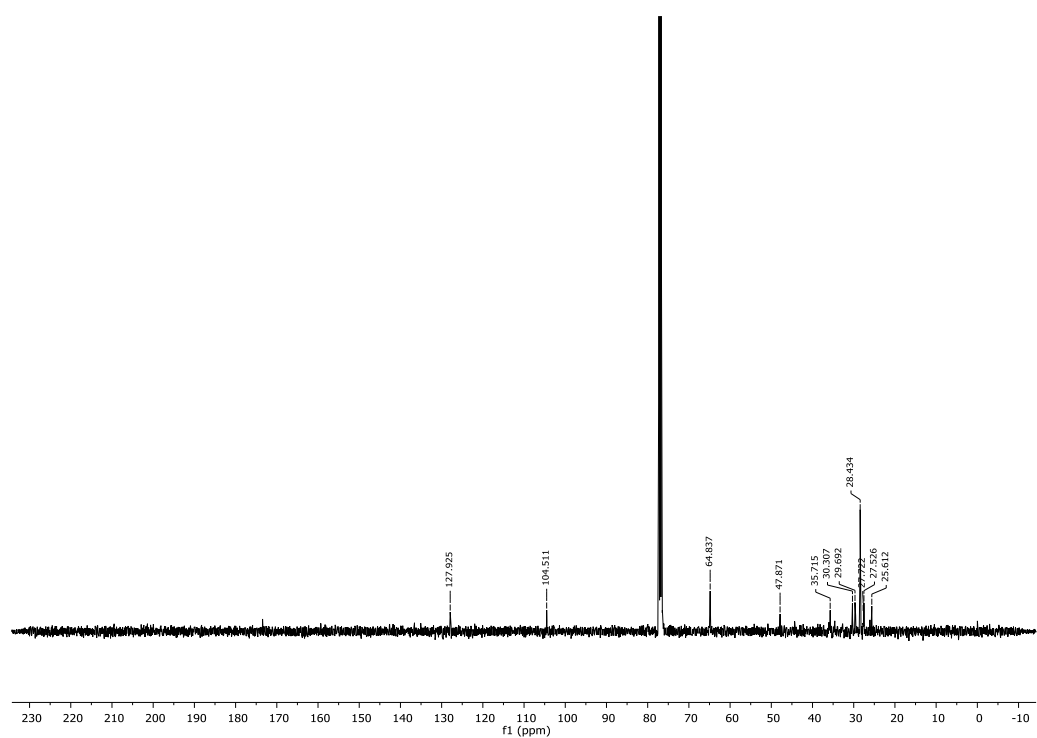
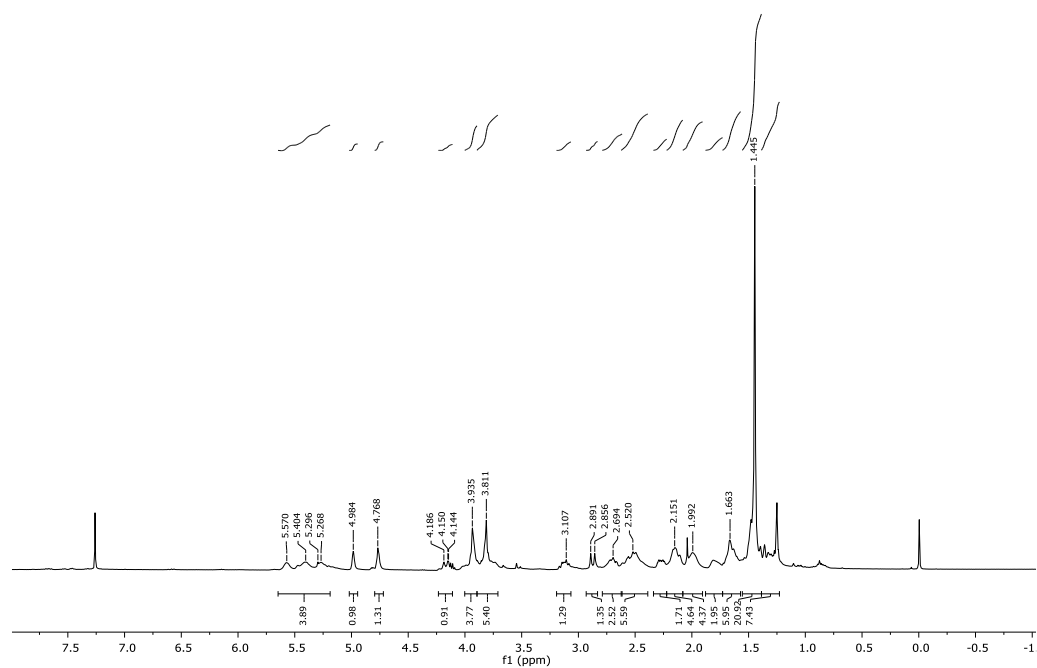
$[\alpha]_D^{22} = +67.8$  (c 0.33, CHCl<sub>3</sub>).

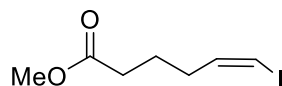
IR (film): 1693, 1633 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  1.39-1.49 [m, 13H, H-1', H-2', H-5, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.65-1.68 (m, 2H, H-2', H-4a), 1.75-1.81 (m, 2H, H-6''), 1.90-2.00 (m, 1H, H-8a), 2.01-2.14 (m, 3H, H-5'', H-5), 2.27-2.35 (m, 1H, H-8), 2.42-2.56 (m, 3H, H-2'', H-7''), 2.64-2.77 (m, 1H, H-8), 2.88 (d,  $J = 15.6$  Hz, 1H, H-10), 3.78-3.90 (m, 5H, 2CH<sub>2</sub>O), 4.17 (d,  $J = 14.8$  Hz, 1H, H-10), 4.73 (s, 1H, H-3'), 4.99 (s, 1H, H-6), 5.23-5.29, 5.34-5.46, 5.50-5.62 (3m, 3H, H-1'', H-3'', H-4'').

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  25.5 (C-6''), 26.0 (C-2''), 27.4, 27.5 (C-2', C-5''), 28.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 29.4 (C-1'), 30.2 (C-8), 33.8 (C-7''), 34.5 (C-8a), 35.7 (C-4a), 44.1 (C-10), 48.1, 48.2 (C-1, C-6), 50.8 (C-3), 64.8 (CH<sub>2</sub>O), 80.1 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 104.3 (C-3'), 126.1, 126.5, 127.9 (C-1'', C-3'', C-4''), 174.1 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>28</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> + H]<sup>+</sup>: 487.3166, found: 487.3162.

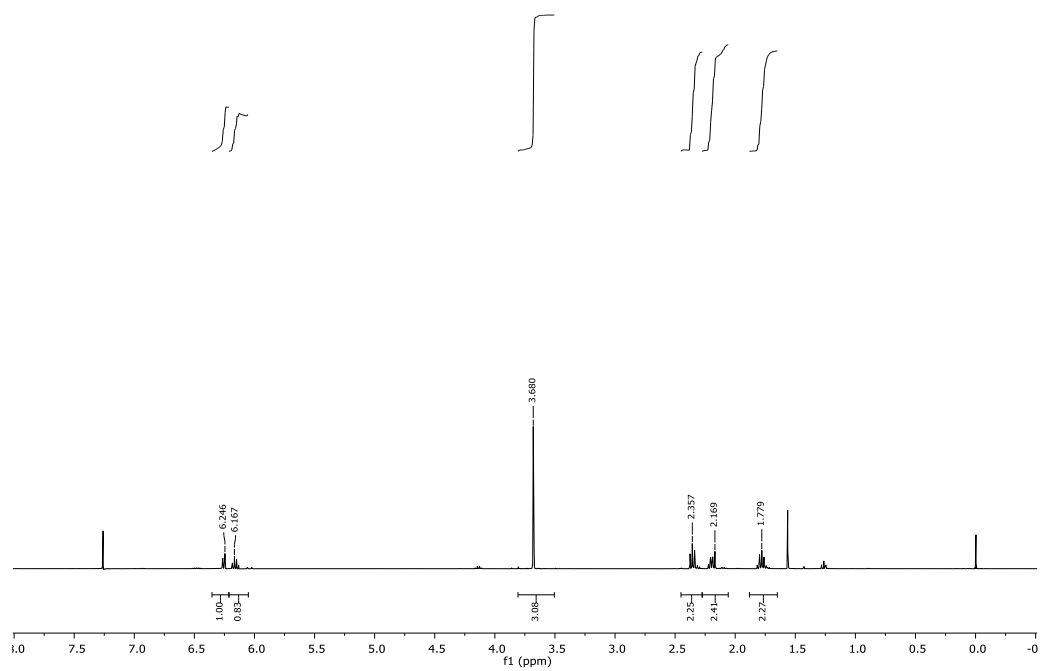


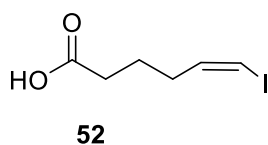
**51****Methyl (Z)-6-iodo-5-hexenoate (51).**

Sodium hexamethyldisilazane (0.96 mL of 1 M solution in THF, 0.96 mmol) was slowly added under inert atmosphere at  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  to a suspension of iodomethyltriphenylphosphonium iodide (0.5 g, 0.96 mmol) in anhydrous THF (2.3 mL). After stirring for 8 minutes, methyl 5-oxopentanoate **30** (0.1 g, 0.77 mmol) was added and the stirring was continued at  $-23\text{ }^{\circ}\text{C}$  for 5 minutes, and at room temperature for 30 minutes. The reaction mixture was then diluted with hexane (19 mL) and washed with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **51** as a yellow oil (88 mg, 45%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.75 (m, 2H, H-3), 2.20 (m, 2H, H-4), 2.35 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H, H-2), 3.67 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 6.15 (m, 1H, H-5), 6.27 (m, 1H, H-6).

For NMR and mass data see: *JACS*, **1985**, *107*, 713-715.



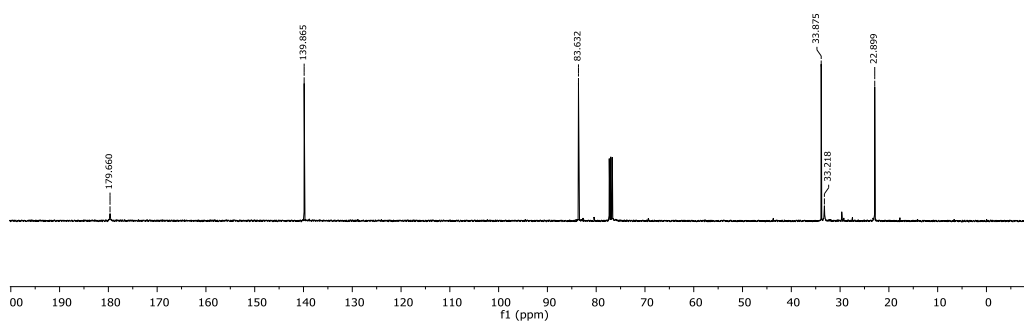
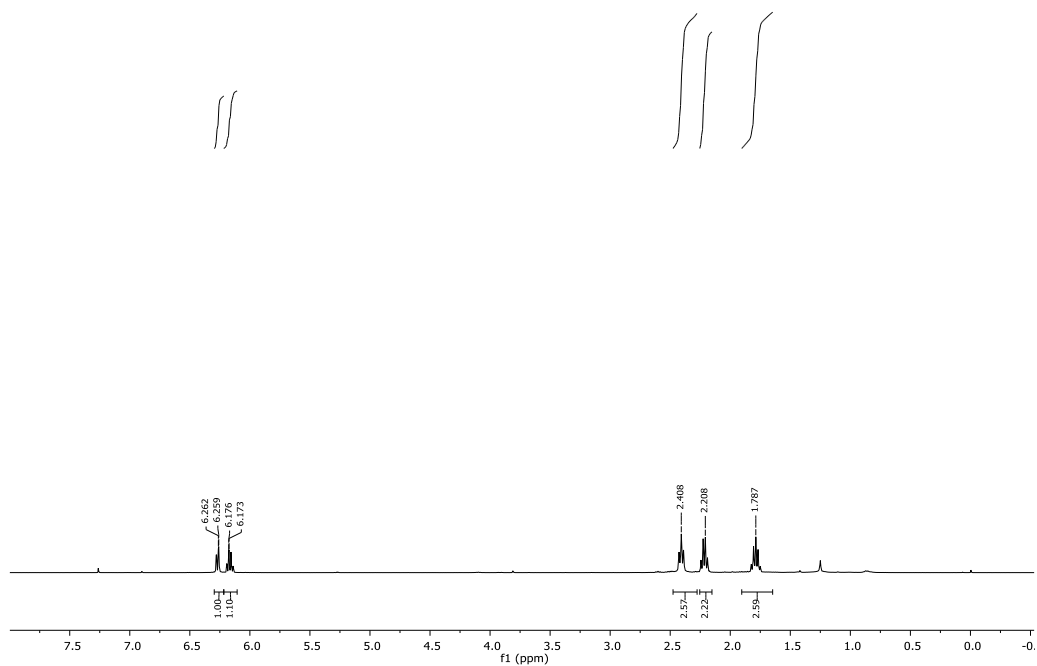


**(Z)-6-Iodo-5-hexenoic acid (52).**

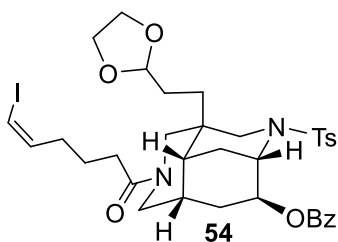
A solution of ester **51** (185 mg, 0.73 mmol) in THF (0.36 mL) was added to a solution of LiOH·H<sub>2</sub>O (45 mg, 1.1 mmol) in THF/H<sub>2</sub>O (3 mL, 5:3). The mixture was stirred 7 h and then concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in CHCl<sub>3</sub>, and the solution was washed with a 1 M aqueous solution of HCl. The organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **52** as a colorless oil (130 mg, 73%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.75 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-3), 2.20 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-4), 2.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-2), 6.15 (m, 1H, H-5), 6.27 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.9 (C-3), 33.2 (C-2), 33.9 (C-4), 83.6 (C-6), 139.9 (C-5), 179.7 (C-1).





**(4*R*,4*aR*,6*S*,7*S*,8*aS*) Tricyclic acetal (**54**).**

*First step:* Oxalyl chloride (0.35 mL of a 2 M solution in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0.69 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a mixture of the acid **52** (128 mg, 0.53 mmol) and 2 drops of anhydrous DMF, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. Et<sub>2</sub>O was added and the resulting mixture was filtered and concentrated under reduced pressure to give crude **53**, which was used directly in the next step without purification. *Second step:* TFA (0.9 mL) was added to a solution of the tricyclic compound **18** (149 mg, 0.23 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Toluene (2 x 2.6 mL) was added and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to give the secondary amine which was used in the next step without purification. *Third step:* Et<sub>3</sub>N (0.2 mL, 1.21 mmol) was added under argon atmosphere at 0 °C to a solution of the above secondary amine (0.23 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11.7 mL) and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 10 min. A solution of the freshly prepared chloride **53** (0.69 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.24 mL) was added at 0 °C, and the mixture was stirred at 0 °C for 3 h and at room temperature overnight. Distilled water was added, and the resulting mixture was stirred for 20 minutes. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded amide **54** (85 mg, 48%).

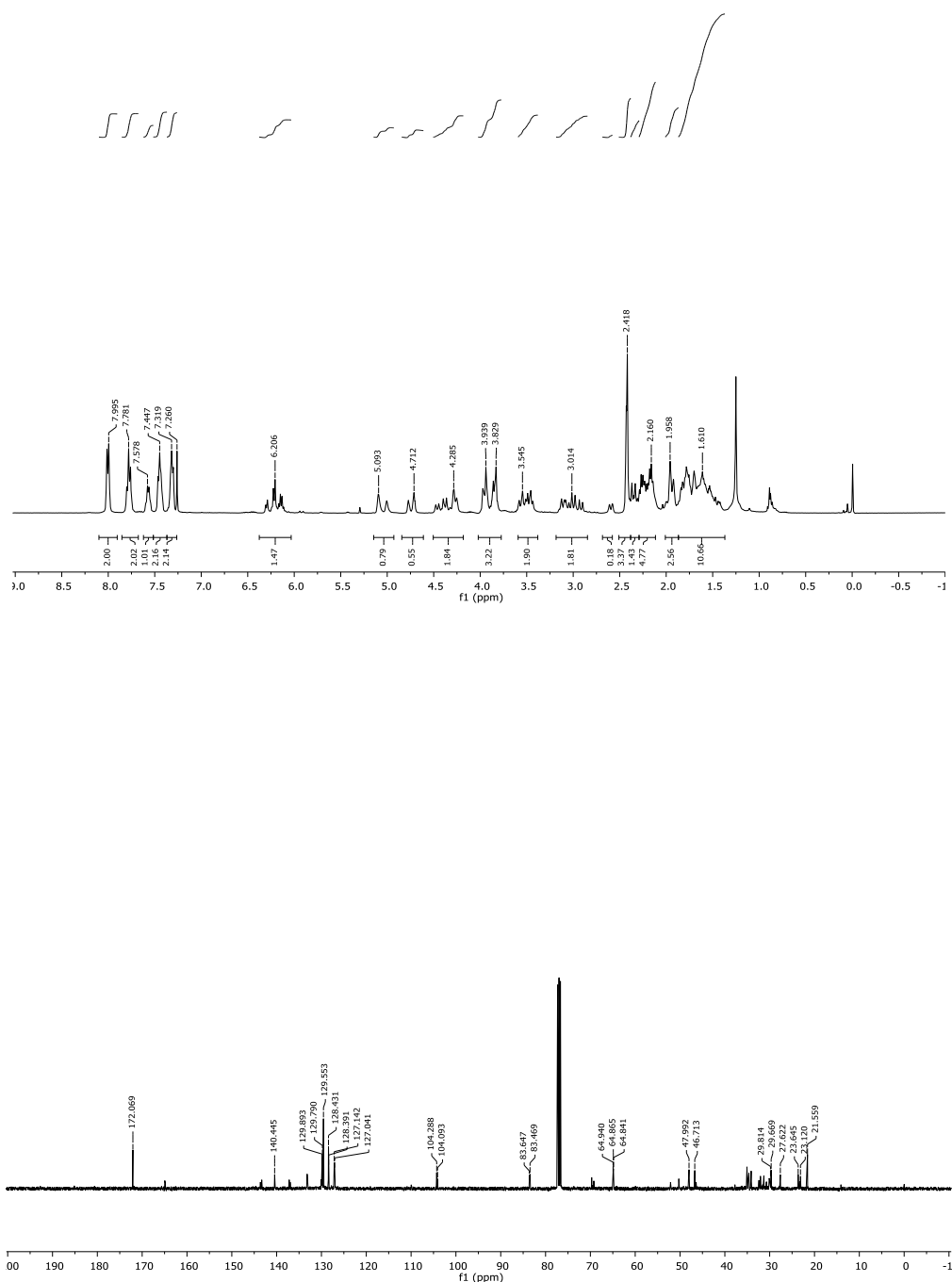
$[\alpha]_D^{22} = +35.41$  (c 0.14, CHCl<sub>3</sub>).

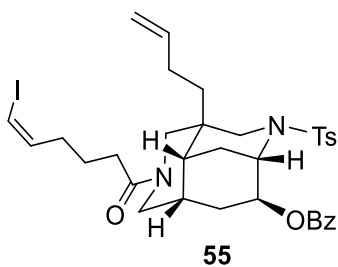
IR (film): 1717, 1643 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers): δ 1.42-1.84 (m, 9H, H-2', H-1', H-8, H-4a, H-3''), 1.92-1.96 (m, 2H, H-5), 2.16-2.29 (m, 3H, H-4'', H-8a), 2.33-2.37 (m, 2H, H-2''), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.57-2.61, 2.90-3.13, 3.44-3.58, 4.36-4.48 (4m, 6H, H-1, H-3, H-10), 3.83, 3.94 (2m, 4H, 2CH<sub>2</sub>O), 4.25, 4.29 (2br. s, 1H, H-6), 4.71, 4.77 (2br. s, 1H, H-3'), 5.01, 5.09 (2br. s, 1H, H-7), 6.13-6.31 (m, 2H, H-5'', H-6''), 7.32 (m, 2H, H-Ts), 7.45 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.57 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.78 (m, 2H, H-Ts), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers):  $\delta$  21.6 ( $\text{CH}_3\text{-Ts}$ ), 23.1 ( $\text{C-3}''$ ), 23.6 ( $\text{C-5}$ ), 27.6 ( $\text{C-2}'$ ), 29.8 ( $\text{C-8}$ ), 30.1 ( $\text{C-1}'$ ), 31.3 ( $\text{C-8a}$ ), 32.1 ( $\text{C-2}''$ ), 34.1 ( $\text{C-4}'$ ), 35.1 ( $\text{C-4a}$ ), 46.4, 46.7, 50.3, 52.1 ( $\text{C-1}$ ,  $\text{C-3}$ ,  $\text{C-10}$ ), 48.0 ( $\text{C-6}$ ), 64.8, 64.9 ( $2\text{CH}_2\text{O}$ ), 69.2, 69.7 ( $\text{C-7}$ ), 83.5, 83.6 ( $\text{C-6}''$ ), 104.1, 104.3 ( $\text{C-3}'$ ), 127.0, 127.1 ( $\text{CH-Ts}$ ), 128.4 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.5 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.8, 129.9 ( $\text{CH-Ts}$ ), 130.0 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 133.1, 133.2 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 137.0, 137.1 ( $\text{C-Ts}$ ), 140.3, 140.4 ( $\text{C-5}''$ ), 143.3, 143.6 ( $\text{C-Ts}$ ), 164.8, 165.0 ( $\text{COO}$ ), 172.1 ( $\text{NCO}$ ).

HRMS calcd for  $[\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} + \text{H}]^+$ : 763.1908, found 763.1901





**(4*R*,4*aR*,6*S*,7*S*,8*aS*) Tricyclic olefin (55).**

*First step:* Aqueous HCl (2.8 mL of a 4 M solution, 11.2 mmol) was added to a solution of the tricyclic compound **54** (85 mg, 0.11 mmol) in THF (0.8 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of solid K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the corresponding aldehyde.

*Second step:* *t*-BuOK (0.56 mL of a 1 M solution in THF, 0.55 mmol) was added dropwise to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (0.3 g, 0.78 mmol) in anhydrous THF (3 mL), and the solution was stirred at room temperature for 1 h. The resulting yellow suspension was added to a solution of the above aldehyde (0.11 mmol) in dry THF (2.8 mL) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl, and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 6:4 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **55** (25 mg, 30 %).

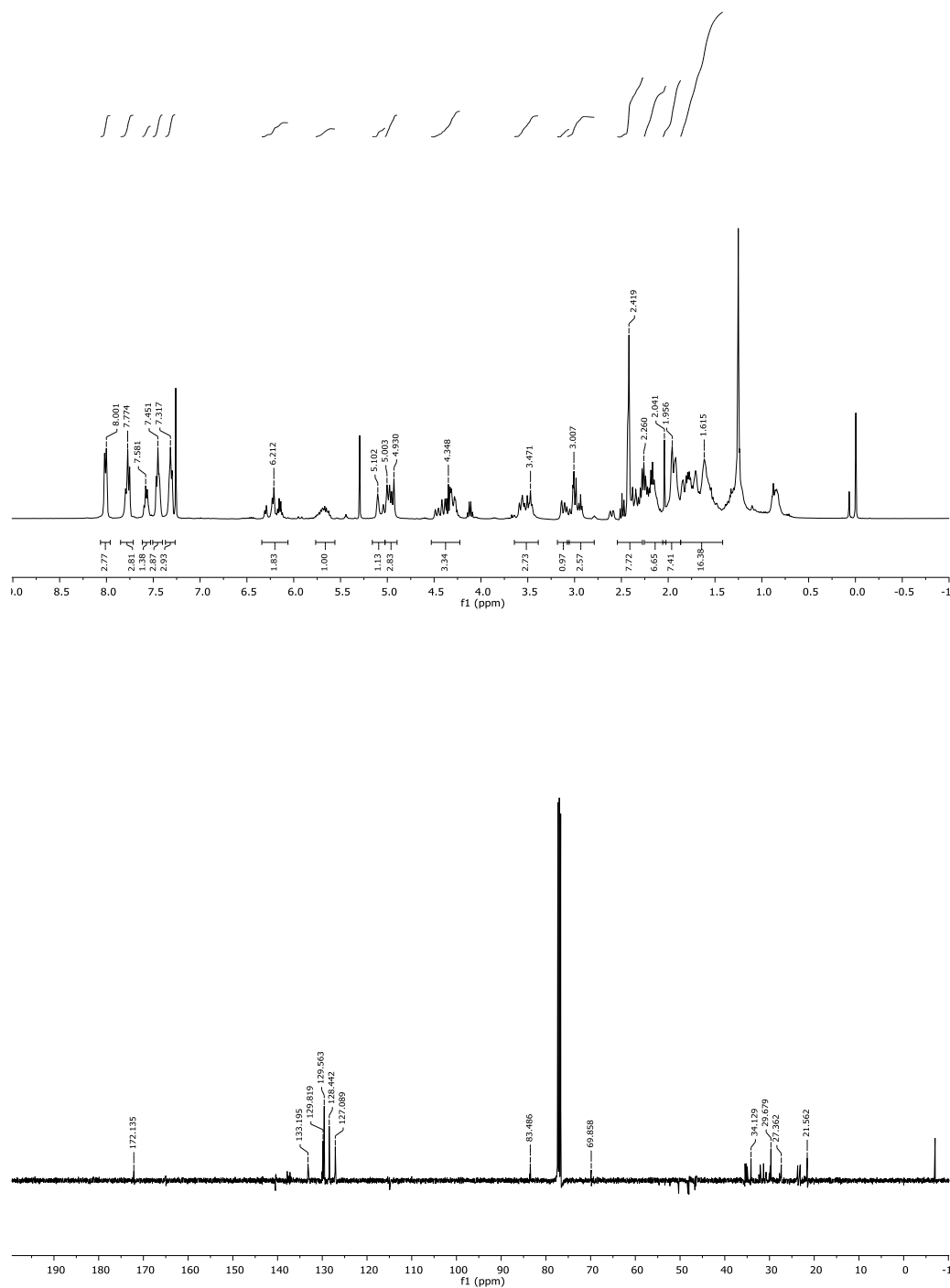
$[\alpha]_D^{22} = +20.96$  (*c* 0.09, CHCl<sub>3</sub>)

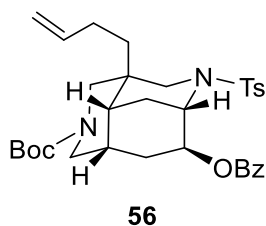
IR (film): 1717 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers):  $\delta$  1.54-1.66 (m, 2H, H-1'), 1.67-1.87 (m, 5H, H-4a, H-8, H-3''), 1.89-1.98 (m, 4H, H-2', H-5), 2.10-2.40 (m, 6H, H-2'', H-4'', H-8a), 2.42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.58-2.62, 2.92-3.14, 3.45-3.59, 4.33-4.49 (4m, 6H, H-1, H-3, H-10), 4.28, 4.31 (br. s, H, H-6), 4.93-5.00 (m, 2H, H-4'), 5.04, 5.10 (2br. s, 1H, H-7), 5.62-5.74 (m, 1H, H-3'), 6.12-6.31 (m, 2H, H-5'', H-6''), 7.32 (m, 2H, H-Ts), 7.45 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.58 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.77 (m, 2H, H-Ts), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , selected resonances, rotamers):  $\delta$  21.6 ( $\text{CH}_3\text{-Ts}$ ), 23.1 ( $\text{C-3''}$ ), 23.7 ( $\text{C-5}$ ), 27.4 ( $\text{C-2'}$ ), 29.7 ( $\text{C-8}$ ), 31.3 ( $\text{C-8a}$ ), 32.1 ( $\text{C-2''}$ ), 34.1 ( $\text{C-4''}$ ), 35.3 ( $\text{C-4a}$ ), 35.5 ( $\text{C-1'}$ ), 69.9 ( $\text{C-7}$ ), 83.5 ( $\text{C-6''}$ ), 127.0, 127.1 ( $\text{CH-Ts}$ ), 128.4 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.6 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 129.8 ( $\text{CH-Ts}$ ), 130.1, 133.2 ( $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 137.2 ( $\text{C-Ts}$ ), 137.8 ( $\text{C-3'}$ ), 140.4 ( $\text{C-5''}$ ), 172.1 ( $\text{NCO}$ ).

