



Síntesis estereocontrolada de sistemas tipo yohimbano. Nitraraína, un alcaloide de estructura no resuelta

Federica Arioli

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) i a través del Dipòsit Digital de la UB (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) y a través del Repositorio Digital de la UB (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) service and by the UB Digital Repository (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
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

**SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE SISTEMAS TIPO YOHIMBANO.
NITRARAÍNA, UN ALCALOIDE DE ESTRUCTURA NO RESUELTA**

Federica Arioli

Barcelona, Marzo 2015



UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORAT:
Química Orgànica Experimental i Industrial

**SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DE SISTEMAS TIPO YOHIMBANO.
NITRARAÍNA, UN ALCALOIDE DE ESTRUCTURA NO RESUELTA**

Memoria presentada por Federica Arioli
para optar al título de Doctor por la Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Directora y Tutora:

Prof. Mercedes Amat Tusón

Directora:

Dra. Maria Pérez Bosch

Federica Arioli

Barcelona, Marzo 2015

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 y por su supervisión del trabajo y su aportación continua de conocimientos.

También quisiera agradecer a la ***Dra. Maria Pérez Bosch***, directora de esta Tesis y profesora asociada en la Facultat de Farmacia de la Universitat de Barcelona, por su dedicación, su ayuda continua y su constante apoyo.

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 y sus valiosos consejos.

Un ringraziamento personale va alla mia famiglia e a tutte le altre persone che mi hanno accompagnato, sostenuto e ispirato in questi anni.

Financial support from the Spanish Ministry of Economy and Competitiveness (Project CTQ2012-35250) and Generalitat de Catalunya (2014SGR1189) is gratefully acknowledged. Thanks the Ministry of Education, Culture and Sport (MECD, Spain) for the F.P.U. fellowship. I also gratefully thank *Dr. Javier Luque and Dr. Carolina Estarellas* [Department of Physical Chemistry, Faculty of Pharmacy and Institute of Biomedicine (IBUB)] for the theoretical calculations.

Difusión de los resultados:

Publicaciones

Stereocontrolled annulations of indolo[2,3-*a*]quinolizidine lactams with Nazarov-type reagents. Access to allo and epiallo yohimbine derivatives. Arioli, F.; Pérez, M.; Are, C.; Estarellas, C.; Luque, F. J.; Bosch, J., Amat, M. *Chemistry* **2015**, in preparation

Stereoselective Total Synthesis of the Putative Structure of Nitraraine. Arioli, F.; Pérez, M.; Subrizi, F.; Llor, N.; Bosch, J., Amat, M. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7740–7745

Preparation and Double Michael Addition Reactions of a Synthetic Equivalent of Nazarov Reagent. Amat, M.; Arioli, F.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2470–2473

Stereocontrolled Generation of Benzo[*a*]- and Indolo[2,3-*a*]quinolizidines from (S)-Tryptophanol and (S)-(3,4-Dimethoxyphenyl)alaninol-Derived Lactams. Pérez, M.; Arioli, F.; Rigacci, G.; Santos, M. M. M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Florindo, P.; Ramos, C.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3858–3863

Participaciones a congresos:

Diastereodivergent Contraction of Pentacyclic Yohimbinone-type Systems

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

10th Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry, Florencia, Italia, **Julio-2014**.

Nitraraina, un Alcaloide amb Estructura per Confirmar. Estudis Sintètics

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

Vuitena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans, Andorra La Vella, Andorra, **Noviembre-2013**

Preparation and Double Michael Addition Reactions of a Synthetic Equivalent of Nazarov Reagent. Access to Yohimbine-type Derivatives

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

[COST] Action CM0804 Meeting: Final Workshop, Natural Products and the Biological Context, Izmir, Turquia, **Mayo-2013**

Enantioselective Access to Pentacyclic Yohimbine-Type Alkaloids

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

XXIV Biental de Química Orgánica, San Sebastian, España, **Julio-2012**

Indoloquinolizidines from (S)-Tryptophanol-Derived Lactams. Enantioselective Síntesis of Indole Alkaloids

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

Organic and Medicinal Chemistry Workshop (Acción Integrada Hispano-Portuguesa), Lisboa, Portugal, **Junio-2012**

Indoloquinolizidinas a Partir de Lactamas Derivadas del (S)-Triptofanol. Síntesis Enantioselectiva de Alcaloides Indólicos

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

Setena Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans, Palma de Mallorca, España, **Febrero-2012**

Indoloquinolizidinas a Partir de Lactamas Derivadas del (S)-Triptofanol. Síntesis Enantioselectiva de Derivados de la Yohimbina,

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

XXIV Bienal de Química Orgánica, Valencia, España, **Julio-2011**

Indoloquinolizidinas a Partir de Lactamas Derivadas del (S)-Triptofanol. Síntesis Enantioselectiva de Alcaloides Indólicos

Arioli, F.; Pérez, M.; Amat, M.; Bosch, J.

V Reqomed III Regpronat, Cádiz, España, **Junio-2011**

ÍNDICE

Símbolos y abreviaturas	i
Capítulo 1: Introducción	
1.1 TRABAJOS PREVIOS REALIZADOS EN EL GRUPO	3
1.1.1 Introducción	3
1.1.2 Lactamas bicíclicas quirales como <i>scaffolds</i> enantioméricos para la síntesis enantioselectiva de derivados piperidínicos;	6
1.2 OBJETIVOS DE LA TESIS Y ESTRUCTURA DE LA MEMORIA	13
1.2.1 Objetivos de la Tesis	13
1.2.2 Estructura de la memoria	14
Capítulo 2: Estudios sobre la formación de indolo[2,3-<i>a</i>]quinolicidinas	
2.1 ESTUDIOS PRECEDENTES	21
2.2 ESTUDIOS SOBRE LA FORMACIÓN DE INDOLO[2,3- <i>a</i>]QUINOLICIDINAS MEDIANTE REACCION DE α -AMIDOALQUILACIÓN INTRAMOLECULAR	24
2.2.1 Trabajos anteriores	24
2.2.2 Estudio de los factores que influyen en la estereoselectividad de la reacción de Pictet-Spengler	27
2.3 HIPÓTESIS MECANÍSTICAS SOBRE LA EPIMERIZACIÓN EN LA POSICIÓN 12b DE LA INDOLOQUINOLICIDINA 8a	34
Capítulo 3: Formación de sistemas pentacíclicos de tipo yohimbano	
3.1 INTRODUCCIÓN	41
3.2 ESTRATEGIA SINTÉTICA	41
3.3 EL REACTIVO DE NAZAROV: SÍNTESIS Y APLICACIONES	42
3.4 DERIVADOS DEL REACTIVO DE NAZAROV	46
3.4.1 Precursor estable del reactivo de Nazarov	46
3.4.2 Derivados del reactivo de Nazarov sustituidos	47

3.5 EXPLORACIÓN DE LAS POSIBLES APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS

REACTIVOS DE NAZAROV	52
3.5.1 Reactivo de Nazarov original (14) y análogo metilado (16).....	54
3.5.1.2 Preparación.....	54
3.5.2 Nuevos análogos sililados del reactivo de Nazarov (17 y 18).....	54
3.5.2.1 Precedentes en el uso de reactivos carbonílicos α o β -sililados en síntesis orgánica.....	54
3.5.2.2 Preparación de nuevos análogos sililados del reactivo de Nazarov (17 y 18).....	56

3.6 REACCIÓN DE DOBLE ADICIÓN DE MICHAEL DE REACTIVOS DE NAZAROV EN

LACTAMAS INSATURADAS ACTIVADAS	59
3.6.1 Preparación de las lactamas insaturadas derivadas del (5)-tryptofanol y ensayos preliminares	59
3.6.2 Ensayos preliminares con el reactivo de Nazarov original (14).....	60
3.6.3 Estudios de la reacción de doble adición de Michael en moléculas modelo.....	61
3.6.3.1 Preparación de las moléculas modelo: sistemas carbonílicos α,β -insaturados cíclicos.....	62
3.6.3.2 Resultados empleando el reactivo de Nazarov sustituido con un grupo metilo (16).....	64
3.6.3.3 Resultados empleando reactivos de Nazarov sustituidos con un grupo sililo (17 y 18).....	69
3.6.4 Estudios de la reacción de doble adición de Michael en lactamas insaturadas con estructura de indoloquinolidina.....	71
3.6.4.1 Resultados empleando el reactivo de Nazarov sustituido con un grupo metilo (16).....	71
3.6.4.2 Resultados empleando los reactivos de Nazarov sustituidos con un grupo sililo (17 y 18).....	73
3.6.5 Estudio sistemático de los factores que pueden influir en la diastereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael con el reactivo de Nazarov sililado.....	78
3.6.5.1 El impedimento estereo causado por el grupo electrón-atrayente.....	79

3.6.5.2 La configuración del centro estereogénico de la posición 12b.....	80
3.6.5.3 La naturaleza del sustrato insaturado (lactama activada o tiolactama).....	82
3.6.5.4 La presencia o no de la cadena de hidroximetilo.....	84
3.6.5.5 La protección o no del nitrógeno indólico con el grupo <i>t</i> -butoxicarbonilo.....	87
3.6.5.5.1 Theoretical calculation.....	90
3.6.5.6 La pareja base/disolvente utilizada.....	94
3.6.6 Conclusiones sobre la metodología desarrollada para la construcción de sistemas pentacíclicos de tipo yohimbano.....	97

Capítulo 4: Aplicaciones a la síntesis de derivados de alcaloides indólicos de tipo yohimbano

4.1 SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ANÁLOGOS DE ALCALOIDES DE LA FAMILIA DE LA YOHIMBINA Y HETEROYOHIMBINA.....	101
4.1.1 Introducción: loa alcaloides de la familia corinanteína-heteroyohimbina e yohimbina.....	101
4.1.2 Biogénesis.....	101
4.1.3 Aplicación sintética de los aductos de doble adición de Michael.....	104
4.1.3.1 Estudios de reducción del β -ceto-éster presente en el anillo E.....	105
4.1.3.2 Síntesis enantioselectiva de la 17a-carbaakuamigina.....	113
4.2 NITRARAÍNA: UN ALCALOIDE DE ESTRUCTURA NO RESUELTA.....	116
4.2.1 Precedentes en la asignación estructural.....	116
4.2.1.1 Introducción.....	116
4.2.1.2 Primera asignación estructural: correlaciones químicas y comparación de datos.....	117
4.2.1.3 Síntesis previas.....	119
4.2.1.4 Hipótesis de relación con el alcaloide tangutorina.....	123
4.2.2 Planteamiento sintético: estrategia general.....	127
4.2.3 Construcción del sistema pentacíclico tipo tangutorina.....	128
4.2.3.1 Reacción de ciclocondensación estereoselectiva.....	128
4.2.3.2 Formación del anillo C mediante ciclación de Bischler-Napieralski.....	129

4.2.3.3 Determinación de la estereoquímica de los productos de la reacción de Bischler-Napieralski	131
4.2.4 Eliminación de la cadena de hidroximetilo	132
4.2.5 Síntesis de las estructuras originalmente propuestas para el alcaloide nitarraína y sus derivados	136
4.2.6 Análisis de los datos físicos y espectroscópicos de la nitarraína y sus derivados aislados con los de los compuestos sintetizados	140
Capítulo 5: Conclusiones	145
Experimental data	149
Anexo: Publicaciones	269

CD included:

- *Copies of ^1H and ^{13}C NMR spectra for selected compounds*
- *X- ray crystallographic data of compounds **52a**, **54a**, **54b**, **69a**, **94b***
- *Theoretical calculations:*
 - Optimized geometries of the conformational states of compounds **A***
 - Optimized geometries of transition states for the addition of reagent **17**
to compounds **A***

Símbolos y abreviaturas

$^{13}\text{C-NMR}$	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
$^1\text{H-NMR}$	Resonancia magnética nuclear de protón
$[\alpha]_D^{22}$	Rotación específica $\lambda= 589 \text{ nm}$
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Anal.	Análisis elemental
Anh	Anhidro
atm	Atmosferas
9-BBN	9-boranobiciclo[3.3.1]nonano
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
c	Concentración
Clacd.	Calculado
COSY	Espectroscopía de correlación H-H
δ	Desplazamiento químico
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DCM	Cloruro de metileno
dd	Doblete de dobletes
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DME	Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	Dess-Martin-Periodinane
DMSO	Dimetilsulfóxido
dt	Doblete de tripletes
<i>epi</i>	Epímero
eq	Equivalentes
ESI	Ionización con electrospray
g	Gramos
H^+	Protón
HRMS	Espectroscopía de masa de alta resolución
HSQC	Correlación heteronuclear H-C
<i>i</i> -Pr	Isopropilo

LDA	Di(isopropil)amiduro de litio
KPa	Kilo pascal
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amiduro de litio
m	Multiplete
M	Molar
<i>m/z</i>	Relación masa-carga
<i>m</i> -CPBA	Ácido metacloroperbenzóico
MHz	Megahertz
min	Minutos
mmol	Milimoles
mp	Punto de fusión
MsCl	Cloruro de mesilo
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina- <i>N</i> -óxido
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
PCC	Clorocromato de piridinio
PhNTf ₂	<i>N</i> -fenil-bis(trifluorometansulfonimida)
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
ppm	Partes per millón
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
q	Quadruplete
R _f	Factor de retención
Rto	Rendimiento
RMN	Resonancia magnética nuclear
rt	Temperatura ambiente
sat	Saturado
TBAF	Fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TEA	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBDPSCI	Cloruro de <i>tert</i> -butildifenilsililo
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBSTf	Trifluorometansulfonato de <i>tert</i> -butildifenilsililo
TMS	Trimetilsililo

TMSCI

Cloruro de Trimetilsililo

TPAP

Perrutenato de tetrapropilamonio

TsCl

Cloruro de tosilo

Capítulo 1: Introducción

1.1 TRABAJOS PREVIOS REALIZADOS EN EL GRUPO

1.1.1 Introducción

Los alcaloides que contienen el núcleo de indolo[2,3-*a*]quinolidina constituyen un importante grupo de productos naturales de más de 3000 representantes, algunos de los cuales, como la dihidrocorinanteína, la geisoschizina, la reserpina o la vincamina, han recibido históricamente una considerable atención tanto por sus propiedades farmacológicas como por representar objetivos sintéticos para los químicos orgánicos.¹ Estos alcaloides, pertenecientes al grupo de los alcaloides indólicos monoterpénicos, se encuentran en varias familias de plantas, principalmente en las Apocinaceae, Loganiaceae, Nissaceae y Rubiaceae.² Los derivados de la indolo[2,3-*a*]quinolidina muestran una gran diversidad estructural, encontrándose ejemplos de alcaloides con anillos adicionales condensados al núcleo de piperidina (alcaloides pentacíclicos), tales como la tangutorina, la yohimbina, la reserpina, la ajmalicina o la vincamina (Figura 1.1).

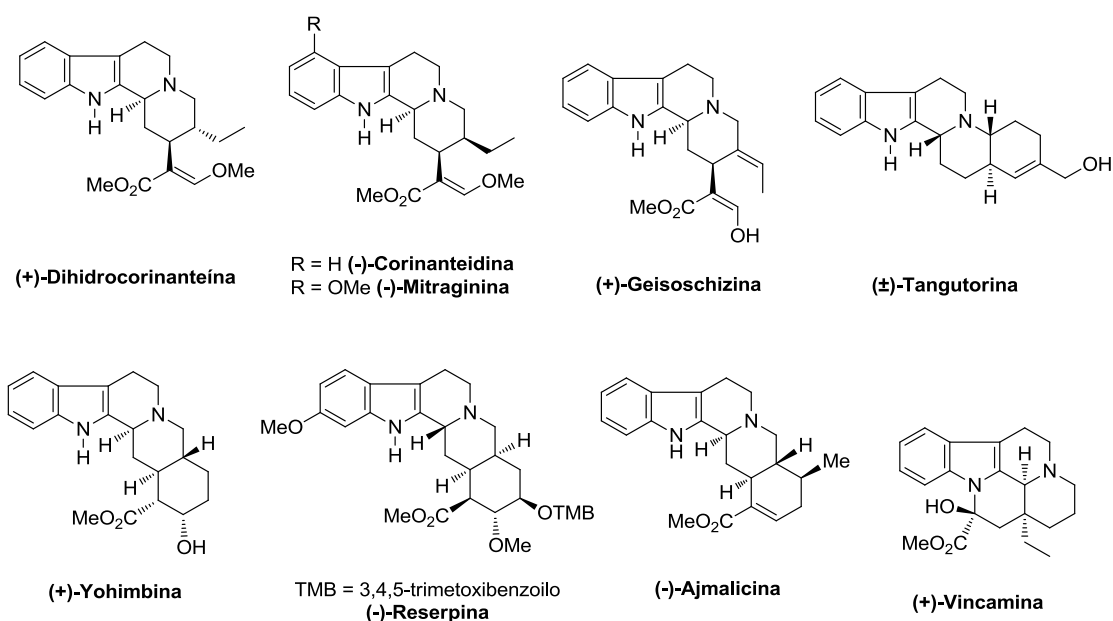


Figura 1.1

¹ (a) Stöckigt, J.; Ruppert, M. en *Comprehensive Natural Products*; Barton, D.; Nakanishi, K.; Eds.; Elsevier: New York, 1999, Vol 4, pp 109–138. Para conocer el interés terapéutico y farmacológico que poseen la mayoría de estos alcaloides monoterpénicos, véase: (b) Neuss, N. en *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*; Philipson, J. D.; Zenk, M. H.; Eds.; Academic Press: London, 1980, Cap 17; (c) Dewick, P. en *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*; Wiley: Chichester, 2002, pp 346–368; (d) Kisakürek, M. V.; Hesse, M. en *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*; Phillipson, J. D.; Zenk, M. H. Eds.; Academic Press: London, 1980, Cap 2.

² (a) Szántay, C.; Honty, K. en *Monoterpene Indole Alkaloids*; Saxton, J. E.; Ed.; en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Taylor, E. C., Ed.; John Wiley and Sons, 1994: Chichester, Supplement to Vol. 25, Part 4, pp 161–216; (b) Creasey, W. A. en *Monoterpene Indole Alkaloids*, Saxton, J. E.; Ed. en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, Ed.; John Wiley and Sons, 1994: Chichester, Supplement to Vol. 25, Part 4, pp 715–754.

Capítulo 1: Introducción

Según la hipótesis más aceptada actualmente, los alcaloides indoloquinolidínicos proceden biogenéticamente de la triptamina y de la secologanina, un glicósido secoiridoide de origen monoterpénico, que a su vez deriva biogenéticamente del geraniol.³ La ruta biogenética se inicia con la condensación de la secologanina con la triptamina para dar estrictosidina, mediante una reacción de tipo Pictet-Spengler vía una sal de iminio. La hidrólisis del glicósido proporciona el aldehído I que reacciona con la amina secundaria para dar lugar a una sal de iminio. A continuación, una isomerización del doble enlace terminal proporciona una sal de eniminio cuya reducción genera la dihidrogeisochizina, la cual evoluciona para proporcionar geisochizina, el precursor biogenético del resto de alcaloides indólicos de origen monoterpénico (Figura 1.2).

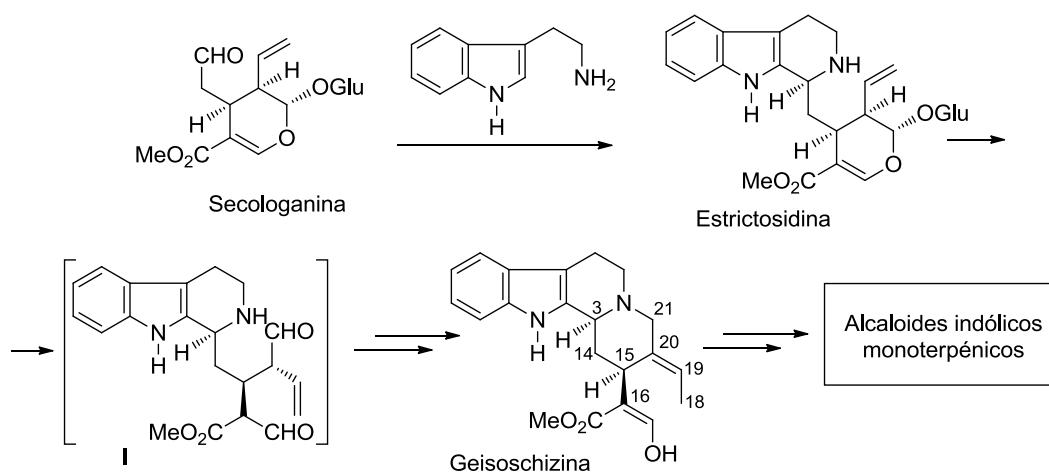


Figura 1.2

Existen un gran número de estructuras heterocíclicas muy complejas en el campo de los alcaloides indólicos que se pueden agrupar biogenéticamente en 3 distintas clases, en función de las variaciones esqueléticas que ha experimentado el residuo monoterpénico. Los compuestos de clase I se caracterizan por un sistema donde, después de la condensación con la triptamina, la unidad de secologanina se puede reconocer, en su forma original, en los sistemas tetracíclicos o pentacíclicos (Figura 1.3). Los alcaloides indólicos de clase II presentan un esqueleto donde la unidad de secologanina ha experimentado una transposición. De hecho, después de la condensación con la unidad de triptamina tiene lugar una ruptura del enlace entre C-3 y C-4 y la formación de un nuevo enlace entre C-2,6 y C-4'. En la clase III, la misma ruptura del enlace entre C-3 y C-4 está seguida por la formación de un enlace entre C-2,6 y C-5.

³ (a) Foskinen, A. en *Asymmetric Synthesis of Natural Products. Alkaloids*, 1993, Ed.; Wiley: New York, Cap 10, pp 196–209. (b) Dewick, P. en *Medicinal Natural Products. A biosynthetic Approach*; Ed.; Willey: Chinchester, 2002, pp 187–190.