HRMS calcd for  $[\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$ : 717.1854, found 717.1842.





**(4*R*,4*aR*,6*S*,7*S*,8*aS*) Tricyclic olefin (**56**).**

*First step:* Aqueous HCl (2.8 mL of a 3 N solution, 8.4 mmol) was added to a solution of the tricyclic compound **18** (85 mg, 0.13 mmol) in THF (0.8 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of solid K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the corresponding aldehyde.

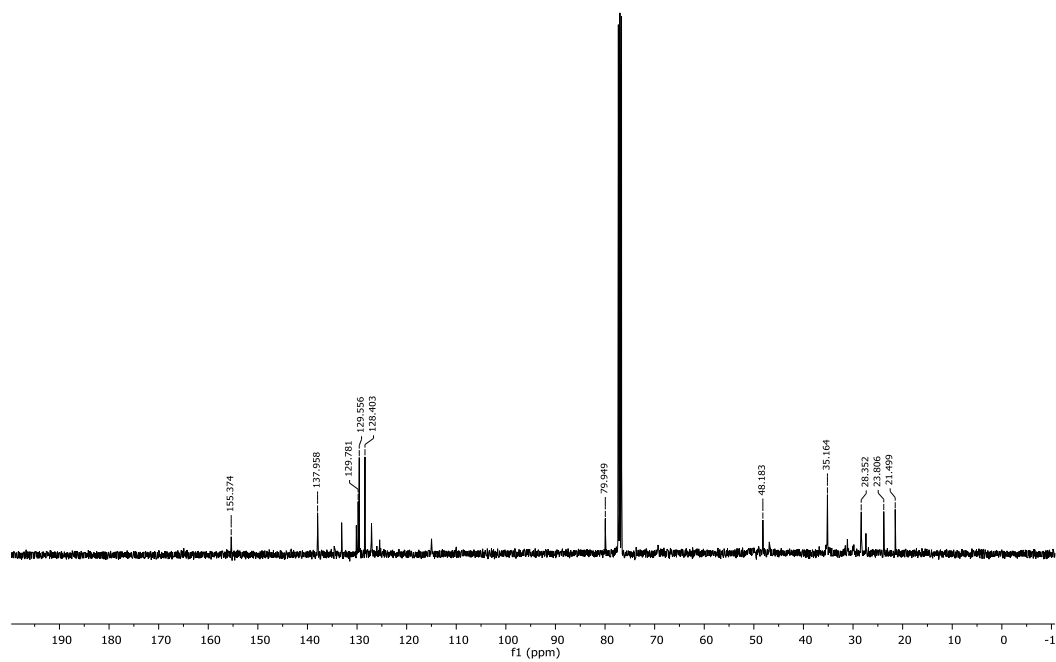
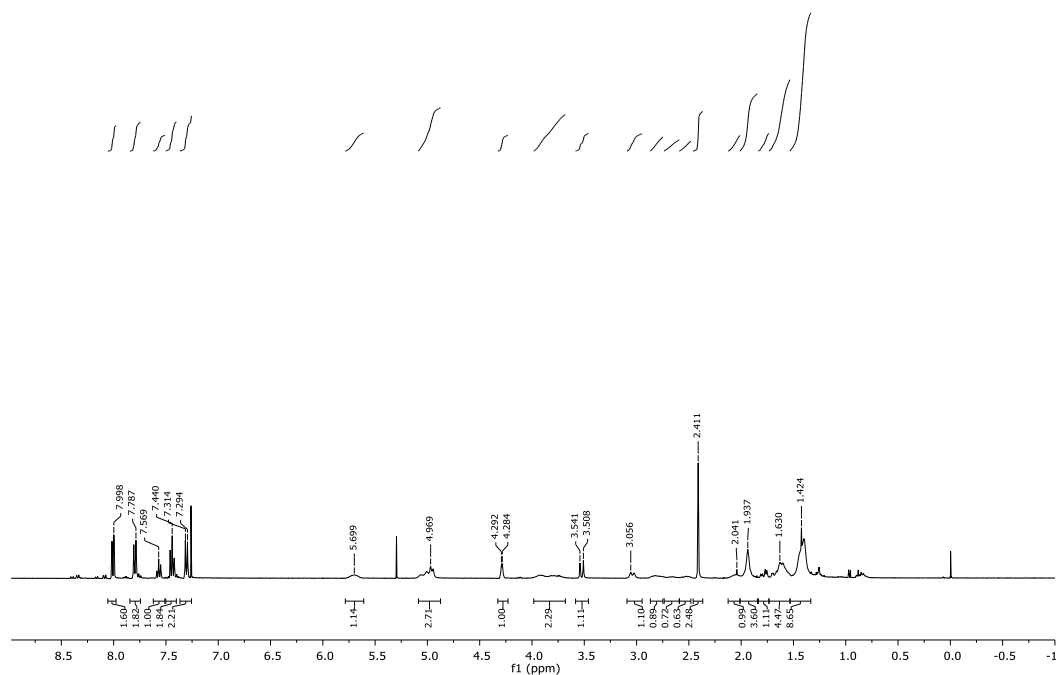
*Second step:* *t*-BuOK (0.56 mL of a 1 M solution in THF, 0.55 mmol) was added dropwise to a solution of methyltriphenylphosphonium bromide (0.3 g, 0.78 mmol) in dry THF (3 mL), and the solution was stirred at room temperature for 1 h. The resulting yellow suspension was added to a solution of the above aldehyde in dry THF (2.8 mL) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and the aqueous layer was extracted with Et<sub>2</sub>O. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 6:4 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **56** (44 mg, 57%).

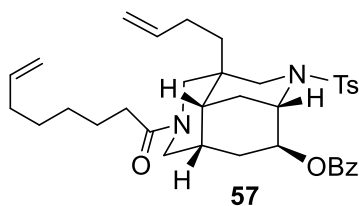
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances): δ 1.40 (m, 2H, H-1), 1.42 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>], 1.63 (m, 1H, H-4a), 1.68 (m, 1H, H-8), 1.79 (dd, *J* = 16.3, 6.7 Hz, 1H, H-8), 1.94 (m, 4H, H-5, H-2'), 2.04 (br. s, 1H, H-8a), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.53 (m, 1H, H-1), 2.83 (m, 1H, H-3), 3.04 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-10), 3.80 (m, 1H, H-3), 3.93 (m, 1H, H-1), 4.29 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, H-6), 4.96 (m, 2H, CH<sub>2</sub>=), 5.00 (m, 1H, H-7), 5.70 (br. s, 1H, CH=), 7.31 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ts), 7.44 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.57 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ts), 8.01 (dd, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, selected resonances): δ 21.6 (CH<sub>3</sub>-Ts), 23.9 (C-5), 27.5 (C-2'), 28.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.0 (C-8), 31.2 (C-8a), 35.3 (C-4a), 47.0 (C-10), 48.3 (C-6), 69.4 (C-7),

115.1 (CH<sub>2</sub>=), 127.2 (CH-Ts), 128.5 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.7 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.9 (CH-Ts), 133.2 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 138.1 (CH=), 155.5 (NCO).

HRMS calcd for [C<sub>33</sub>H<sub>42</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 612.3107, found: 612.3117.



**(4R,4aR,6S,7S,8aS) Tricyclic diene (57).**

*First step:* TFA (1 mL, 13.06 mmol) was added under inert atmosphere to solution of tricyclic compound **56** (107 mg, 0.185 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> was added until pH=8 and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure.

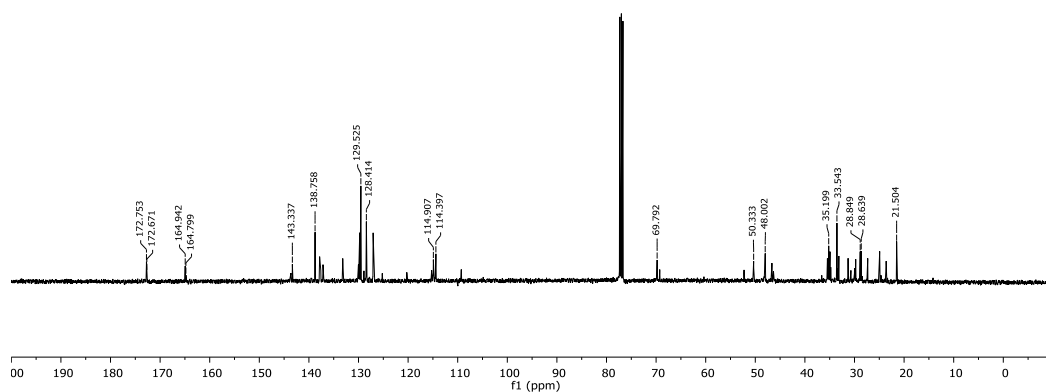
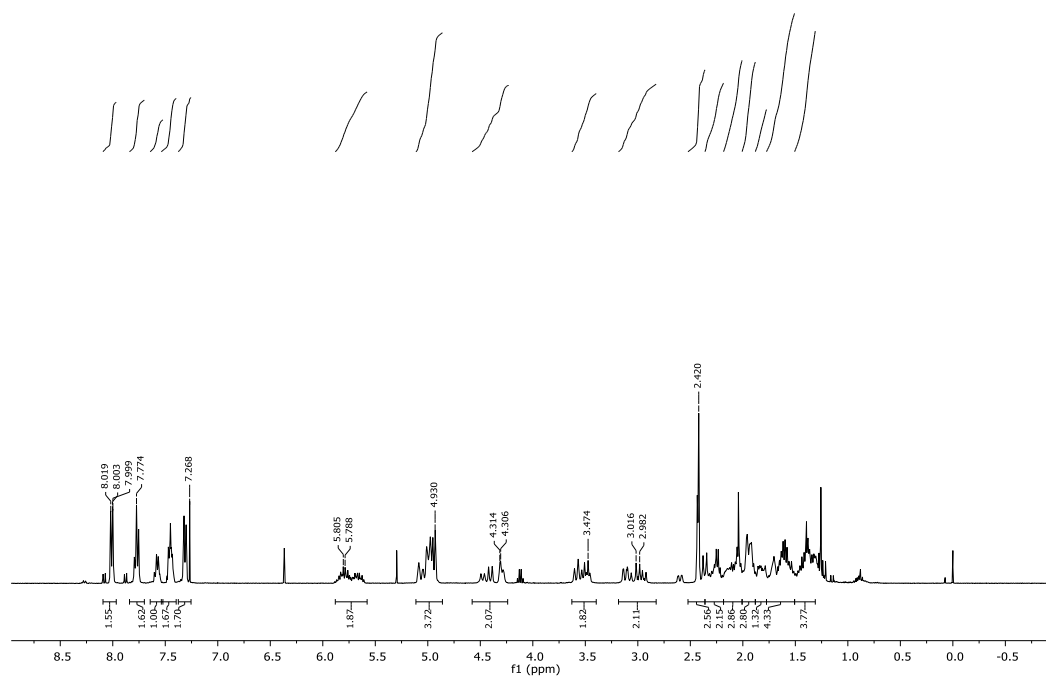
*Second step:* A solution of the crude amino compound in a 9:1 dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMF mixture (2 mL) was added under inert atmosphere to a solution of EDCl (71 mg, 0.37 mmol), TEA (0.14 mL, 1.01 mmol), HOBt (50 mg, 0.37 mmol) and 7-octenoic acid (0.085 mL, 0.55 mmol) in a 9:1 solution of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-DMF (8 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature and the resulting solution was then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded diene **57** (68 mg, 58%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, rotamers):  $\delta$  1.28-1.45 (m, 2H, H-1'), 1.48- 1.66 (m, 2H, H-3''), 1.70 (m, 1H, H-4a), 1.78-1.85 (m, 2H, H-8), 1.87-1.95 (m, 4H, H-5, H-2'), 2.01-2.07 (m, 2H, H-4''), 2.08-2.17 (m, 1H, H-8a), 2.26-2.37 (m, 2H, H-2''), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.57-2.61, 2.91-3.14, 3.45-3.60, 4.38-4.49 (4m, 6H, H-1, H-3, H-10), 4.28-4.31 (2br. s, 1H, H-6), 4.92-5.08 (m, 5H, H-6'', H-4', H-7), 5.60-5.89 (m, 2H, H-3', H-5''), 7.31 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-Ts), 7.41-7.49 (m, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.58 (m, 1H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.77 (t,  $J = 8.1$  Hz, 2H, H-Ts), 8.01 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

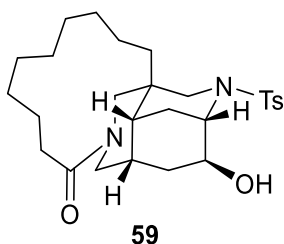
<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, selected resonances, rotamers):  $\delta$  21.5 (CH<sub>3</sub>-Ts), 23.6, 23.7 (C-5), 24.9, 25.01 (C-3''), 27.3, 27.4 (C-2'), 28.6, 28.7 (C-1'), 29.8 (C-8), 31.3 (C-4a), 33.2 (C-2''), 33.5 (C-4''), 35.2 (C.8a), 46.4, 48.1, 52.4, 50.4 (C-3, C-10, C-1), 48.0 (C-6), 69.3, 69.8 (C-7), 114.4, 114.9 (C-4', C-6''), 127.0, 127.2 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 128.5 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 129.0 (CH-Ts),

129.5 (CH-Ts), 129.9 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 137.2-138.8 (C-3', C-5''), 143.3 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 164.8, 164.9 (COO), 172.6, 172.7 (NCO).

HRMS calcd for [C<sub>36</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S+H<sup>+</sup>]: 619.3206, found: 619.3203







**(4R,4aR,6S,7S,8aS) Tetracyclic derivative (59).**

*First step:* A solution of diene compound **57** (34 mg, 0.05 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (224 mL) was sparged with a flow of argon through a gas dispersion tube for 1 h. The solution was heated to reflux and then a solution of 1st generation Grubbs catalyst (4 mg, 5.6 μmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) was added in one portion. The solution was heated to reflux overnight. DMSO (0.04 mL) was added, and the resulting solution was allowed to warm to room temperature over 12 h. The solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded the unsaturated tetracyclic lactam **58** (27 mg, 90%) as a 2:1 mixture of *Z/E* isomers.

*Second step:* Pd/C (12 mg) was added to a stirred suspension of tetracyclic compound **58** (35 mg, 0.059 mmol) in a 9:1 EtOH/H<sub>2</sub>O solution (5 mL), and the resulting mixture was stirred under a hydrogen atmosphere at room temperature overnight. After this time the suspension was filtered over Celite® and the solvent was evaporated under reduced pressure.

*Third step:* A 10% aqueous solution of NaOH (2 mL) was added to a stirred solution of the above crude compound in MeOH (5 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature and the resulting solution was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (1:1 hexane-EtOAc) afforded the tetracyclic alcohol **59** as a white oil (4.1 mg, 17%).

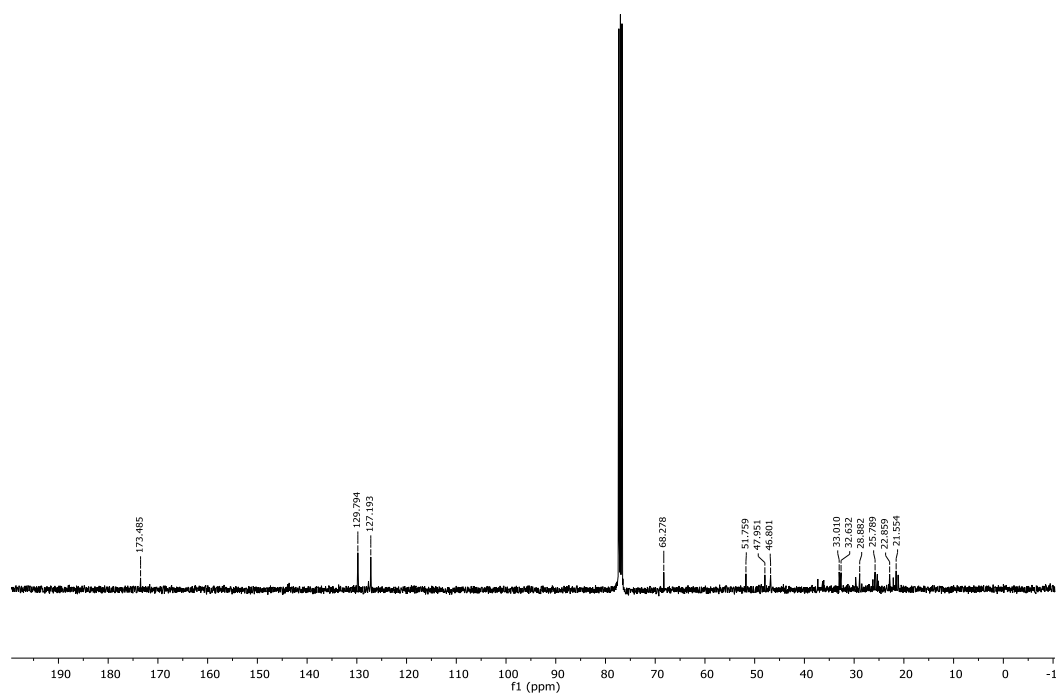
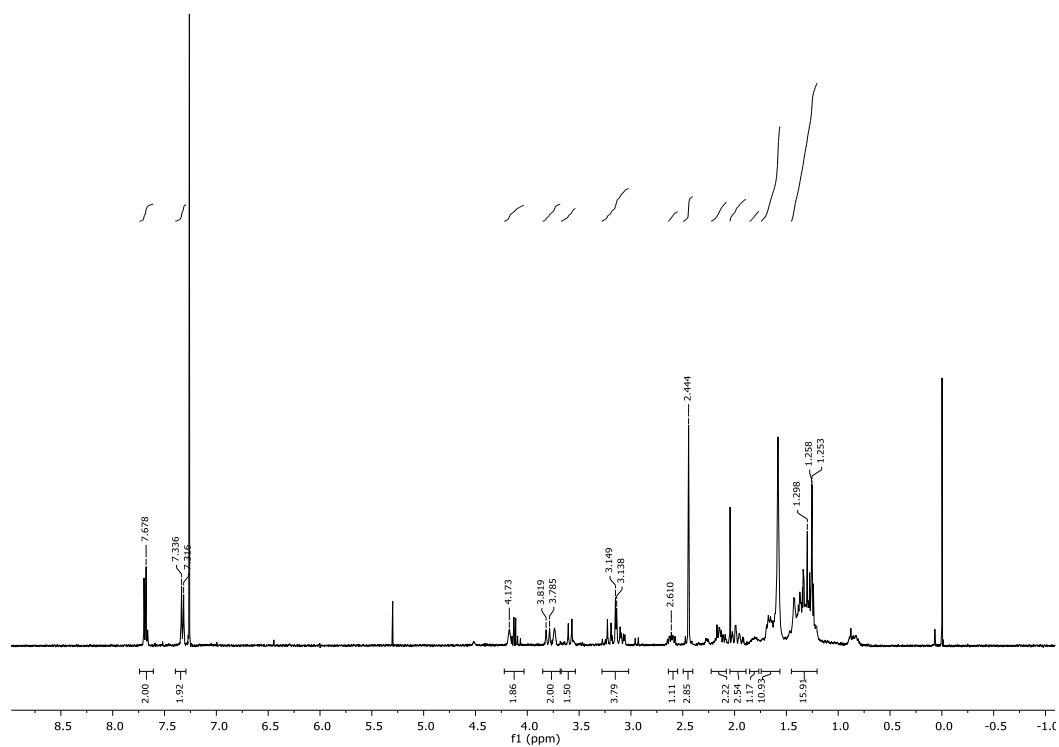
$[\alpha]_D^{22} = +31.25$  (c 0.4, CHCl<sub>3</sub>).

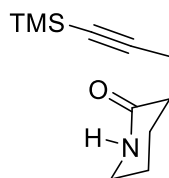
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances): δ 1.25-1.43 (m, 18H, CH<sub>2</sub>), 1.43 (m, 1H, H-12), 1.58 (m, 1H, H-11), 1.68 (m, 1H, H-4), 1.99 (m, 2H, H-4, H-11), 2.13 (m, 2H, H-5, H-21), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.61 (m, 1H, H-21), 3.08 (dd, *J* = 13.4, 5.1 Hz, 1H, H-6), 3.14 (m, 1H, H-8), 3.18-3.24 (m, 1H, H-10), 3.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-10), 3.74 (s,

1H, H-2), 3.80 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, H-6), 4.18 (s, 1H, H-3), 7.33 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, H-Ts), 7.71-7.76 (m, 2H, H-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , selected resonances):  $\delta$  21.3 (C-11), 21.7 ( $\text{CH}_3$ -Ts), 22.9 ( $\text{CH}_2$ ), 23.02 ( $\text{CH}_2$ ), 25.5 ( $\text{CH}_2$ ), 25.9 ( $\text{CH}_2$ ), 29.0 (C-5), 32.7 (C-21), 33.1 (C-4), 37.4 (C-12), 46.9 (C-6), 48.1 (C-8), 51.9 (C-2), 68.4 (C-3), 127.3 (CH-Ts), 129.9 (CH-Ts), 173.6 (NCO).

HRMS calcd for  $[\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}+\text{H}^+]$ : 489.2787, found: 489.2783



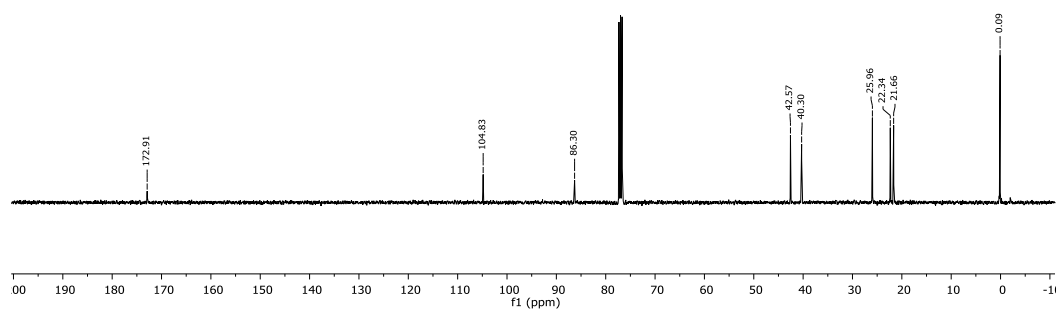
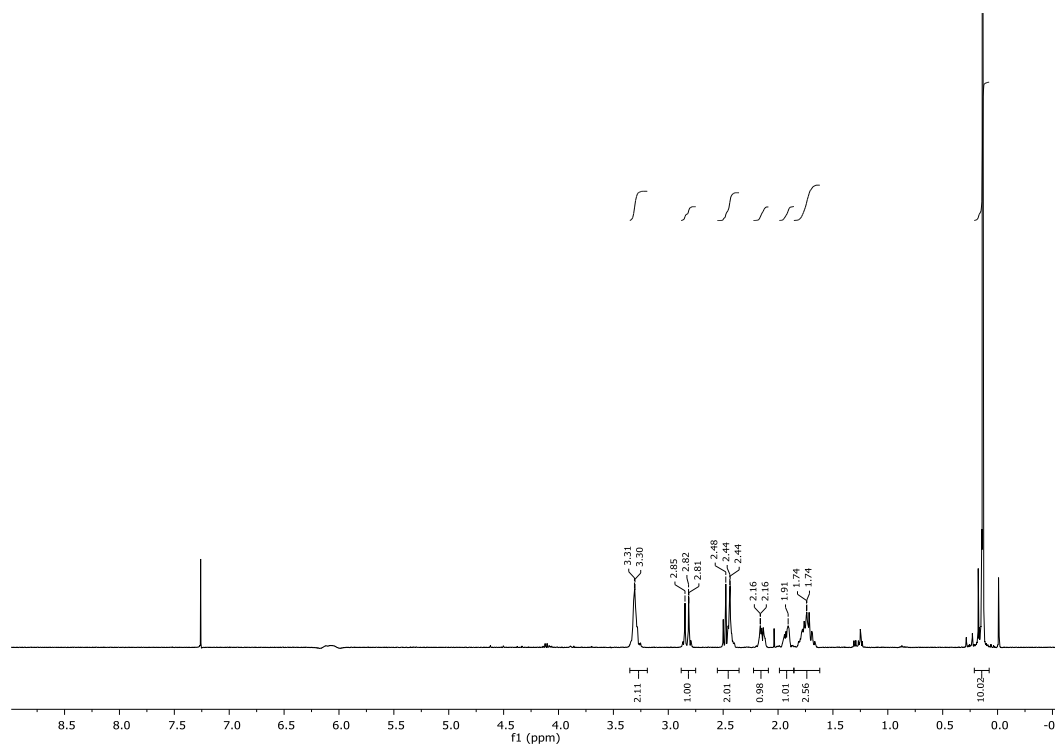
**60****3-[3-(Trimethylsilyl)-2-propynyl]-2-piperidinone (60).**

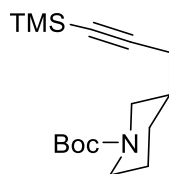
*n*-BuLi (9.5 mL of a 2.5 M solution in hexane, 23.8 mmol) was added under inert atmosphere at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to a solution of  $\delta$ -valerolactam (2.35 g, 23.8 mmol) in anhydrous THF (59 mL). The resulting mixture was stirred at this temperature for 30 minutes, then TMSCl (3 mL, 23.8 mmol) was added and the mixture was allowed to warm to room temperature during 30 minutes. LDA (13.1 mL of a 2 M solution in THF, 26.2 mmol) was added at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  and then the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. 3-Bromo-1-(trimethylsilyl)-1-propyne (5.0 g, 26.2 mmol) and TBAI (1.75 g, 4.8 mmol) were then added at  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  and the mixture was stirred at the same temperature for 1 hour, and then 3 hours at room temperature. Saturated aqueous NaCl was added and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded lactam **60** (3.2 g, 65%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  0.14 [s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ], 1.66-1.78 (m, 2H, H-4, H-5), 1.90-1.95 (m, 1H, H-5), 2.12-2.17 (m, 1H, H-4), 2.42-2.50 (m, 2H, H-1', H-3), 2.83 (d,  $J = 13.2\text{ Hz}$ , 1H, H-1'), 3.31 (s, 2H, H-6), 6.07 (s, 1H, N-H).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  0.1 [ $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$ ], 21.7 (C-5), 22.3 (C-1'), 26.0 (C-4), 40.3 (C-3), 42.6 (C-6), 86.3 (C-2'), 104.8 (C-3'), 172.9 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NOSi} + \text{H}]^+$ : 210.1309, found: 210.1307.



**61*****N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-[3-(trimethylsilyl)-2-propynyl]piperidine (**61**).**

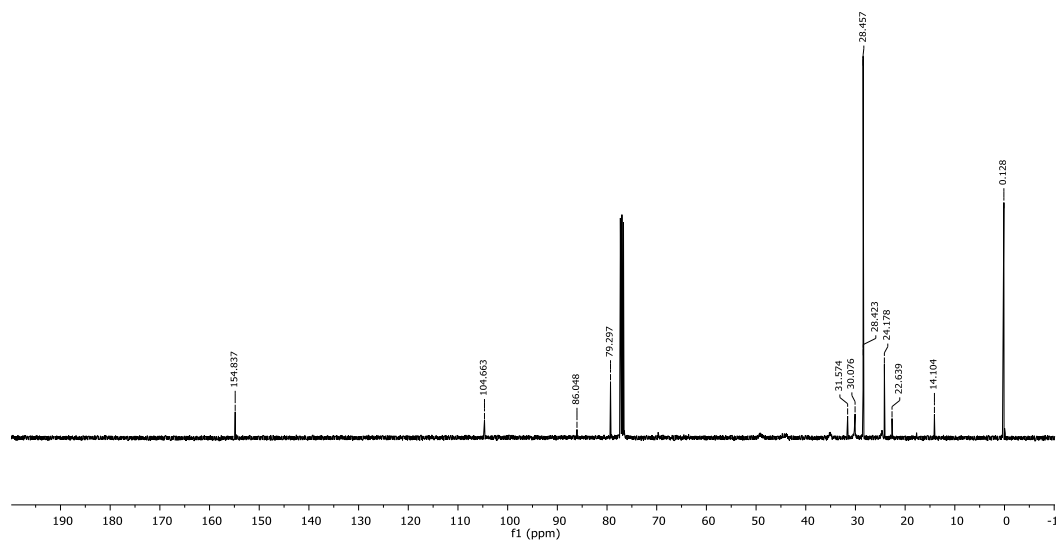
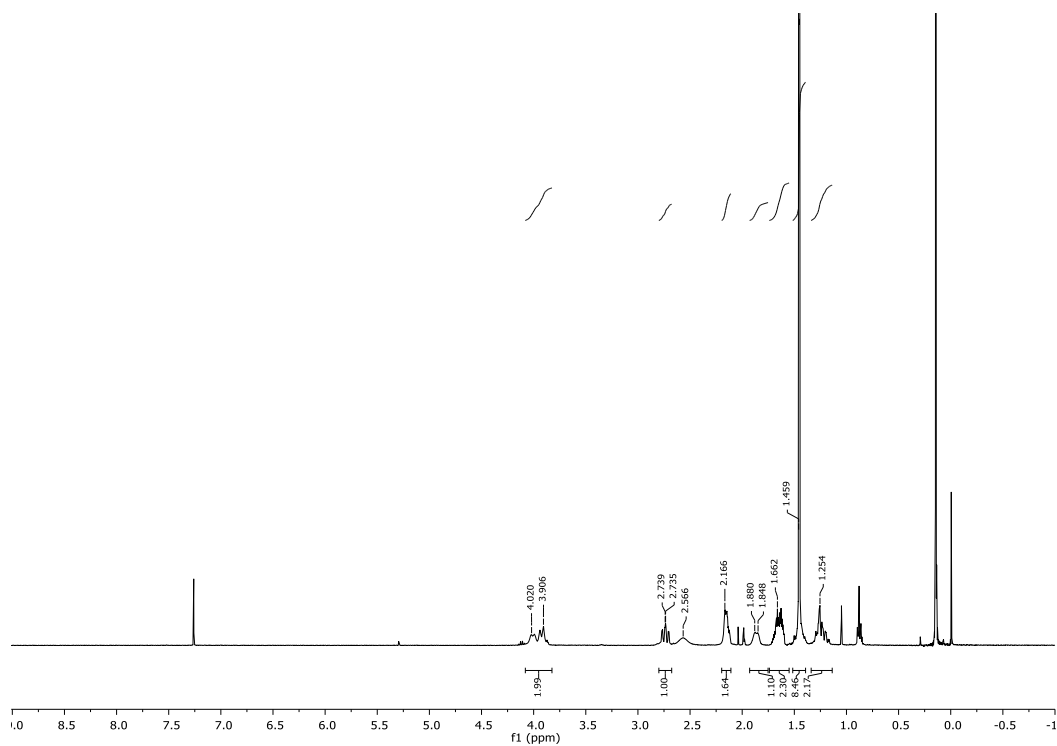
*First step:* LiAlH<sub>4</sub> (1.8 g, 46.1 mmol) was added at 0 °C and under inert atmosphere to a solution of lactam **60** (3.2 g, 15.4 mmol) in anhydrous THF (750 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2.5 hours. The resulting suspension was cooled to 0 °C, and the reaction was quenched with distilled water, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the corresponding amine, which was used in the next step without further purification.

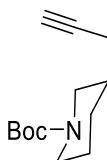
*Second step:* Boc<sub>2</sub>O (4.0 g, 18.5 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of the above amine in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (256 mL) and the mixture was stirred overnight at the same temperature. After this time, brine was added and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, dried with Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **61** (4.2 g, 92%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 0.14 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si], 1.18-1.30 (m, 1H, H-1'), 1.45 [s, 10H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, H-5 masked], 1.61-1.68 (m, 2H, H-3, H-5), 1.86 (br. s, 1H, H-1'), 2.12-2.17 (m, 1H, H-4), 2.56 (br. s, 1H, H-2), 2.74 (td, *J* = 14.4, 3.2 Hz, 1H, H-6), 3.88-4.03 (2m, 2H, H-2, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 0.1 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>Si], 24.2 (C-4), 24.7 (C-5), 28.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.1 (C-1'), 35.1 (C-3), 44.1, 49.1 (C-2, C-6), 79.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 86.1 (C-2'), 104.7 (C-3'), 154.8 (NCOO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>Si +H]<sup>+</sup>: 296.204, found: 296.204.





**62**

***N*-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-propynyl]piperidine (**62**).**

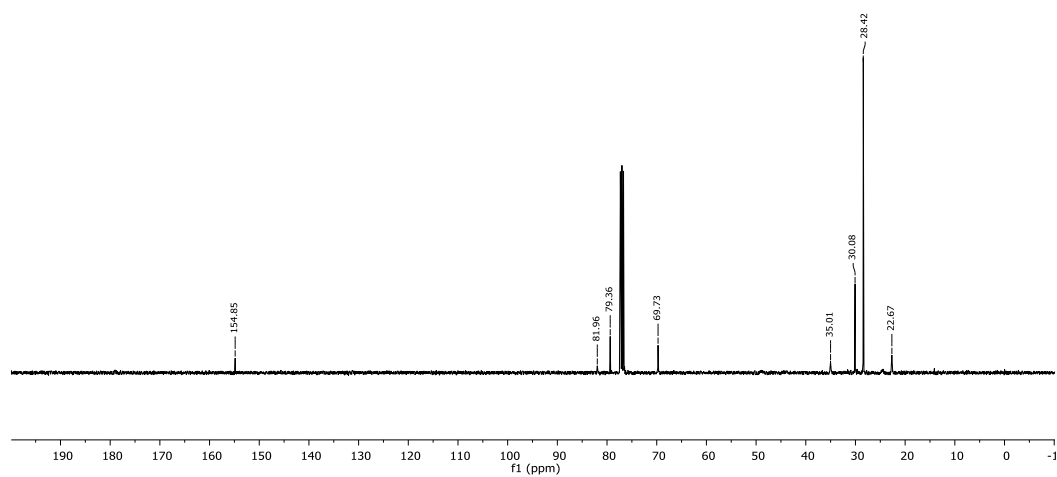
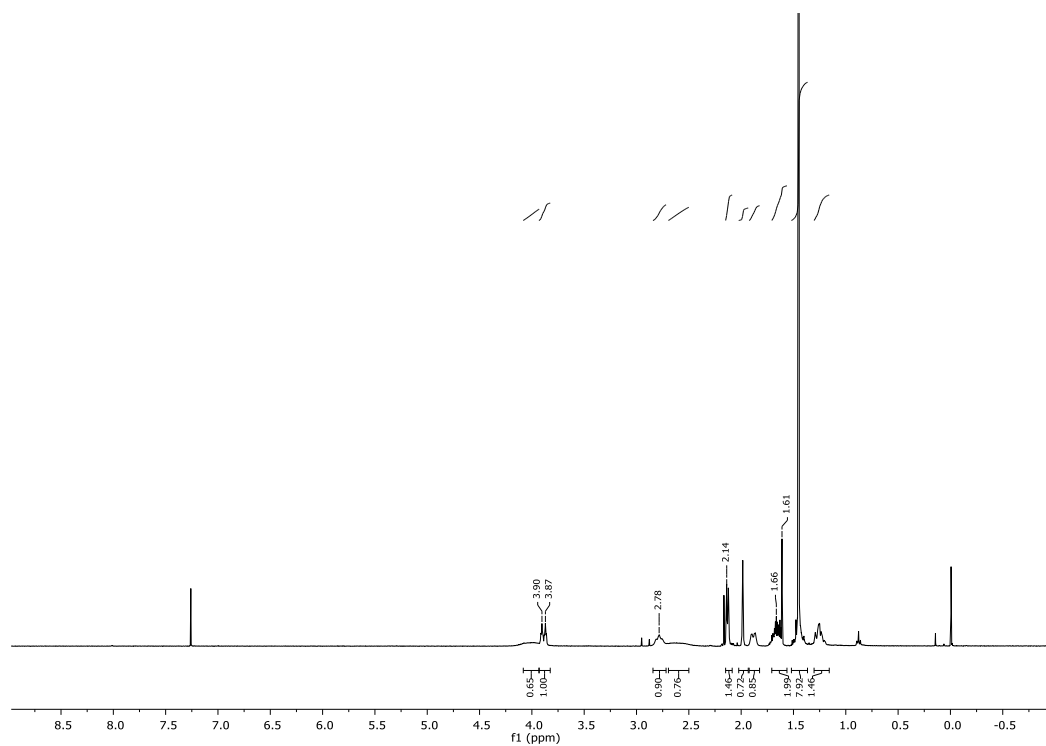
K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2.9 g, 21.12 mmol) was added at 0 °C to a solution of compound **61** (4.2 g, 14.1 mmol) in MeOH (70 mL) and the mixture was stirred for 5 hours at room temperature. After this time the solvent was evaporated, the residue was solved in EtOAc and washed with NH<sub>4</sub>Cl. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 9:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **62** (3.1 g, 98%).

IR (film): 1693 (CO) cm<sup>-1</sup>.

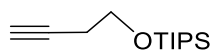
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.22-1.29 (m, 1H, H-4), 1.45 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.60-1.71 (m, 3H, H-3, H-5), 1.88 (m, 1H, H-4), 1.98 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3'), 2.13 (dt, *J* = 2.4 Hz, 7.2 Hz, 2H, H-1'), 2.61, 2.78 (br. s, H-2, H-6), 3.89, 4.00 (br. s, H-2, H-6).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22.7 (C-1'), 24.4 (C-5), 28.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.1 (C-4), 35.0 (C-3), 44.3, 49.0 (C-2, C-6), 69.7 (C-3'), 79.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 82.0 (C-2'), 154.9 (NCOO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>+H]<sup>+</sup>: 224.1645, found: 224.1642.



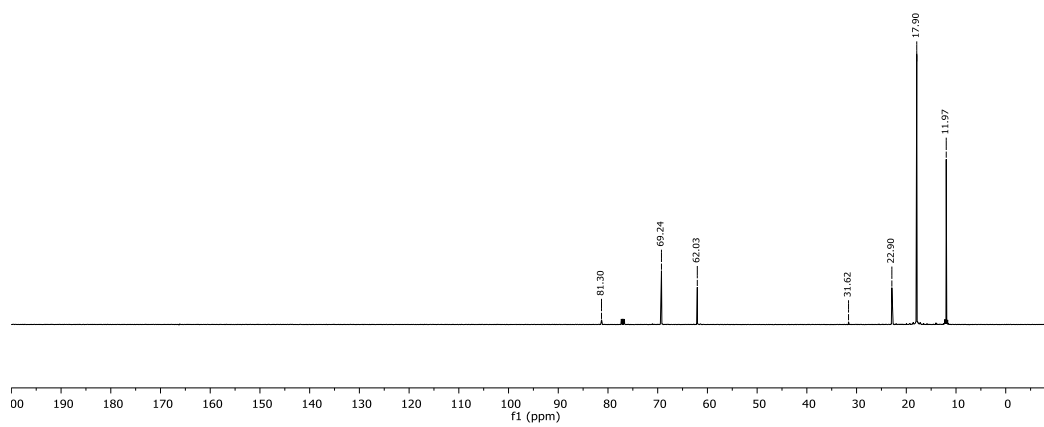
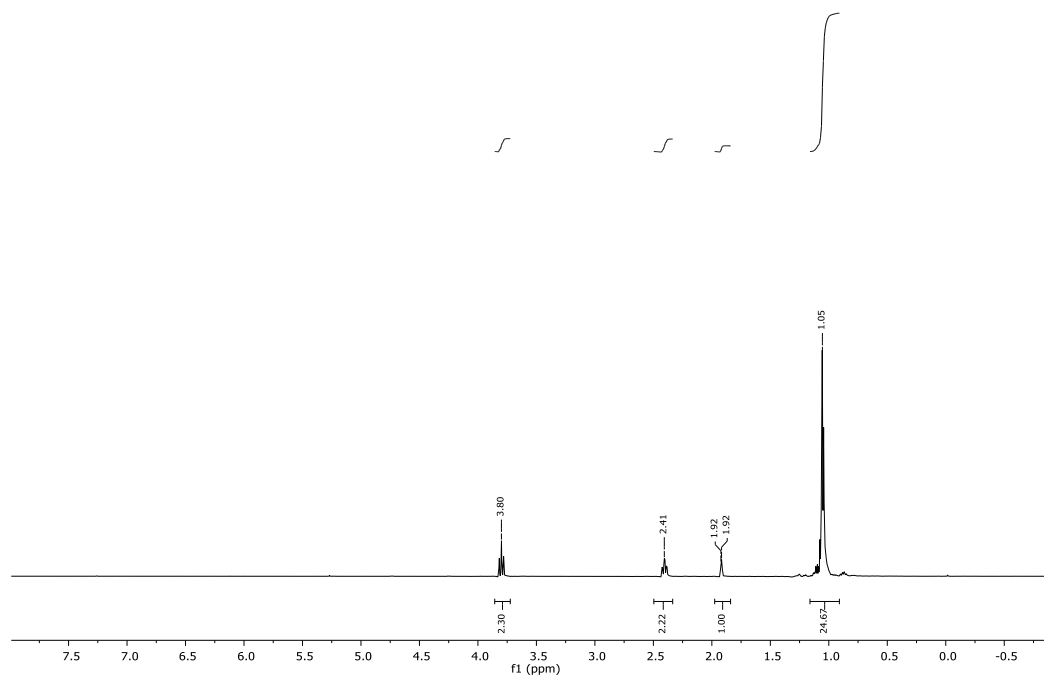


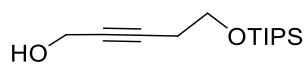
**63****1-Triisopropylsilyloxy-3-butyne (63).**

TipsCl (4.6 mL, 21.41 mmol) was added under inert atmosphere at 0 °C to a stirred solution of imidazole (1.65 g, 24.26 mmol) and 3-butyne-1-ol (1g, 14.27 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 mL) and DMF (3.6 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched by the addition of saturated NH<sub>4</sub>Cl and was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane) of the residue gave silyl derivative **63** as colourless oil (2.96 g, 92%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.07 [s, 21 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 1.95 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-4), 2.44 (td, *J* = 7.2, 2.4 Hz, 2H, H-2), 3.82 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 17.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 22.9 (C-2), 62.0 (C-1), 69.2 (C-4), 81.5 (C-3).

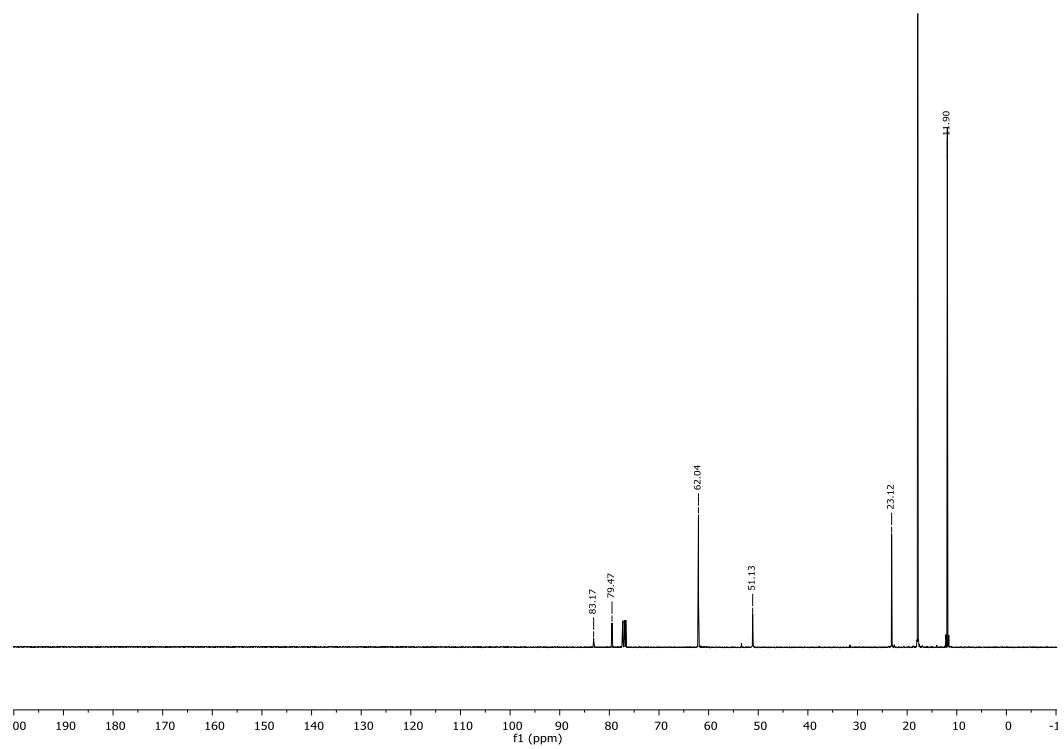
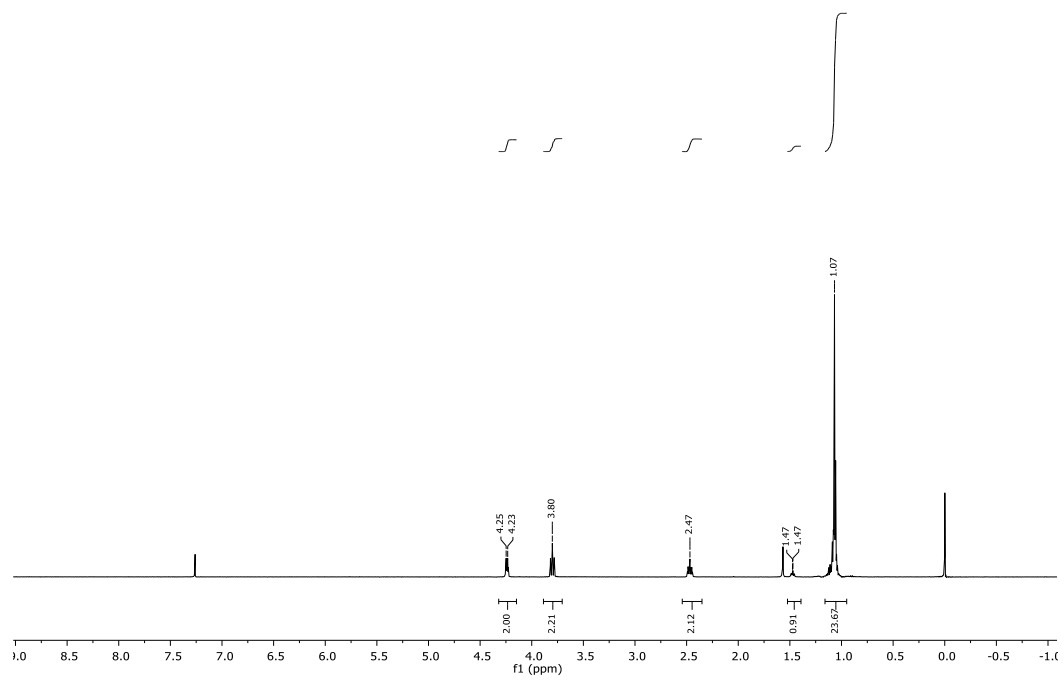


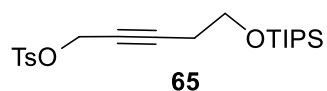
**64****5-[(Triisopropylsilyl)oxy]-2-pentyn-1-ol (64).**

*n*-BuLi (6.5 mL of a 2.5 M solution in hexane, 16.35 mmol) was slowly added under inert atmosphere at -78 °C to a solution of silyl derivative **63** (3.36 g, 14.86 mmol) in anhydrous THF (42 mL). After stirring for 15 minutes the temperature was allowed to reach 0 °C and a stream of formaldehyde, obtained by a depolymerisation of dried paraformaldehyde (491 mg, 16.35 mmol) at 100 °C, was added. After stirring for 5 h at room temperature, a 2 N aqueous solution of HCl was added. The resulting mixture was extracted with Et<sub>2</sub>O, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) of the residue gave the alcohol **64** as a pale-yellow oil (4.12 g, 84%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.07 [s, 21 H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 1.90 (s, 1H, OH), 2.36 (tt, *J* = 7.3, 2.2 Hz, 2H, H-4), 3.82 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H, H-5), 4.24 (dt, *J* = 6.0, 2.2 Hz, 2H, H-1).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 18.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 23.4 (C-4), 51.5 (C-1), 60.8 (C-5), 79.8, 83.5 (C-2, C-3).

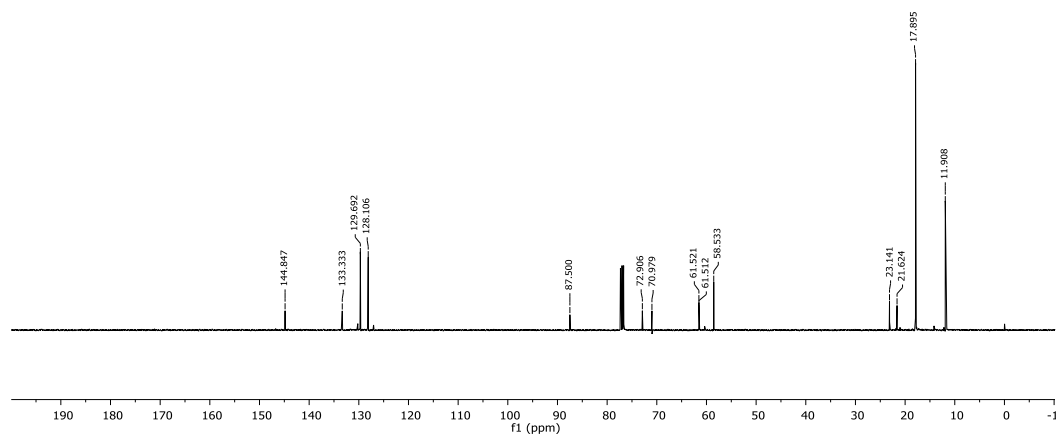
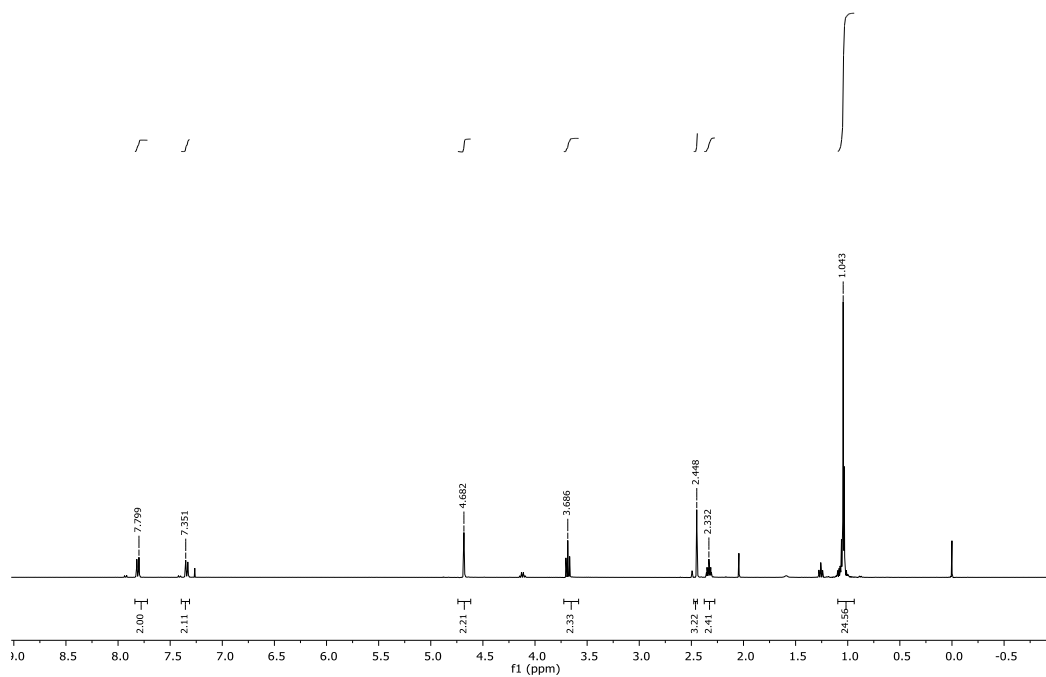


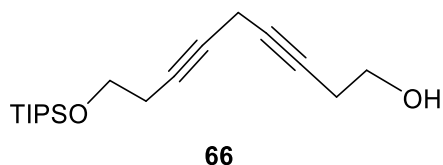
**5-[(Triisopropylsilyl)oxy]-2-pentynyl-1-*p*-toluenesulfonate (65).**

Powdered KOH (1.97 g, 35.1 mmol) was added at 0 °C and under inert atmosphere to a solution of propargyl alcohol **64** (1.8 g, 7.02 mmol), *p*-toluenesulfonyl chloride (1.61 mg, 8.42 mmol) and dry Et<sub>2</sub>O (35 mL). The mixture was stirred for 2 h at 0 °C, quenched with saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl (5 mL), and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine (5 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane 9:1 to hexane-EtOAc) of the residue gave tosylate **65** (2.85 g, 99%) as a colourless oil.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 0.97–1.11 [m, 21H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 2.33 (tt, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 2H, H-4), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 3.68 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 4.68 (s, 2H, H-1), 7.34 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-Ts), 7.81 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 11.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 17.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 21.6 (CH<sub>3</sub>-Ts), 23.1 (C-4), 58.5 (C-1), 61.5 (C-5), 73.0, 87.5 (C-2, C-3), 128.1 (CH-Ts), 129.7 (CH-Ts), 133.3 (C-Ts), 144.8 (C-Ts).