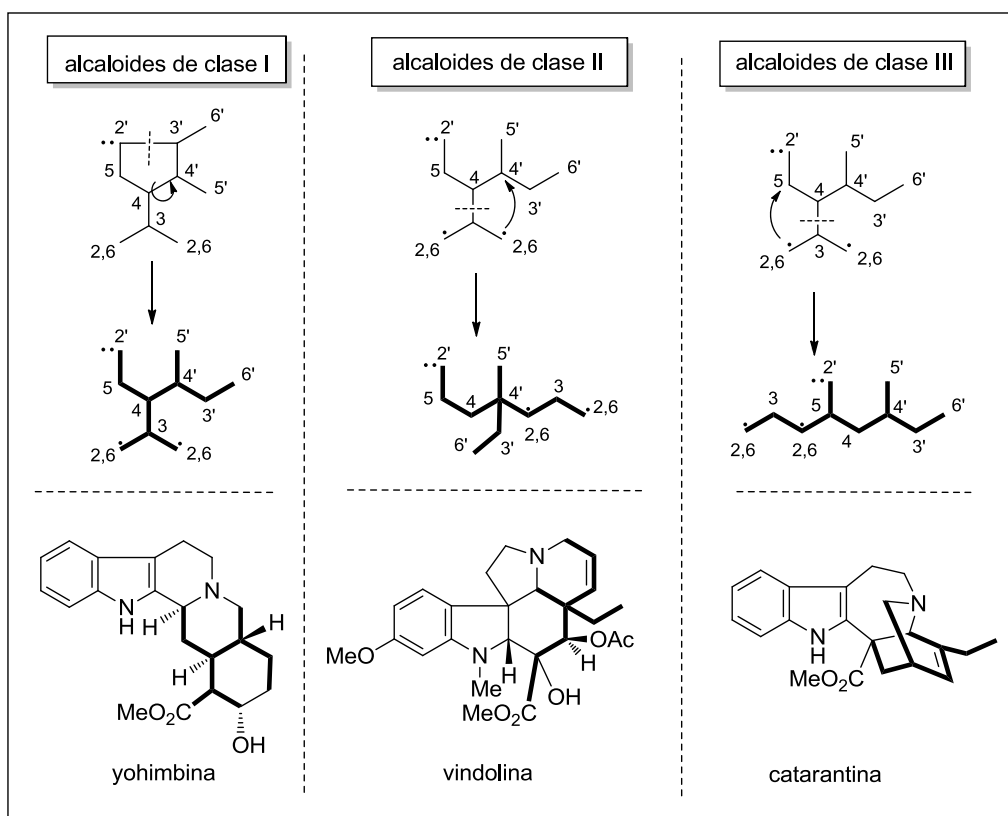


Figura 1.3

La presente Tesis Doctoral centra su atención en algunos alcaloides indólicos pertenecientes a la clase I (*Corynanthe*). Cabe comentar que existe una gran variedad configuracional en estos alcaloides, debido a los numerosos centros estereogénicos que poseen. Aunque en la mayor parte de los alcaloides el hidrógeno de la posición 3 tiene una configuración preferencial *S* y el de la posición 15 una configuración *R* (y por lo tanto H-3/H-15 se encuentran en una configuración relativa *cis*), también hay muchos compuestos naturales en los que los protones H-3 y H-15 se encuentran en una configuración relativa *trans* entre sí (Figura 1.4).

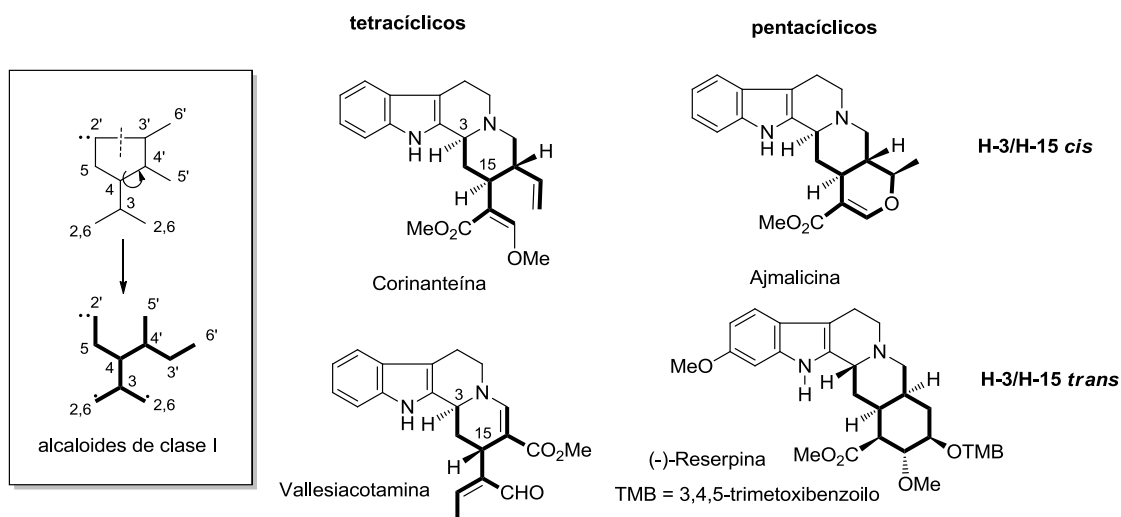


Figura 1.4

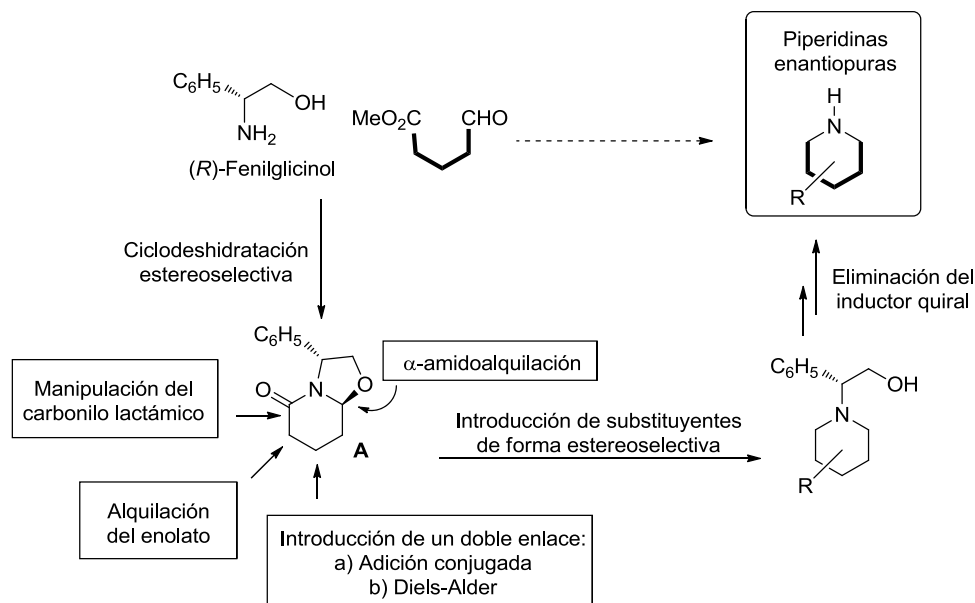
1.1.2 Lactamas bicíclicas quirales como *scaffolds* enantioméricos para la síntesis enantioselectiva de derivados piperidínicos.

En este contexto, en nuestro grupo de investigación se inició hace años una línea de investigación con el objetivo de explorar el potencial de las lactamas bicíclicas con estructura de oxazolo[3,2-*a*]piperidona, derivadas de aminoalcoholes quirales, en la síntesis enantioselectiva de piperidinas diversamente sustituidas.⁴ Parte de los trabajos realizados hasta el presente se han llevado a cabo a partir de las lactamas de tipo **A**, preparadas fácilmente por ciclocondensación del 5-oxopentanoato de metilo y el (*R*)-fenilglicinol (Esquema 1.1).

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 a partir de los dos enantiómeros comerciales del fenilglicinol; y d) una vez incorporados los sustituyentes deseados, es posible

⁴ Para una revisión sobre la utilización de lactamas quirales como *scaffolds* enantioméricos, véase: (a) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503–9569; (b) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1–8; (c) M. D. Groaning, A. I. Meyers, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843–9873. (d) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198–8207. (e) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett* **2011**, 143–160; (f) Amat, M.; Llor, N.; Griera, R.; Pérez, M.; Bosch, J. *Nat. Prod. Comm.* **2011**, *6*, 515–526.

la eliminación del inductor quiral, dada la naturaleza bencílica del sustituyente presente sobre el átomo de nitrógeno.



Esquema 1.1

En estos primeros estudios, realizados a partir de la lactama sencilla **A** sin sustitución sobre el anillo lactámico (lactamas de primera generación), se introducen los sustituyentes en las posiciones α del heterociclo mediante reacciones de α -amidoalquilación⁵ y reacciones que implican la manipulación del carbonilo lactámico. La alquilación y la dialquilación estereoselectiva del enolato⁶ de la amida permiten la incorporación de sustituyentes en la posición β del anillo. Finalmente, la incorporación de una insaturación en la lactama **A** permite realizar adiciones conjugadas de organocupratos⁷ y aniones estabilizados,⁸ así como reacciones de Diels-Alder,⁹ todo ello con un alto grado de estereoselectividad. Esta aproximación ha

⁵ (a) Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2223–2226; (b) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Hernández, A.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 977–980; (c) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2419–2422; (d) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919–1928; (e) Amat, M.; Escolano, C.; Llor, N.; Huguet, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1679–1683.

⁶ (a) Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4431–4439; (b) Amat, M.; Escolano, C.; Llor, N.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Bosch, J. *ARKIVOC* **2005**, *9*, 115–123.

⁷ Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Cantó, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074–3084.

⁸ (a) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2787–2790; (b) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Martinelli, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Comm.* **2004**, 1602–1603; (c) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Luque, F. J.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8681–8693.

⁹ Casamitjana, N.; Amat, M.; Llor, N.; Carreras, M.; Pujol, X.; Fernández, M. M.; López, V.; Molins, E.; Miravittles, C.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2033–2039.

Capítulo 1: Introducción

permitido alcanzar la síntesis de una gran variedad de alcaloides y fármacos piperidínicos en forma enantiopura, tal como se muestra en la Figura 1.5.

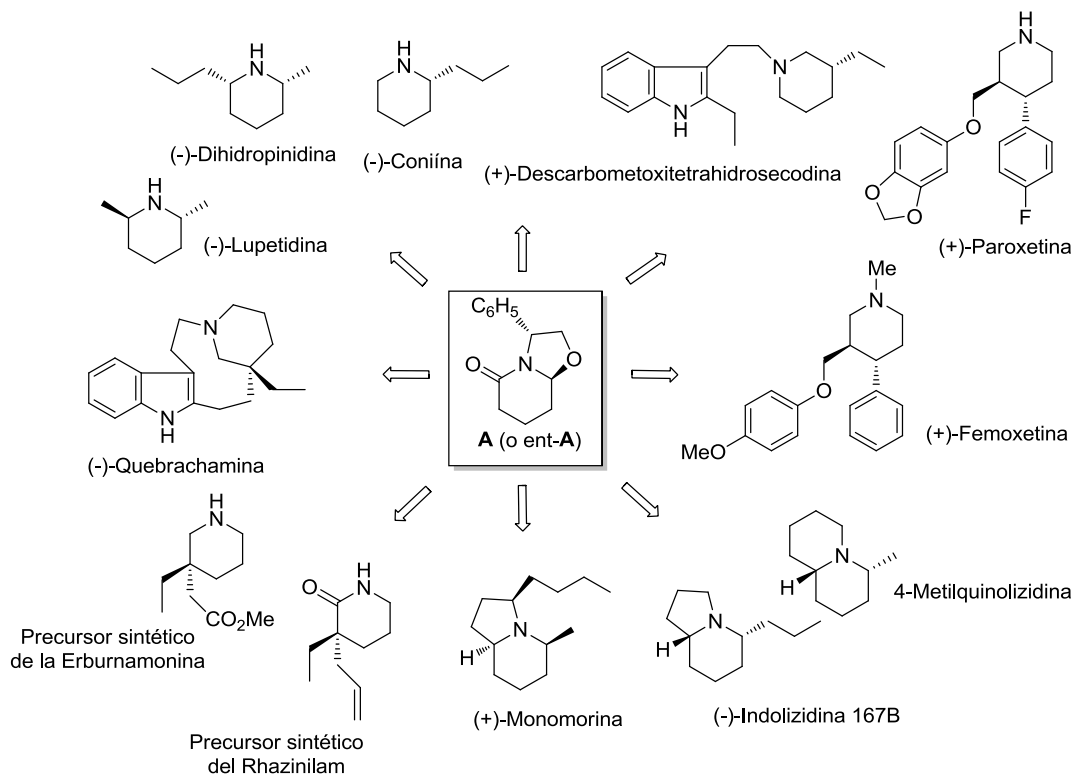
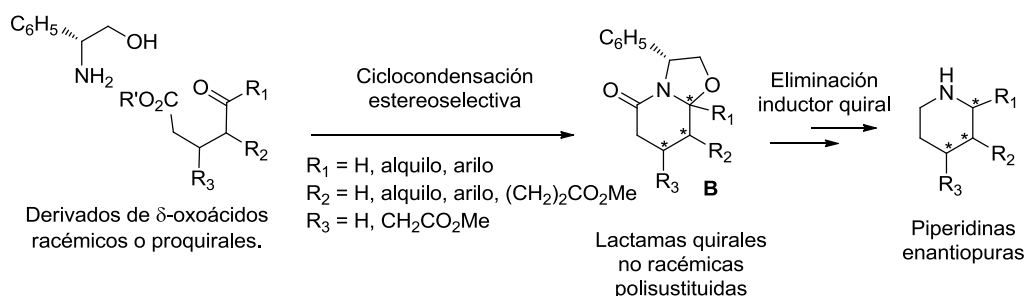


Figura 1.5

Aunque a partir de la lactama **A** se han obtenido excelentes resultados desde el punto de vista de estereoselectividad y diversidad estructural en la preparación de un amplio abanico de piperidinas en forma enantiopura, esta aproximación presenta el inconveniente de tener que introducir los sustituyentes paso a paso. Por esta razón, en trabajos posteriores de nuestro grupo de investigación se desarrolló un procedimiento más inmediato para la obtención de piperidinas mono y polisustituidas enantiopuras, basado en la generación directa de las lactamas bicíclicas quirales sustituidas tipo **B** (lactamas de segunda generación) mediante ciclocondensación de oxoesteres o ácidos racémicos y/o proquirales con (*R*)-fenilgicinol, inductor quiral de la reacción. Las lactamas así obtenidas presentan varios sustituyentes en el anillo heterocíclico y una configuración absoluta definida en los estereocentros generados. En estos casos, la formación preferente de uno de los posibles diastereoisómeros implica que en la etapa de ciclocondensación se produce la resolución cinética dinámica del sustrato racémico y/o la diferenciación de cadenas de acetato o propionato enantiotópicas/diastereotópicas.

Con la eliminación posterior del inductor quiral se alcanza la síntesis de piperidinas sustituidas (Esquema 1.2).¹⁰



Esquema 1.2

Por otro lado, la combinación de las dos estrategias, preparación inicial de lactamas mono o disustituidas con introducción posterior de sustituyentes, por ejemplo mediante reacciones de alquilación¹¹ o adición conjugada^{8a,8c,12} como etapa clave, permite el acceso a una amplia gama de compuestos piperidínicos (Figura 1.6).¹³

¹⁰ Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7872–7881.

¹¹ (a) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3139–3142; (b) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3804–3815; (c) Soteras, I.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Orozco, M.; Amat, M.; Bosch, J.; Luque, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6581–6588.

¹² (a) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J.; Lago, E.; Molins, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 611–614; (b) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Pérez, M.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6722–6725; (c) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. M.; Peretto, B.; Bosch, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5839–5848; (d) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6920–6923; (e) Amat, M.; Brunaccini, E.; Checa, B.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4370–4373; (f) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 178–189; (g) Amat, M.; Pérez, M.; Proto, S.; Gatti, T.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9438–9441.

¹³ (a) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3348–3351; (b) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1233–1236; (c) Amat, M.; Fabregat, R.; Griera, R.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1794–1797; (d) Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11032–11034; (e) Amat, M.; Ghirardi, E.; Navío, L.; Griera, R.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16044–16049; (f) Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2792–2802; (g) Ballette, R.; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202–6205.

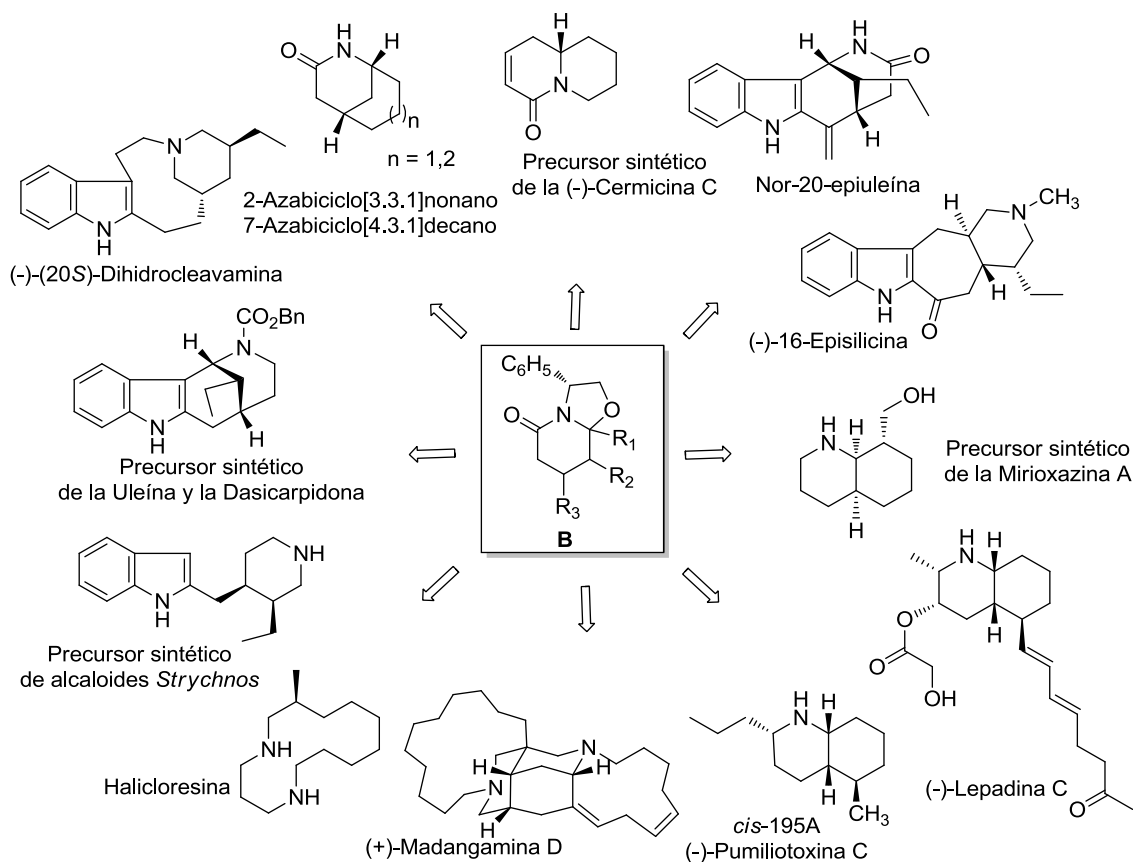
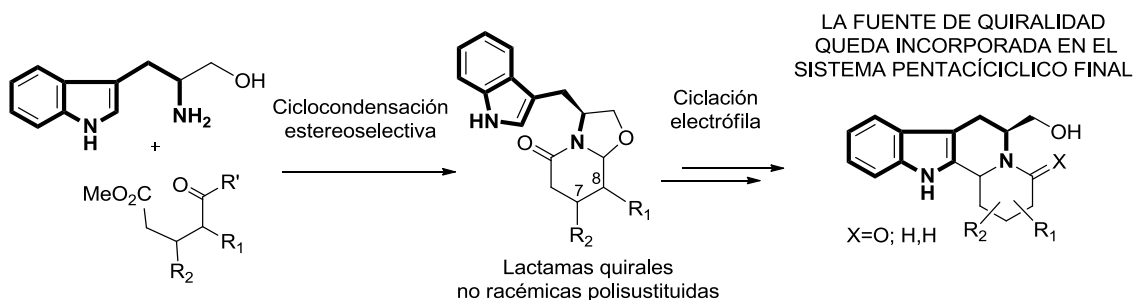


Figura 1.6

En trabajos más recientes se inició una línea de trabajo que pretende estudiar lactamas bicíclicas derivadas de otros aminoalcoholes, tales como el (S)-triptofanol.¹⁴ La funcionalización presente en el anillo piperidínico permite efectuar reacciones de sustitución electrófila sobre el anillo indólico y con ello acceder a derivados de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina. Por tanto, en este caso, el aminoalcohol quiral constituye no sólo la fuente de quiralidad sino que, además, todos los átomos correspondientes a la unidad de triptamina quedan integrados en la estructura del producto final. El elevado número de productos naturales que contienen el sistema de indolo[2,3-*a*]quinolicidina nos ha estimulado a investigar la utilización de estas

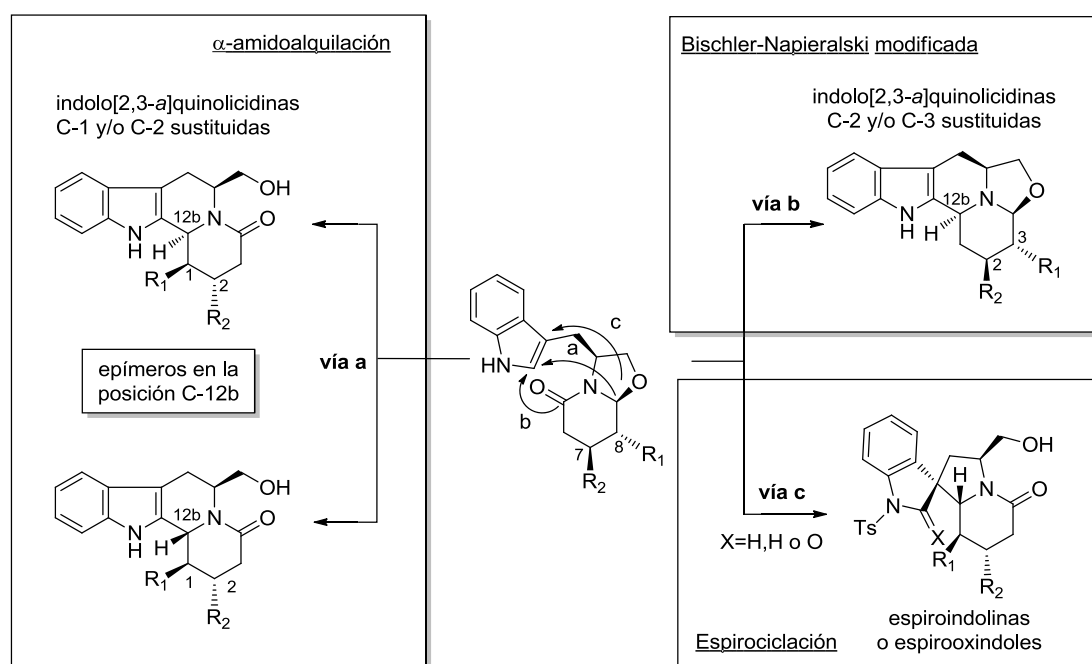
¹⁴ (a) Bassas, O.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Grier, R.; Molins, E.; Amat, M.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2817–2820; (b) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gómez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; Mckee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193–5201; (c) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Gómez, M. A.; Jokic, D.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2907–2910; (d) Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205–1211; (e) Santos, M. M. M. en *Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis*; Carreiras, M. C. Marco-Contelles, J., Eds.; Research Signpost: Kerala, India, 2011; pp 69–82.

lactamas (lactamas de tercera generación), en la síntesis enantioselectiva de alcaloides indólicos (Esquema 1.3).