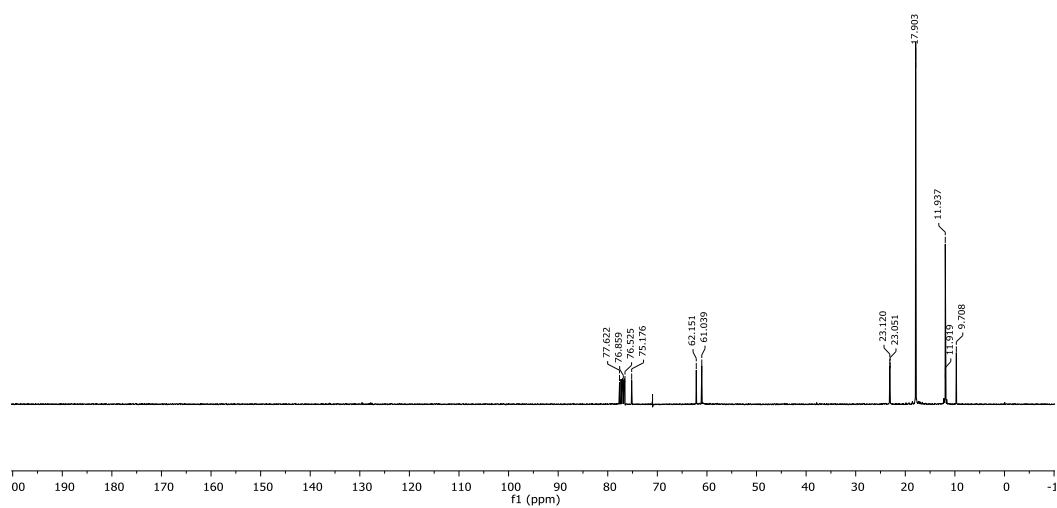
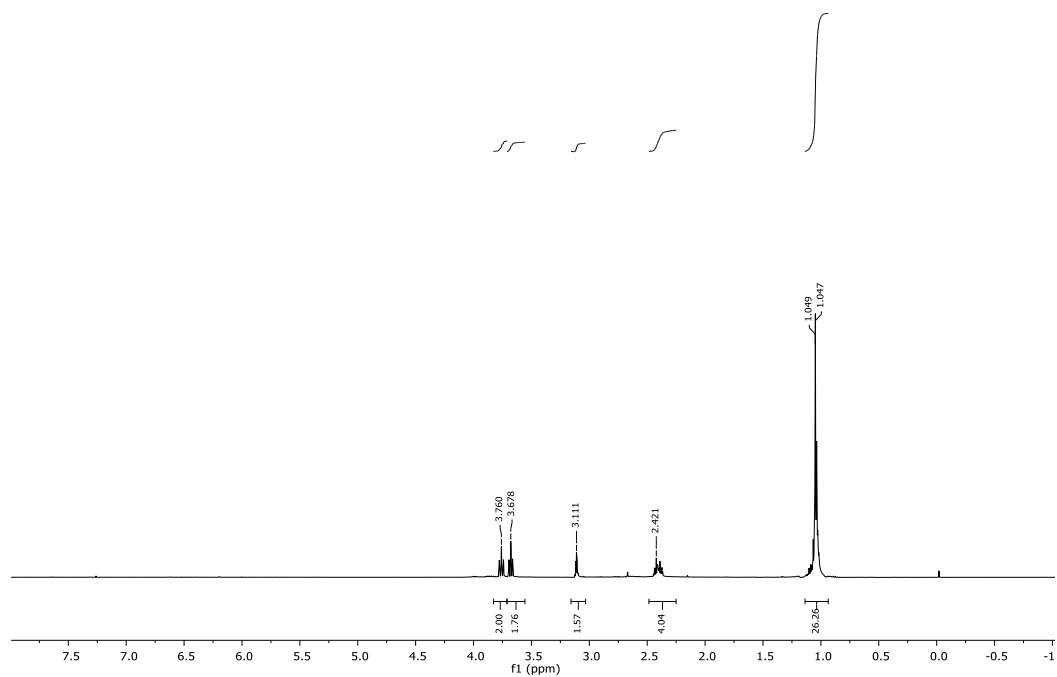


**9-[(Triisopropylsilyl)oxy]-3,6-nonadiynol (66).**

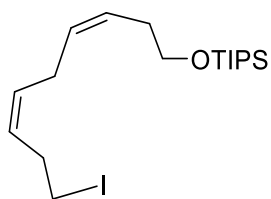
Potassium carbonate (506 mg, 3.66 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a mixture of tosylate **65** (1 g, 2.44 mmol), 3-butyn-1-ol (200  $\mu$ L, 2.54 mmol), CuI (465 mg, 2.44 mmol), NaI (366 mg, 2.44 mmol) and dry DMF (12 mL). The mixture was heated to 40  $^{\circ}$ C, stirred for 12 h at this temperature, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The resulting mixture was filtered through a pad of Celite<sup>®</sup>. The aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x 20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded 1,4-diyne **66** (646 mg, 86%) as a colourless oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  0.97–1.14 [m, 21H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 2.41 (m, 4H, H-2, H-8), 3.11 (t,  $J = 2.3$  Hz, 2H, H-5), 3.68 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, H-1), 3.76 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H, H-9).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.8 (C-5), 12.1 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 18.0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 23.15, 23.24 (C-2, C-8), 61.1 (C-1), 62.3 (C-9), 75.2, 76.5, 76.9, 77.6 (C-3, C-4, C-6, C-7).







69

**(3Z,6Z)-9-Iodo-1-[(triisopropylsilyloxy)-3,6-nonadien (69).**

*First step:* EDA (0.83 mL, 12.42 mmol) was added under argon atmosphere to a solution of Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (2.31 g, 9.28 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (413 mg, 10.9 mmol) in dry MeOH (185 mL). Then alcohol **66** (1.68 g, 5.45 mmol) in MeOH (20 mL) was added and the argon atmosphere was replaced with hydrogen. The mixture was vigorously stirred for one hour, then filtered with Celite® and evaporated. The residue was solved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried, filtered, and concentrated to give the corresponding diolefin **67** which was used in the next step without further purification.

*Second step:* Methanesulfonyl chloride (0.51 mL, 6.55 mmol) and Et<sub>3</sub>N (1.1 mL, 7.64 mmol) were added under argon atmosphere at 0 °C to a solution of the above olefin in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After this time, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give the mesylate derivate which was used in the next step without further purification.

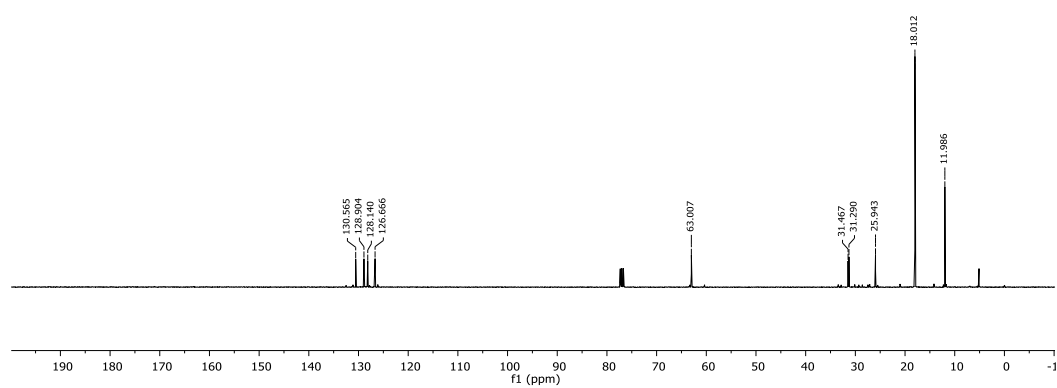
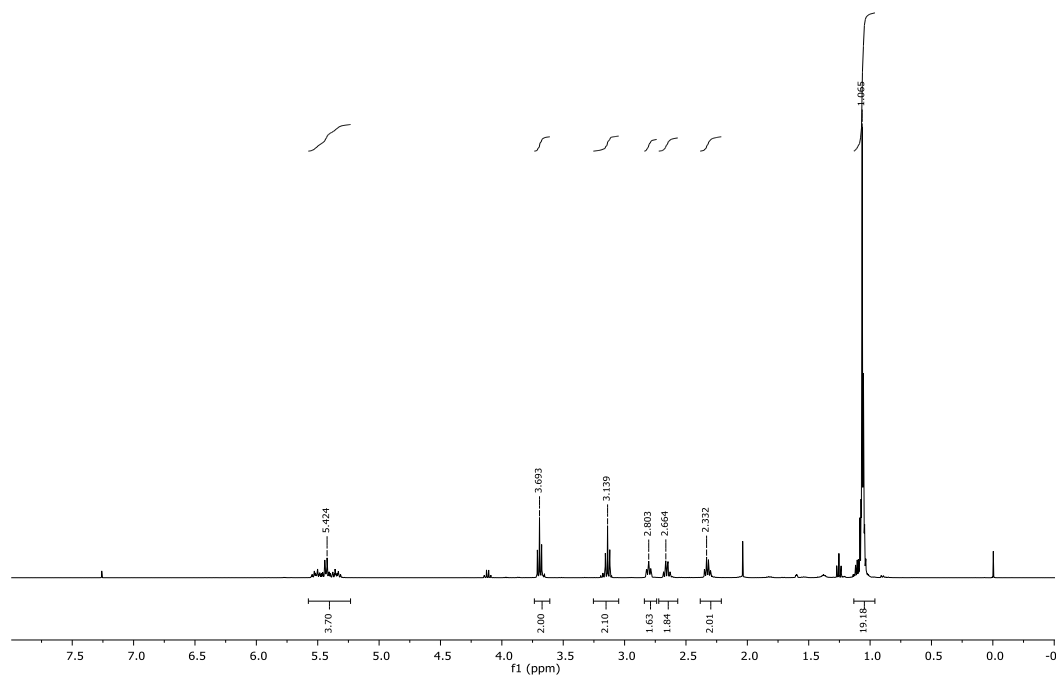
*Third step:* NaI (3.27 g, 21.82 mmol) was added to a solution of the above mesylate in dry acetone (33 mL) and the resulting mixture was refluxed for 2 hours. After this time the mixture was raised to room temperature, washed with brine and sodium thiosulfate, extracted with hexane, dried and concentrated. Flash chromatography (hexane to 95:5 hexane-EtOAc) of the residue afforded iodo derivative **69** (1.47 g, 64% from **66**, 3 steps).

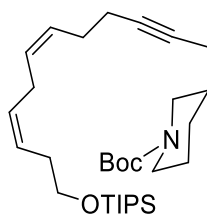
IR (film): 1107 (CH<sub>2</sub>O) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.06 [m, 21H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 2.32 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-8), 2.66 (qt, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 2H, H-2), 2.80 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-5), 3.14 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-1), 3.69 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-9), 5.31-5.55 (m, 4H, H-3, H-4, H-6, H-7).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  5.2 (C-1), 12.0  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]$ , 18.0  $[(\text{CH}_3)_2\text{CH}]$ , 25.9 (C-5), 31.3, 31.5 (C-2, C-8), 63.0 (C-9), 126.7, 128.9, 130.6 (C-4, C-6, C-7), 128.1 (C-3).

HRMS calcd for  $[\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{IOSi} + \text{H}]^+$ : 423.1575, found : 423.1558.





70

**(6Z,9Z)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-[12-(triisopropylsilyloxy)dodeca-6,9-dien-2-ynyl]piperidine (70).**

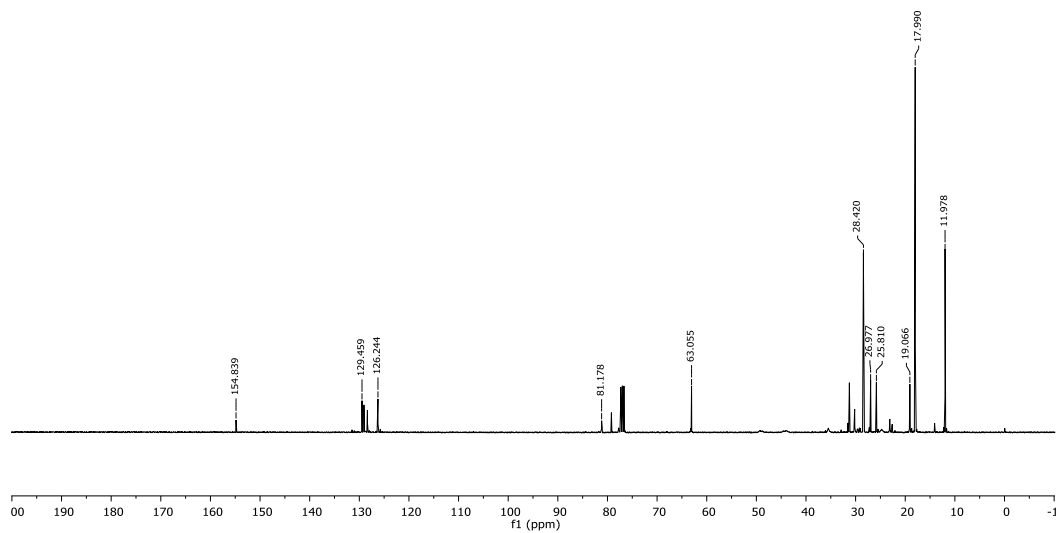
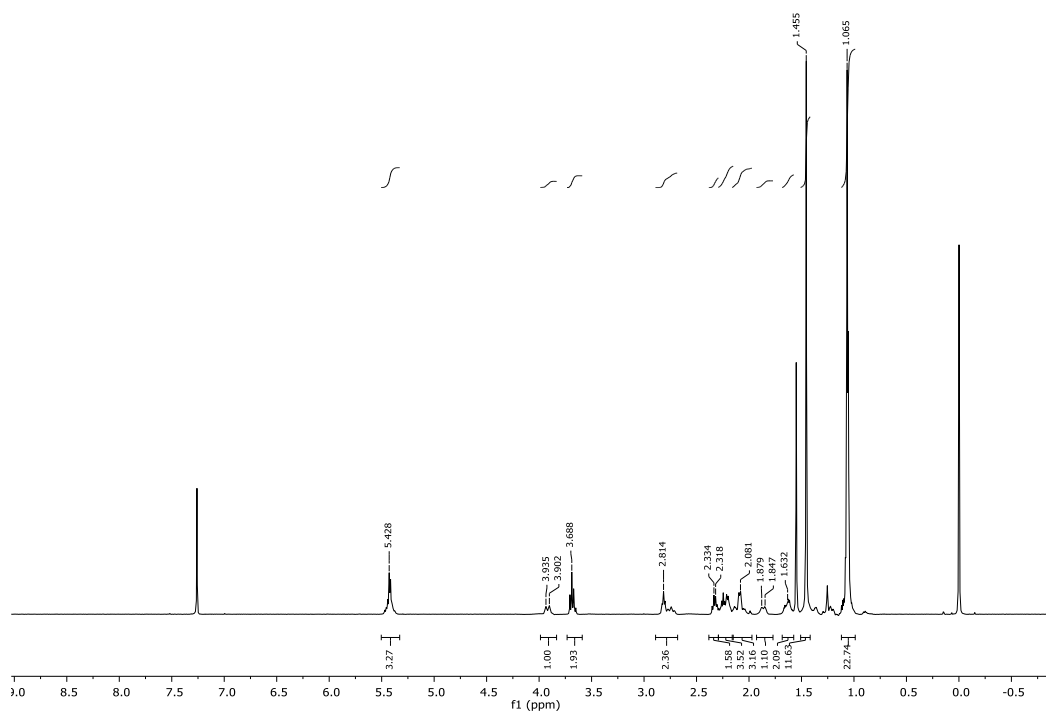
*n*-BuLi (0.2 mL of a 2.5 M solution in THF, 0.54 mmol) was added under inert atmosphere at -78 °C to a solution of alkyne **62** (0.54 mmol, 120 mg) in dry THF (2.3 mL). The solution was allowed to warm to room temperature before adding alkyl halide **69** (342 mg, 0.81 mmol) in dry THF (0.5 mL). The reaction mixture was heated to gentle reflux and stirred overnight. After this time a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added at 0 °C, the aqueous layers were extracted with ether, the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 98:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded piperidine **70** (110 mg, 40%).

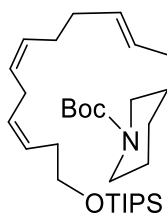
IR (film): 1700 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.05 [s, 21H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 1.18-1.26 (m, 1H, H-4), 1.44 [s, 10H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, H-5 masked], 1.58-1.65 (m, 2H, H-4, H-3), 1.85 (m, 1H, H-4), 2.08 (m, 2H, H-1'), 2.17-2.26 (m, 4H, H-5', H-4'), 2.31 (q, *J* = 6.8 Hz, 4.0 Hz, 2H, H-11'), 2.53 (br. s, 1H, H-2), 2.73 (br. s, 1H, H-6), 2.80 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-8'), 3.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-12'), 3.90 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-6), 3.98 (br. s, 1H, H-2), 5.36-5.46 (m, 4H, H-6', H-7', H-9', H-10').

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 18.0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 19.1 (C-4'), 23.1 (C-1'), 24.7 (C-5), 25.8 (C-8'), 27.0 (C-5'), 28.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.2 (C-4), 31.3 (C-11'), 35.5 (C-3), 44.1 (C-6), 49.1 (C-2), 63.1 (C-12'), 79.2, 79.2 (C-3', C-2'), 81.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 126.2, 128.4, 129.1, 129.5 (C-6', C-7', C-9', C-10'), 154.8 (NCOO).

HRMS calcd for [C<sub>31</sub>H<sub>55</sub>NO<sub>3</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 518.4023, found : 518.4026.





71

**(2E,6Z,9Z)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-[12-(triisopropylsilyloxy)dodeca-2,6,9-trienyl]piperidine (71).**

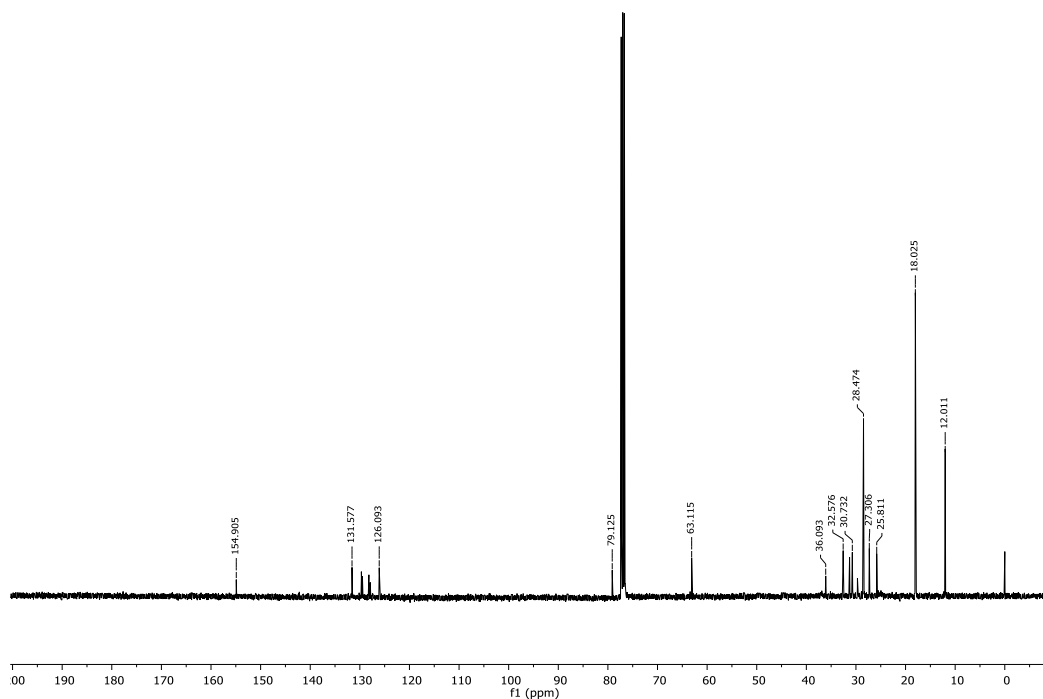
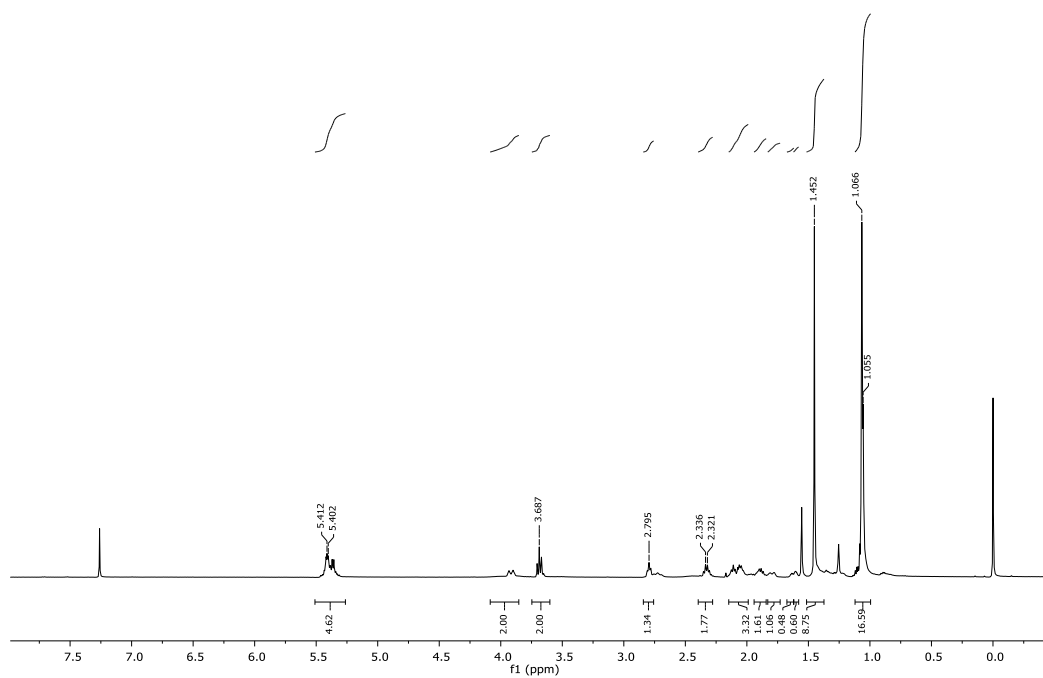
Liquid ammonia (10 mL) was condensed at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  in a three-necked, 100 mL round-bottomed flask equipped with a coldfinger condenser charged with dry ice-acetone, and then a solution of alkyne **70** (109 mg, 0.21 mmol) in THF/*t*-BuOH (4.2 mL, 4:1) was added. The temperature was raised to  $-33\text{ }^{\circ}\text{C}$  and sodium metal was added in small portions until the blue color persisted for 30 min. The reaction was quenched by the addition of solid  $\text{NH}_4\text{Cl}$  until the blue color disappeared, and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The residue was digested at room temperature with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , and the resulting suspension was filtered through Celite<sup>®</sup>. The solution was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 98:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded piperidine **71** (73 mg, 67%).

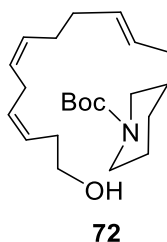
IR (film):  $1698\text{ (CO)}\text{ cm}^{-1}$ .

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.06 [s, 22H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ , H-4], 1.45 [s, 11H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ , H-3 masked, H-5 masked], 1.58-1.63 (m, 1H, H-5), 1.76-1.79 (m, 1H, H-4), 1.87-1.91 (m, 2H, H-1'), 2.05 (m, 2H, H-5'), 2.10 (t,  $J = 6.8\text{ Hz}$ , 2H, H-4'), 2.34 (m, 2H, H-11'), 2.45 (br. s, 1H, 1H, H-2), 2.71 (br. s, 1H, H-6), 2.80 (t,  $J = 6.0\text{ Hz}$ , 2H, H-8'), 3.63 (t,  $J = 7.2\text{ Hz}$ , 2H, H-12'), 3.90 (dt,  $J = 12.8, 4\text{ Hz}$ , 1H, H-6), 3.98 (br. s, 1H, H-2), 5.31-5.55 (m, 6H, H-2', H-3', H-6', H-7, H-9', H-10').

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  12.0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 18.0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 25.8 (C-8'), 27.3 (C-4'), 28.5 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 29.7 (C-5), 30.7 (C-4), 31.3 (C-11'), 32.6 (C-5'), 36.1 (C-3), 63.1 (C-12'), 79.1 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 126.1, 127.9, 128.2, 129.5, 129.7, 131.6 (C-2', C-3', C-6', C-7', C-9', C-10'), 154.9 (NCOO).

HRMS calcd for  $[C_{31}H_{57}NO_3Si + H]^+$ : 520.4180, found : 520.4181.





**(2E,6Z,9Z)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-[12-hydroxydodeca-2,6,9-trienyl]piperidine (72).**

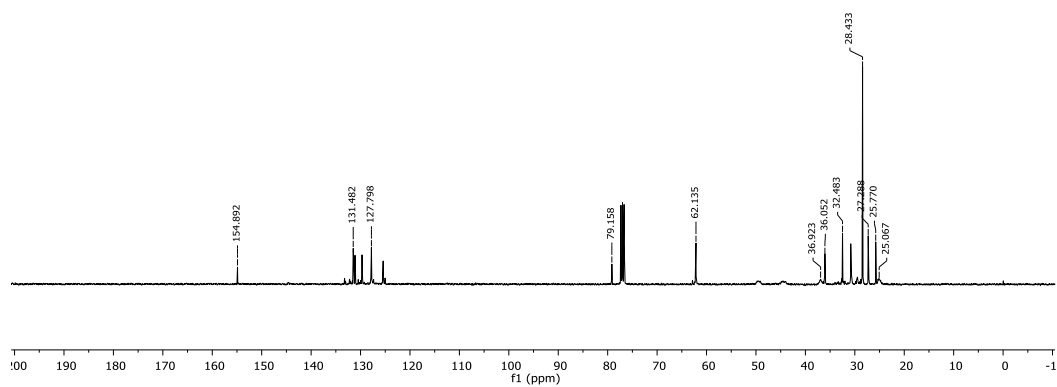
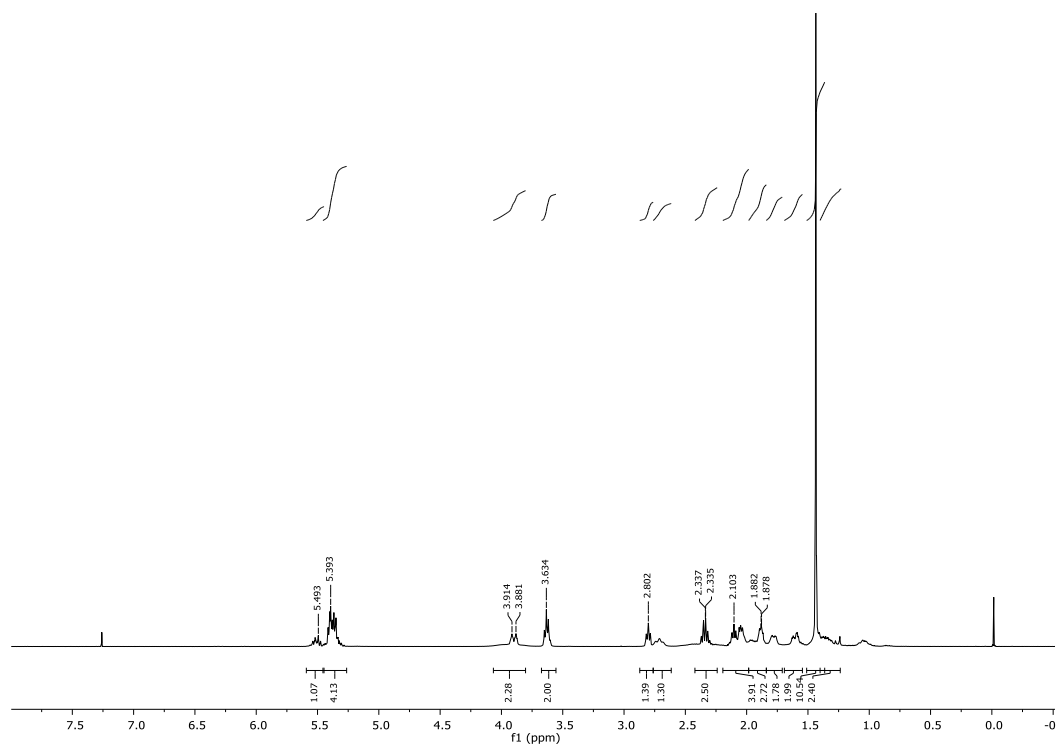
Aqueous HCl (1.97 mL of 2 N solution, 3.94 mmol) was added to a solution of piperidine **71** (73 mg, 3.94 mmol) in MeOH (14 mL) and the resulting mixture was stirred for 20 minutes at room temperature. After this time saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> was added until pH 7, and the methanol was evaporated. The aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the resulting organic extracts were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded alcohol **72** (47.4 mg, 93%).

IR (film): 1685 (CO) cm<sup>-1</sup>.

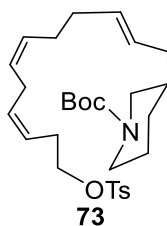
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.01-1.07 (m, 1H, H-4), 1.43 [s, 11H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, H-3 masked, H-5 masked], 1.59-1.64 (m, 1H, H-5), 1.77-1.82 (m, 1H, H-4), 1.86-1.92 (m, 2H, H-1'), 2.02-2.07 (m, 2H, H-5'), 2.11 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5'), 2.30-2.35 (m, 2H, H-11'), 2.45 (br. s, 1H, H-2), 2.73 (br. s, 1H, H-6), 2.79 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-8'), 3.63 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-12'), 3.91 (dt, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.01 (br. s, 1H, H-2), 5.31-5.45 (m, 6H, H-2', H-3', H-6', H-7, H-9', H-10').

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 25.1 (C-5), 25.8 (C-8'), 27.3 (C-4'), 28.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.8 (C-4, C-11'), 32.5 (C-5'), 36.1 (C-3), 36.9 (C-1'), 44.5 (C-6), 49.6 (C-2), 62.1 (C-12'), 79.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 125.4, 127.8, 127.9, 129.7, 131.1, 131.5 (C-2', C-3', C-6', C-7', C-9', C-10'), 154.9 (NCOO).

HRMS calcd for [C<sub>22</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>3</sub> + Na]<sup>+</sup>: 386.2666, found : 386.2662.







**(2E,6Z,9Z)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-3-[12-tosyloxylododeca-2,6,9-trienyl]piperidine (73).**

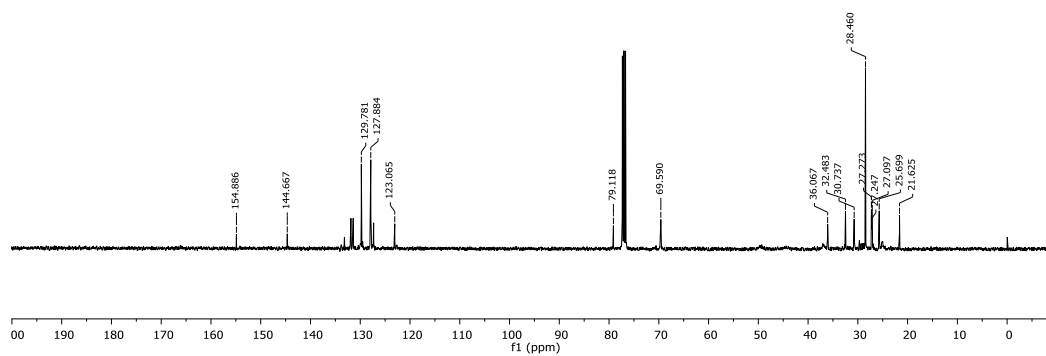
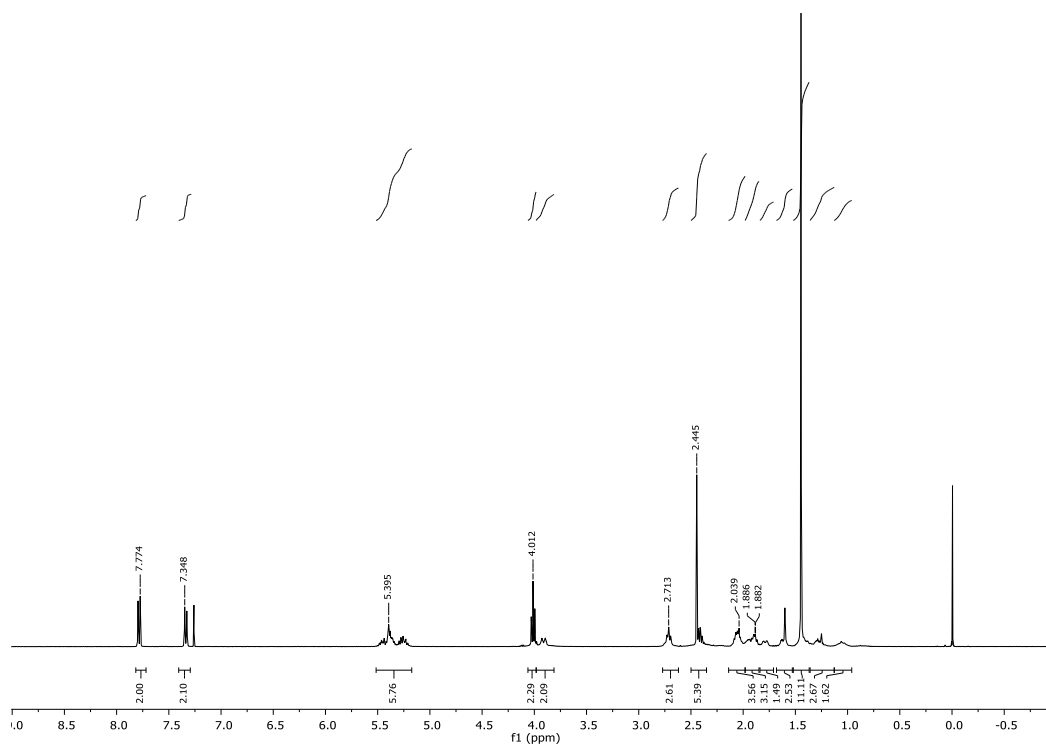
*p*-Toluenesulfonyl chloride (50 mg, 0.26 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of alcohol **72** (47.4 mg, 0.13 mmol), Et<sub>3</sub>N (0.07 mL, 0.52 mmol) and DMAP (3 mg, 0.026 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.6 mL). The resulting mixture was stirred for 15 hours, then quenched by the addition of saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduce pressure. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **73** (53.7 mg, 80%).

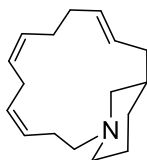
IR (film): 1686 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 0.99-1.11 (m, 1H, H-4), 1.25-1.32 (m, 1H, H-5), 1.44 [s, 10H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C, H-3 masked], 1.59-1.64 (m, 1H, H-5), 1.75-1.82 (m, 1H, H-4), 1.86-1.97 (m, 4H, H-1', H-5', H-4'), 2.01-2.10 (m, 2H, H-5', H-4'), 2.38-2.43 (m, 2H, H-11'), 2.44 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.71 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-8'), 3.91 (dt, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H, H-6), 4.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-12'), 5.20-5.49 (3m, 6H, H-2', H-3', H-6', H-7, H-9', H-10'), 7.34 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-Ts), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.63 (CH<sub>3</sub>-Ts), 25.7 (C-8'), 27.1 (C-11'), 27.3 (C-4'), 28.5 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.7 (C-4), 32.5 (C-5'), 36.1 (C-3), 65.6 (C-12'), 79.1 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 123.1 (C-10'), 127.3, 128.0, 130.0, 131.4, 131.9 (C-2', C-3', C-6', C-7, C-9'), 127.9 (CH-Ts), 129.8 (CH-Ts), 133.2, 144.7 (C-Ts), 154.9 (NCOO).

HRMS calcd for [C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>5</sub>S + H]<sup>+</sup>: 518.2934, found : 518.2929.





74

**(4Z,7Z,11E)-1-azabicyclo[12.3.1]octadeca-4,7,11-triene (74).**

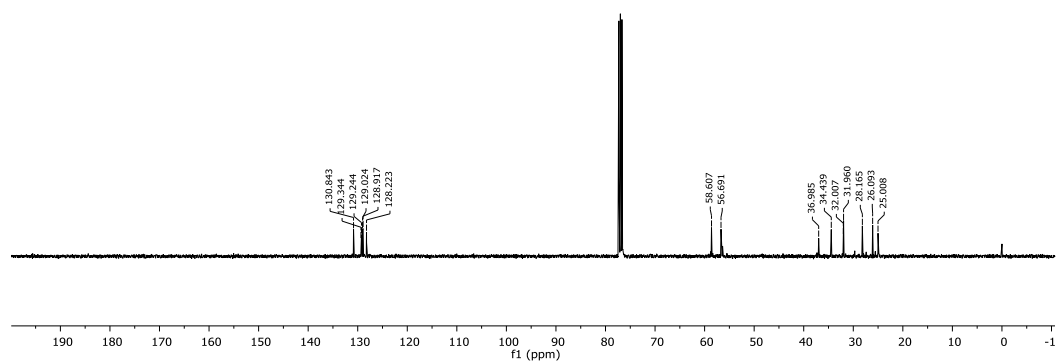
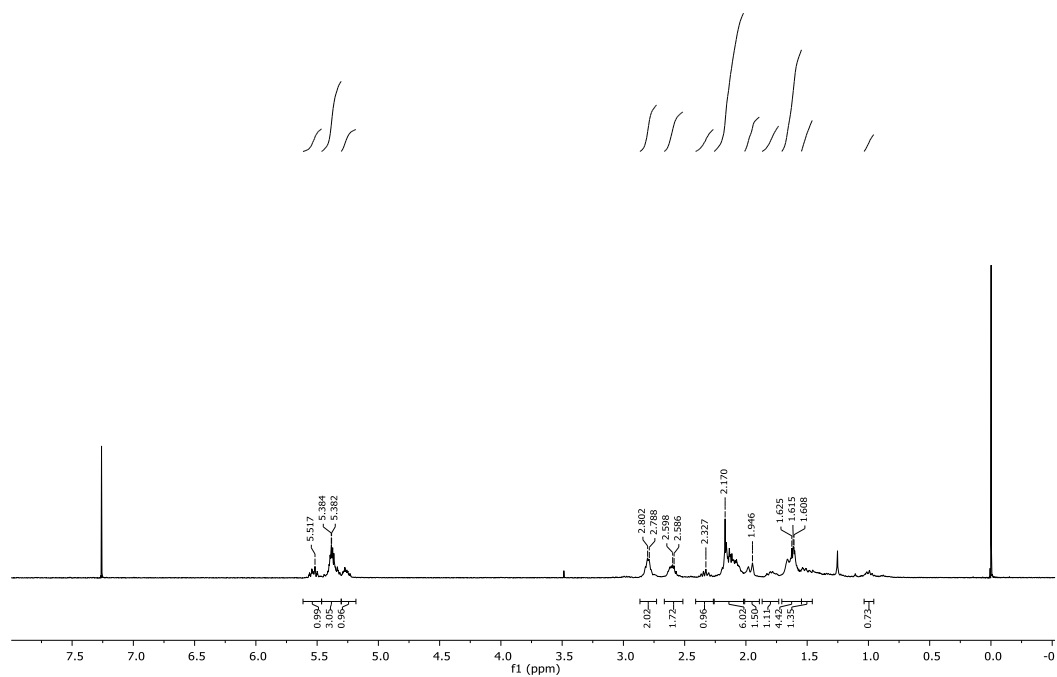
*First step:* TFA (0.5 mL, 6.53 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of piperidine **73** (52 mg, 0.1 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1.6 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After this time the solvent was removed, and the residue solved in toluene and evaporated (two times) to give the unprotected amine which was used in the next step without further purification.

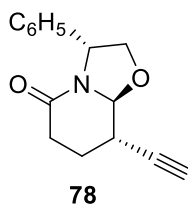
*Second step:* DIPEA (0.09 mL, 0.5 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of the above amine in dry MeCN (100 mL) and the mixture was stirred at 70 °C overnight. After this time the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded bicyclic compound **74** (17.2 mg, 70%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 0.94-1.03 (m, 1H, H-15), 1.46-1.55 (m, 2H, H-14, H-18), 1.59-1.67 (m, 3H, H-15, H-16), 1.75-1.83 (m, 1H, H-13), 1.94-1.99 (m, 1H, H-13), 2.03-2.19 (m, 7H, H-9, H-10, H-17, H-2, H-3), 2.29-2.37 (m, 1H, H-3), 2.56-2.63 (m, 2H, H-2, H-17), 2.77-2.82 (m, 3H, H-6, H-18), 5.22-5.56 (3m, 6H, H-4, H-5, H-7, H-8, H-11, H-12).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.9, 25.0 (C-9, C-3), 26.1 (C-6), 28.2 (C-10), 31.9, 32.0 (C-15, C-9), 34.4 (C-14), 37.7 (C-13), 54.4, 56.7, 58.6 (C-2, C-17, C-18), 123.1, 128.2, 128.9, 129.0, 129.2, 129.3, 130.8 (C-4, C-5, C-7, C-8, C-11, C-12).

HRMS calcd for [C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N + H]<sup>+</sup>: 246.2216, found : 246.2213.





**(3R,8S,8aS)-8-Ethynyl-5-oxo-3-phenyl-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (78).**

*First step:* Ozone was added at -78 °C to a solution of the compound **1b** (805 mg, 3.13 mmol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) to obtain a blue solution. Then nitrogen was added over three minutes followed by dimethyl sulfide, and the resulting mixture was stirred for three hours. NH<sub>4</sub>Cl saturated solution was added and the aqueous layer was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and the solvent removed under reduced pressure to give aldehyde **77**, which was used in the next step without further purification.

*Second step:* Nonafluorobutanesulfonyl fluoride (0.04 mL, 0.24 mmol) and P1-base (0.13 mL, 0.43 mmol) were added under inert atmosphere at -10 °C to a solution of aldehyde **77** (51 mg, 0.19 mmol) in dry DMF (0.2 mL). The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature for 2 hours and then stirred at this temperature for 20 hours. After this time, the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded alkyne **78** (27 mg, 60%).

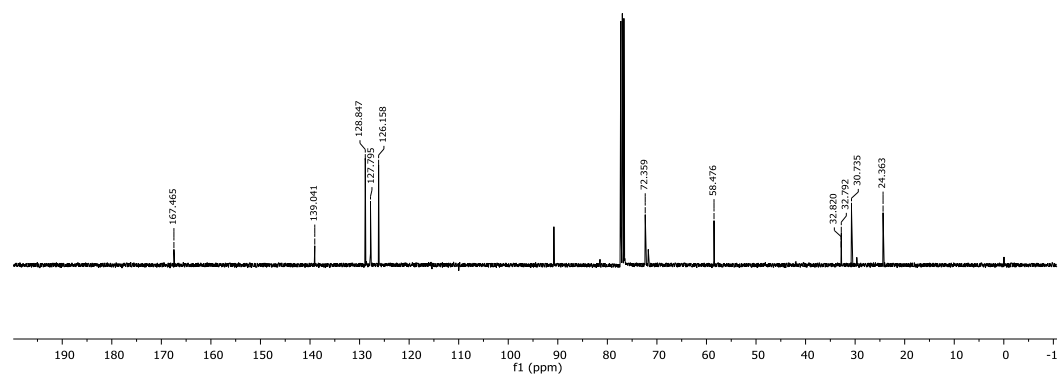
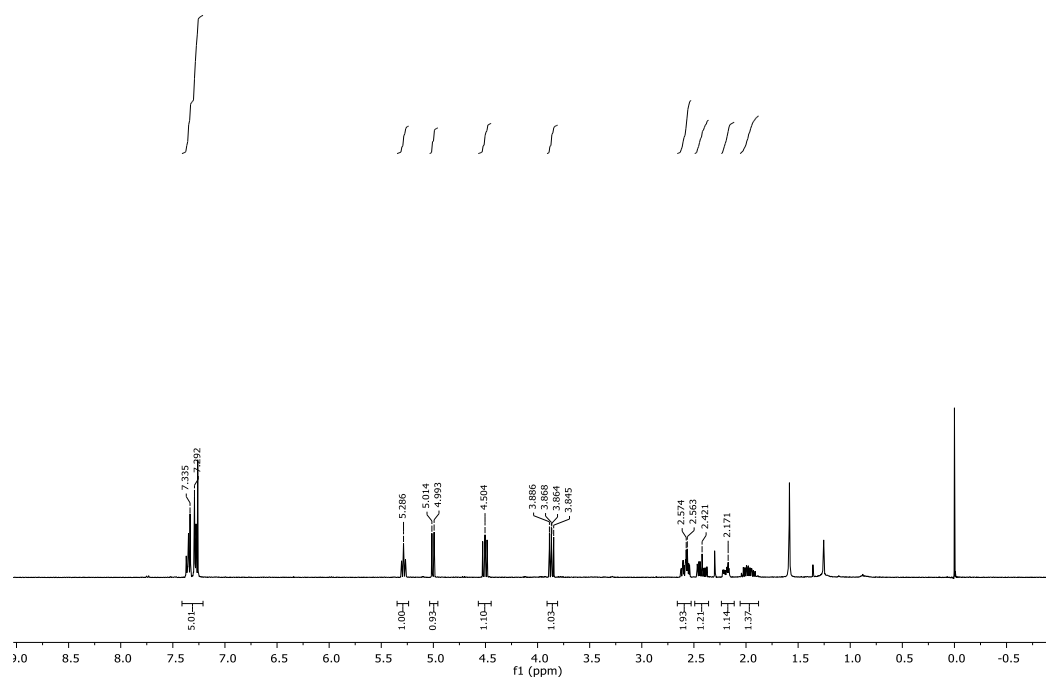
$[\alpha]_D^{22} = -52.2$  (c 0.49, CHCl<sub>3</sub>).

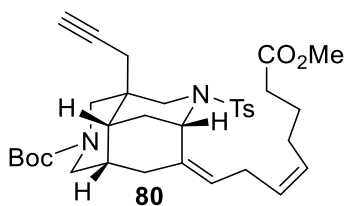
IR (film): 1651 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.91-2.04 (m, 1H, H-7), 2.16-2.23 (m, 1H, H7), 2.30 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-2'), 2.37-2.47 (m, 1H, H-6), 2.54-2.62 (m, 2H, H-6, H-8), 3.87 (dd, *J* = 9.2, 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.51 (dd, *J* = 9.2, 8.0 Hz, 1H, H-2), 5.00 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8a), 5.29 (t, *J* = 7.6 Hz, H-3), 7.26-7.37 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 24.4 (C-7), 30.8 (C-6), 32.9 (C-8), 58.5 (C-3), 71.2 (C-2'), 72.4 (C-2), 81.5 (C-1'), 90.8 (C-8a), 126.2, 127.8, 128.9, 139.1 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 167.5 (NCO).

HRMS calcd for  $[C_{15}H_{15}NO_2 + H]^+$ : 242.1103, found: 242.1105.



**(4R,4aR,6S,8aS) Tricyclic alkyne (80).**

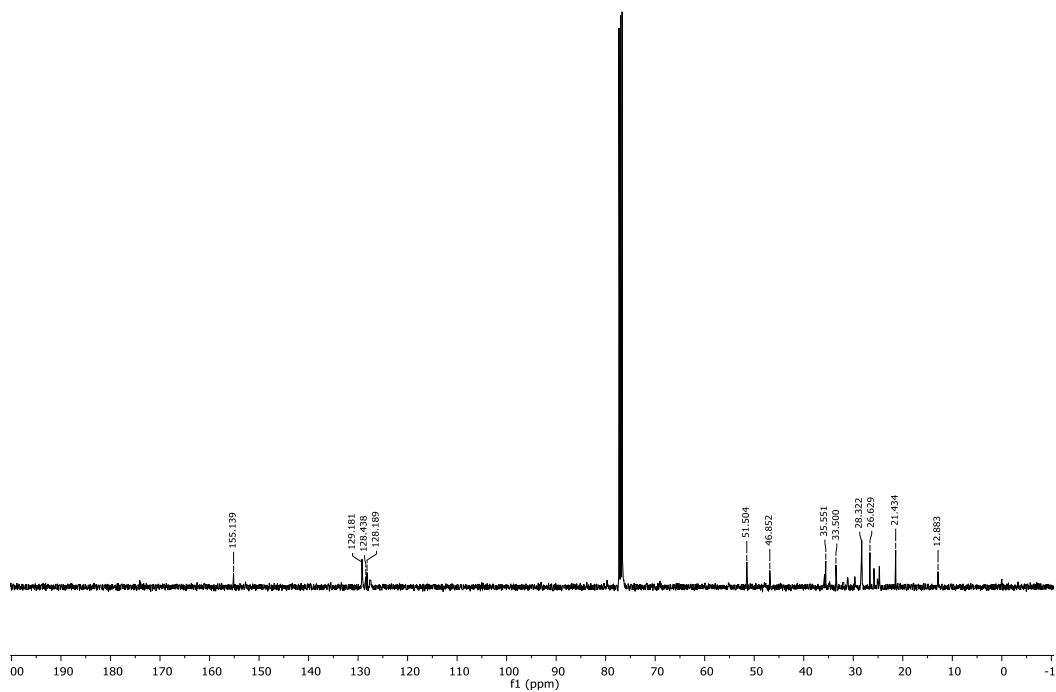
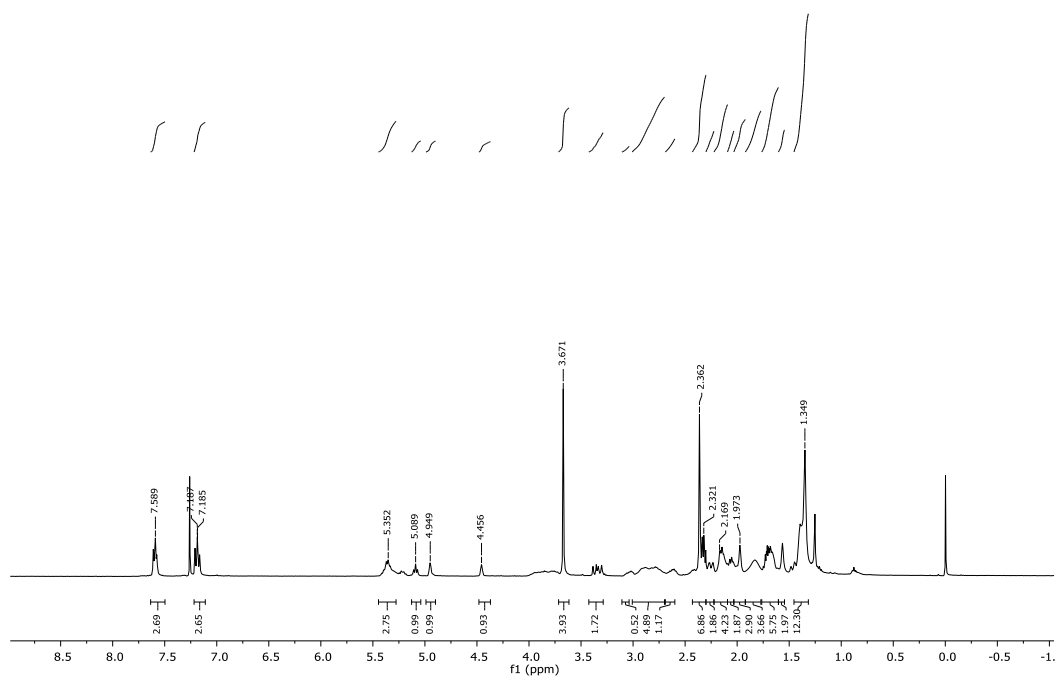
*First step:* A 3 N aqueous solution of HCl (3.3 mL, 9.9 mmol) was added to a solution of the tricyclic compound **48** (124 mg, 0.19 mmol) in THF (3.3 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 2 hours. After this time saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added until pH 8, the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, and washed with brine. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give the aldehyde **79** which was used in the next step without further purification.

*Second step:* Nonafluorobutanesulfonyl fluoride (0.04 mL, 0.22 mmol) and P1-base (0.12 mL, 0.41 mmol) were added under inert atmosphere at -10 °C to a solution of aldehyde **79** (0.19 mmol) in dry DMF (0.2 mL). The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature for 2 hours and then stirred at this temperature for 20 hours. After this time, the solvent was evaporated. Flash chromatography (hexane to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded alkyne **80** (58 mg, 50%).

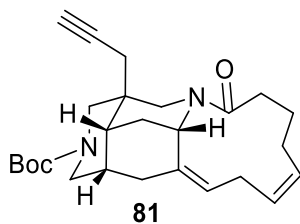
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances, rotamers): δ 1.29-1.41 [m, 10H, H-5, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.66-1.75 (m, 3H, H-6'', H-4a), 1.94-2.02 (m, 3H, H-8a, H-8), 2.04-2.11 (m, 1H, H-5''), 2.13-2.20 (m, 2H, H-5'', H-5), 2.26-2.35 (m, 2H, H-7''), 2.35 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.73-3.05 (m, 5H, H-2'', H-1, H-3, H-10), 3.33-3.42 (m, 1H, H-10), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.75-3.98 (br. s, 2H, H-1, H-3), 4.46 (s, 1H, H-6), 4.95 (s, 1H, H-6), 5.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-1''), 5.19-5.42 (m, 2H, H-3'', H-4''), 7.16-7.21 (m, 2H, H-Ts), 7.57-7.61 (m, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21.4 (CH<sub>3</sub>-Ts), 24.7, 24.8 (C-6), 25.8 (C-2''), 26.6 (C-5''), 28.7 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.9 (C-5), 33.5 (C-7''), 34.0 (C-8a), 35.6 (C-8), 38.7 (C-4a), 46.9 (C-6), 48.2 (C-10), 51.4 (OCH<sub>3</sub>), 72.2 (≡CH), 79.6 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 104.3 (C-3'), 127.6, 129.1, 129.2 (C-3'', C-4'', 2CH-Ts), 155.2 (NCOO), 167.7 (COO).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S + NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: 628.3415, found: 628.3425.







**(4S,4aR,6S,8aS) Tetracyclic alkyne (81).**

*First step:* A 3 N aqueous solution of HCl (2 mL, 6 mmol) was added to a solution of tetracyclic compound **50** (55 mg, 0.11 mmol) in THF (2 mL) and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After this time saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added until pH 8, the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give the aldehyde **76** which was used in the next step without further purification.

*Second step:* Nonafluorobutanesulfonyl fluoride (0.02 mL, 0.13 mmol) and P1-base (0.07 mL, 0.24 mmol) were added under inert atmosphere at -10 °C to a solution of aldehyde **76** (0.11 mmol) in dry DMF (0.11 mL). The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature for 2 hours and then stirred at this temperature for 20 hours. After this time, the solvent was evaporated. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded alkyne **81** (23 mg, 50%).

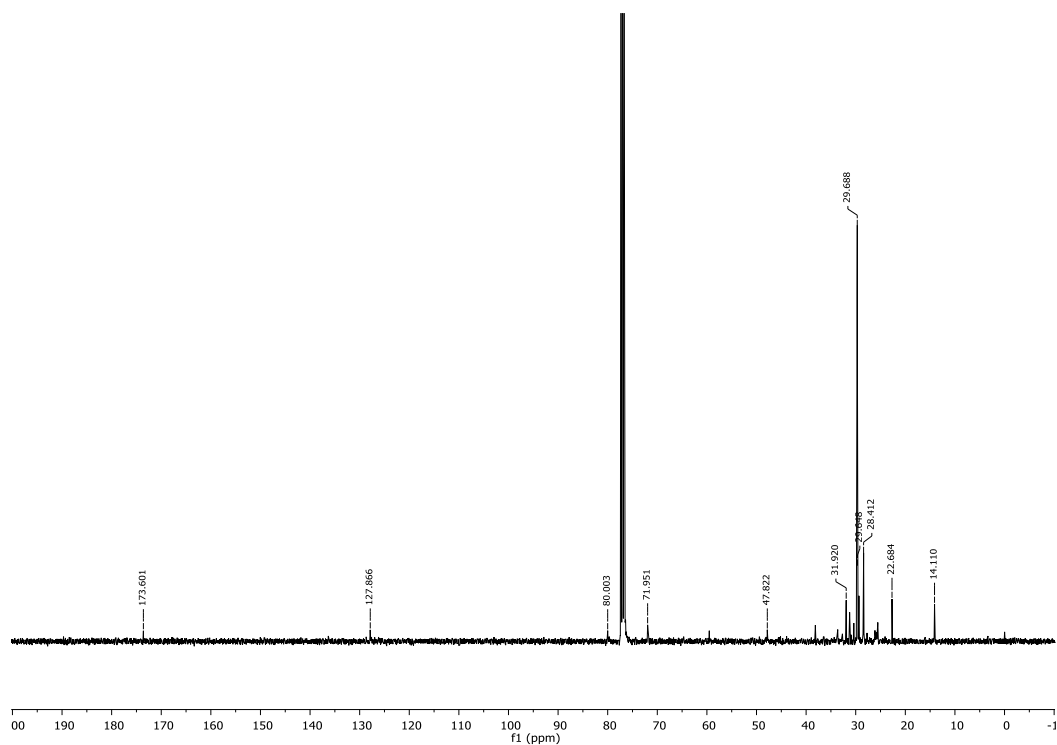
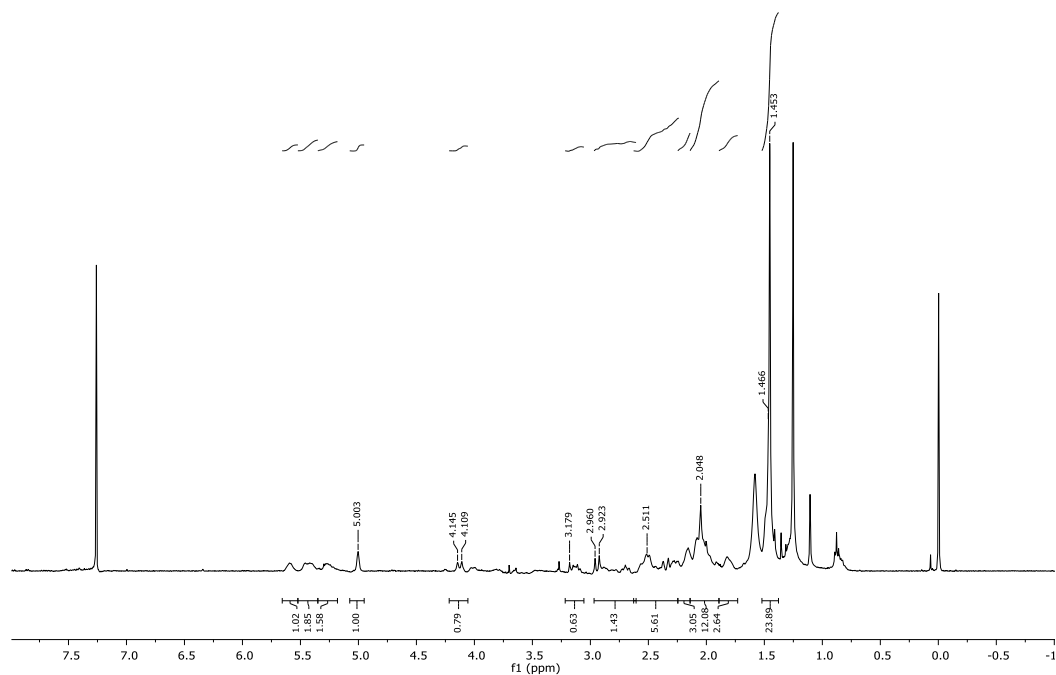
$[\alpha]_D^{22} = +67.7$  (c 0.35, CHCl<sub>3</sub>).