Esquema 1.3

Para la obtención de los sistemas indolo[2,3-*a*]quinolidínicos a partir de las anteriores lactamas es necesario el cierre de un anillo por formación de un enlace entre el núcleo aromático y una de las posiciones α de la piperidina (Esquema 1.4). Ello puede abordarse a través de dos vías alternativas debido a que la diferente funcionalización de las dos posiciones α del anillo de piperidina permite efectuar reacciones selectivas sobre ambas posiciones: vía **a**) reacciones de α -amidoalquilación intramolecular estereoselectiva; vía **b**) ciclación de Bischler-Napieralski modificada. Adicionalmente, en condiciones adecuadas, se pueden llevar a cabo reacciones de espirociclación que permiten la obtención, a partir de las mismas oxazolopiperidonas, de sistemas espiroindolínicos y espirooxindólicos (vía **c**).



Esquema 1.4

Esta metodología ha permitido hasta el momento poder alcanzar la síntesis del derivado indolo[2,3-*a*]quinolidínico **II**,^{14d} un conocido precursor de los alcaloides (+)-dihidrocorinanteína¹⁵ y (-)-dihidrocorinanteol (Figura 1.7).¹⁶ Además, teniendo en cuenta correlaciones precedentes,¹⁷ la síntesis del compuesto **II** también constituye la síntesis formal de los alcaloides oxindólicos (-)-rincofillina y (+)-isorincofillina.¹⁸

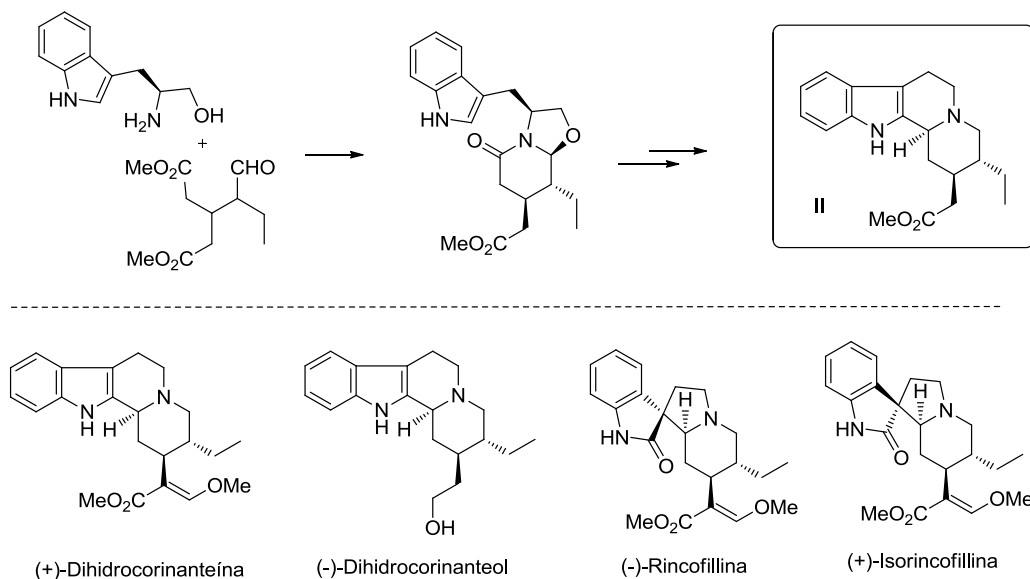


Figura 1.7

Más recientemente hemos también descrito la síntesis formal enantioselectiva de los alcaloides *ent*-rincofillina y *ent*-isorincofillina mediante una secuencia sintética en la cual la etapa clave es la formación del sistema espiroindolínico a partir de una lactama bicíclica derivada del triptofanol (Esquema 1.5).¹⁹

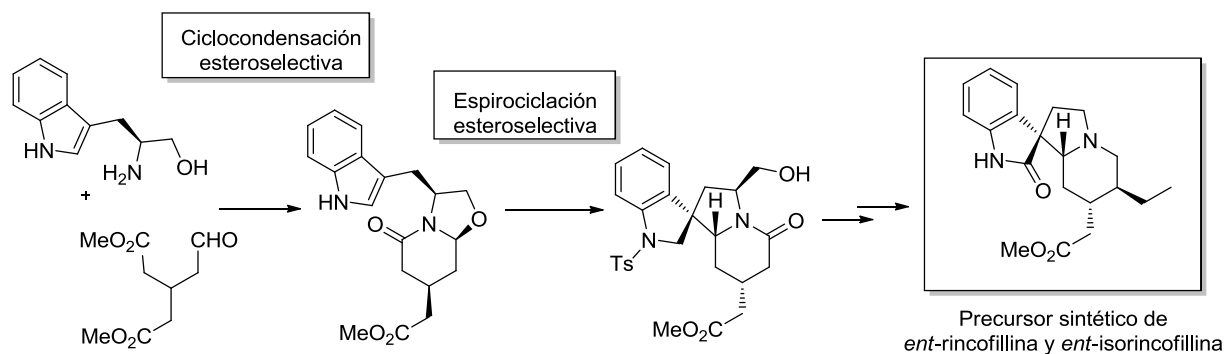
¹⁵ (a) Tietze, L. F.; Zhou, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047; (b) Weisbach, J. A.; Kirkpatrick, J. L.; Williams, K. R.; Anderson, E. L.; Yim, N. C.; Douglas, B. *Tetrahedron Lett.* **1965**, 3457–3463; (c) Van Tamelen, E. E.; Hester, J. B., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7342–7349.

¹⁶ (a) Brown, R. T.; Jones, M. F.; Wingfield, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 847–848; (b) Diez, A.; Vila, C.; Sinibaldi, M. E.; Troin, Y.; Rubiralta, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 733–736.

¹⁷ Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547–6561.

¹⁸ Para la conversión de (-)-dihidrocorinanteína en (-)-rincofillina e (+)-isorincofillina, véase: Finch, N.; Taylor, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3871–3877.

¹⁹ Amat, M.; Ramos, C.; Pérez, M.; Molins, E.; Florindo, P.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1954–1956.



Esquema 1.5

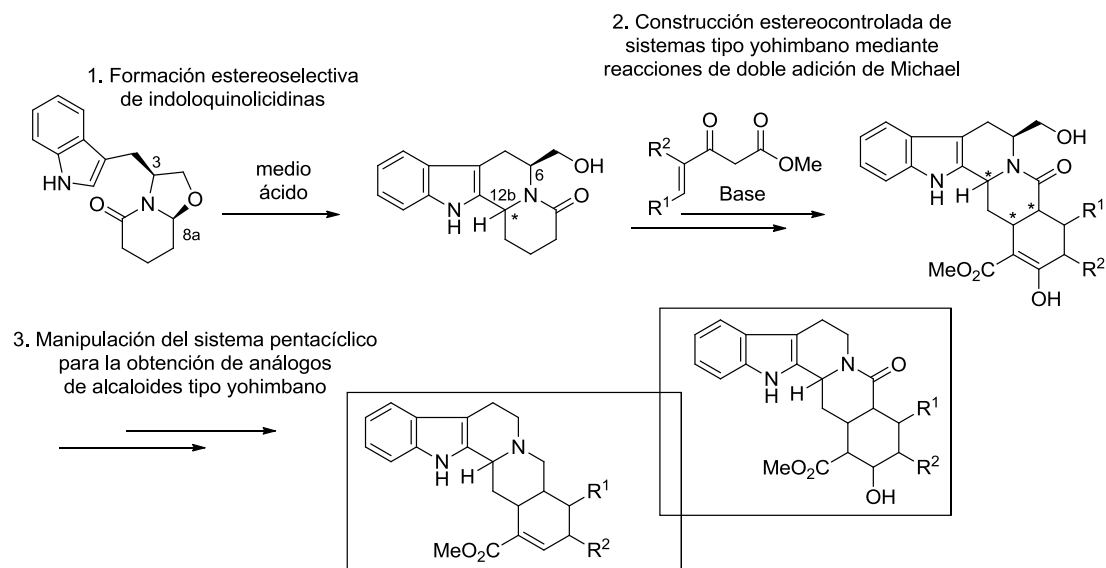
1.2 OBJETIVOS DE LA TESIS Y ESTRUCTURA DE LA MEMORIA

1.2.1 Objetivos de la Tesis

La presente Tesis Doctoral tiene como principales objetivos (véase también Esquema 1.6):

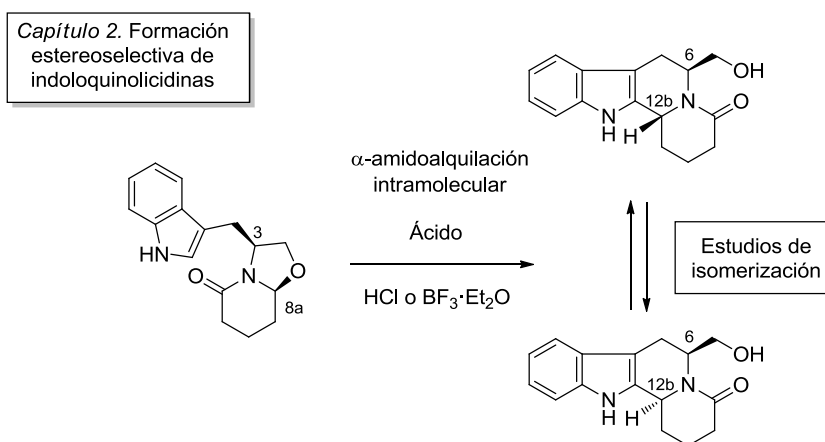
1. Profundizar en el estudio de la formación estereoselectiva de indoloquinolicidinas a partir de oxazolopiperidonas derivadas del (*S*)-triptofanol.
2. Explorar el uso de reacciones de doble adición de Michael de distintos ceto-ésteres α,β -insaturados a lactamas insaturadas derivadas de las anteriores indoloquinolicidinas con la finalidad de acceder al esqueleto básico de los alcaloides de tipo yohimbano.
3. Aplicar la metodología estudiada a la síntesis de alcaloides pentacíclicos de tipo yohimbano. En particular se pretende abordar:
 - La síntesis de sistemas pentacíclicos pertenecientes a las familias de la yohimbina y ajmalicina.
 - La síntesis de diversas estructuras atribuidas al alcaloide nitraraína, un producto natural cuya asignación estructural se ha puesto en duda recientemente.

Capítulo 1: Introducción



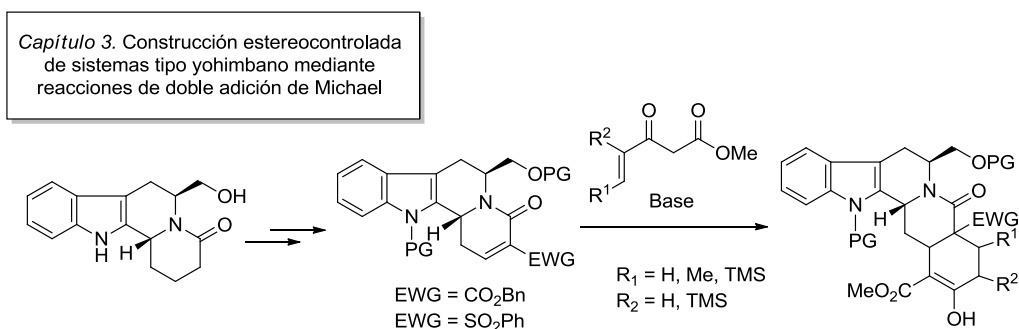
1.2.2 Estructura de la memoria

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* se comentarán de forma exhaustiva los estudios de las reacciones de α -amidoalquilación a partir de lactamas sin sustituir para la formación de los sistemas indolo[2,3-*a*]quinolidínicos, utilizando ácidos de distinta naturaleza con la finalidad de observar su posible influencia en el curso estereoquímico de la reacción de ciclación. Por otra parte, también se analizarán los resultados de los estudios de isomerización de las indoloquinolicidinas obtenidas, que han permitido formular una hipótesis del posible mecanismo para dichas transformaciones.



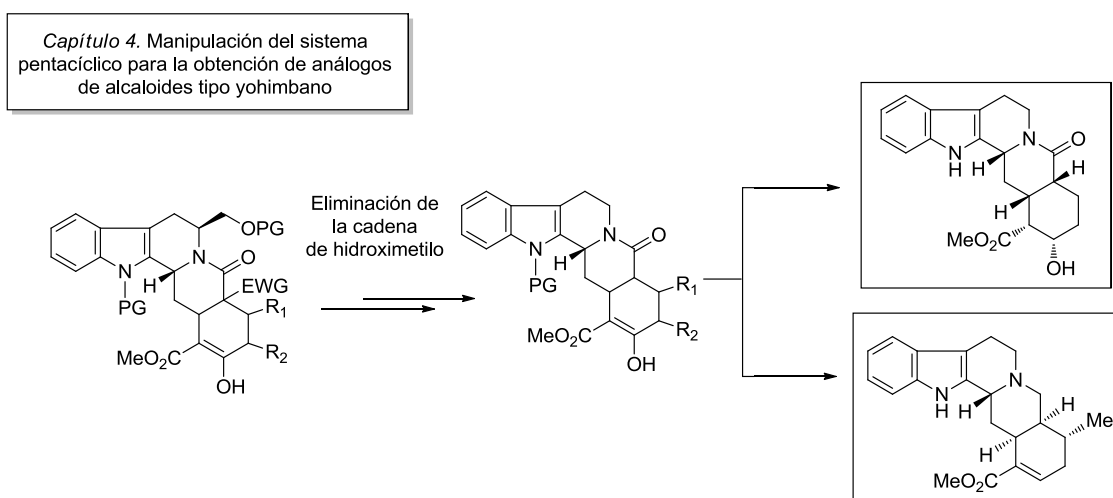
Esquema 1.7

En el *Capítulo 3*, tras la incorporación de una insaturación en las posiciones α y β del carbonilo lactámico de los sistemas indolo[2,3-*a*]quinolicidínicos, se comentarán los estudios de reacciones de doble adición de Michael con distintos ceto-ésteres α,β -insaturados (reactivo de Nazarov y análogos), que permiten acceder al esqueleto básico de los alcaloides del grupo de la yohimbina. Se estudiará la utilización de lactamas insaturadas activadas con distintos grupos electrón-atrayentes y la utilización de distintos derivados del reactivo de Nazarov, prestando una especial atención a la estereoselectividad del proceso.



Esquema 1.8

Finalmente en el *Capítulo 4*, aprovechando la metodología puesta a punto en los *Capítulos 2* y *3*, se pretende estudiar una aproximación sintética a alcaloides indólicos con estructura de indolo[2,3-*a*]quinolicidina. Por un lado, a partir de los compuestos pentacíclicos obtenidos, se estudiará la eliminación de la cadena de hidroximetilo del triptofanol y las reacciones de reducción de los grupos carbonílicos con la finalidad de acceder a análogos de los alcaloides yohimbina y ajmalicina.



Esquema 1.9

Por otra parte se estudiará de forma exhaustiva el caso del alcaloide nitraraína, un producto natural cuya estructura ha sido recientemente puesta en duda²⁰ debido a las discrepancias encontradas entre los escasos datos espectroscópicos descritos para el producto natural y los obtenidos para el producto procedente de una síntesis total. Los autores que publicaron su aislamiento asignaron una estructura de tipo yohimbano a este producto natural. Posteriormente, Edward Poupon²⁰ postuló una nueva hipótesis estructural, sugiriendo para el alcaloide una estructura de tipo tangutorina.

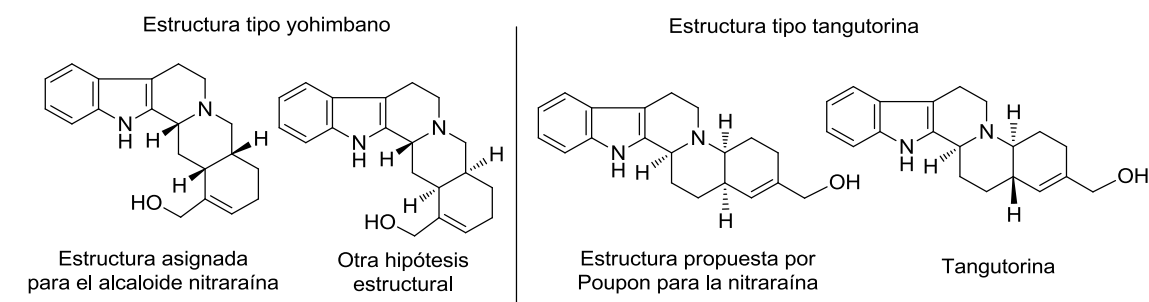
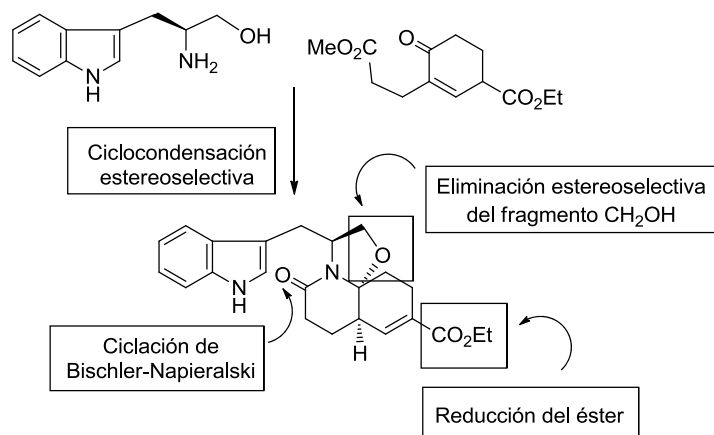


Figura 1.8

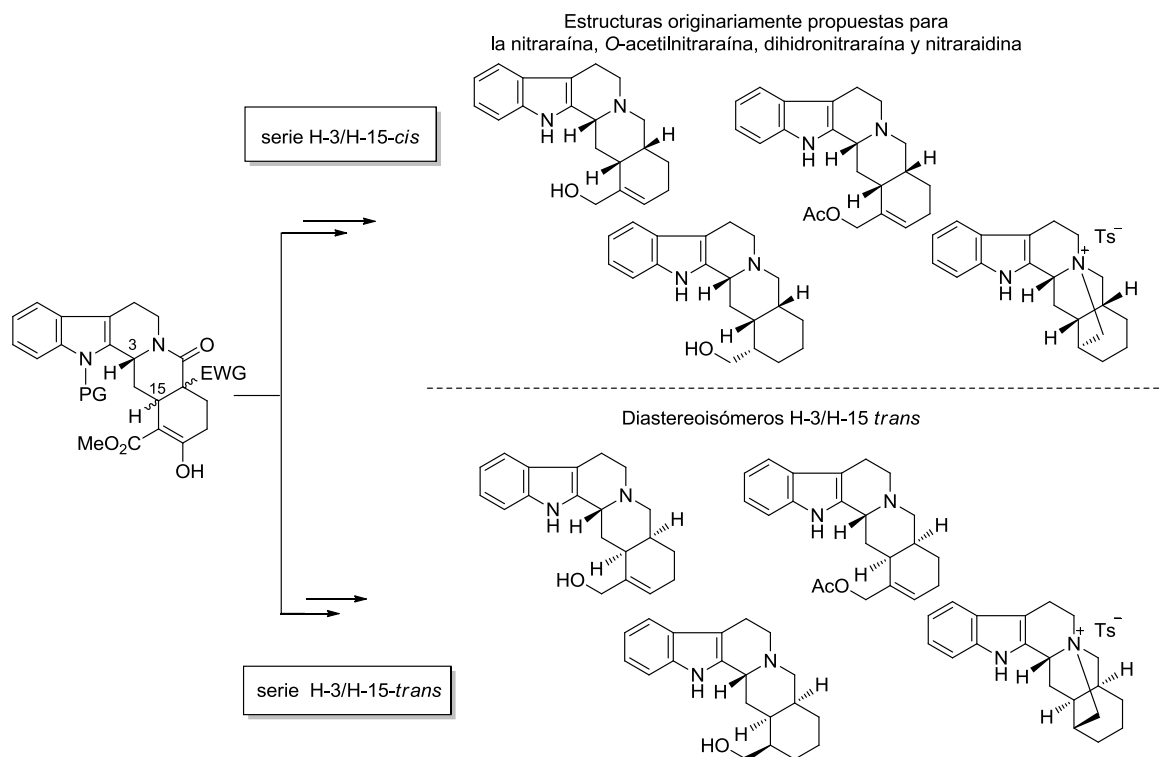
En la segunda parte de este capítulo se plantea, por un lado, estudiar la síntesis enantioselectiva de la estructura propuesta por Poupon para el alcaloide nitraraína. Para ello, a partir de lactamas tricíclicas derivadas del (S)-triptofanol se requiere efectuar una reacción de ciclación de Bischler-Napieralski intramolecular, que conducirá directamente al sistema pentacíclico.



Esquema 1.10

²⁰ Salame, R.; Gravel, E.; Poupon, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6453–6456.

Por otro lado, se pretende utilizar la metodología estudiada en el *Capítulo 3* para la síntesis estereodivergente de las estructuras originalmente propuestas para el alcaloide nitraraína y otros alcaloides relacionados, así como de los correspondientes diastereoisómeros H-3/H-15 *trans*.

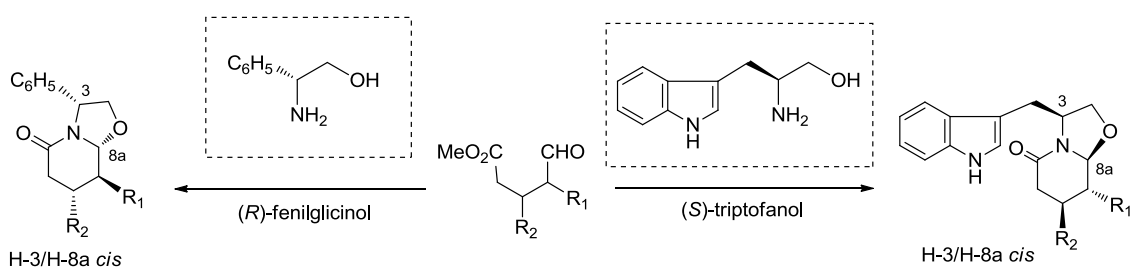


Esquema 1. 11

**Capítulo 2: Estudios sobre la formación de
indolo[2,3-*a*]quinolicidinas**

2.1 ESTUDIOS PRECEDENTES

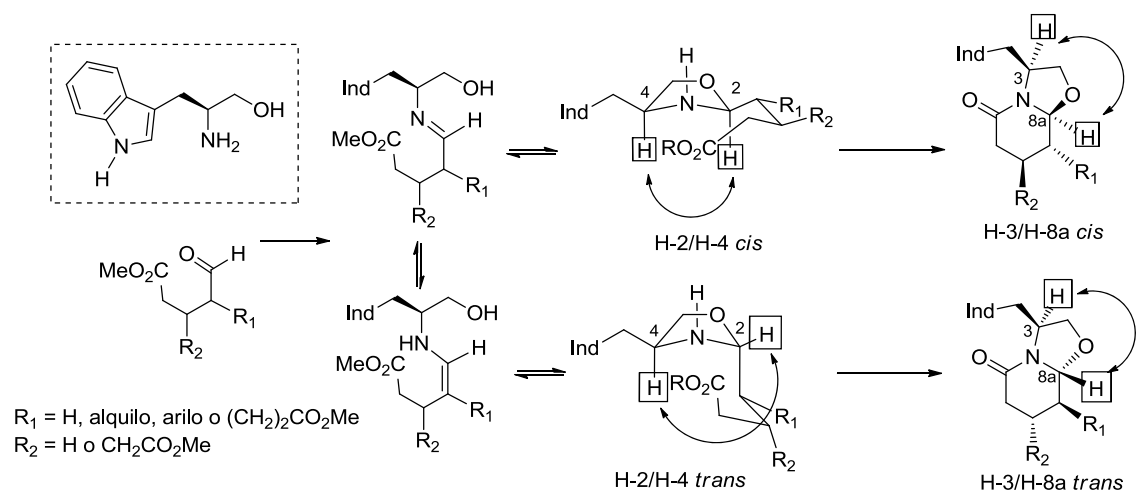
En trabajos anteriormente llevados a cabo en nuestro grupo de investigación¹⁴ se estudió la estereoselectividad en la formación de lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol. Estas lactamas son fácilmente accesibles mediante reacciones de ciclocondensación entre este aminoalcohol quiral y diversos aldehído-ésteres proquirales o racémicos. En todos los casos, la reacción proporciona las correspondientes lactamas con buenos resultados, tanto en el rendimiento químico como en la estereoselectividad del proceso, formándose mayoritariamente los isómeros con la configuración *cis* entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 8a, tal como se había observado en los ensayos con (*R*)-fenilglicinol.^{10,21}



Esquema 2.1

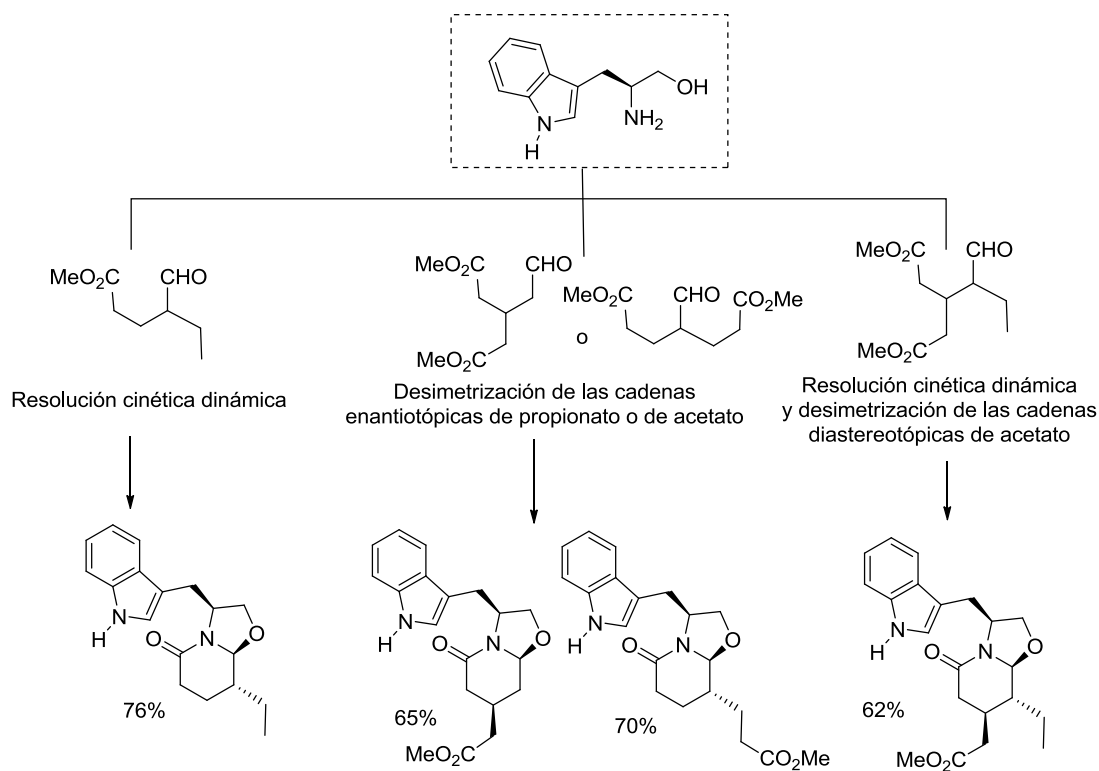
El curso estereoquímico de la reacción de ciclación se puede explicar considerando que las oxazolidinas diastereoméricas que se forman a partir del aldehído con el aminoalcohol quiral se encuentran en equilibrio a través de las correspondientes iminas-enaminas. La lactamización final tiene lugar a través de un estado de transición de tipo silla, en el que los sustituyentes R_1 y R_2 se disponen en ecuatorial. La formación preferencial de un isómero u otro depende de la velocidad de lactamización, que tiene lugar a partir de la oxazolidina que permite la aproximación del carboxilato al átomo de nitrógeno por la cara más accesible (Esquema 2.2).

²¹ Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Ponzo, V.; Pérez, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 335–338.



Esquema 2.2

El empleo de oxo-ésteres racémicos ($R_1 \neq \text{H}$, $R_2 = \text{H}$) proporciona lactamas enantiopuras mediante un proceso que implica una resolución cinética dinámica con epimerización del centro estereogénico de la posición α al carbonilo del aldehído. Por otro lado, el uso de un oxo-diéster proquiral ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ y $R_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$, $R_2 = \text{H}$) conduce a la formación estereoselectiva de una de las 4 posibles lactamas que se podrían generar, debido a la desimetrización de las cadenas enantiotópicas que presenta, mientras que el empleo de un oxo-diéster racémico ($R_1 \neq \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) proporciona preferentemente una de las 8 lactamas posibles a través de un proceso que implica desimetrización de las cadenas diastereotópicas y resolución cinética dinámica del sustrato racémico inicial.^{14b} En todos los casos se observa la formación de pequeñas cantidades de un segundo isómero.

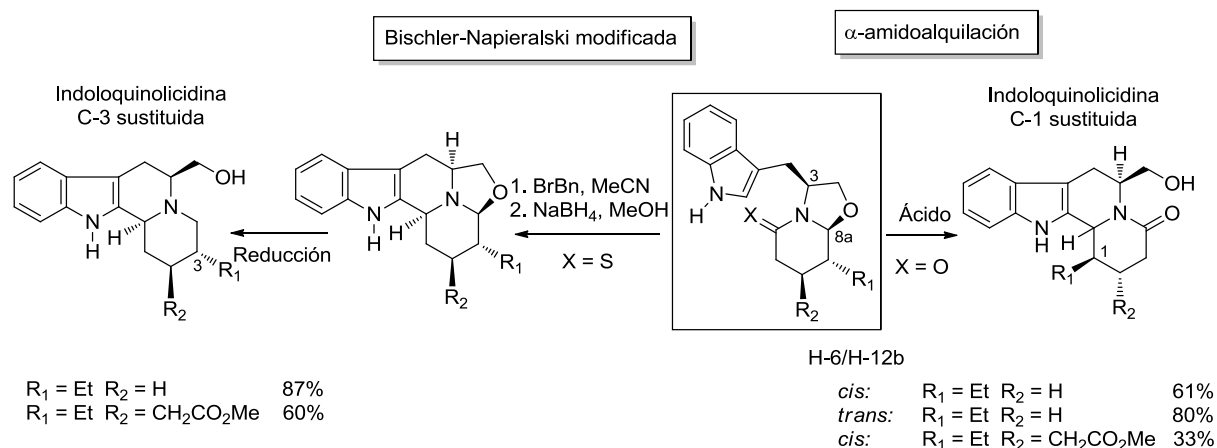


Esquema 2.3

Como hemos comentado en la introducción, la obtención de sistemas indolo[2,3-*a*]quinolicidínicos a partir de las lactamas derivadas del (*S*)-triptofanol con estructura de oxazolopiperidonas requiere del cierre de un anillo por formación de un enlace entre el anillo aromático y una de las posiciones α de la piperidina.

Ello puede abordarse a través de dos vías alternativas ya que la distinta funcionalización presente en dichas posiciones permite efectuar un cierre regioselectivo en función de las condiciones de reacción. Por un lado, la utilización de condiciones ácidas provoca la ciclación mediante α -amidoalquilación, proporcionando indoloquinolicidinas sustituidas en la posición 1. En cambio, el uso de las condiciones modificadas de Bischler-Napieralski²² permite la obtención de los productos de ciclación sobre el carbonilo lactámico, proporcionando, tras la apertura reductiva del anillo de oxazolidina, indoloquinolicidinas sustituidas en la posición 3.

²² (a) Ishida, A.; Nakamura, T.; Irie, K.; Oh-ishi, T. *Chem Pharm. Bull.* **1985**, *33*, 3237–3249; Para ejemplos se síntesis de derivados indólicos mediante esta metodología, véase: (b) Nakagawa, M.; Liu, J.-J.; Ogata, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6087–6090; (c) Takano, S.; Satoh, S.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1988**, 59–60; (d) Amat, M.; Llor, N.; Subrizi, F.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1246–1252.



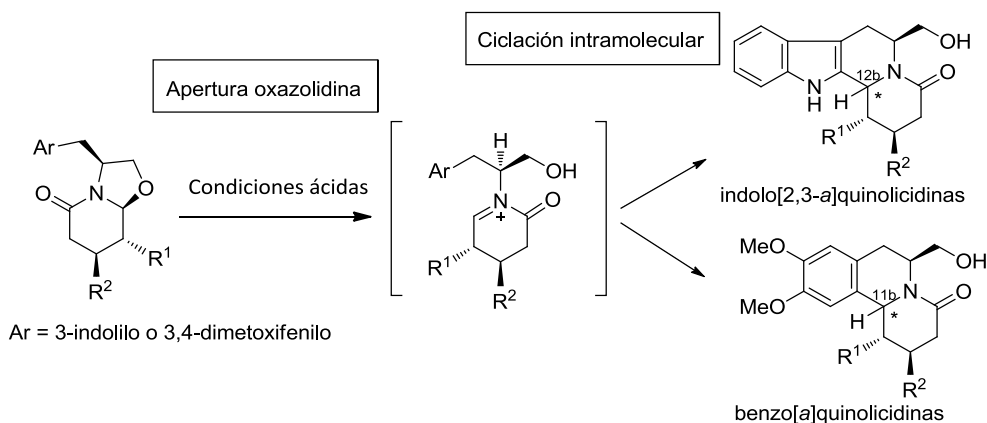
Esquema 2.4

2.2 ESTUDIOS SOBRE LA FORMACIÓN DE INDOLO[2,3-*a*]QUINOLICIDINAS MEDIANTE REACCION DE α -AMIDOALQUILACIÓN INTRAMOLECULAR

2.2.1 Trabajos anteriores

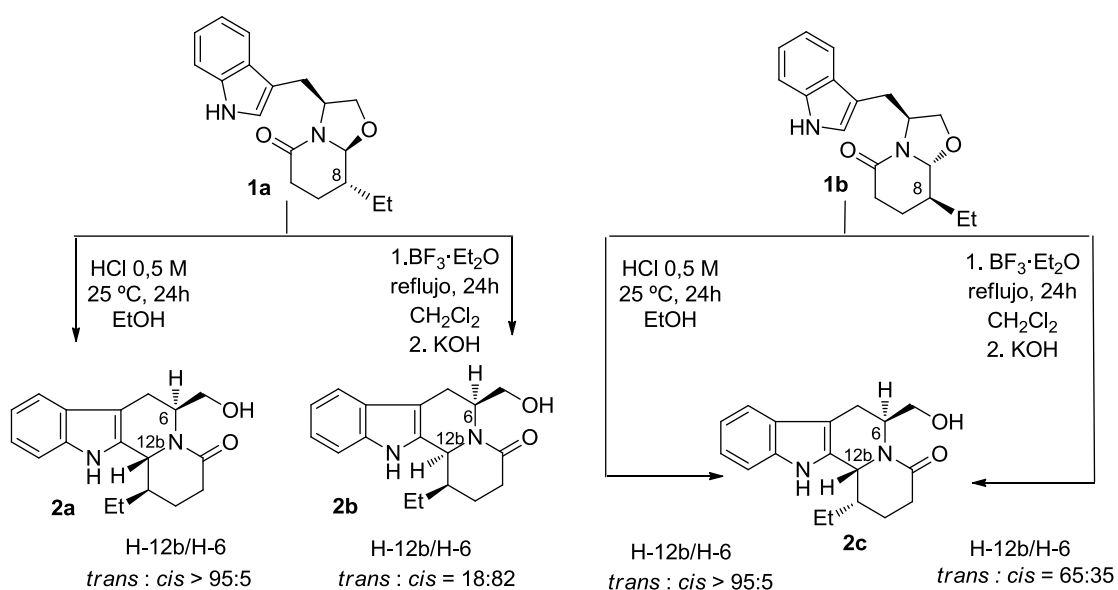
La ciclación de Pictet-Spengler, consistente en una ciclación de un ión *N*-aciliminio muy reactivo sobre un anillo aromático, ha sido utilizada frecuentemente para la síntesis de alcaloides con el esqueleto de indolo[2,3-*a*]quinolicidina. Sin embargo, en muchos ejemplos descritos en la literatura, la selectividad en el control de la configuración del estereocentro C-12b generado en la reacción es baja.

En trabajos anteriores,^{14b,c} nuestro grupo de investigación ha estudiado un procedimiento sintético para la preparación enantioselectiva de indolo[2,3-*a*]quinolicidinas y benzo[*a*]quinolicidinas a partir de lactamas bicíclicas derivadas del (*S*)-triptofanol o (*S*)-dimetoxifenilalaninol, respectivamente, con un δ -oxo-éster racémico o proquiral (Esquema 2.5). El tratamiento de estas lactamas en condiciones ácidas provoca la ruptura del enlace C-O de oxazolidina, proporcionando un ión aciliminio que experimenta una reacción de Pictet-Spengler estereoselectiva.



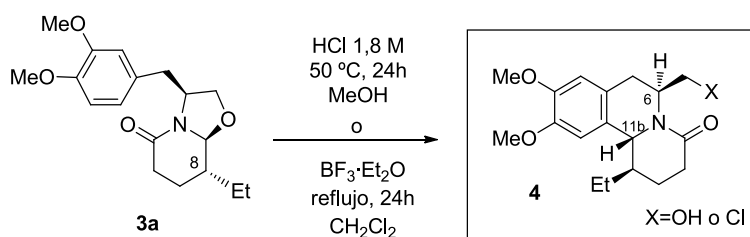
Esquema 2.5

Estudios realizados con anterioridad a mi incorporación al grupo de investigación sobre la ciclación de Pictet-Spengler habían mostrado que el tratamiento de la lactama indólica **1a**, sustituida en la posición 8 con HCl diluido a temperatura ambiente, proporcionaba estereoselectivamente la H-6/H-12b *trans* indoloquinolizidina **2a**. En cambio, la utilización de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como ácido promotor de la misma ciclación conducía a un producto muy polar no identificado que, por tratamiento a temperatura ambiente con una suspensión de KOH en CH_2Cl_2 , llevaba a la obtención mayoritaria de la *cis* H-6/H-12b indoloquinolizidina **2b**. Por otra parte, a partir de la lactama indólica **1b** no se produce la misma inversión en estereoselectividad, sino que tanto el uso de HCl diluido como de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ se obtiene la indoloquinolizidina *trans* correspondiente (**2c**), aunque en el caso del ácido de Lewis con una estereoselectividad inferior.



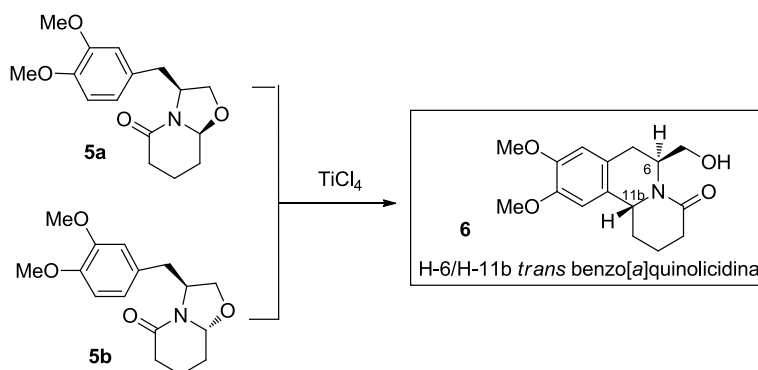
Esquema 2.6

Por otra parte, las lactamas derivadas del (*S*)-(3,4-dimetoxifenil)alaninol que presentan un sustituyente etilo en posición 8 necesitan condiciones mucho más drásticas para que la reacción de ciclación tenga lugar. Así, el tratamiento de la lactama **3a** con HCl 1,8 M en metanol a 50 °C proporciona estereoselectivamente el compuesto **4**. Sin embargo, de forma distinta a lo que se observaba en los ensayos anteriores, el tratamiento de **3a** con BF₃·Et₂O conduce al mismo isómero H-6/H-11b *trans* **4**, de la correspondiente benzo[*a*]quinolicidina.



Esquema 2.7

En este contexto, en el año 2002 Allin²³ describió que el tratamiento de la mezcla de lactamas bicíclicas no sustituidas derivadas del (*S*)-(dimetoxifenil)alaninol (**5a** y **5b**) con TiCl₄ proporcionaba estereoselectivamente la benzo[*a*]quinolicidina H-6/H-11b *trans* **6** como único isómero.

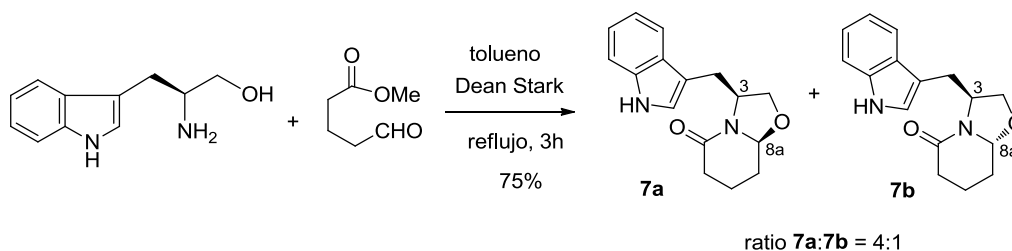


Esquema 2.8

²³ Allin, S. M.; Vaidya, D. G.; James, S. L.; Allard, J. E.; Smith, T. A. D.; McKee, V.; Martin, W. P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3661–3663.