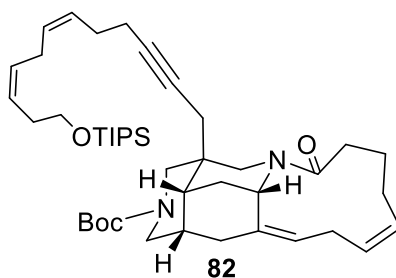
IR (film): 1688, 1625 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances):  $\delta$  1.46 [m, 10H, H-5, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.78-1.85 (m, 2H, H-1'), 1.98-2.11 (m, 5H, H-5, H-4a, H-6'', H-8, H-8a), 2.12-2.20 (m, 2H, H-5''), 2.32-2.38 (m, 1H, H-8), 2.47-2.59 (m, 3H, H-2'', H-7''), 2.77, 2.94, 4.03, 4.16 (4 m, 6H, H-1, H-3, H-10), 3.08-3.19 (m, 1H, H-2''), 5.01 (s, 1H, H-6), 5.23-5.31, 5.38-5.47, 5.57-5.61 (3m, 3H, H-1'', H-3'', H-4'').

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , selected resonances):  $\delta$  25.5 (C-1'), 25.7, 25.9 (C-6'', C-8), 26.1 (C-2''), 27.7 (C-5''), 28.4 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 30.4 (C-5), 33.6, 33.7 (C-4a, C-7''), 47.8 (C-6), 71.9 (C-3'), 80.0 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 126.2, 127.9, 128.7 (C-1'', C-3'', C-4''), 173.6 (CO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$ : 425.2799, found: 425.2801.

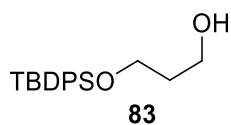




**(4*S*,4*aR*,6*S*,8*aS*) Dienyn derivative (**82**).**

*n*-BuLi (0.03 mL of a 2.5 M solution in THF, 0.07 mmol) was added under inert atmosphere at -78 °C to a solution of alkyne **81** (25 mg, 0.06 mmol) in anhydrous THF (0.25 mL). The solution was allowed to warm to room temperature before the addition of the alkyl iodide **69** (73 mg, 0.17 mmol). The reaction mixture was heated to gentle reflux and stirred overnight. After this time saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl was added at 0°C and the aqueous layers were extracted with ether. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 98:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **82** (traces).

HRMS (ESI) calcd for [C<sub>44</sub>H<sub>70</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>Si + H]<sup>+</sup>: 719.5177, found: 719.5173.

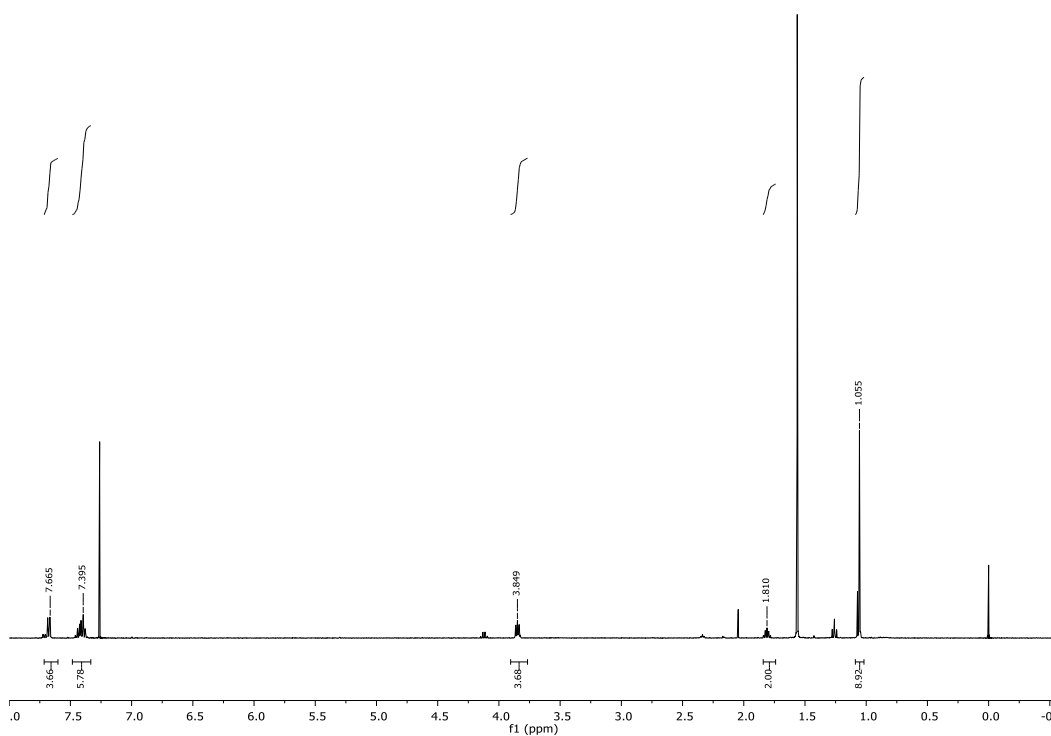


### 1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propan-3-ol (**83**)<sup>77</sup>

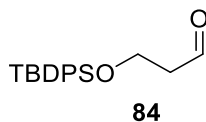
Et<sub>3</sub>N (5.2 mL, 38 mmol) and *tert*-butylchlorodiphenylsilane (6.60 mL, 25.5 mmol) were added under inert atmosphere and at room temperature to a solution of propane-1,3-diol (5.5 mL, 76 mmol) in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL). After 18 hours at room temperature, the reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (150 mL) and the resulting solution was successively washed with H<sub>2</sub>O, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub>, and brine. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded 1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-3-ol **83** (7.90 g, 99%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.06 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.80 (quint, *J* = 5.7 Hz, 2H, H-2), 3.83-3.86 (m, 4H, H-1, H-3), 7.47-7.37 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.69-7.66 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

EI-MS *m/z* (relative intensity) 257 (M-*t*-Bu<sup>+</sup>, 13), 200 (17), 199 (100), 181 (12), 180 (13), 179 (73), 77 (10).



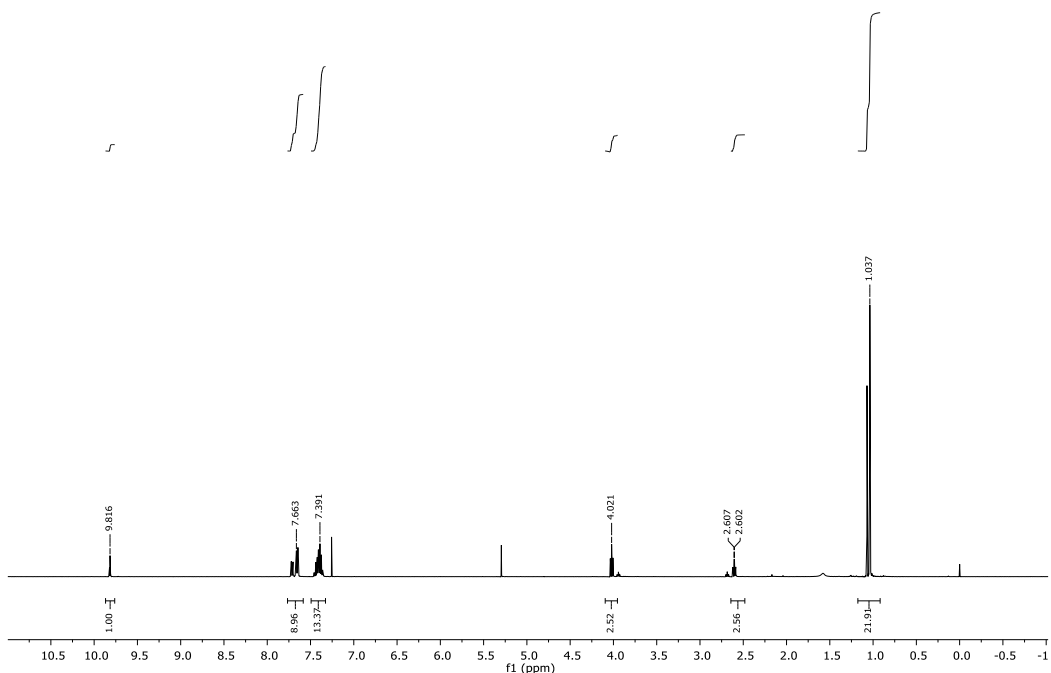
<sup>77</sup> Characterization from: *Org. Lett.* **2009**, *11*(4), 935–938.

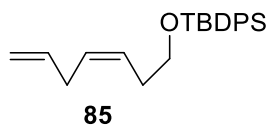


**3-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)propan-1-al (**84**).**

5% aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> (42 mL), TEMPO (30 mg, 0.238 mmol) and KBr (1.24 g, 13.1 mmol) were added to a stirred solution of 1-(*tert*-butyldiphenylsilyloxy)propan-3-ol **83** (3.75 g, 11.94 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 mL). 13% aqueous solution of NaOCl (7mL) was slowly added at 0 °C to the mixture and the red/brown resulting solution was quenched by addition of saturated aqueous Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. The aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and the combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated to give aldehyde **84**, which was used in the next step without any further purification.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.06 [s, 9H, (CH<sub>3</sub>)C], 2.60 (td, *J* = 6.0, 2.2 Hz, 2H, H-2), 4.02 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-3), 7.39 (m, 6H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 7.67 (m, 4H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>), 9.82 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H, H-1).

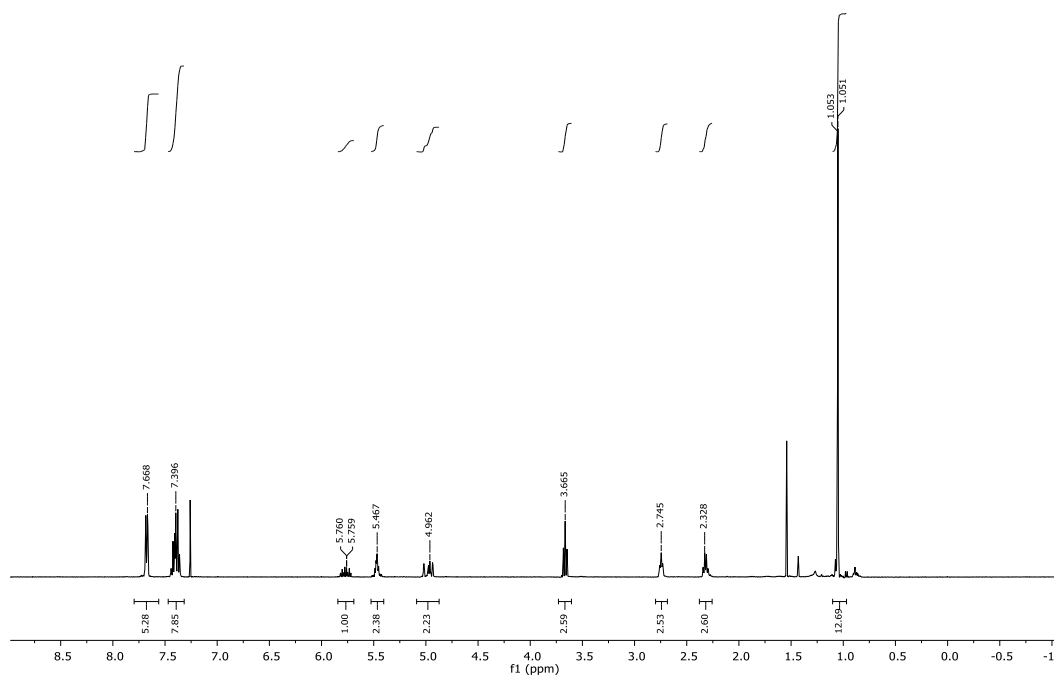




**(Z)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)hepta-3,6-diene (85).**

*n*-BuLi (7.1 mL of a 2.5 M solution in hexane, 17.77 mmol) was added under inert atmosphere at  $-78^{\circ}\text{C}$  to a stirred solution of phosphonium salt **31** (6.4 g, 16.6 mmol) in anhydrous THF (150 mL). After 40 minutes, a solution of aldehyde **84** (6.05 g, 19.39 mmol) in anhydrous THF (50 mL) was added *via* cannula and the resulting orange solution was stirred overnight at the same temperature. The reaction was quenched by the addition of saturated solution of  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combine organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane) of the residue afforded compound **85** (3.0 g, 57% from **83**, 2 steps) as a white oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.06 [s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 2.24-2.41 (m, 2H, H-2), 2.74 (t,  $J = 5.9$  Hz, 2H, H-5), 3.67 (m, 2H, H-1), 4.81-5.14 (m, 2H, H-7), 5.37-5.73 (m, 2H, H-3, H-4), 5.60-5.92 (m, 1H, H-6), 7.40 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.67 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).



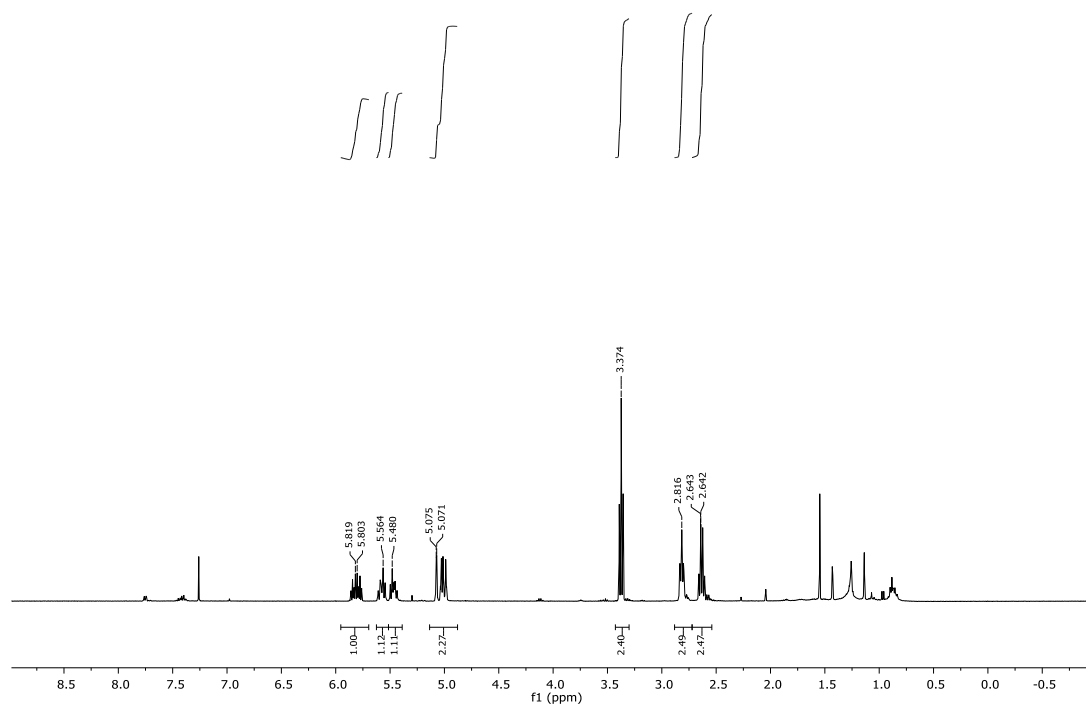
**87****(Z)-1-Bromohepta-3,6-diene (87).**

*First step:* TBAF (28.8 mL of a 1 M solution in THF, 28.8 mmol) was added under inert atmosphere to an ice-cold solution of compound **85** (4.83 g, 14.39 mmol) in anhydrous THF (233 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub>, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The resulting alcohol **86** was used in the next phase without any further purification.

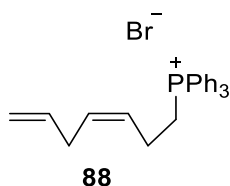
*Second step:* Triethylamine (10.0 mL, 71.99 mmol) and mesyl chloride (3.34 mL, 43.19 mmol) were added under inert atmosphere at 0 °C to a solution of the above alcohol **86** in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (180 mL) and the resulting solution was stirred at room temperature for 3 hours. The reaction was quenched with a saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. The mesyl derivative was used in the next step without any further purification.

*Bromination step:* A solution of LiBr (12.1 g, 140 mmol) in dry THF (46 mL) was added under inert atmosphere to an ice-cold solution of the mesyl derivative in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL). The resulting solution was stirred overnight at room temperature. Water was then added, and the aqueous phase was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded bromo derivative **87** (1.29 g, 55%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  2.62 (m, 2H, H-2), 2.82 (t,  $J = 6.2$  Hz, 2H, H-5), 3.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H, H-1), 5.02 (m, 2H, H-7), 5.52 (m, 2H, H-3, H-4), 5.82 (m, 1H, H-6).



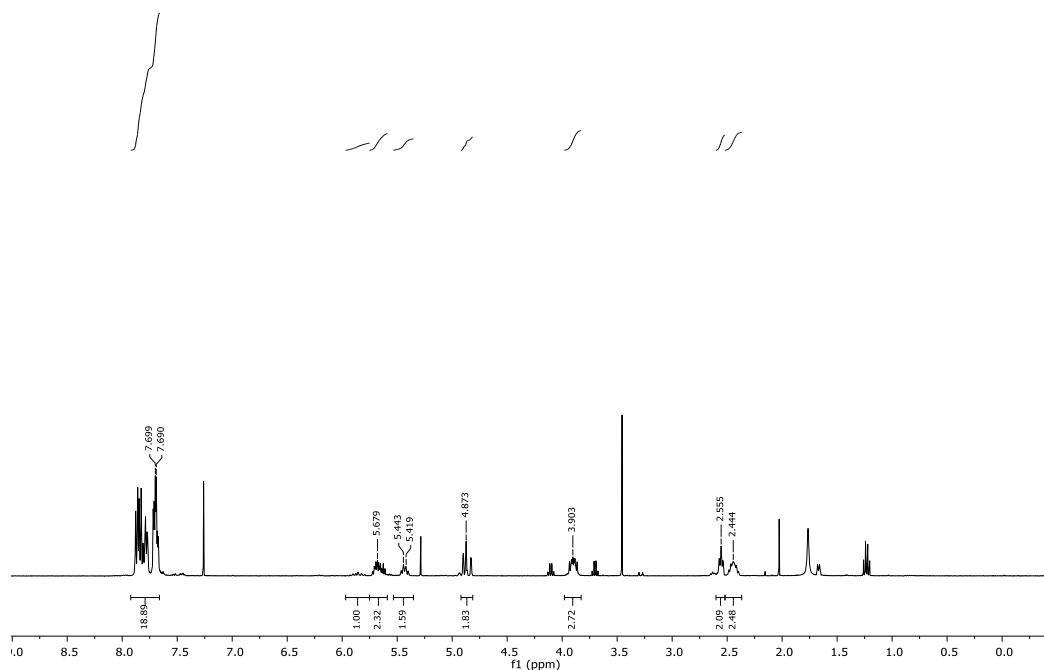


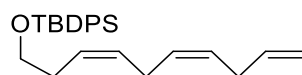


**(Z)-Hepta-3,6-dienyl-triphenylphosphonium bromide (88).**

Triphenylphosphine (2.31 g, 8.92 mmol) was added under inert atmosphere to a stirred solution of bromo derivative **87** (1.29 g, 8.01 mmol) in anhydrous benzene (0.6 mL) and the resulting solution was stirred at 85 °C overnight. The reaction was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and concentrated. Flash chromatography (9:2 hexane-EtOAc to 9:1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-MeOH) of the residue afforded compound **88** (1.73 g, 51%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 2.40-2.49 (m, 2H, H-2), 2.55 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-5), 3.86-3.93 (m, 2H, H-1), 4.82-4.91 (m, 2H, H-7), 5.39-5.47 (m, 1H, CH=), 5.61-5.72 (m, 2H, CH=), 7.66-7.88 (m, 15H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).



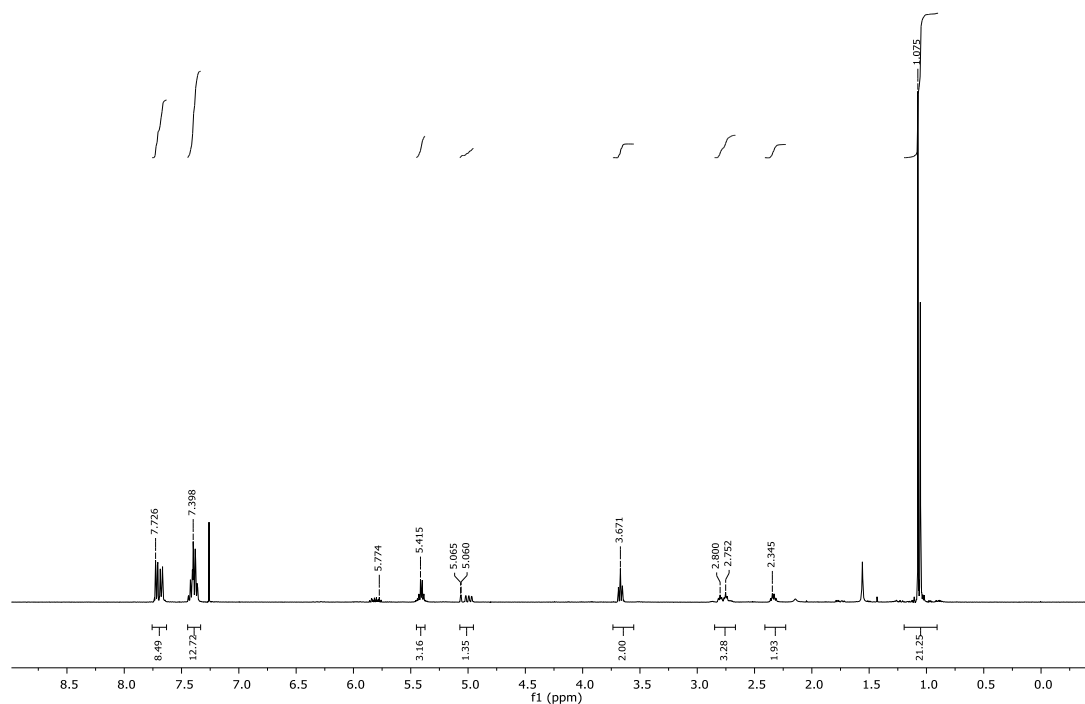


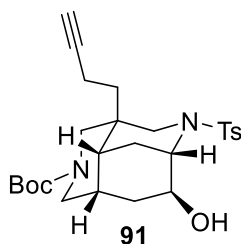
89

**(3Z,6Z)-1-(*tert*-Butyldiphenylsilyloxi)deca-3,6,9-triene(89)**

*n*-BuLi (1.8 mL of a 2.5 M solution in hexane, 4.51 mmol) was added under inert atmosphere at  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  to a stirred solution of phosphonium salt **88** (1.74 g, 4.11 mmol) in anhydrous THF (45 mL). After 40 minutes a solution of aldehyde **85** (1.54 g, 4.93 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added *via* cannula and the resulting orange solution was stirred overnight at the same temperature. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane) of the residue afforded compound **89** (923 mg, 57%) as a white oil.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.07 [s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 2.35 (m, 2H, H-2), 2.75 (t,  $J = 5.6$  Hz, 2H, H-5\*), 2.80 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2H, H-8\*), 3.67 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-1), 4.96-5.07 (m, 1H, H-10), 5.37-5.45 (m, 4H, H-3, H-4, H-6, H-7), 5.76-5.86 (m, 1H, H-9), 7.36-7.44 (m, 6H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ), 7.65-7.74 (m, 4H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ).





**(4*R*,4*aR*,6*S*,7*S*,8*aS*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(3-butynyl)-7-hidroxy-6,4-(iminomethano)-9-(*p*-toluensulfonyl)perhydroisoquinoline (91).**

*First step:* A 3 N aqueous solution of HCl (3.3 mL, 9.9 mmol) was added to a solution of the tricyclic compound **18** (122 mg, 0.19 mmol) in THF (3.3 mL) and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After this time saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added until pH 8, the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with brine. The combined organic extracts were evaporated to give the aldehyde **90**, which was used in the next step without further purification.

*Second step:* K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0.36 mmol) and Bestmann reagent (34 μL, 0.22 mmol) were successively added under inert atmosphere at room temperature to a solution of the aldehyde **90** in THF/MeOH (7 mL, 1:1) and the mixture was stirred overnight at room temperature. After this time, the mixture was filtered through a short Celite<sup>®</sup> pad, the organic solvent was evaporated under reduced pressure, the residue dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then washed with 5% aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 7:3 hexane-EtOAc) of the residue gave alkyne **91** (56 mg, 60%).

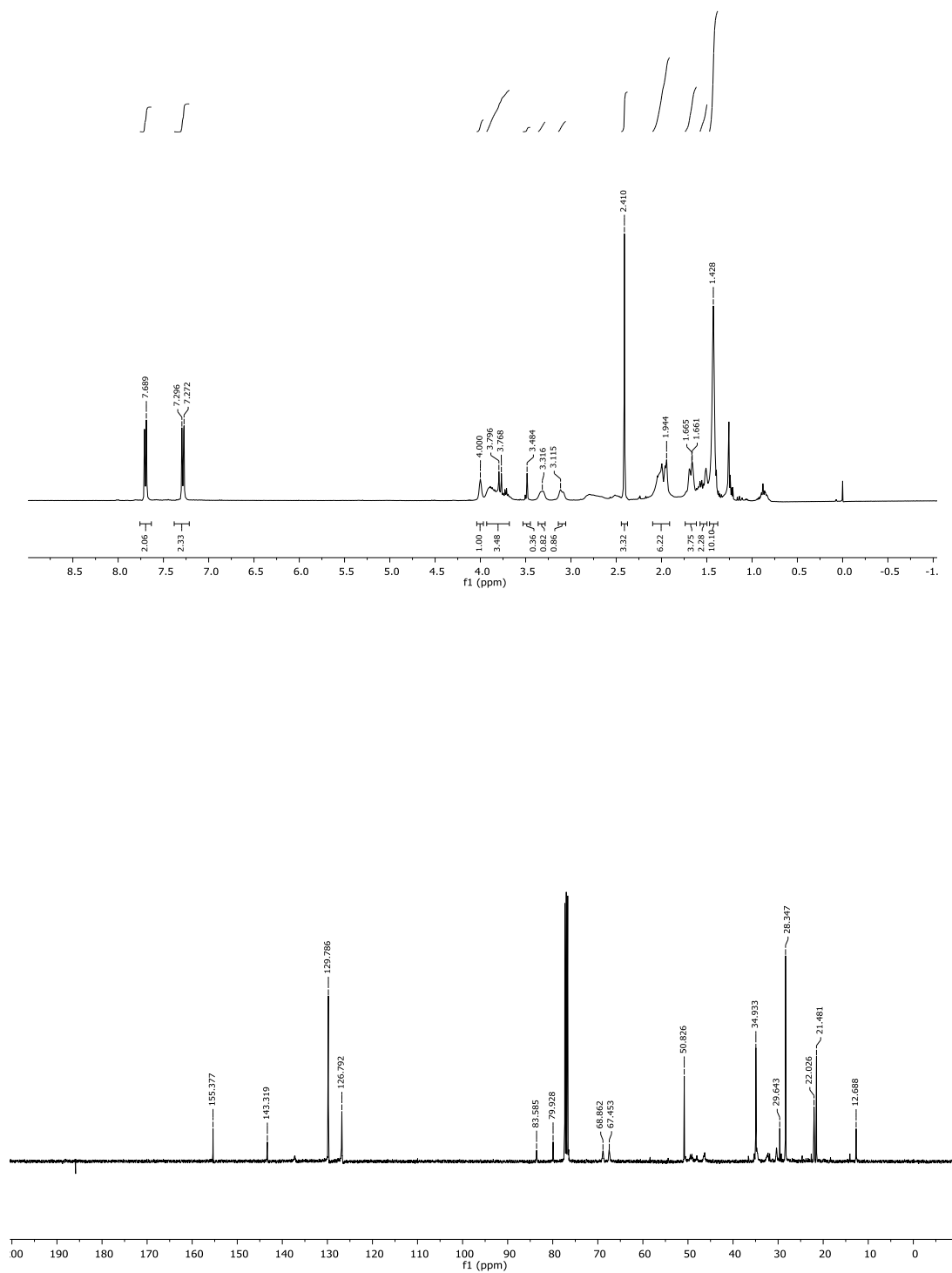
$[\alpha]_D^{22} = + 32.56$  (*c* 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

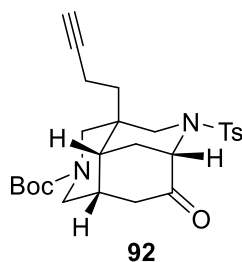
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.26 (s, 2H, H-1'), 1.43 [m, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.49-1.58 (m, 2H, H-8a, H-8), 1.68 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-5), 1.91-2.09 (m, 5H, H-4a, H-4', H-5, H-2'), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.45-2.56 (m, 1H, H-8), 2.62-2.85 (m, 2H, H-1, H-3), 3.11 (m, 1H, H-10), 3.32 (s, 1H, H-10), 3.70-3.94 (m, 3H, H-1, H-3, H-7), 4.00 (s, 1H, H-6), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ts), 7.70 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.7 (C-2'), 21.5 (CH<sub>3</sub>-Ts), 22.5 (C-5), 28.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 29.6 (C-1'), 30.4 (C-4a), 32.2 (C-4), 34.9 (C-8), 35.3 (C-8a), 46.5 (C-10), 48.8-49.6 (C-1, C-3),

50.9 (C-6), 67.5 (C-7), 69.0 (C-4'), 79.9 [(CH<sub>3</sub>)C], 126.8 (CH-Ts), 129.8 (CH-Ts), 137.3 (C-Ts), 143.3 (C-Ts), 155.4 (NCOO).