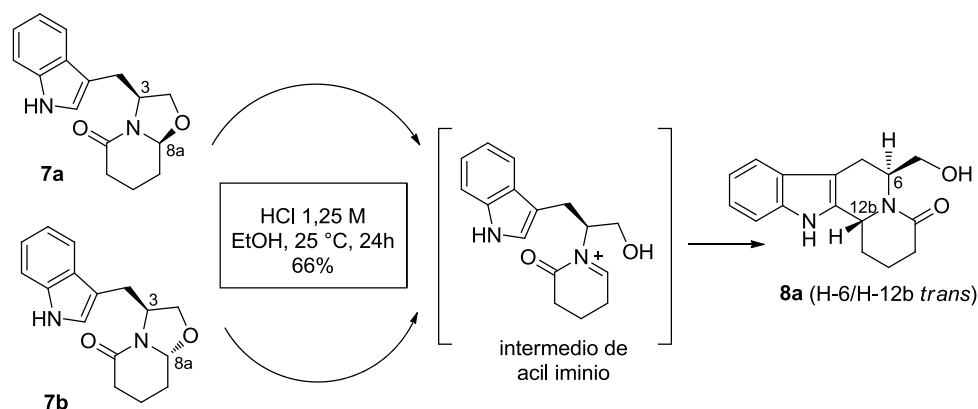
2.2.2. Estudio de los factores que influyen en la estereoselectividad de la reacción de Pictet-Spengler

El tratamiento del (*S*)-triptofanol y 5-oxopentanoato de metilo a reflujo de tolueno, con eliminación azeotrópica del agua que se forma, conduce de forma satisfactoria a una mezcla de lactamas **7a** (producto mayoritario) y **7b**.



Esquema 2.9

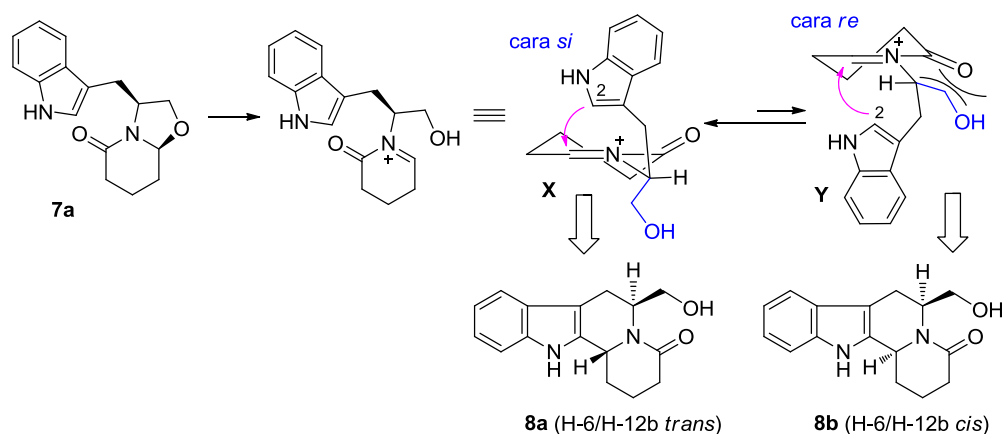
La ciclación de los diastereoisómeros²⁴ **7a** (H-3/H-8a *cis*) y **7b** (H-3/H-8a *trans*) mediante una reacción de α -amidoalquilación intramolecular en medio ácido (HCl 1,25 M) tiene lugar por formación de un intermedio acil iminio y el posterior ataque sobre la posición 2 del núcleo indólico, proporcionando el compuesto tetracíclico **8a** (H-6/H-12b *trans*) como único diastereoisómero detectable a través de métodos espectroscópicos.



Esquema 2.10

²⁴ Esta reacción fue inicialmente realizada por Allin y colaboradores: (a) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J. *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 357–359; (b) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4179–4186.

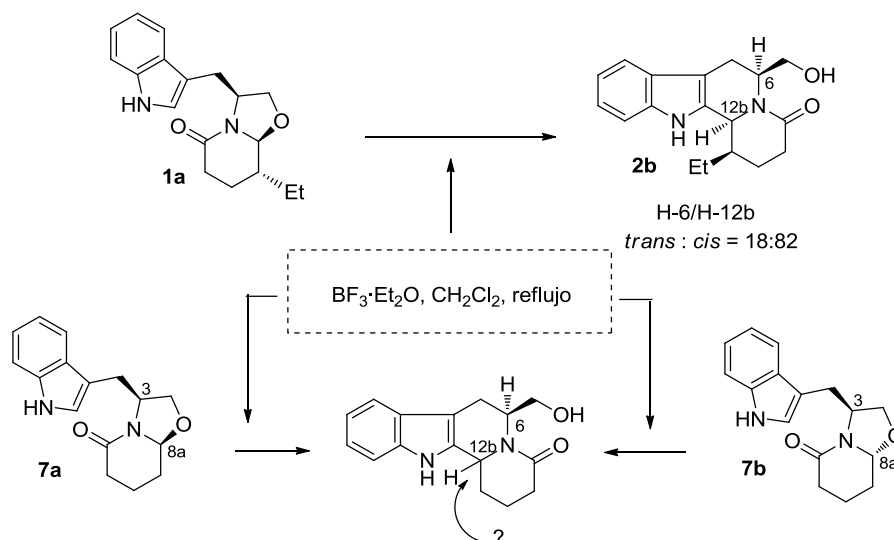
La formación estereoselectiva del isómero **8a** se debe a que el ataque axial del indol, bajo control estereoelectrónico, sobre una de las dos caras diastereotópicas de la sal de aciliminio intermedia tiene lugar a mayor velocidad a partir de la conformación alrededor del enlace carbono-nitrógeno exocíclico más favorecida. En el caso de la lactama **7a**, la conformación **Y** presenta interacciones A^{1,3} entre el sustituyente hidroximetilo y el carbonilo de amida por lo que la amidoalquilación se produce preferentemente a partir de la conformación **X** para dar la indoloquinolicidina **8a**. El sustituyente hidroximetilo, así pues, juega un rol determinante en el curso estereoquímico de la reacción de Pictet-Spengler.²⁵



Esquema 2.11

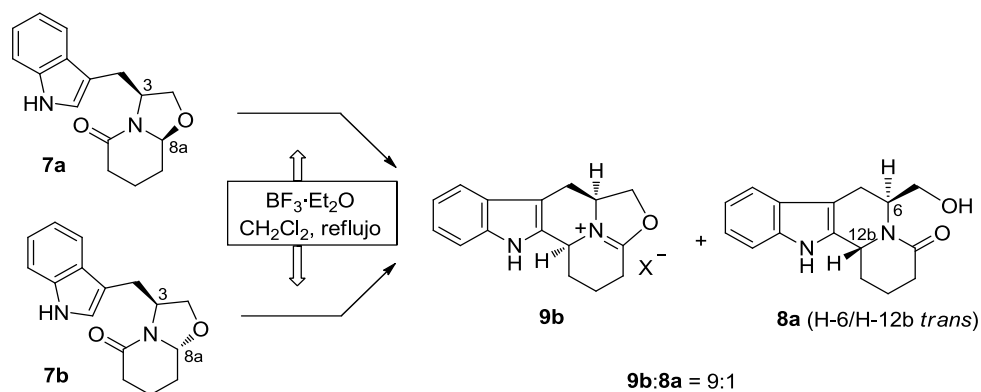
Por otro lado, como se ha comentado anteriormente, se había observado que el uso de un ácido de Lewis tal como $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ provoca una inversión en la selectividad de las reacciones de Pictet-Spengler realizadas a partir de lactamas 8-etil sustituidas. Con la finalidad de comprobar si la utilización de ácidos de Lewis modifica también el curso estereoquímico de la reacción de ciclación a partir de lactamas derivadas del triptofanol sin sustituir, decidimos tratar los compuestos **7a** y **7b** por separado con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

²⁵ Para ciclaciones de Pictet-Spengler de derivados de (*S*)-triptofanol, véase: (a) Heaney, H.; Taha, M. O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1993–1996; (b) García, E.; Arrasate, S.; Ardeo, A.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1511–1513; (c) Allin, S. M.; James, S. L.; Martin, W. P.; Smith, T. A. D.; Elsegood, M. R. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2001**, 3029–3036; (d) Ardeo, A.; García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8445–8448; (e) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Duncton, M.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2335–2337; (f) Abelman, M. M.; Curtis, J. K.; James, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6528–6531; (g) Karpov, A. S.; Oeser, T.; Müller, T. J. *J. Chem. Commun.* **2004**, 1502–1503; (h) García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10368–10374.



Esquema 2.12

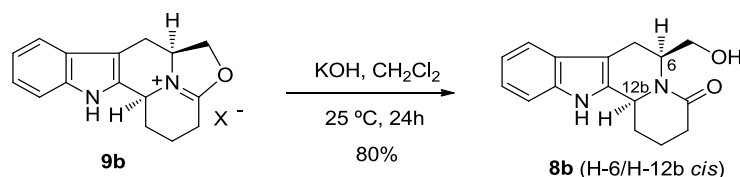
En estas condiciones, sólo se aisló una pequeña cantidad del producto **8a**, siendo el producto mayoritario de la reacción de ciclación un compuesto muy polar, posteriormente identificado como la sal de iminio **9b** (H-6/H-12b *cis*, **9b:8a** = 9:1). La estructura de esta sal fue elucidada mediante análisis de los espectros de $^1\text{H-RMN}$ y MS.²⁶



Esquema 2.13

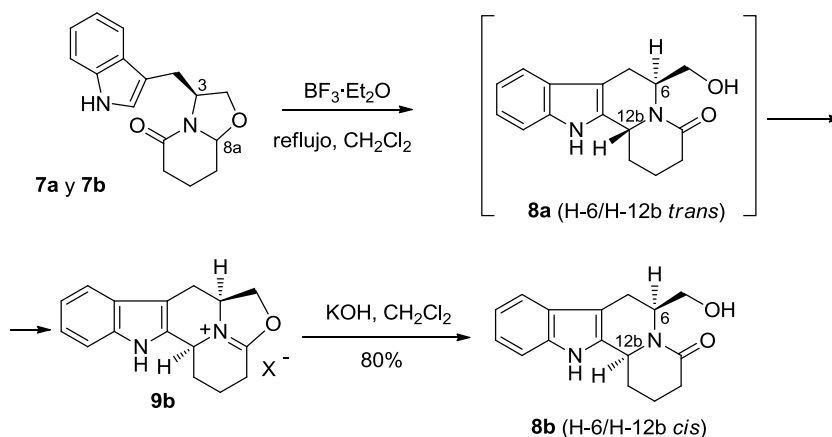
²⁶ La formación de una sal de iminio similar había sido descrita anteriormente por Allin: Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Elsegood, M. R. J.; Martin, W. P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6448–6451.

El tratamiento de la sal **9b** con KOH proporcionó el compuesto **8b** (H-6/H-12b *cis*), el epímero en el carbono 12b del derivado tetracíclico **8a**.



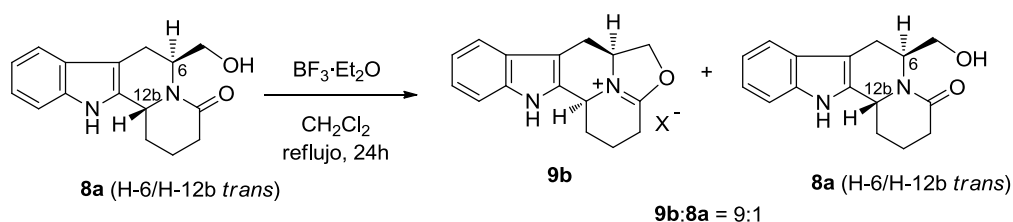
Esquema 2.14

El seguimiento constante en la reacción de ciclación inducida por $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ mediante capa fina, mostró que a tiempos cortos de reacción (1 hora) sólo se formaba el isómero *trans* (**8a**), confirmando que éste representa el isómero cinético de la reacción. Después de tiempos más largos (>20 horas), se apreciaba la aparición de un compuesto muy polar, que se aisló y se caracterizó como la sal de oxazolidinio **9b**, junto con trazas de isómero **8a** (H-6/H-12b *trans*). El posterior tratamiento de la sal de oxazolidinio con KOH proporcionó la indoloquinolizidina **8b** (H-6/H-12b *cis*).



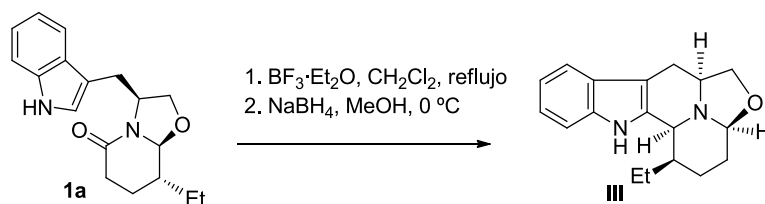
Esquema 2.15

Para confirmar esta observación decidimos tratar el compuesto **8a** con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Como era de esperar se observó la formación de la sal **9b** junto con trazas del isómero de partida **8a**.



Esquema 2.16

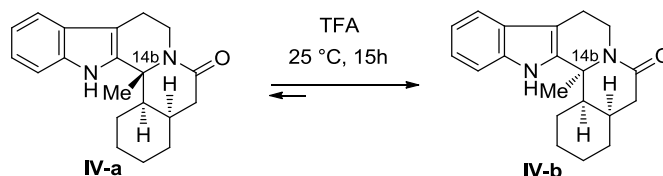
De hecho, la formación de la sal **9b** es coherente con los resultados descritos previamente en nuestro grupo de investigación^{14b} cuando la lactama sustituida por un etilo **1a** se trata con BF₃·Et₂O y la mezcla resultante se trata con NaBH₄. La reacción conduce al compuesto pentacíclico **III**, resultado de una reducción de la sal de oxazolidinio intermedia análoga a **9b**, por parte del borohidruro de sodio.



Esquema 2.17

Con la finalidad de confirmar cual era el isómero termodinámicamente más estable, **8a** o **8b**, decidimos efectuar un estudio de epimerización.

Para la isomerización del estereocentro en C-12b en derivados de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina se han propuesto diversas hipótesis mecanísticas, siendo tema de debate durante varios años. Sin embargo, en este caso particular, para la isomerización de este tipo de sistemas en los que el átomo de nitrógeno no indólico es de tipo amida existe un número limitado de estudios. Uno de los primeros ejemplos fue descrito por Winterfeldt en el contexto de sus trabajos sobre la síntesis del alcaloide indólico roxburgina D.²⁷ Dicho autor observó que el tratamiento de la lactama **IV-a** del siguiente esquema, que posee un sustituyente metilo en la posición isomerizable C-14b, con ácido trifluoroacético a temperatura ambiente durante 15 horas proporcionaba el correspondiente epímero **IV-b** en dicha posición con un 90% de rendimiento.

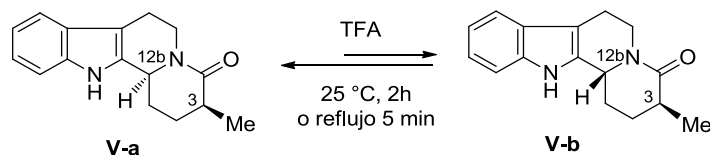


Esquema 2.18

En un ejemplo relacionado, Lounasmaa comprobó que el ácido trifluoroacético provocaba la isomerización del estereocentro en C-12b de la indoloquinolicidina C-3 sustituida **V-a** en tan

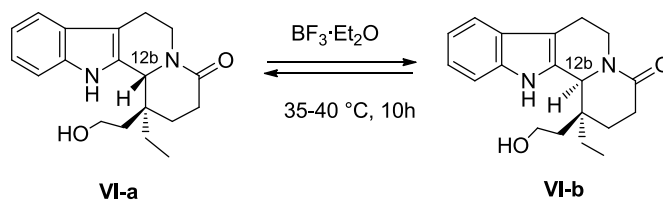
²⁷ Benz, G.; Riesner, H.; Winterfeldt, E. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 248–259.

solo 5 minutos cuando la reacción se lleva a cabo a la temperatura de reflujo. En el equilibrio se obtiene una mezcla 70:30 de los isómeros **V-a** y **V-b** (H-3/H-12b *cis:trans*).²⁸



Esquema 2.19

Los ácidos de Lewis, como trifluoruro de boro eterato, son asimismo capaces de promover dicha isomerización, como se pone de manifiesto en el ejemplo del siguiente esquema, descrito por K. Fuji.²⁹

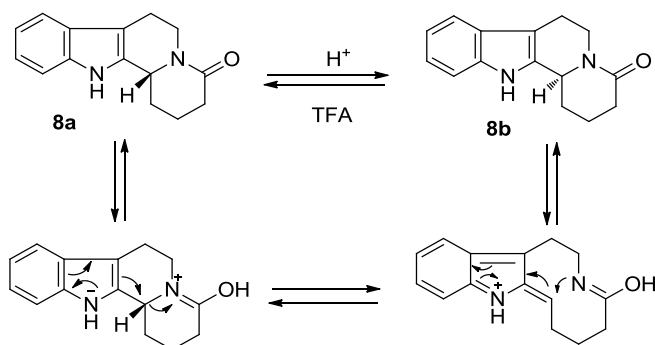


Esquema 2.20

En un artículo de revisión sobre los mecanismos propuestos para la isomerización de indoloquinolicidinas, Lounasmaa señala que la isomerización del estero centro en C-12b tiene lugar con mayor facilidad cuando el átomo de nitrógeno es de tipo amida ya que cuando es de tipo amina, como en la reserpina, se requieren condiciones más drásticas de temperatura y tiempo que las indicadas en los ejemplos anteriores. Lounasmaa, en su estudio, propone que el mecanismo más plausible implica una fragmentación del enlace C-12b/N. Dicho mecanismo se inicia con la protonación del átomo de oxígeno de la amida y requiere la participación del par de electrones del átomo de nitrógeno indólico.

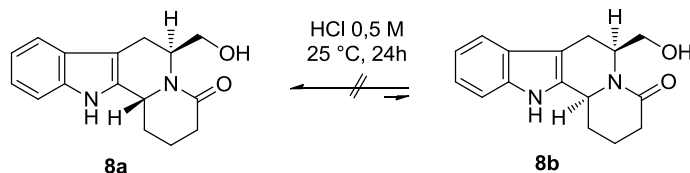
²⁸ Lounasmaa, M.; Berner, M.; Brunner, M.; Suomalainen, H.; Tolvanen, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10205–10216.

²⁹ (a) Node, M.; Nagasawa, H.; Fuji, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7901–7903. (b) Node, M.; Nagasawa, H.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 517–521.



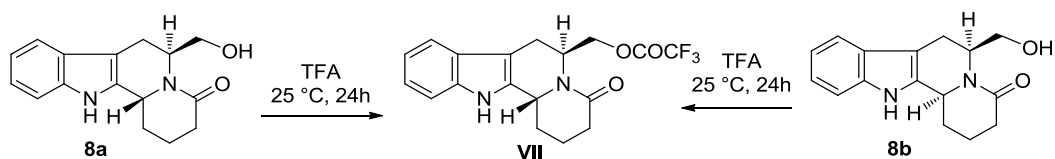
Esquema 2.21

En este contexto, hemos comprobado que el tratamiento de los compuestos tetracíclicos *trans* **8a** y *cis* **8b** por separado con HCl, en las condiciones de la reacción de ciclación de Pictet-Spengler, no lleva a un desplazamiento del equilibrio después de 24h.



Esquema 2.22

Sin embargo, el tratamiento de **8a** y de **8b** por separado con TFA a temperatura ambiente durante 24 horas condujo a un único isómero H-6/H-12b *trans* que se aisló en forma de éster trifluoroacético (**VII**), indicando que la *trans* indoloquinolicidina **8a** no sólo es el producto cinético de la reacción de Pictet-Spengler, sino que también representa el isómero termodinámicamente más estable.



Esquema 2.23

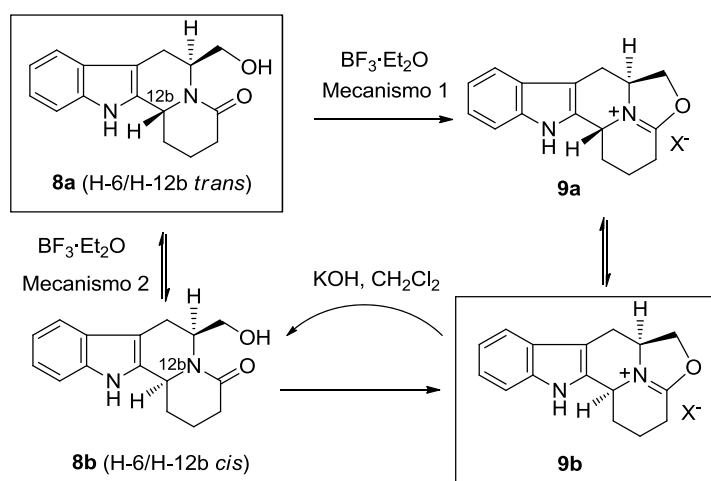
Además, el hecho que el correspondiente isómero *cis* se obtenga exclusivamente a través de la formación de una sal de oxazolínio intermedia (véase Esquema 2.15) corrobora dicha hipótesis.

2.3 HIPÓTESIS MECANÍSTICAS SOBRE LA EPIMERIZACIÓN EN LA POSICIÓN 12b DE LA INDOLOQUINOLICIDINA **8a**.

Observando los resultados obtenidos, es evidente que la isomerización del compuesto termodinámicamente más estable *trans* al isómero *cis* requiere la participación de la sal intermedia de oxazolidinio. Sin embargo existen dos posibles mecanismos a través de los cuales podría ocurrir la epimerización en la posición 12b:

Mecanismo 1: el compuesto **8a** bajo la influencia del $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ puede generar la sal de oxazolinio **9a** (*trans*), que luego equilibra al isómero **9b** (*cis*).

Mecanismo 2: existe una pequeña cantidad del isómero *cis* (**8b**), termodinámicamente menos estable que se encuentra en equilibrio con el isómero *trans* **8a**.³⁰ En dicho isómero **8b**, el alineamiento espacial del grupo hidroximetilo y el carbonilo lactámico es adecuado para que se produzca la formación de la sal de oxazolinio **9b**.



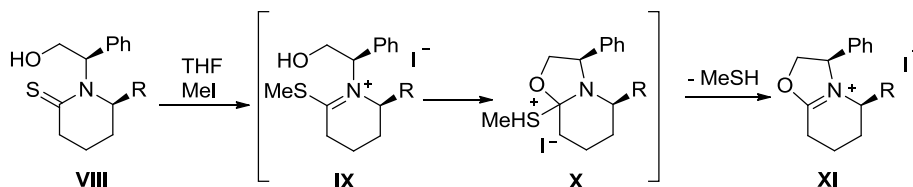
Esquema 2.24

Para estudiar cual de los dos mecanismos propuestos actúa en la epimerización, hemos intentado generar la sal de iminio **9** a través de un procedimiento alternativo que no implique la utilización de condiciones ácidas. En este contexto, se halla descrita la formación de una sal similar en condiciones no ácidas a partir de una tiolactama.³¹ Así el tratamiento de derivados de *N*-(hidroximetil)-2-tiopiperidonas (**VIII**) con un exceso de iodometano genera una sal de

³⁰ De hecho comprobamos que los compuestos tetracíclicos **8a** y **8b** están en equilibrio, hallándose éste prácticamente desplazado hacia el isómero *trans* (proporción *trans*:*cis* de 95:5 obtenida por análisis de gases-masa).

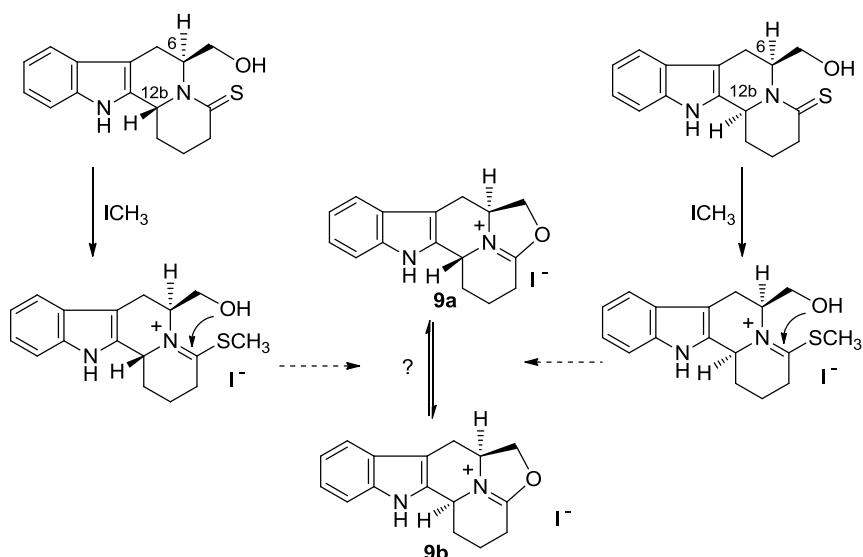
³¹ Roa, L. F.; Gnecco, D.; Galindo, A.; Terán, J. L.; Bernès, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 847–850.

(metilsulfanil)iminio (**IX**), que sufre una adición intramolecular del grupo hidroxilo y una posterior eliminación de metanotiol para proporcionar un ioduro de hexahidroxazolo[2,3-*a*]piridinio (**XI**).



Esquema 2.25

Por aplicación de un procedimiento análogo pretendíamos generar a partir de las tiolactamas indoloquinidínicas H-6/H-12b *trans* y *cis*, las correspondientes sales de iminio *trans* **9a** y *cis* **9b** en condiciones neutras.

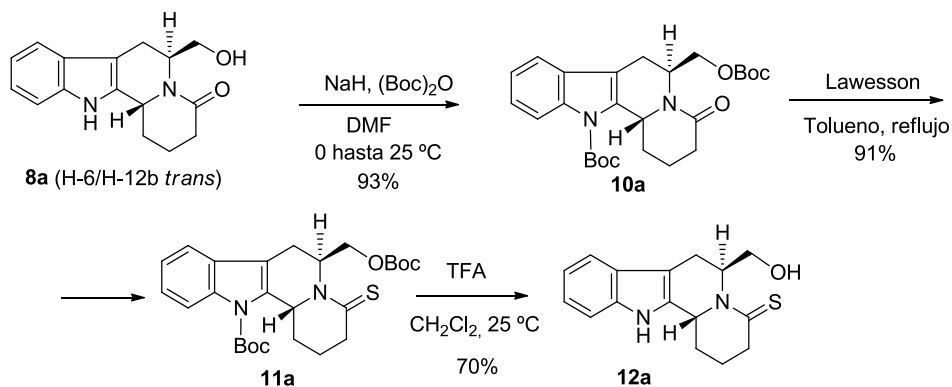


Esquema 2.26

La secuencia requiere como primera etapa la formación de la tioamida, para la cual decidimos emplear el reactivo de Lawesson. Según muchos autores, el disolvente utilizado constituye un factor crucial,³² (siendo normalmente tolueno o dimetoxietano a reflujo las condiciones utilizadas). Desafortunadamente nuestros compuestos tetracíclicos **8** no son solubles en estos disolventes, con lo cual decidimos proteger el grupo hidroxilo y el nitrógeno indólico con *tert*-butoxicarbonilo para aumentar la solubilidad del sustrato. La protección de los grupos

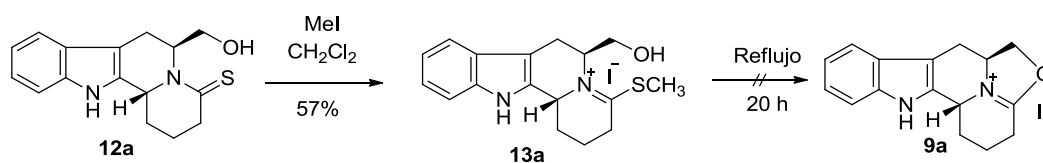
³² Para un artículo de revisión, véase: Jesberger, M.; Davis, T. P.; Barner, L. *Synthesis* **2003**, *13*, 1929–1958.

funcionales de **8a** proporcionó el compuesto **10a** de forma satisfactoria con un rendimiento del 86%. Posteriormente, utilizando el reactivo de Lawesson en tolueno a reflujo, se preparó con buen rendimiento (91%) la tiolactama **11a**, la cual se transformó en su análogo desprotegido **12a**, con ácido trifluoroacético.



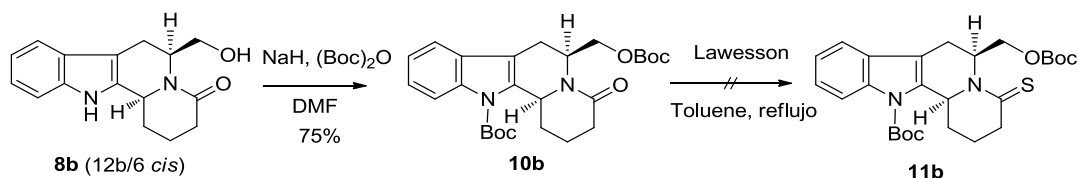
Esquema 2.27

Sin embargo, cuando la disolución del compuesto **12a** en diclorometano se trató con un gran exceso de yodometano y la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 20 horas, la sal de oxazolinio **9a** esperada no se generó. Solo fue posible el aislamiento de la sal de metilsulfaniliminio **13a** y la lactama de partida **8a**, resultante de la hidrólisis de **13a**. Estos resultados pueden ser debidos a la geometría inapropiada del sustituyente hidroximetilo con respecto al carbono electrofílico de la sal de metilsulfaniliminio en el derivado con configuración *trans*, que no permite la generación de la sal cíclica **9a**.



Esquema 2.28

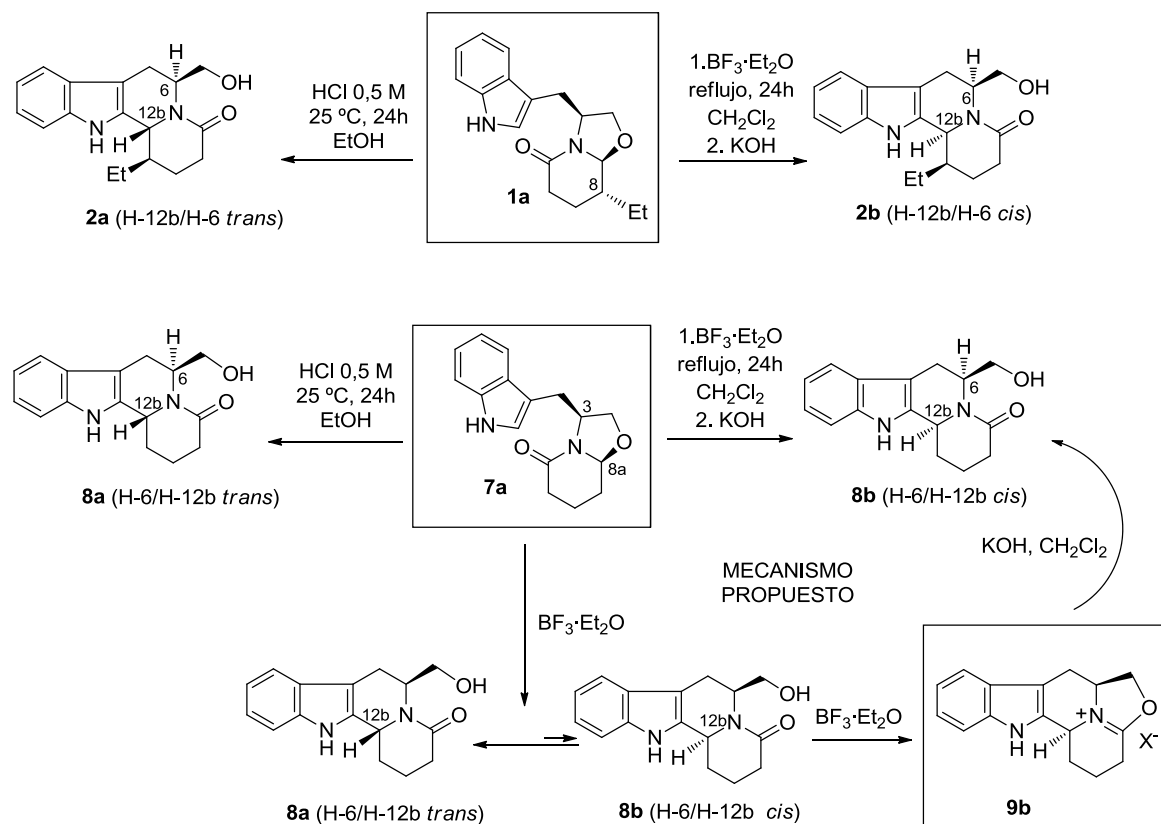
Por otro lado, todos los intentos de preparar la correspondiente tiolactama a partir del isómero *cis* **8b** resultaron infructuosos, debido probablemente a la proximidad entre la cadena de hidroximetilo y el carbonilo de la lactama, que impide la aproximación del reactivo de Lawesson a la función carbonílica.



Esquema 2.29

Estos resultados nos sugirieron que la formación de la sal de oxazolinio a partir del isómero *trans* ocurre tras la isomerización parcial del estereocentro C-12b vía el isómero *cis*.²⁸ La pequeña proporción de isómero *cis*, en donde la cadena de hidroximetilo y el carbonilo se encuentran muy cerca en el espacio, cicla para dar la sal de iminio, lo que produce el desplazamiento del equilibrio (Mecanismo 2, esquema 2.24).

Por tanto, disponemos de un procedimiento eficiente para la preparación diastereoselectiva de las indoloquinolicidinas H-6/H-12b *trans*, **2a** y **8a** y H-6/H-12b *cis* **2b** y **8b** a partir de la misma lactama bicíclica **1a** y **7a**, respectivamente. Asimismo, se ha postulado una hipótesis mecanística para justificar los anteriores resultados (Esquema 2.30).



Esquema 2.30

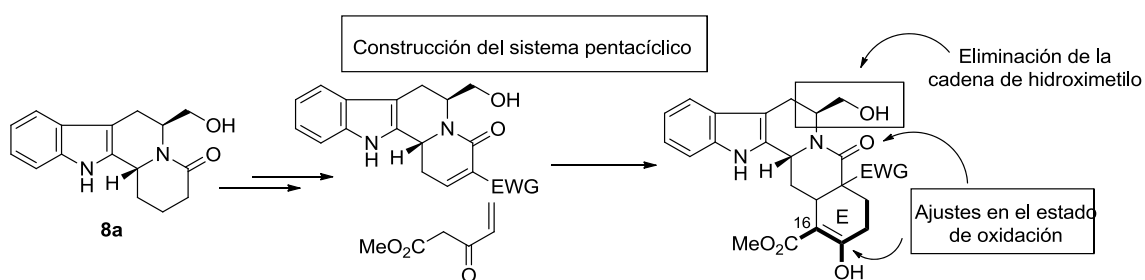
**Capítulo 3: Formación de sistemas pentacíclicos
de tipo yohimbano**

3.1 INTRODUCCIÓN

Como hemos comentado anteriormente en la sección introductoria del Capítulo 1, los alcaloides derivados de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina constituyen el objetivo de numerosos estudios, tanto por su complejidad estructural como por su interés biológico.¹ En este contexto, la posibilidad de poder acceder al esqueleto básico de los alcaloides del grupo de la yohimbina a través de un número relativamente bajo de etapas sintéticas a partir de una oxazolopiperidona derivada del triptofanol como compuesto de partida, nos ha motivado a plantearnos el estudio de una metodología para la síntesis estereoselectiva de análogos de alcaloides de este grupo a partir de lactamas derivadas del (*S*)-triptofanol.

3.2 ESTRATEGIA SINTÉTICA

En la presente Tesis Doctoral nos propusimos abordar la formación del esqueleto pentacíclico de los alcaloides de la familia de la yohimbina en forma enantiopura a través de la construcción “*one pot*” del anillo E, mediante una reacción de ciclación sobre una lactama insaturada derivada de una indoloquinolicidina (**8a**) con el reactivo de Nazarov. Posteriormente, la eliminación de la cadena lateral de hidroximetilo y los ajustes en los estados de oxidación de las funciones carbonílicas permitirían la obtención de análogos de alcaloides tipo yohimbano.



Esquema 3.1

En este capítulo se pretende ilustrar el interés y las aplicaciones que el reactivo de Nazarov (y sus análogos) han tenido en el campo de la química orgánica, prestando una especial atención al potencial y a las limitaciones que presentan estos reactivos en el contexto de las reacciones de doble adición de Michael. Asimismo, se ilustrarán los motivos que nos han llevado al desarrollo de un nuevo análogo de este reactivo. Por otra parte se estudiará de forma exhaustiva la utilización de distintas lactamas insaturadas activadas con grupos electrón-

atrayentes en reacciones de doble adición de Michael con distintos reactivos de Nazarov, prestando una especial atención a la estereoselectividad del proceso de adición.

3.3 EL REACTIVO DE NAZAROV: SÍNTESIS Y APLICACIONES

El reactivo de Nazarov [3-oxo-4-pentenoato de metilo (**14**) o etilo (**15**)] es un reactivo actualmente muy utilizado en reacciones de anulación, específicamente en síntesis de terpenos y alcaloides,³³ como los representados en la siguiente Figura.

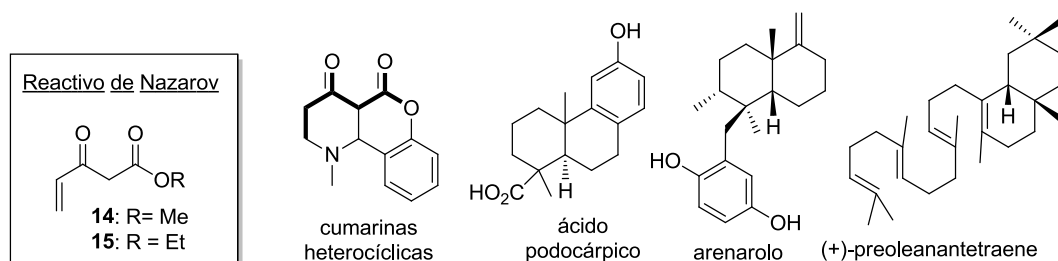


Figura 3.1

Desde que Nazarov y Zavyalov³⁴ demostraron la utilidad de este compuesto en reacciones de anulación a partir de β -dicetonas cíclicas, este ceto-éster insaturado ha sido empleado en reacciones de anulación de Robinson,³⁵ en reacciones de Mannich³⁶ y, en alguna ocasión, en reacciones de *ring-closing* metátesis.³⁷ La versatilidad del reactivo de Nazarov ha sido extendida por Stork³⁸ para la anulación de cetonas cíclicas simples, vía su enaminas, usadas para sintetizar β -ceto-éster cíclicos.

No obstante, la utilización habitual del reactivo de Nazarov en síntesis recibió inicialmente escasa atención debido a la dificultad de su preparación, inicialmente llevada a cabo por Nazarov mediante un procedimiento basado en la acilación/desacetilación del acetoacetato de etilo y posterior eliminación de etanol (Esquema 3.2, A). Trost y Kunz³⁹ desarrollaron una

³³ Zibuck, R. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: Chichester, 1995; Vol. 5, pp 3558–3559.

³⁴ (a) Nazarov, N.; Zavyalov, S. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1953**, *23*, 1703–1705; (b) Nazarov, N.; Zavyalov, S. I. *English Translation* **1953**, *23*, 1793–1795; *Chem. Abstr.* **1954**, *48*, 13667h; (c) Watson, A. T.; Park, W. Y.; Wiemer, D. F.; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5102–5106.

³⁵ Wenkert, E.; Afonso, A.; Son Bredenberg, J. B.; Kaneko, C.; Tahara, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2038–2043.

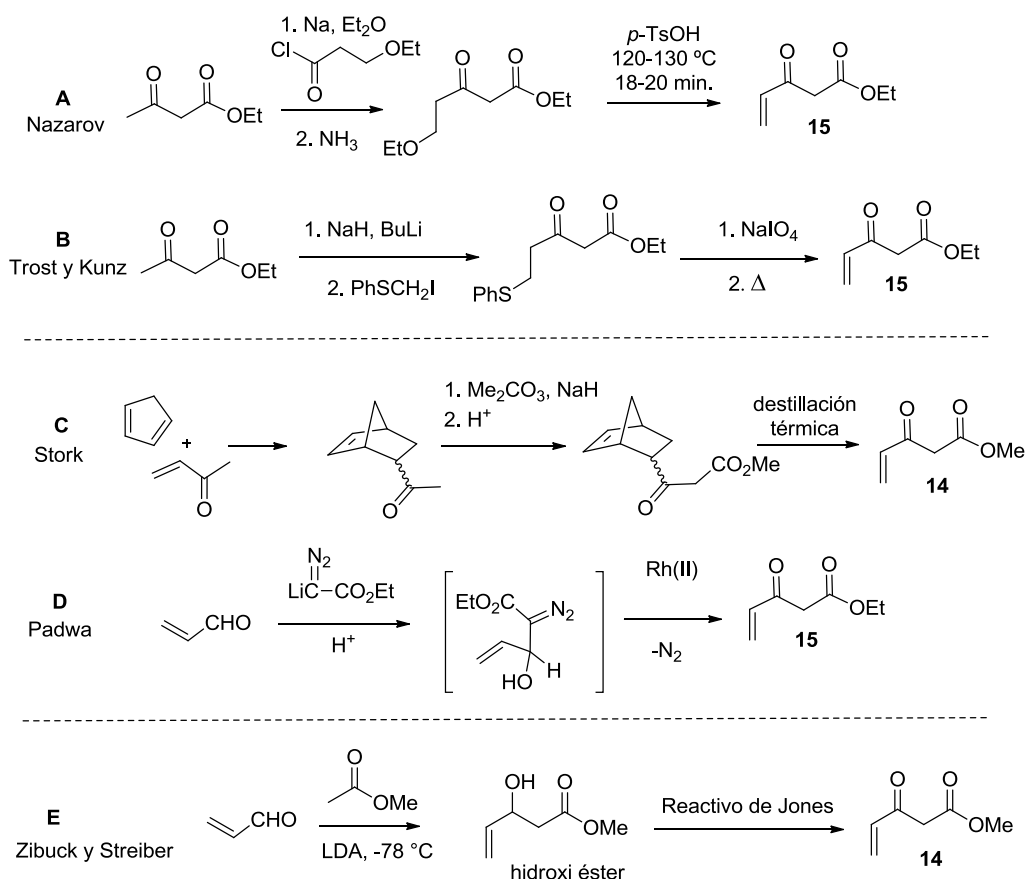
³⁶ (a) Hohenlohe-Oehringen, K. *Monatsh. Chem.* **1962**, *93*, 576–581; (b) van den Goorbergh, J. A. M.; van der Steeg, M.; van der Gen, A. *Synthesis* **1987**, 314–317.

³⁷ Dewi-Wülfing, P.; Gebauer, J.; Blechert, S. *Synlett* **2006**, *3*, 487–489.

³⁸ (a) Stork, G.; Guthikonda, N. *Tetrahedron Lett.* **1972**, 2755–2758; (b) Stork, G.; Guthikonda, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 5110–5111.

³⁹ Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2648–2650.

metodología basada en la alquilación inicial del acetoacetato de etilo para la introducción del grupo feniltiometilo, seguida de eliminación del sulfóxido correspondiente, para la formación del doble enlace conjugado (Esquema 3.2, **B**). Stork³⁸ mejoró el procedimiento, utilizando como última etapa una reacción de retro Diels-Alder, haciendo que el método fuera más reproducible y con mejores rendimientos (**C**). Se han utilizado otros procedimientos sintéticos como el descrito por Padwa en el año 1990, pero siempre con dificultades experimentales.⁴⁰ Este consiste en el tratamiento de la acroleína con litiodiazoacetato de etilo para proporcionar un alcohol intermedio que se convierte en el producto **15** deseado por tratamiento con acetato de rodio en diclorometano. En el año 1989 Zibuck y Streiber⁴¹ (**E**) describieron un procedimiento sencillo y eficiente en dos etapas: una condensación aldólica entre acrilaldehído y acetato de metilo proporciona un hidroxi-éster intermedio que posteriormente se oxida a la correspondiente cetona con el reactivo de Jones, obteniéndose el compuesto **14** con un rendimiento global del 37%.



Esquema 3.2

⁴⁰ Padwa, A.; Kulkarni, Y. S.; Zhang, Z. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4144–4153.

⁴¹ Zibuck, R.; Streiber, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717–4719.