HRMS calcd for [C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + H<sup>+</sup>] : 489.2418, found: 489.2401.





**(4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*)-2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(3-butynyl)-6,4-(iminomethano)-7-oxo-9-(*p*-toluenesulfonyl)perhydroisoquinoline (**92**).**

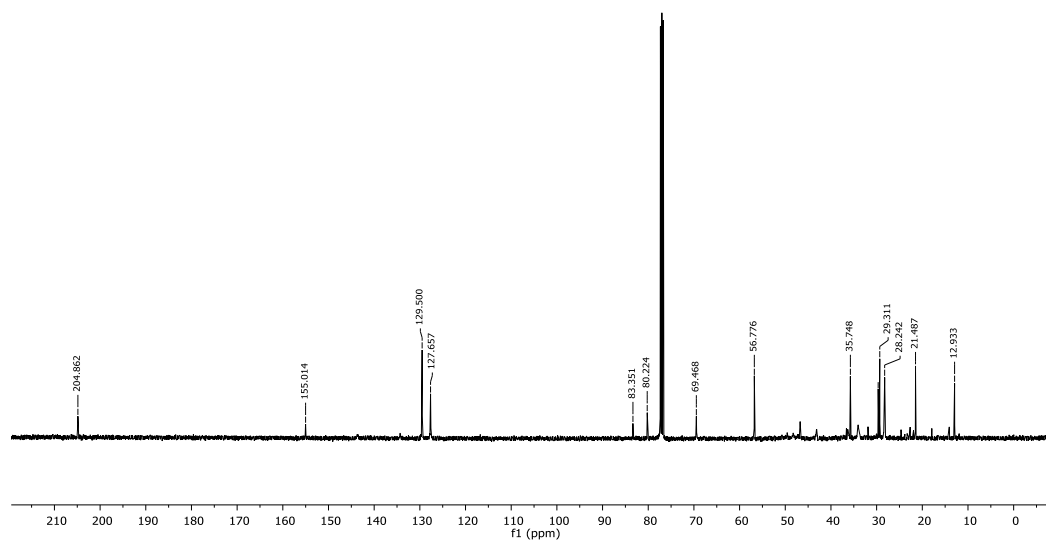
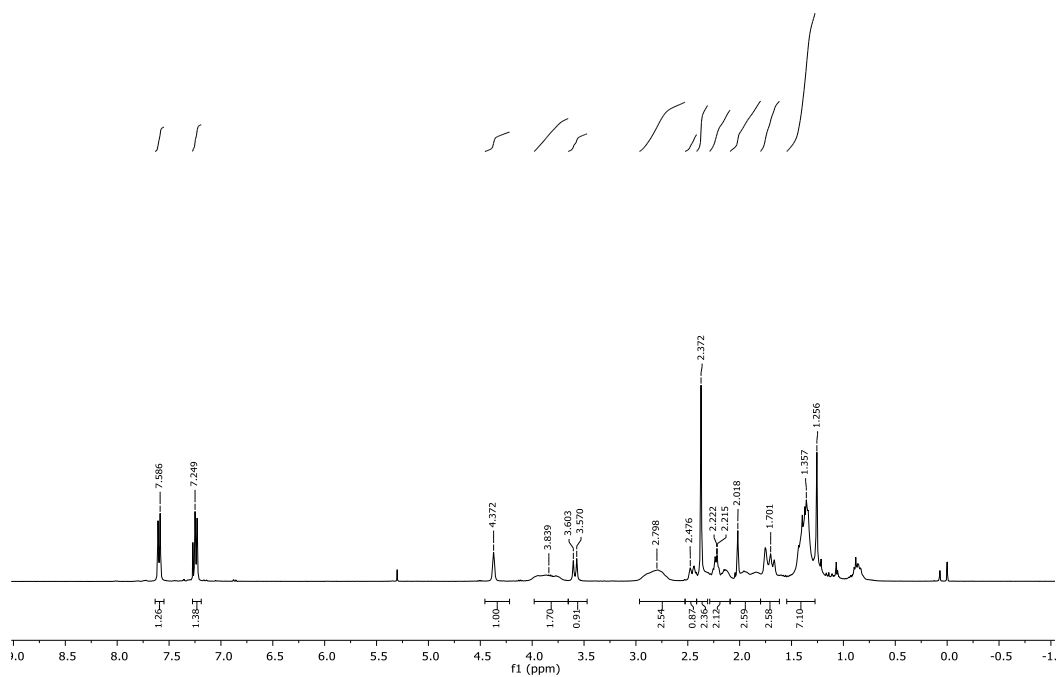
Dess-Martin periodinane (41 mg, 0.08 mmol) was added at 0 °C to a solution of tricyclic alcohol **91** in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) and the resulting mixture was stirred for four hours. NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> aqueous solutions (1:1) were added and the mixture was stirred for an additional hour at room temperature. The layers were separated and the aqueous layer extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried, filtered, and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue gave ketone **92** (30 mg, 77%).

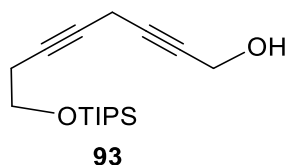
$[\alpha]_D^{22} = + 10.66$  (*c* 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  1.28-1.45 [m, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.70 (m, 3H, H-5, H-8a, H-8), 1.79-1.98 (m, 2H, H-1'), 2.09-2.18 (m, 2H, H-4a, H-4'), 2.19-2.27 (m, 2H, H-2'), 2.38 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.37 (masked, 1H, H-8), 2.41-2.50 (m, 1H, H-5), 2.68-2.93 (m, 3H, H-1, H-3, H-10), 3.59 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, H-10), 3.71-4.01 (m, 2H, H-1, H-3), 4.37 (s, 1H, H-6), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ts), 7.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  12.9 (C-2'), 21.5 (CH<sub>3</sub>-Ts), 28.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 29.3 (C-5), 34.1 (C-8a, C-1'), 35.8 (C-4a), 36.5 (C-4), 43.3 (C-8), 46.9 (C-10), 56.8 (C-6), 48.4-50.1 (C-1, C-3), 69.5 (C-4'), 80.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 127.7 (CH-Ts), 129.5 (CH-Ts), 134.2 (C-Ts), 143.3 (C-Ts), 155.2 (NCOO), 204.9 (C-7).

HRMS calcd for [C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S + Na<sup>+</sup>]: 509.2081, found: 509.2086.



**8-[(Trisopropylsilyl)oxy]-2,5-octadyn-1-ol (93).**

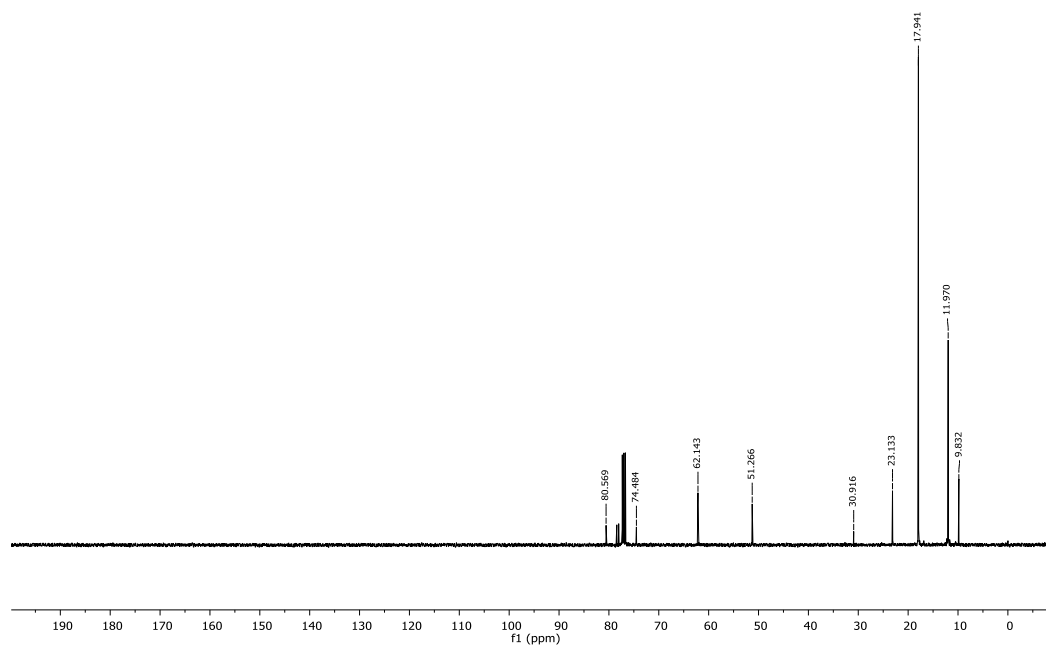
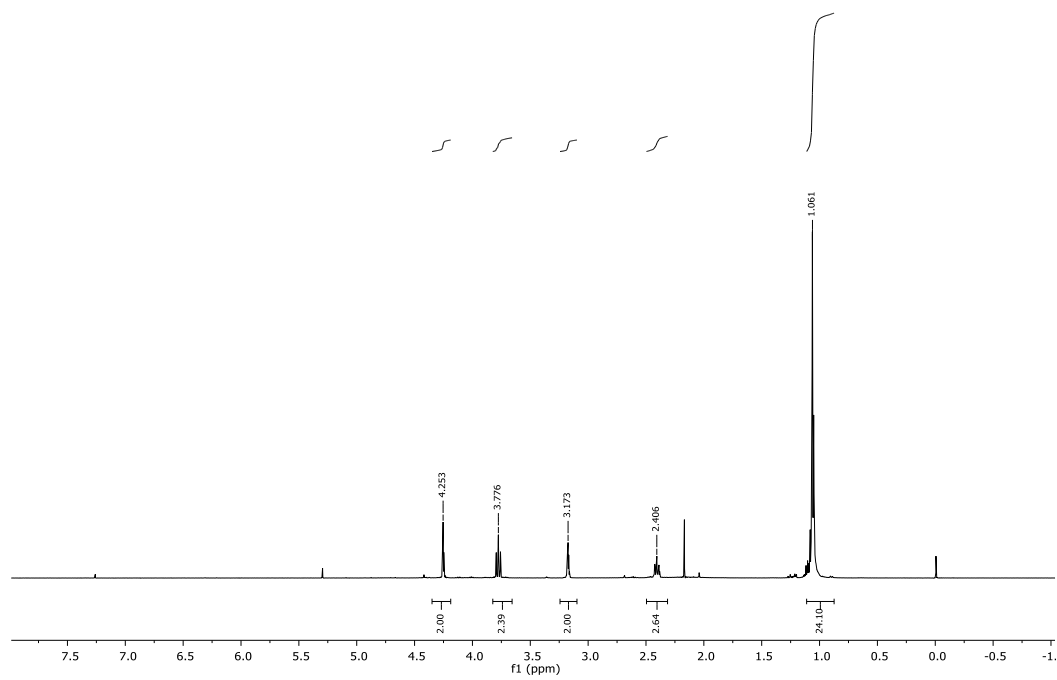
Potassium carbonate (506 mg, 3.66 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a mixture of tosylate **65** (1 g, 2.44 mmol), 2-propyn-1-ol (148  $\mu$ L, 2.54 mmol), CuI (465 mg, 2.44 mmol), NaI (366 mg, 2.44 mmol) and dry DMF (12 mL). The mixture was heated to 40  $^{\circ}$ C, stirred for 12 h at this temperature, and quenched with saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 mL). The resulting mixture was filtrated through a pad of Celite<sup>®</sup>. After the organic layer was separated, the resulting aqueous layer was extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2x 20 mL). The combined organic extracts were washed with brine (10 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to hexane-EtOAc 9:1) of the residue gave 1,4-diyne **93** (538 mg, 75%) as a colourless oil.

IR (film): 3332 (OH)  $\text{cm}^{-1}$ .

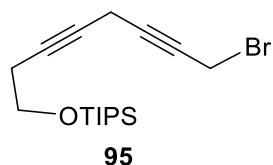
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.03, 1.04 [2s, 21H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 2.39 (tt,  $J = 7.6$ , 2.4 Hz, 2H, H-7), 3.15 (m, 2H, H-4), 3.76 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, H-8), 4.23 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  9.5 (C-4), 11.9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 17.9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 23.1 (C-7), 51.1 (C-1), 62.1 (C-8), 74.5 (C-5), 77.9 (C-3), 78.5 (C-2), 80.3 (C-6).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{O}_2\text{Si} + \text{H}]^+$ : 295.2088, found: 295.2090.





**1-Bromo-8-[(triisopropylsilyloxy)-2,5-octadyne (95).**

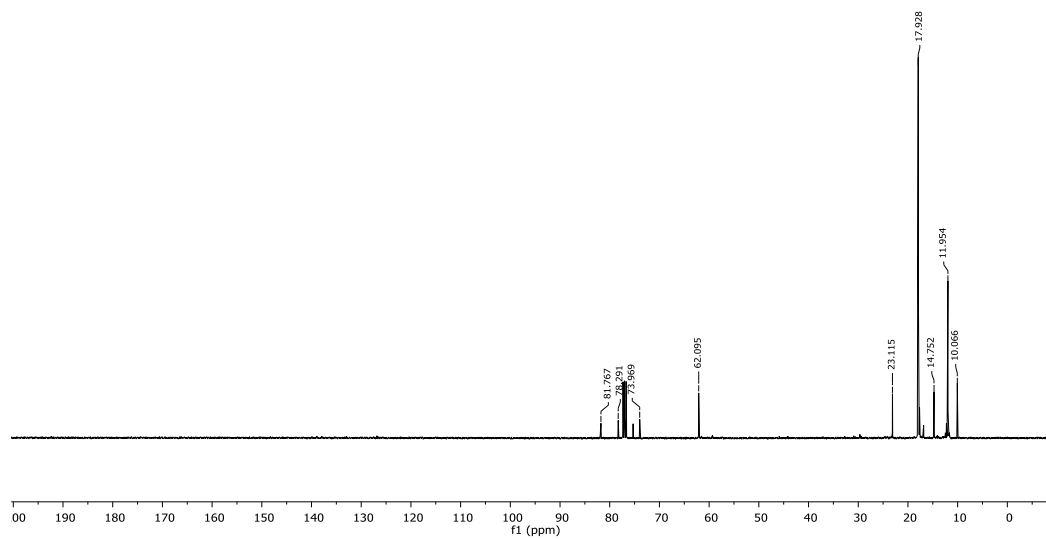
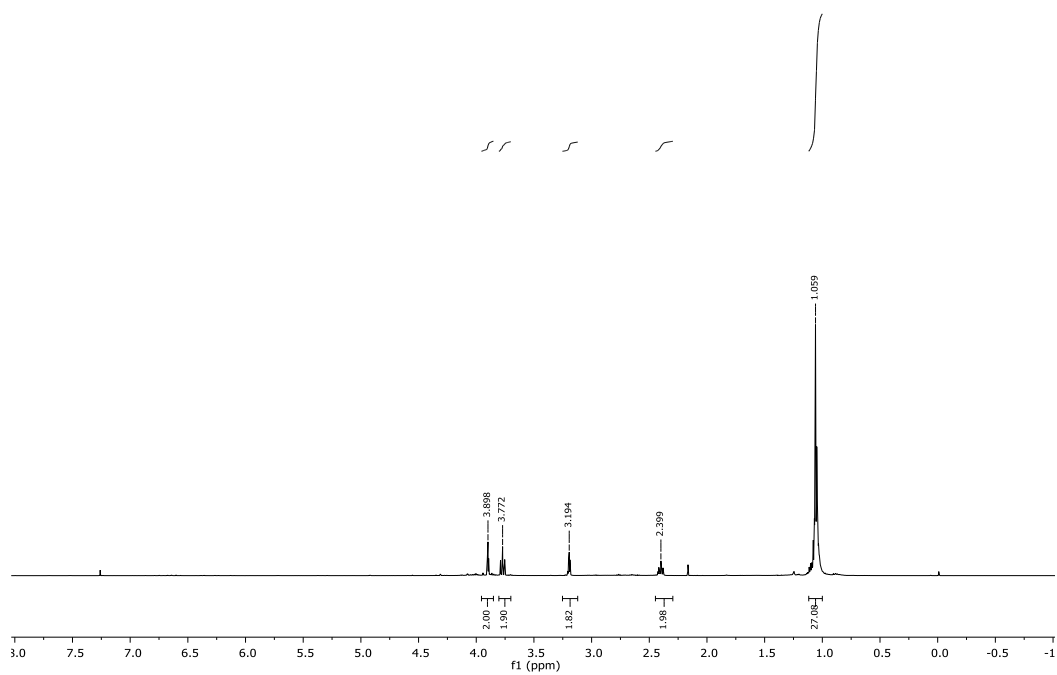
*First step:* Triethylamine (610  $\mu\text{L}$ , 4.38 mmol), and methanesulfonyl chloride (454  $\mu\text{L}$ , 5.84 mmol) were added dropwise at 0  $^{\circ}\text{C}$  under inert atmosphere to a solution of alcohol **93** (860 mg, 2.92 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (50 mL). After the end of addition, the mixture was stirred at 0  $^{\circ}\text{C}$  for 15 min, and for additional 1.5 h keeping the temperature between 10 and 20  $^{\circ}\text{C}$ . Saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added, and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were washed with water, dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the mesylate derivative, which was used in the next step without purification.

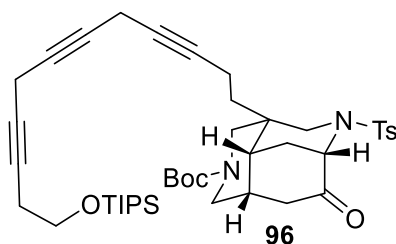
*Second step:* A solution of LiBr (2.5 g, 4.38 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added under inert atmosphere at 0  $^{\circ}\text{C}$  to a solution of the above mesyl derivative (2.92 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Distilled water was added, and the mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were dried over anhydrous  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 7:3 hexane-EtOAc) of the residue afforded bromo derivative **95** (760 mg, 73%).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , COSY, HSQC):  $\delta$  1.05, 1.06 [2s, 21H,  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 2.41 (m,  $J = 6.8$ , 2.4 Hz, 2H, H-7), 3.20 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-4), 3.78 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H, H-8), 3.90 (t,  $J = 2.4$  Hz, 2H, H-1).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.1 (C-5), 12.0 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 14.7 (C-8), 17.9 [ $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$ ], 23.1 (C-7), 62.1 (C-8), 74.0 (C-5), 75.3 (C-3), 78.3 (C-2), 81.8 (C-6).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{BrOSi} + \text{H}]^+$ : 357.1244, found: 357.1232.





**(4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*) Triyne intermediate (96).**

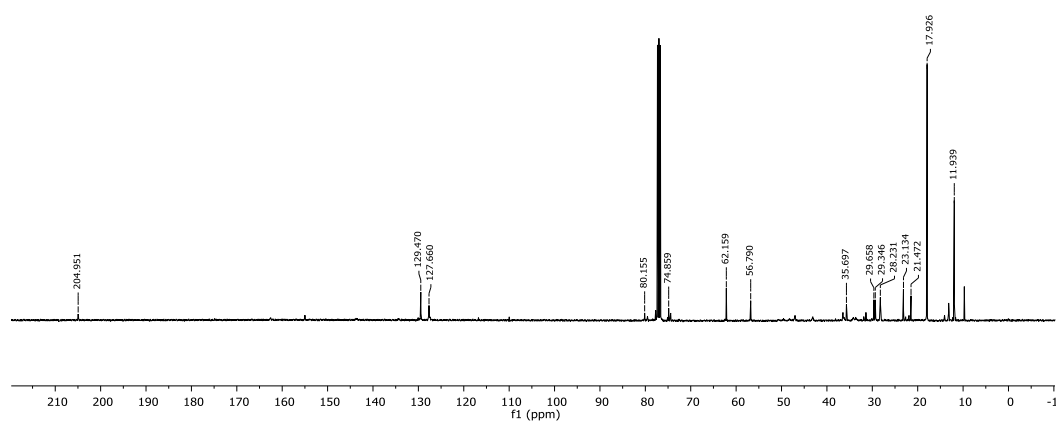
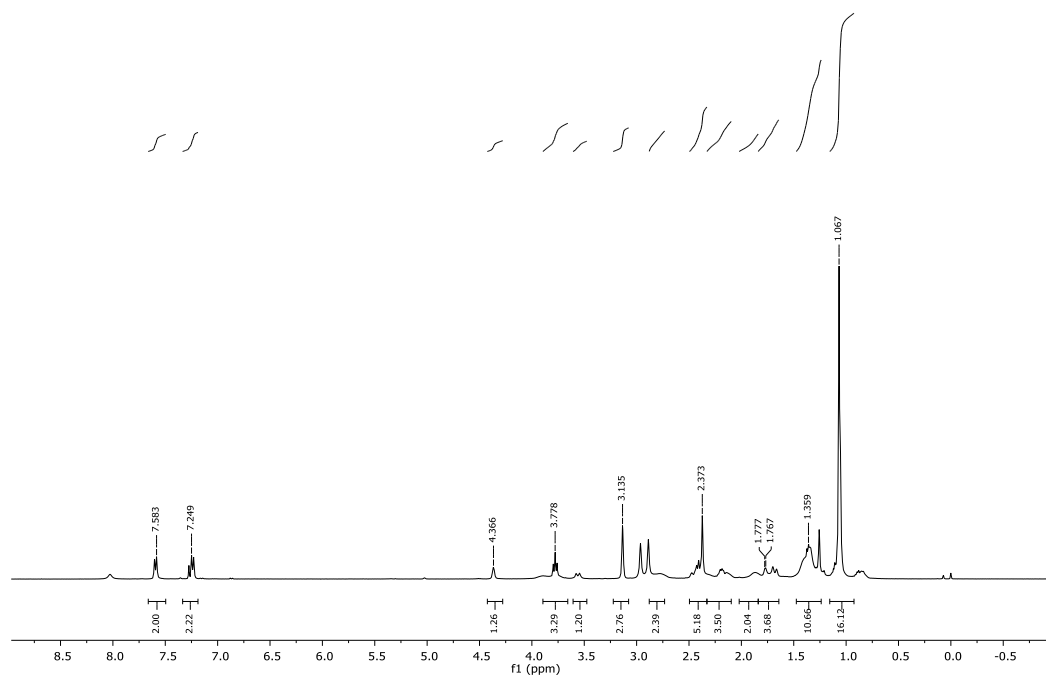
Tricyclic compound **92** (31 mg, 0.063 mmol) and bromo derivative **95** (45 mg, 0.127 mmol) were added under inert atmosphere at room temperature to a suspension of CuI (24 mg, 0.127 mmol), NaI (19 mg, 0.127), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13 mg, 0.095 mmol) in anhydrous DMF (2 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. Saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and EtOAc were added, the resulting mixture was filtered through a Celite® pad, and the layers were separated. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue gave compound **96** (31 mg, 64%).

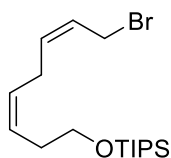
$[\alpha]_D^{22} = + 5.59$  (c 1.5, CHCl<sub>3</sub>).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC):  $\delta$  1.07 [s, 21H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 1.37 [m, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.67 (m, 2H, H-8, H-5), 1.77 (s, 1H, H-8a), 1.87 (m, 2H, H-1'), 2.11-2.23 (m, 3H, H-4a, H-2'), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.39-2.49 (m, 4H, H-5, H-8, H-11'), 2.71-2.82 (m, 3H, H-10, H-1, H-3), 3.13 (s, 4H, 2H-5', 2H-8'), 3.56 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, H-10), 3.78 (t, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-12'), 3.75-3.93 (m, 2H, H-1, H-3), 4.37 (s, 1H, H-6), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H-Ts), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.8 (C-5', C-8'), 12.0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 13.2 (C-2'), 17.9 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 21.4 (CH<sub>3</sub>-Ts), 23.1 (C-11'), 28.4 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 29.4 (C-5), 31.4 (C-4), 33.6 (C-8a), 34.1 (C-1'), 36.2 (C-4a), 43.1 (C-8), 47.0 (C-10), 56.9 (C-6), 62.2 (C-12'), 48.5-49.3 (C-1, C-3), 67.3 (C-7), 80.2 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 127.7 (CH-Ts), 129.5 (CH-Ts), 134.4 (C-Ts), 143.9 (C-Ts), 155.0 (NCOO), 204.9 (C-7).

HRMS calcd for [C<sub>43</sub>H<sub>62</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>SSi + Na]<sup>+</sup>: 785.399, found: 785.3992.