A pesar de que esta última ruta sintética puede parecer muy simple, la purificación del reactivo de Nazarov es bastante difícil. De hecho, el reactivo es muy volátil y los numerosos intentos de purificación mediante destilación resultaron infructuosos. Además, es un producto muy inestable ya que tiene una gran tendencia a la polimerización. No obstante, decidimos utilizar el reactivo purificado mediante cromatografía flash, a pesar de la pérdida de producto.

La utilidad y versatilidad sintética de este agente reside en su densa funcionalización, presentando un carbono electrófilo en la posición terminal del doble enlace y un carbono nucleófilo de un β -ceto-éster.

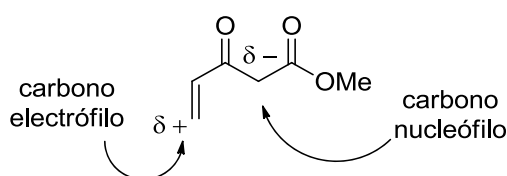


Figura 3.2

El reactivo de Nazarov ha sido utilizado con mucho éxito en reacciones de tipo Robinson con cetonas enolizables,^{35,42} compuesto β -dicarbonílicos,^{33,43} ésteres enamínicos,⁴⁴ iminas,⁴⁵ enaminas,⁴⁶ dienaminas⁴⁷ y (tio)imidatos.⁴⁸ En estos ejemplos el reactivo se comporta primero como un electrófilo, siendo el carbono terminal del doble enlace objeto de un ataque nucleófilo y, posteriormente, el enolato del β -ceto-éster resultante reacciona como nucleófilo, en una segunda etapa de reacción (Esquema 3.3).

⁴² (a) Schkeryantz, J. M.; Luly, J. R.; Coghlan, M. J. *Synlett* **1998**, 723–724; (b) Beauhaire, J.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 4637–4639.

⁴³ (a) Pelletier, S. W.; Chappel, R. L.; Prabhakar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2889–2895; (b) Brutcher, F. V.; Vanderwerff, W. D.; Dreikorn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, 37, 297–302; (c) Caselli, A. S.; Collins, D. J.; Stone, G. M. *Aust. J. Chem.* **1982**, 35, 799–808; (d) Watson, A. T.; Park, W. Y.; Wiemer, D. F.; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 5102–5106; (e) Ling, T.; Chowdhury, C.; Kramer, B. A.; Vong, B. G.; Palladino, M. A.; Theodorakis, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 8843–8853; (f) Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Gonzalez, M. A.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 941–944.

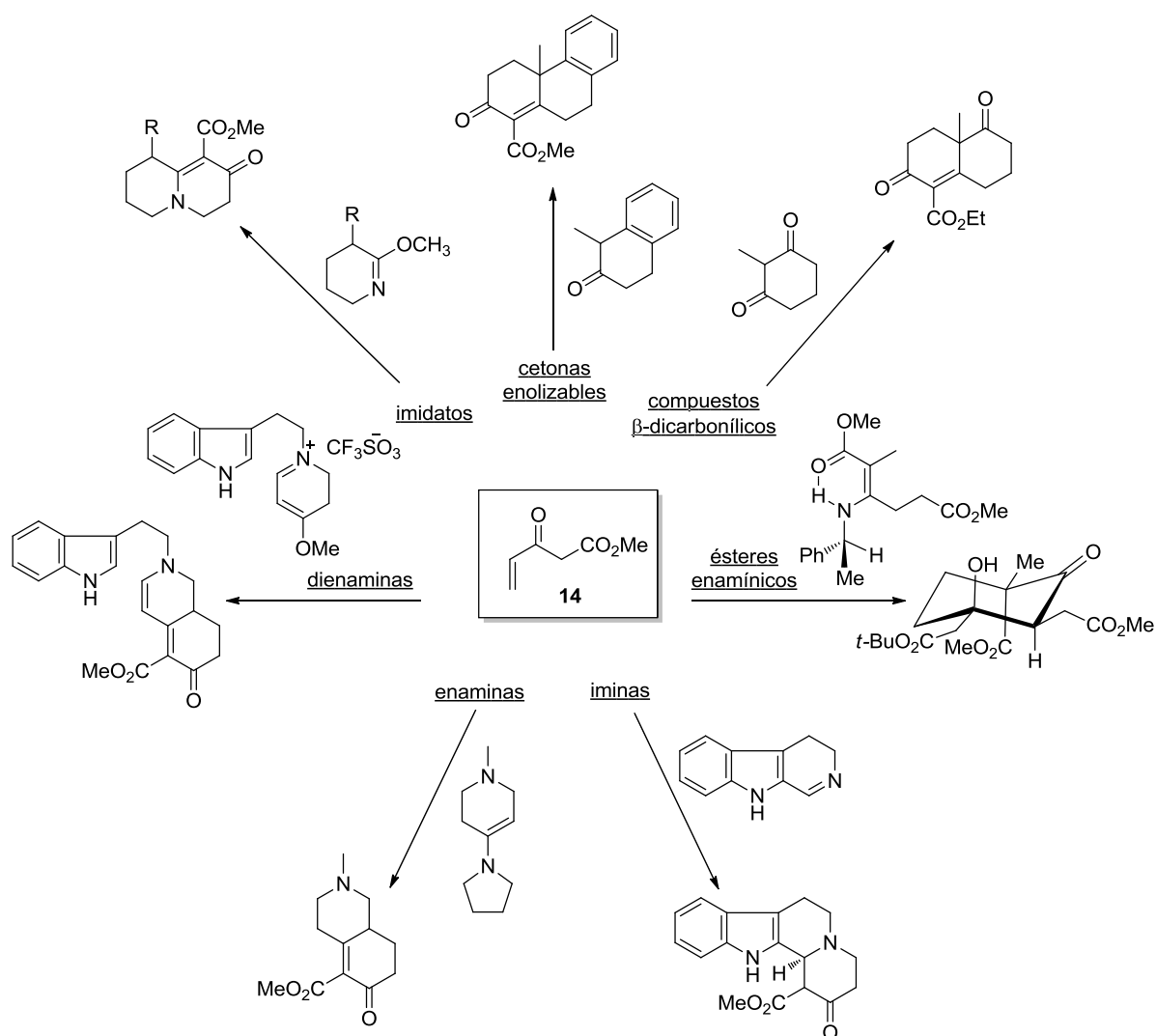
⁴⁴ Gassama, A.; d'Angelo, J.; Cave, C.; Mahuteau, J.; Riche, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3165–3169.

⁴⁵ (a) Dodd, D. S.; Oehlschlager, A. C.; Georgopapadakou, N. H.; Polak, A.-M.; Hartman, P. G. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 7226–7234; (b) Nagata, K.; Sekishiro, Y.; Itoh, T. *Heterocycles* **2007**, 72, 175–179.

⁴⁶ (a) Kametani, T.; Hirai, Y.; Kajiwara, M.; Takahashi, T.; Fukumoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, 23, 2634–2642; (b) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Sasaki, M.; Fujita, S.; Nagami, K. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 1621–1628; (c) Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Quilez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Rosellon, A. *Synlett* **2005**, 789–792.

⁴⁷ Kuehne, M. E.; Muth, R. S. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2701–2712.

⁴⁸ (a) Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 7152–7157; (b) Celerier, J. P.; Eskenazi, C.; Lhommet, G.; Maitte, P. J. *Heterocycl. Chem.* **1979**, 16, 953–955; (c) Takahata, H.; Yamabe, K.; Suzuki, T.; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, 34, 4523–4526; (d) Ortuno, J. C.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4491–4494.



Esquema 3.3

Sin embargo, la inestabilidad de este reactivo bajo condiciones básicas⁴⁹ ha restringido su aplicación en reacciones de anelaciones con compuestos carbonílicos α,β -insaturados, en los que el reactivo actúa primero como nucleófilo frente a enonas para dar una reacción de Michael y posteriormente se comporta como aceptor de Michael.^{50,51} Con la finalidad de superar estas limitaciones y también las dificultades asociadas con la preparación y la

⁴⁹ Benetti, S.; Carlo, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Veronese, A. C.; Zanirato, V. *Synlett* **2008**, 2609–2612.

⁵⁰ Para una reacción del reactivo de Nazarov a nitroalquenos, véase: (a) Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Romagnoli, R.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9297–9300. (b) Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365–374.

⁵¹ Para el uso del reactivo de Nazarov en reacciones asimétricas organocatalíticas tándem Michael/Morita–Baylis–Hillman, véase: Cabrera, S.; Aleman, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 121–125.

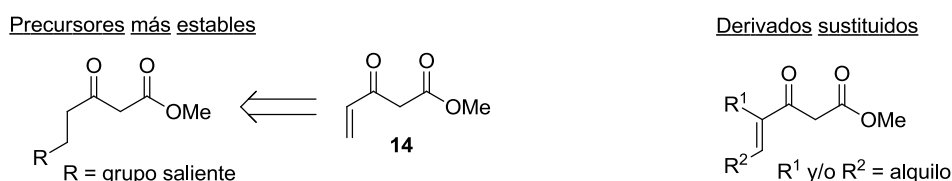
purificación de este reactivo, se han desarrollado reactivos modificados sustituidos en los carbonos olefinicos⁵² y precursores más estables que permiten su generación *in situ*.^{53,54}

3.4 DERIVADOS DEL REACTIVO DE NAZAROV

La obtención de derivados del reactivo de Nazarov ha sido abordada de dos formas distintas:

La síntesis de precursores más estables que *in situ* generan el reactivo: de esta forma se pretende conseguir reactivos más estables que, en las condiciones de reacción, liberan el reactivo de Nazarov.

La síntesis de derivados sustituidos: la introducción de grupos alquilo en las posiciones vinílicas permite la obtención de estructuras más complejas y además confiere más estabilidad al reactivo con respecto al correspondiente sin sustituir, en particular frente a la polimerización.



Esquema 3.4

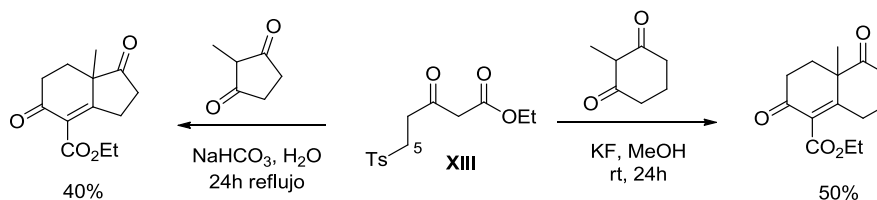
3.4.1 Precursor estable del reactivo de Nazarov

Recientemente⁴⁹ se ha desarrollado un precursor del reactivo de Nazarov (**XIII**) que presenta un grupo tosilo en la posición 5 que, por tratamiento con una base, sufre eliminación generando el reactivo de Nazarov. El nuevo sintón tiene la ventaja de ser un sólido estable que se puede conservar a temperatura ambiente sin precauciones especiales, habiéndose empleado en reacciones de anulación de Robinson.

⁵² (a) Lavallée, J.-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5117–5118; (b) Lavallée, J.-F.; Spino, C.; Ruel, R.; Hogan, K. T.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1992**, 70, 1406–1426.

⁵³ (a) Ellis, J. E.; Dutcher, J. S.; Heathcock, C. H. *Synth. Commun.* **1974**, 4, 71–77; (b) Wakselman, C.; Molines, H. *Synthesis* **1979**, 622–623; (c) Michael, J. P.; Zwane, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4755–4758.

⁵⁴ Para una revisión sobre los reactivos de Nazarov y su utilización en síntesis orgánica, véase: Audran, G.; Brémond, P.; Feuerstein, M.; Marque, S. R. A.; Santelli, M. *Tetrahedron* **2013**, 69, 8325–8348.

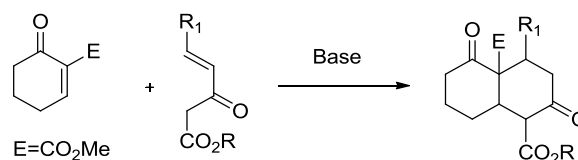


Esquema 3.5

Sin embargo, su aplicación en reacciones que requieren la generación del enolato del reactivo en la primera etapa no ha sido explorada y además los resultados obtenidos en la reacción de anulación de Robinson no representan un avance importante en este campo.

3.4.2 Derivados del reactivo de Nazarov sustituidos

La utilización de reactivos de Nazarov sustituidos en reacciones de anulación de 2-(alcoxicarbonil)ciclohexenonas para la formación de *cis*-decalinas⁵⁵ fue descrita en el año 1988 y ampliamente explorada por Pierre Deslongchamps.^{52a} Estos reactivos, contrariamente a lo que sucede con el reactivo de Nazarov no sustituido, son suficientemente estables como para participar en reacciones de doble adición de Michael catalizadas por bases.

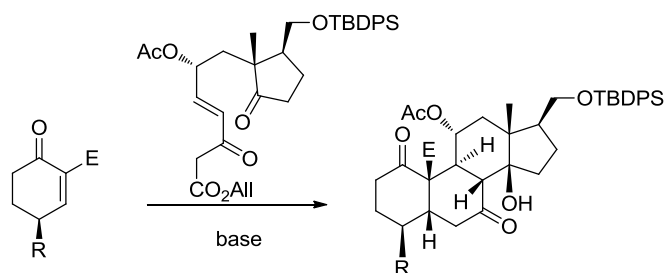


Esquema 3.6

La utilidad y la eficacia de los reactivos de Nazarov sustituidos en reacciones de anulación sobre 2-(alcoxicarbonil)ciclohexenonas fue demostrada por Deslongchamps en la síntesis de estructuras esteroideas como la mostrada en el siguiente esquema.⁵⁶

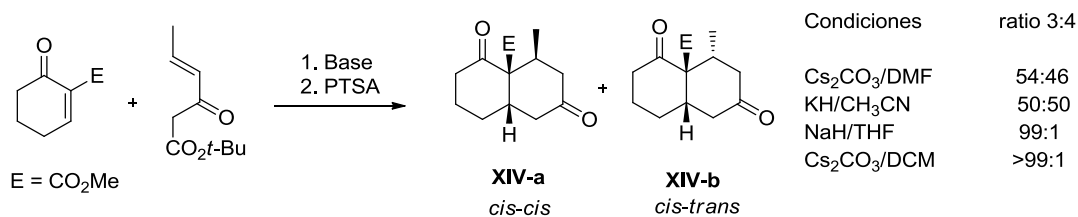
⁵⁵ (a) Ruel, R.; Hogan, K. T.; Deslongchamps, P. *Synlett* **1990**, 516–518; (b) Ruel, R.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3961–3964.

⁵⁶ (a) Lavallée, J.-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6033–6036; (b) Lepage, O.; Stone, C.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1091–1094; (c) Yang, S.; Shannon, D.; Truong, V.-L.; Deslongchamps, P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4693–4696; (d) Chapdelaine, D.; Belzile, J.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5669–5672; (e) Rouillard, A.; Bonin, M.-A.; Deslongchamps, P. *Helv. Chem. Acta* **2003**, 86, 3730–3739; (f) Lepage, O.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2183–2186; (g) Guay, B.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6140–6148; (h) Trudeau, S.; Deslongchamps, P. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 832–838.



Esquema 3.7

En sus estudios iniciales, Deslongchamps observó una fuerte dependencia del resultado estereoquímico de esta reacción en función del tipo de disolvente utilizado. El uso de disolventes de menor polaridad proporciona con alta estereoselectividad el isómero **XIV-a** *cis-cis*. En cambio, disolventes polares favorecen mezclas de isómeros *cis-cis* (**XIV-a**) y *cis-trans* (**XIV-b**).



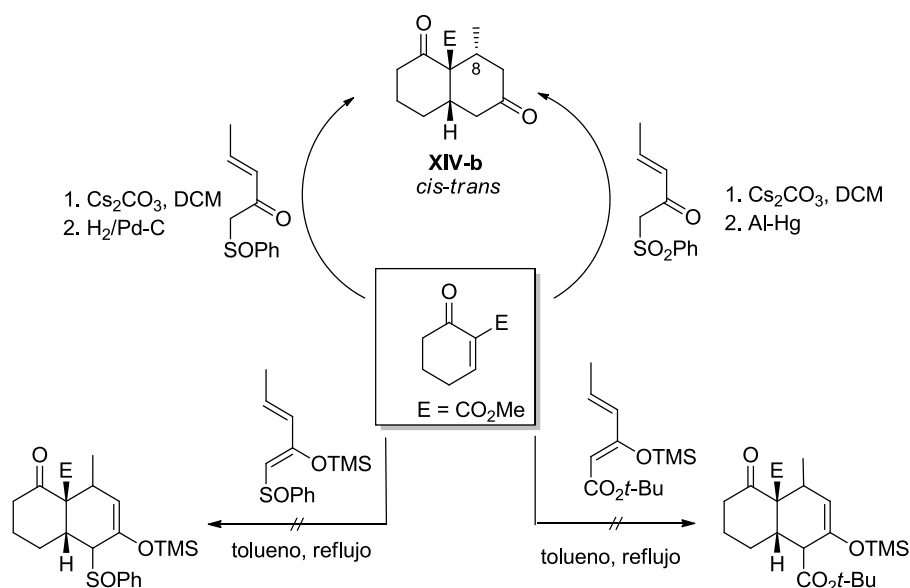
Esquema 3.8

Desde el principio de estos estudios el mecanismo de esta reacción ha sido tema de debate.⁵⁷ De hecho, la reacción puede tener lugar por etapas, es decir, a través de un mecanismo de tipo doble adición de Michael, o bien de forma concertada mediante un mecanismo de tipo Diels-Alder. A la luz de estos resultados inicialmente se postuló que el mecanismo podía variar dependiendo de las condiciones de reacción. Una doble adición de Michael podría estar favorecida en condiciones polares mientras que una reacción de Diels-Alder se podría producir en condiciones de baja polaridad.

Sin embargo, existen diversas excepciones a esta tendencia, como la utilización de β-ceto sulfóxidos o β-ceto sulfonas como análogos del reactivo de Nazarov sustituido con el grupo metilo. En estos ensayos se observa una inversión de estereoselectividad en el estereocentro en la posición 8, proporcionando el compuesto *cis-trans* independientemente del disolvente utilizado. Además, la calefacción a reflujo de tolueno de los silil enol éteres del anterior β-ceto

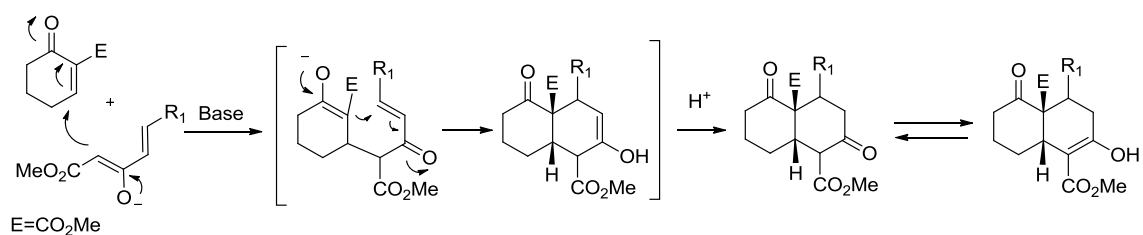
⁵⁷ Spino, C.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3969–3972.

sulfóxido y del *tert*-butil β-ceto-éster en presencia del dienófilo no proporciona los correspondientes aductos de Diels-Alder.



Esquema 3.9

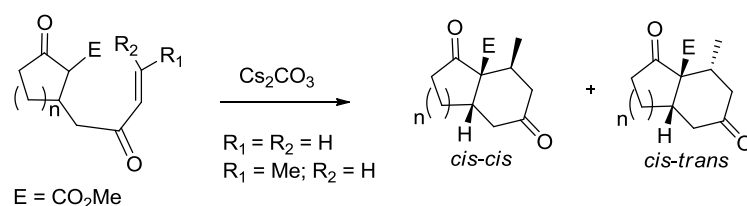
Los anteriores resultados se podrían explicar considerando un mecanismo por etapas, en el que la formación del segundo enlace es reversible y la estabilidad relativa de los intermedios determina el resultado estereoquímico de la ciclación.^{52b}



Esquema 3.10

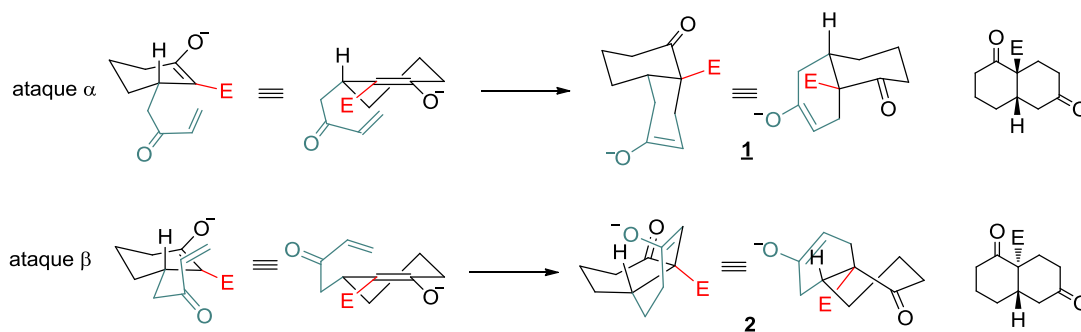
Con el fin de racionalizar la estereoselectividad observada en las reacciones de doble adición de Michael a partir de reactivos de Nazarov sustituidos por grupos alquilo en el doble enlace y ciclohexenonas activadas, Deslongchamps estudió el curso estereoquímico en adiciones conjugadas intramoleculares de enolatos de β-ceto-ésteres cíclicos a enonas, productos que “formalmente” son los que se forman en la primera adición de Michael del reactivo de Nazarov. En todos los casos, Deslongchamps observó de nuevo que en el sistema bicíclico

resultante la fusión de los anillos era *cis* y que la configuración relativa entre el sustituyente E y el metilo depende del disolvente utilizado.⁵⁸



Esquema 3.11

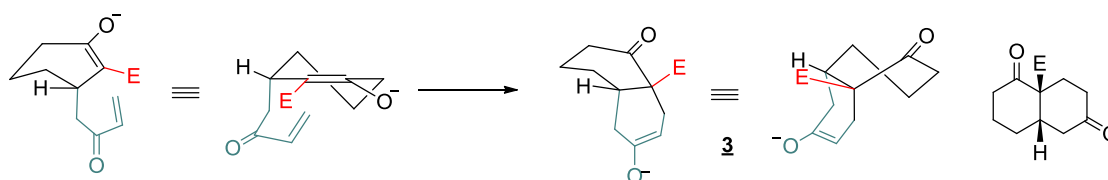
A partir de derivados no sustituidos ($R_1 = R_2 = H$), dicha estereoselectividad puede justificarse considerando que la aproximación de la enona se produce preferentemente por la cara α del enolato (Esquema 3.12), lo que conduce a un estado de transición de tipo silla (**1**) energéticamente más favorable que si el ataque tiene lugar por la cara β , lo que originaría un estado de transición de tipo bote (**2**).