99

**(3Z,6Z)-8-Bromo-1-[(triisopropylsilyloxy)-3,6-octadien (99).**

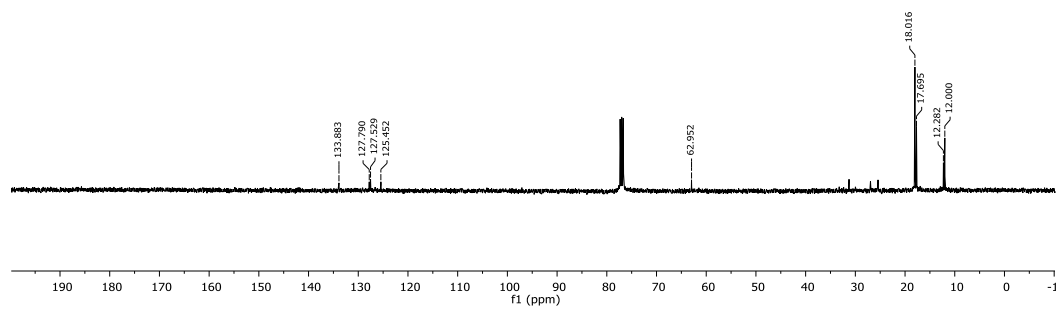
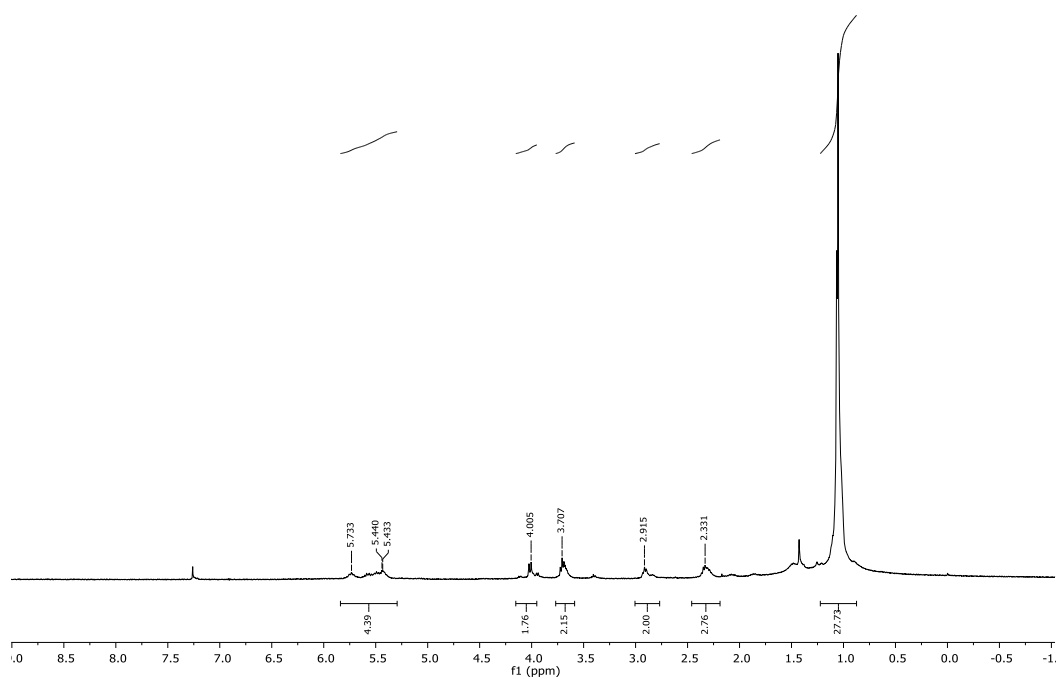
*First step:* EDA (0.83 mL, 12.42 mmol) was added under argon atmosphere at room temperature to a solution of Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (2.31 g, 9.28 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (413 mg, 10.9 mmol) in dry MeOH (185 mL). Then alkyne **93** (1.68 g, 5.45 mmol) in dry MeOH (20 mL) was added and the argon atmosphere was replaced with hydrogen. The mixture was vigorously stirred for one hour, then filtered with Celite® and concentrated under reduced pressure. The residue was solved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried, and concentrated to give the corresponding olefin **97** which was used in the next step without further purification.

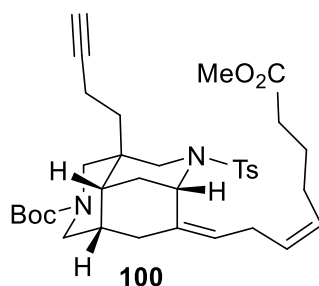
*Second step:* Methanesulfonyl chloride (0.51 mL, 6.55 mmol) and Et<sub>3</sub>N (1.1 mL, 7.64 mmol) were added under inert atmosphere at 0 °C to a solution of olefin **97** in dry CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (14 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours. After this time, the reaction was quenched by the addition of saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried and concentrated to give the mesylate derivate **98**, which was used in the next step without further purification.

*Third step:* A solution of LiBr (4.73 g, 54.5 mmol) in anhydrous THF (23 mL) was added at 0 °C under inert atmosphere to a solution of the above mesyl derivative **98** in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Distilled water was added, and the mixture was then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 98:2 hexane-EtOAc) of the residue afforded bromo derivative **99** (1.18 g, 60%).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC): δ 1.06, 1.07 [2s, 21H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 2.36 (m, 2H, H-2), 2.85 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-5), 3.70 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-1), 4.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-8), 5.40-5.80 (m, 4H, H-5, H-6, H-2, H-3).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 12.0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 18.0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 25.4 (C-4), 27.0 (C-1), 31.3 (C-7), 63.0 (C-8), 125.5, 127.5, 127.8, 133.9 (CH=).





**(4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*) Alkyne derivative (100).**

*First step:* A 3 N aqueous solution of HCl (2.4 mL, 7.2 mmol) was added to a solution of the tricyclic compound **48** (89 mg, 0.13 mmol) in THF (2.4 mL) and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. After this time saturated aqueous K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> was added until pH 8 and the mixture was extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated to give the resulting aldehyde, which was used in the next step without further purification.

*Second step:* K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0.23 mmol) and Bestmann reagent (20 μL, 0.14 mmol) were added under inert atmosphere at room temperature to a solution of the aldehyde in anhydrous THF/MeOH (4 mL, 1:1) and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. After this time, the mixture was filtered through a short Celite® pad, the organic solvent was removed under reduced pressure, the residue solved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and then washed with a 5% aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine. The organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure, to give alkyne **100**, which was used in the next step without further purification.

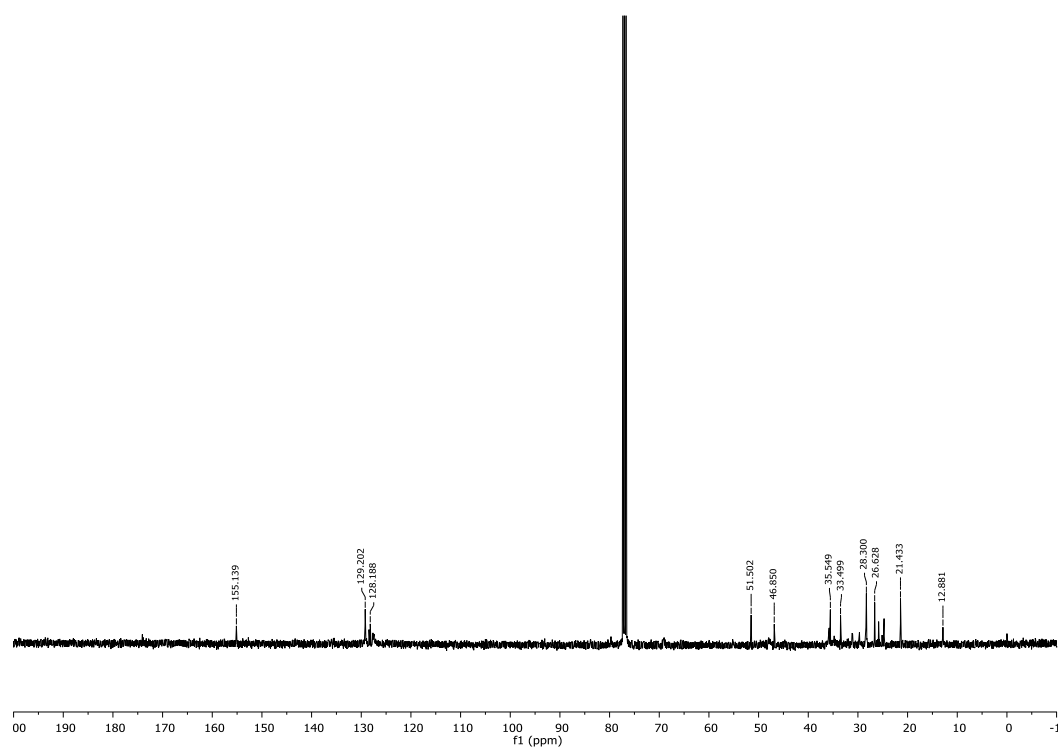
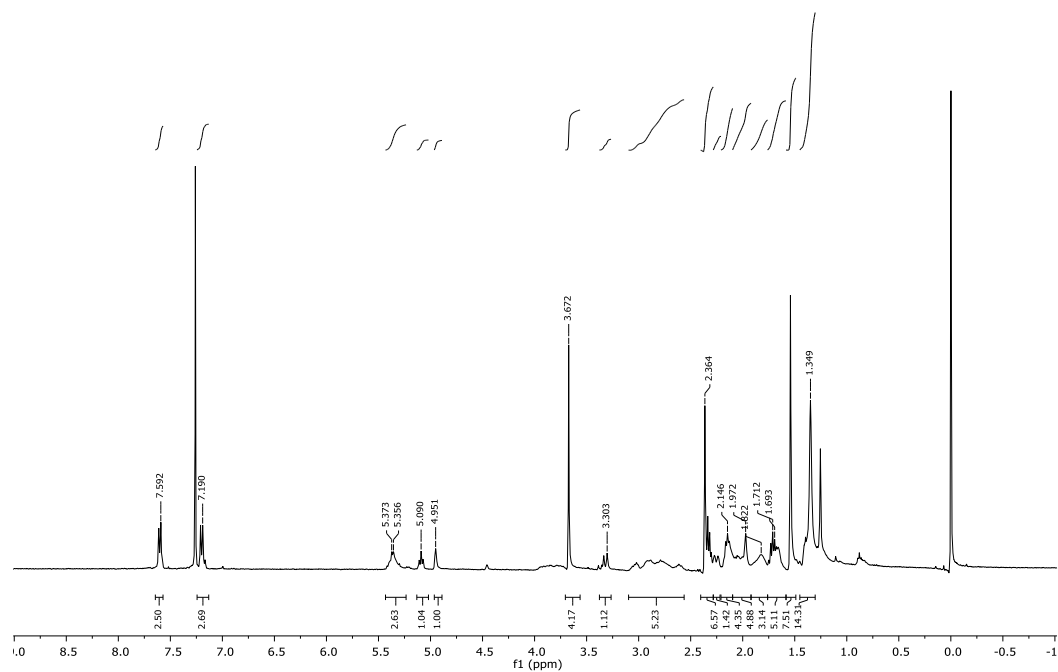
$[\alpha]_D^{22} = +79.6$  (c 0.43, CHCl<sub>3</sub>).

IR (film): 1732, 1682 (CO) cm<sup>-1</sup>.

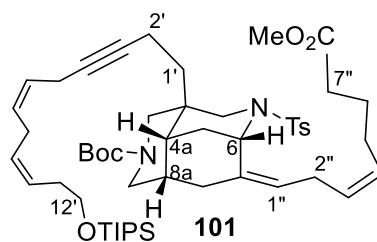
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances, rotamers): δ 1.32-1.48 [m, 11H, H-5, H-4a, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.62-1.75 (m, 3H, H-6'', H-8a), 1.78-1.89 (m, 2H, H-8), 2.00-2.18 (m, 2H, H-5''), 2.22-2.27 (m, 1H, H-5), 2.30-2.34 (m, 2H, H-7''), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.80-3.07 (m, 3H, H-2'', H-1, H-10), 3.29-3.43 (m, 1H, H-10), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.46 (s, 1H, H-6), 4.95 (s, 1H, H-6), 5.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-1''), 5.18-5.40 (m, 2H, H-3'', H-4''), 7.16-7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-Ts), 7.57-7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , selected resonances):  $\delta$  12.9 (C-2'), 21.4 ( $\text{CH}_3\text{-Ts}$ ), 24.7, 24.8 (C-6''), 25.8 (C-2''), 26.6 (C-5''), 28.3 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 31.2 (C-5), 33.5 (C-7''), 34.0 (C-8a), 35.5 (C-8), 46.9 (C-6), 51.4 ( $\text{OCH}_3$ ), 79.7 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 128.2, 128.4, 129.2 (C-3'', C-4'', CH-Ts, CH-Ts), 155.1 (NCOO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{35}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{NH}_4]^+$ : 642.3571, found: 642.3568.







**(4R,4aR,6S,8aS) Enyne intermediate (101).**

Alkyne derivative **100** (0.13 mmol) and bromo derivative **95** (94 mg, 0.26 mmol) were added under inert atmosphere at room temperature to a suspension of CuI (49 mg, 0.26 mmol), NaI (39 mg, 0.26 mmol), and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27 mg, 0.20 mmol) in anhydrous DMF (0.3 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. Saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl and EtOAc were added, the resulting mixture was filtered through a Celite® pad, and the layers were separated. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 8:2 hexane-EtOAc) of the residue gave compound **101** (26 mg, 22% from tricyclic compound **48**, 3 steps).

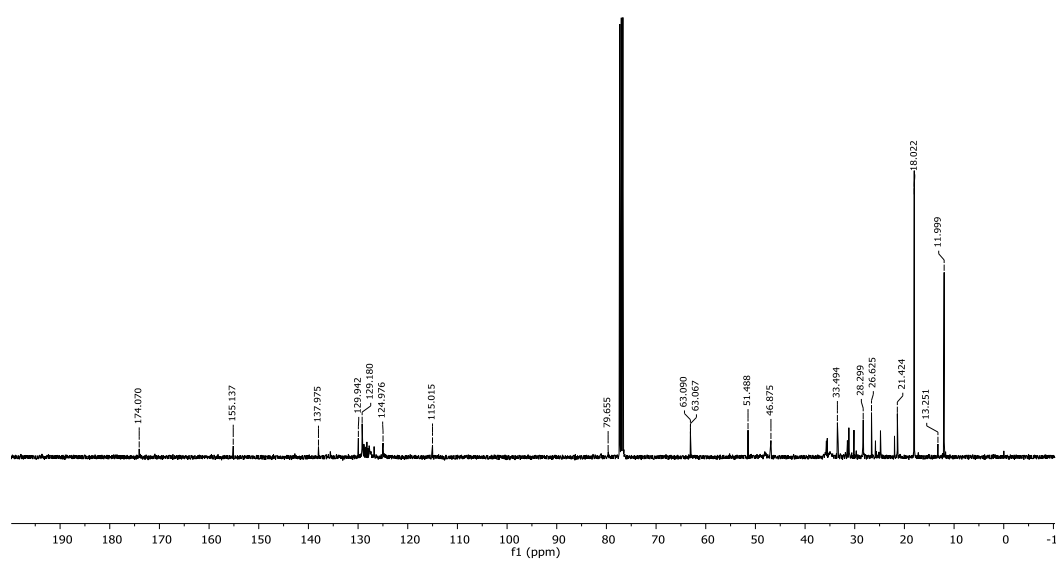
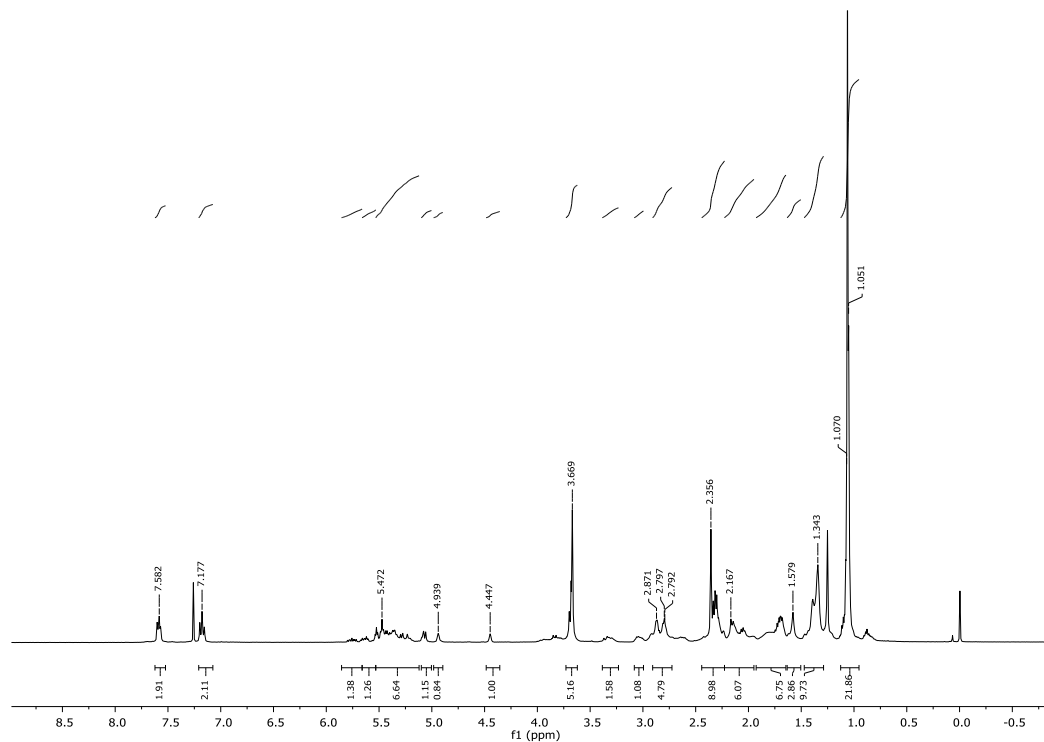
[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>22</sup> = + 56.9 (*c* 0.35, CHCl<sub>3</sub>).

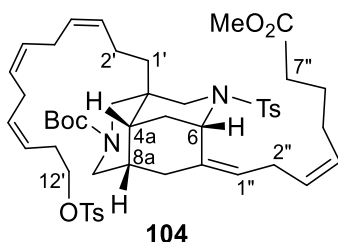
IR (film): 1739, 1694 (CO) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances, rotamers):  $\delta$  1.06 [m, 21H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 1.31-1.40 [m, 10H, H-5, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.65-1.74 (m, 3H, H-6'', H-4a), 2.03-2.17 (m, 2H, H-5''), 2.23-2.34 (m, 5H, H-11', H-7'', H-5), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.77-2.82 (m, 2H, H-8'), 2.84-2.93 (m, 4H, H-2'', H-5', H-10), 2.99-3.08 (m, 1H, H-2''), 3.25-3.37 (m, 1H, H-10), 3.66-3.70 (m, 5H, H-12', OCH<sub>3</sub>), 4.45 (s, 1H, H-6), 4.94 (s, 1H, H-6), 5.04-5.10, 5.19-5.54, 5.59-5.67, 5.70-5.79 (4 m, 7H, H-1'', H-3'', H-4'', H-6', H-7', H-9', H-10'), 7.15-7.20 (m, 2H, H-Ts), 7.56-7.60 (m, 2H, H-Ts).

<sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, CDCl<sub>3</sub>, selected resonances):  $\delta$  12.0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 13.3 (C-2'), 18.0 [(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH], 21.4 (CH<sub>3</sub>-Ts), 22.0 (C-5'), 24.7, 24.8 (C-6''), 25.8 (C-2''), 26.6 (C-5''), 28.3 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 30.2 (C-8'), 31.2 (C-5), 33.5 (C-7''), 46.9 (C-6), 51.5 (OCH<sub>3</sub>), 63.1 (C-12''), 79.7 [(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 125.0, 127.8, 128.8, 129.1, 129.2, 129.9 (C-3'', C-4'', C-6', C-7', C-9', C-10', C-Ts), 155.1 (NCOO), 174.1 (COO).

HRMS (ESI) calcd for  $[C_{52}H_{80}N_2O_7SSi + NH_4]^+$ : 922.5794, found: 922.5786.





**(4*R*,4*aR*,6*S*,8*aS*) Tosylate derivative (**104**).**

*First step:* EDA (5  $\mu$ L, 0.07 mmol) was added under argon atmosphere to a solution of Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O (15 mg, 0.06 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (3 mg, 0.07 mmol) in dry MeOH (1.2 mL). Then compound **101** (31 mg, 0.03 mmol) in MeOH (20 mL) was added and the argon atmosphere was replaced with hydrogen. The mixture was vigorously stirred for one hour, then filtered with Celite<sup>®</sup> and evaporated under reduced pressure. The residue was solved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, washed with brine, dried and concentrated to give the corresponding olefin **102**, which was used in the next step without further purification.

*Second step:* A 2 N aqueous solution of HCl (0.4 mL, 0.8 mmol) was added to a solution of compound **102** in MeOH (3 mL) and the resulting mixture was stirred for 20 minutes at room temperature. After this time saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> was added until pH 7, and methanol was evaporated. The aqueous layers were extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, the resulting organic extracts were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and evaporated under reduced pressure.

*Third step:* *p*-Toluenesulfonyl chloride (11 mg, 0.06 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of **103**, Et<sub>3</sub>N (17  $\mu$ L, 0.12 mmol) and DMAP (0.7 mg, 6  $\mu$ mol) in anhydrous CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0.6 mL). The resulting mixture was stirred for 15 hours, then quenched by the addition of NH<sub>4</sub>Cl saturated aqueous and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were washed with brine, dried and evaporated under reduce pressure. Flash chromatography (hexane to 7:3 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **104** (12 mg, 44% from **101**, 3 steps).

$[\alpha]_D^{22} = +47.3$  (*c* 0.23, CHCl<sub>3</sub>).

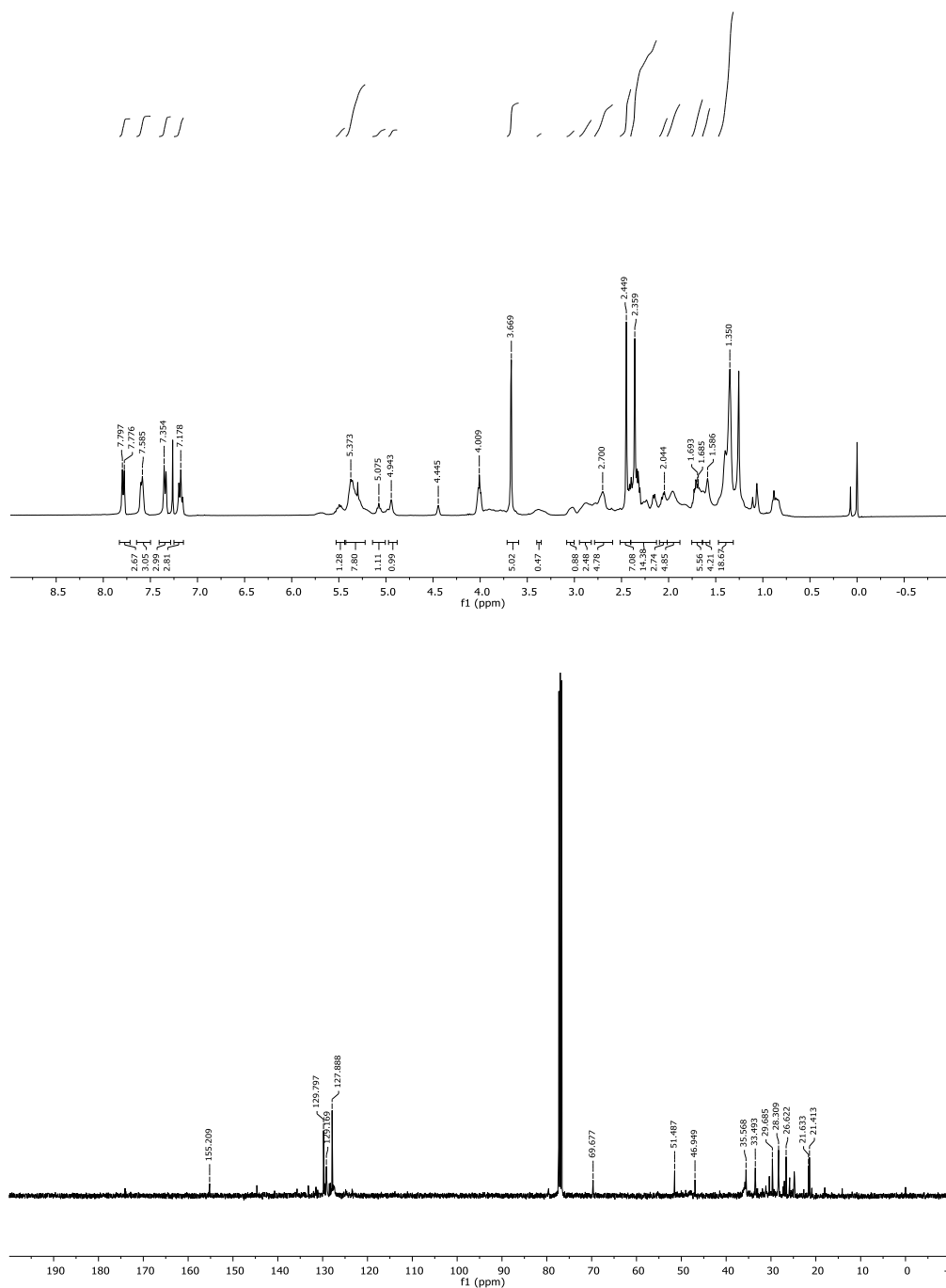
IR (film): 1738, 1693 (CO) cm<sup>-1</sup>.

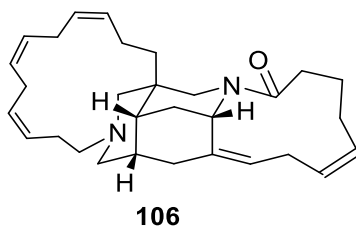
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, COSY, HSQC, selected resonances, rotamers):  $\delta$  1.31-1.45 [m, 10 H, H-5, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C], 1.57-1.63 (m, 3H, H-6'', H-4a), 2.03-2.17 (m, 2H, H-5''), 2.22-2.48 (m, 5H, H-11', H-7'', H-5), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.45 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-Ts), 2.67-2.96 (m, 6H, H-8', H-2'', H-5'), 3.02 (m, 1H, H-10), 3.35 (m, 1H, H-10), 3.67 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.01 (m, 2H, H-12'), 4.45 (s, 1H, H-6), 4.94 (s, 1H, H-6), 5.08 (m, 1H, H-12), 5.25-5.53 (m, 8H, H-3'', H-4'', H-3',

H-4', H-6', H-7', H-9', H-10'), 7.16-7.20 (m, 2H, H-Ts), 7.34 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-Ts), 7.57-7.61 (m, 2H, H-Ts), 7.79 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, H-Ts).

$^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , selected resonances):  $\delta$  21.4, 21.6 ( $\text{CH}_3\text{-Ts}$ ), 22.7 (C-5'), 24.7, 24.8 (C-6''), 25.8 (C-2''), 26.6 (C-5''), 28.3 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 33.5 (C-7''), 46.9 (C-6), 51.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 69.7 (C-12''), 79.6 [ $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ], 127.9, 128.3, 128.5, 129.2, 129.6, 129.8 (C-3'', C-4'', C-3', C-4', C-6', C-7', C-9', C-10', C-Ts), 155.2 (NCOO), 174.1 (COO).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{50}\text{H}_{68}\text{N}_2\text{O}_9\text{S}_2 + \text{H}]^+$ : 905.3720, found: 905.3710.





### Pentacyclic derivative (106).

*First step:* TFA (0.06 mL, 0.78 mmol) was added under inert atmosphere to a solution of tosylate derivative **104** (10 mg, 0.01 mmol) in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.2 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. After this time the solvent was removed, and the residue was solved in toluene and evaporated (two times) to give the unprotected amine which was used in the next step without further purification.

*Second step:* DIPEA (0.01 mL, 0.06 mmol) was added under inert atmosphere at room temperature to a solution of the above amine in anhydrous MeCN (11 mL) and the mixture was stirred overnight at 70 °C. After this time the solvent was evaporated under reduced pressure.

*Third step:* Sodium metal (11 mg, 0.43 mmol) was added at room temperature to a solution of naphthalene (29 mg, 0.22 mmol) in anhydrous THF (1mL). After stirring for 2 h, part of the mixture (0.2 mL) was added at -78 °C to a solution of sulfonamide **105**. After 10 min, few drops of saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  were carefully added, and the resulting solution was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated under reduced pressure.

*Fourth step:* A solution of LiOH (0.6 mL of a 1 M solution in water, 0.6 mmol) was added to a stirred solution of the above ester in THF (0.5 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3.5 h. The solution was then concentrated under reduced pressure, and the resulting amino acid was used in the next step without further purification.

*Fifth step:* DIPEA (0.01 mL, 0.07 mmol) and CMPI (19 mg, 0.07 mmol) were added under inert atmosphere and at room temperature to a solution of the above amino acid in anhydrous  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) and the resulting mixture was stirred overnight at room temperature. Saturated aqueous  $\text{NH}_4\text{Cl}$  was added and the resulting mixture was extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The combined organic extracts were washed with brine, dried

over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded pentacyclic compound **106** (2 mg, 32% from **104**, 5 steps).

HRMS (ESI) calcd for  $[\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O} + \text{H}]^+$ : 447.3300, found: 447.3306.