Esquema 3.12

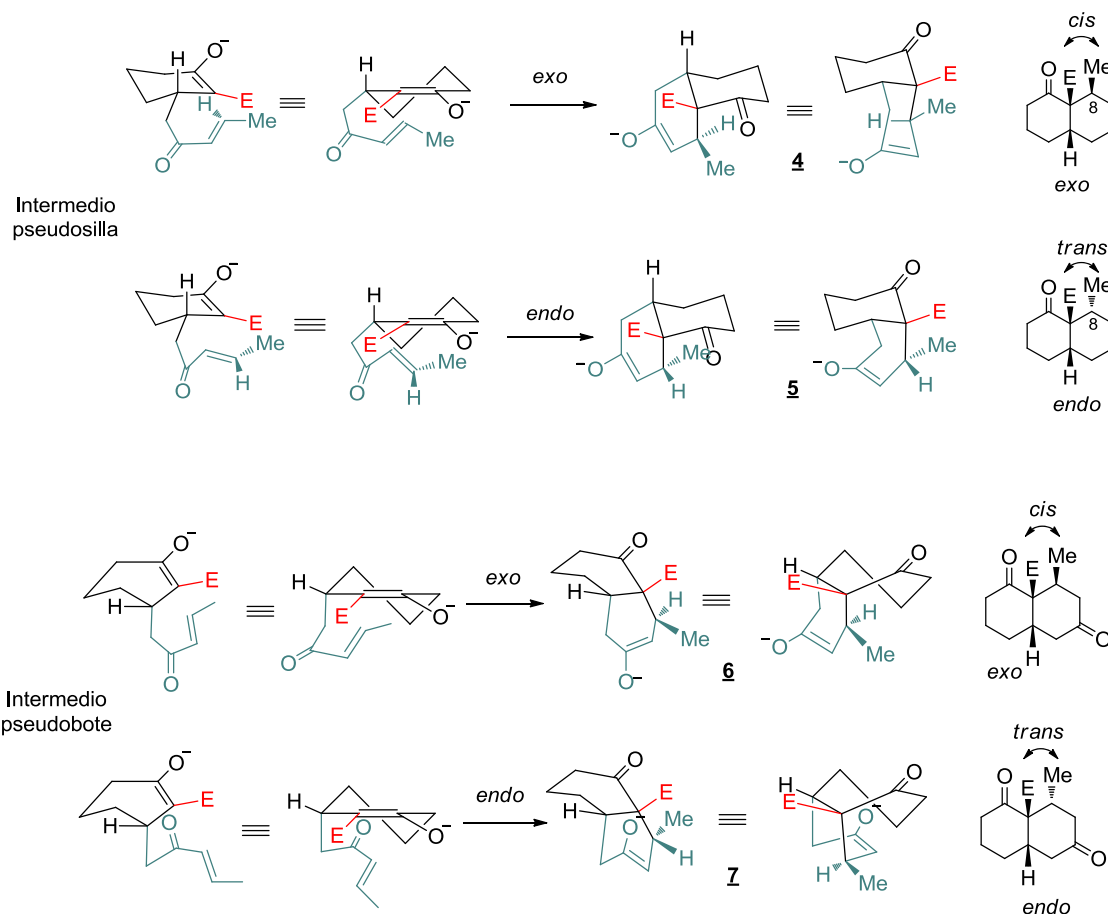
Alternativamente, puede considerarse que el anillo de seis eslabones del enolato adopte una conformación en la que la cadena lateral de 2-oxo-3-butenilo se dispone en una valencia pseudoaxial a fin de evitar la tensión $A^{1,2}$ que se produciría entre el sustituyente E y dicha cadena en posición pseudoecuatorial. En tal situación, por motivos geométricos, la aproximación de la enona al enolato solo puede tener lugar por la cara α del mismo, aunque ello genera un estado de transición de tipo bote (**3**, Esquema 3.13).

⁵⁸ (a) Deslongchamps, P. en *Stereoelectronic effects in organic chemistry*; Baldwin, J. E.; Ed.; Pergamon: Oxford, 1983, Vol. 1, p. 275; (b) Berthiaume, G.; Lavallée, J-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5451–5454; (c) Lavallée, J-F.; Berthiaume, G.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 5455–5458; (d) Lavallée, J-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3457–3458.



Esquema 3.13

Cuando la enona posee un sustituyente metilo en posición β con la geometría E , la configuración relativa del estereocentro contiguo al metilo en el producto final depende de la orientación *endo* o *exo* de la cadena a la cara α del enolato (Esquema 3.14), independientemente de la conformación inicial del anillo del enolato. En ambos casos, la orientación *exo* se halla favorecida por motivos estéreos, lo que conduce preferentemente a isómeros con una disposición relativa *cis* entre el metilo y el sustituyente E.



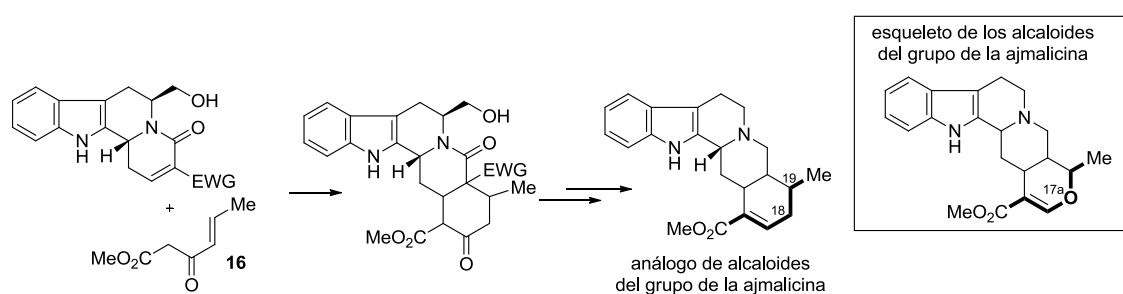
Esquema 3.14

3.5 EXPLORACIÓN DE LAS POSIBLES APLICACIONES SINTÉTICAS DE LOS REACTIVOS DE NAZAROV

Como extensión del trabajo de Deslongchamps, en la presente Tesis Doctoral nos planteamos el estudio de reacciones de doble adición de Michael sobre lactamas insaturadas, para la obtención de sistemas de tipo decahidroisoquinolona. Como acabamos de comentar, es conocido que el reactivo de Nazarov presenta una gran tendencia a la polimerización.⁴⁹ Además, la falta de ejemplos de reacciones de doble adición de Michael con el reactivo de Nazarov no sustituidos sobre cetonas α,β -insaturadas parece indicar que la velocidad de degradación del reactivo de Nazarov en las condiciones en las que se lleva a cabo la reacción debe ser muy alta, aunque en ningún artículo se comenta la imposibilidad de utilizar el reactivo original.

Debido a este problema, nos propusimos inicialmente estudiar el uso de reactivos de tipo Nazarov más estables. Por un lado, nos planteamos la utilización de un derivado de Nazarov que incorpora un metilo en posición β de la enona (**16**), debido a su fácil preparación y su alta estabilidad.

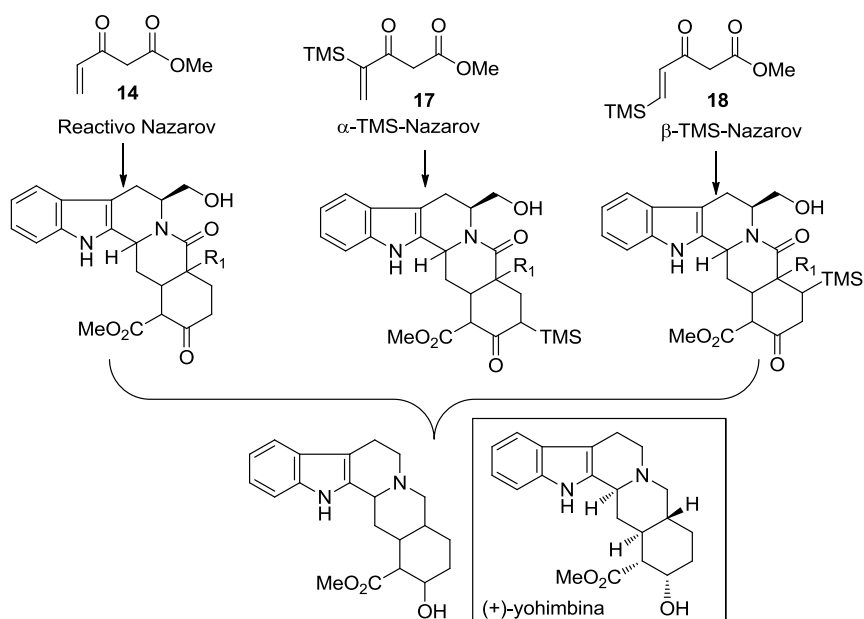
La doble adición de Michael de los mismos sobre lactamas insaturadas derivadas de indoloquinolicidinas conduciría a sistemas pentacíclicos que incorporan un metilo en posición 19 (numeración biogénica). El acceso a estructuras de este tipo nos permitiría estudiar y poner a punto las distintas etapas de la secuencia sintética planteada así como acceder a análogos carbonados en la posición 17a de alcaloides del grupo de la ajmalicina.



Esquema 3.15

Por otro lado, la preparación de sistemas pentacíclicos relacionados con el alcaloide yohimbina, que carecen de sustituyentes carbonados en C-19, a través de la metodología en estudio requería la utilización del reactivo de Nazarov original, es decir, sin sustituyentes en los carbonos de la enona. Sin embargo, el hecho de que no existieran precedentes en la literatura

de reacciones de doble adición de Michael en las que participara dicho reactivo de Nazarov nos indujo a considerar que el proceso de polimerización del reactivo en las condiciones básicas de reacción podría ser un problema limitante. Como se comentará más adelante, dicha sospecha resultó cierta, por lo que nos tuvimos que plantear el desarrollo de un análogo del reactivo de Nazarov que no polimerizara con tanta facilidad y que condujera a sistemas pentacíclicos de tipo yohimbano no sustituidos en C-19. Con esta finalidad, nos propusimos preparar los derivados sililados α -TMS-Nazarov (**17**) y β -TMS-Nazarov (**18**), representados en el Esquema 3.16 y evaluar su comportamiento en reacciones de doble adición de Michael.



Esquema 3.16

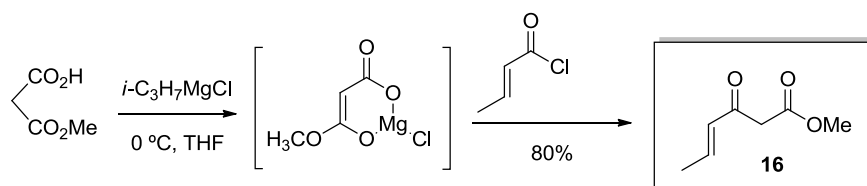
Así pues, en el ámbito de nuestros estudios sobre reacciones de doble adición de Michael sobre lactamas insaturadas activadas, nos planteamos la exploración de distintos reactivos de Nazarov:

1. El reactivo original no sustituido (**14**)
2. El reactivo sustituido con un metilo en la posición β (**16**)
3. El reactivo sustituido con un grupo trimetilsililo (TMS) en la posición α (**17**)
4. El reactivo sustituido con un grupo trimetilsililo (TMS) en la posición β (**18**)

3.5.1 Reactivo de Nazarov original (14) y análogo metilado (16)

3.5.1.1 Preparación

La preparación del reactivo de Nazarov no sustituido (**14**) la efectuamos mediante el procedimiento descrito por Zibuck y Streiber (véase Esquema 3.2 vía **E**). En cambio, el reactivo de Nazarov sustituido en la posición β con un grupo metilo (**16**) se preparó en una única etapa sintética a partir del monomalonato de metilo. El tratamiento de este sustrato con dos equivalentes de *i*-PrMgCl y cloruro del 2-butenilo seguido de descarboxilación, proporcionó el correspondiente β -ceto-éster insaturado **16** de forma satisfactoria, con un rendimiento global de un 80%.



Esquema 3.17

3.5.2 Nuevos análogos sililados del reactivo de Nazarov (17 y 18)

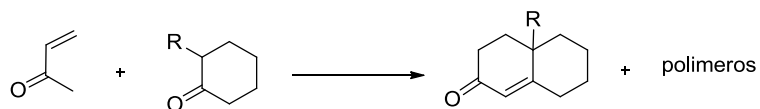
3.5.2.1 Precedentes en el uso de reactivos carbonílicos insaturados α - o β -sililados en síntesis orgánica

Con la idea de preparar nuevos análogos sililados del reactivo de Nazarov, decidimos estudiar las aplicaciones y las ventajas que la incorporación de grupos sililados en las posiciones vinílicas de cetonas α,β -insaturadas ha tenido en la síntesis orgánica.

En este contexto, la metilvinil cetona representa un reactivo de mucho interés para su utilización en reacciones de anulación de Robinson, gracias a su reactividad como aceptor de Michael.⁵⁹ Sin embargo, de forma análoga a lo que sucede utilizando el reactivo de Nazarov sin sustituir, debido a las condiciones básicas requeridas, la reacción de anulación de Robinson de la metilvinil cetona con cetonas sustituidas generalmente tiene lugar con rendimientos muy bajos, observándose productos de polimerización de la misma vinil cetona.⁶⁰

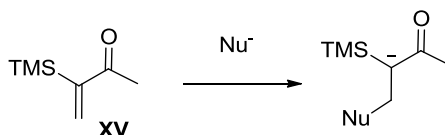
⁵⁹ Para una revisión sobre el empleo de la metilvinilcetona en reacciones de anulación de Robinson, véase: Bergmann, E. D.; Ginsburg, D.; Pappo, R. *Org. React.* **1959**, *10*, 179–555.

⁶⁰ Marshall, J. A.; Fanta, W. I. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 2501–2505.



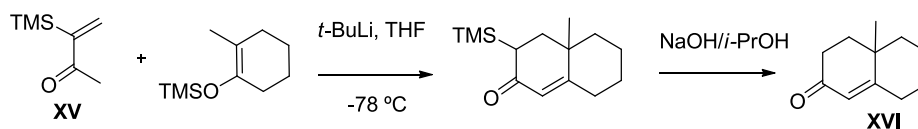
Esquema 3.18

Debido a su inestabilidad, se estudió la utilización del compuesto sililado **XV** en la reacción de anulación de Robinson con la finalidad de estabilizar el enolato resultante de la adición 1,4. El nuevo reactivo presenta un átomo de silicio en la posición alfa al carbonilo que es capaz, debido a sus orbitales 3d, de estabilizar la carga negativa adyacente, que se genera en la adición de Michael. Además, el impedimento estérico que ejerce el grupo TMS puede contribuir a dificultar el proceso de polimerización.



Esquema 3.19

La reacción entre el reactivo **XV** y la 2-metilciclohexanona, en forma de sililenoletor, conduce al producto de la reacción de anulación y protodesililación **XVI** con un 60% de rendimiento, incluso en condiciones apróticas, condiciones que normalmente producen la máxima polimerización de la metilvinil cetona.⁶¹



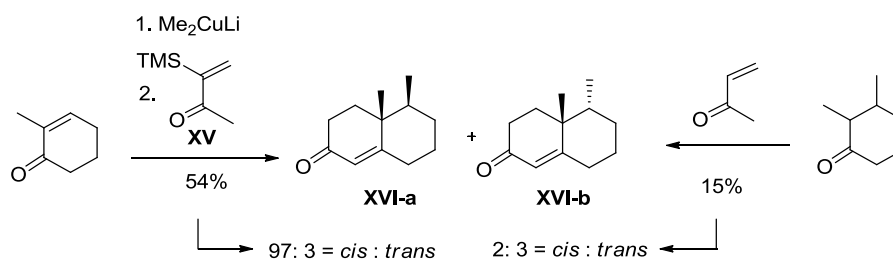
Esquema 3.20

Este reactivo ha sido también empleado en reacciones de adición conjugada-anulación con enolatos de organocobre. Así, la adición de dimetilcuprato de litio a la 2-metilciclohexenona seguida por adición de metil- α -trimetilsililvinilcetona, proporciona las correspondientes cetonas bicíclicas de forma estereoselectiva, generando mayoritariamente el compuesto **XVI-a**.⁶² En cambio, a partir de la 2,3-dimetilciclohexanona, una reacción de anulación de Robinson

⁶¹ Stork, G., Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6152–6153.

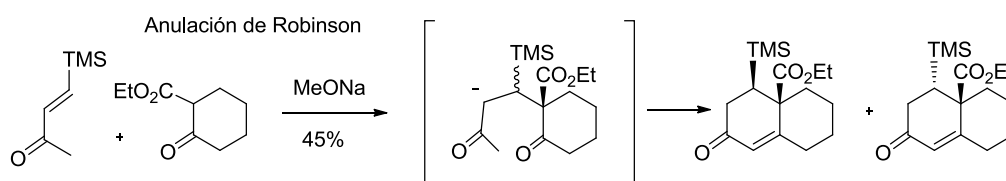
⁶² Boeckman, R. K., Jr. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6867–6869.

con la metilvinil cetona proporciona una mezcla de isómeros **XVI-a** y **XVI-b** con un rendimiento muy bajo.⁶³



Esquema 3.21

Existen ejemplos de la utilización de cetonas α,β -insaturadas sililadas en la posición β en reacciones de anulación de Robinson, aunque se obtienen rendimientos inferiores a los esperados por una reacción de este tipo, atribuible a que el intermedio carbaniónico puede ser desestabilizado por la presencia del grupo TMS.⁶⁴



Esquema 3.22

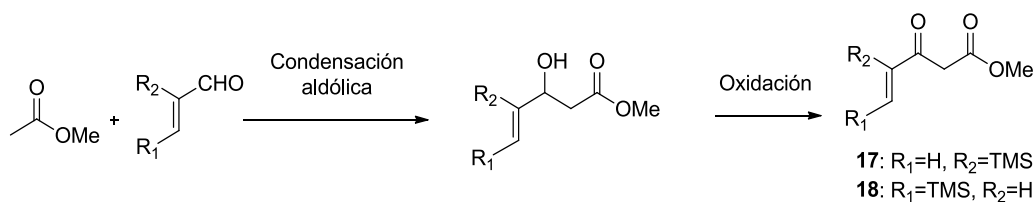
Teniendo en cuenta estos precedentes decidimos preparar análogos sililados del reactivo de Nazarov y explorar su posible utilización en reacciones de doble adición de Michael.

3.5.2.2 Preparación de nuevos análogos sililados del reactivo de Nazarov (**17** y **18**)

La preparación de los reactivos de Nazarov modificados que presentan un grupo sililo en α o en β , compuestos **17** y **18**, se basa en una secuencia sintética análoga a la utilizada para la preparación del reactivo de Nazarov clásico, que implica una adición del acetato de metilo a un aldehído, seguido de oxidación del hidroxi-éster resultante (véase Esquema 3.2, vía E). En ambos casos el aldehído no es comercial y tiene que ser preparado.

⁶³ Piers, E.; Britton, R. W.; de Waal, W. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 4307–4312.

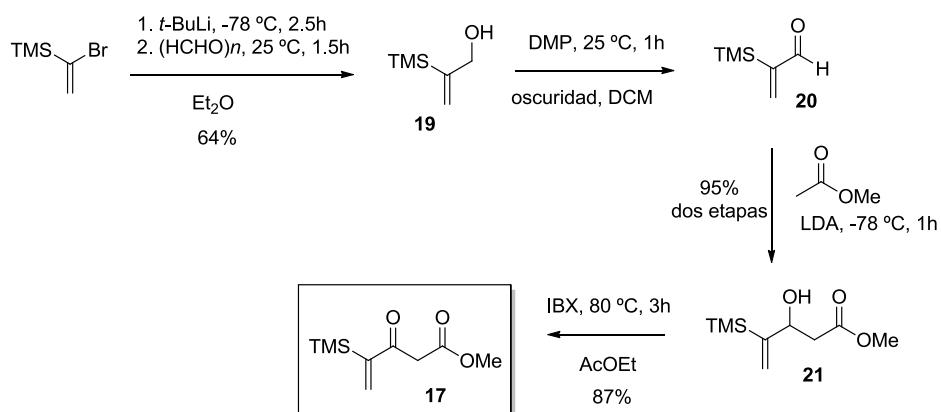
⁶⁴ Hwu, R. J.; Furth, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8834–8841.



Esquema 3.23

α-TMS Nazarov

Para la preparación del α-TMS acrilaldehído **20** la secuencia sintética se inicia con litiación del 1-(trimetilsilil)-1-bromoetileno comercial, seguida de adición de formaldehído. La posterior oxidación del alcohol alílico **19** se realizó en este caso empleando el periodinano de Dess Martin como agente oxidante, en condiciones muy suaves, a temperatura ambiente y en ausencia de luz, ya que el aldehído resultante **20** presenta una fuerte tendencia a la polimerización. La adición del enolato del acetato de metilo y la oxidación final con IBX, proporcionó el ceto-éster deseado **17**. Debido a problemas de polimerización de los intermediarios sintetizados, el uso de otros agentes oxidantes como el PCC y el reactivo de Jones (utilizados en la síntesis del reactivo original) no condujo al producto de oxidación **17** de forma satisfactoria.

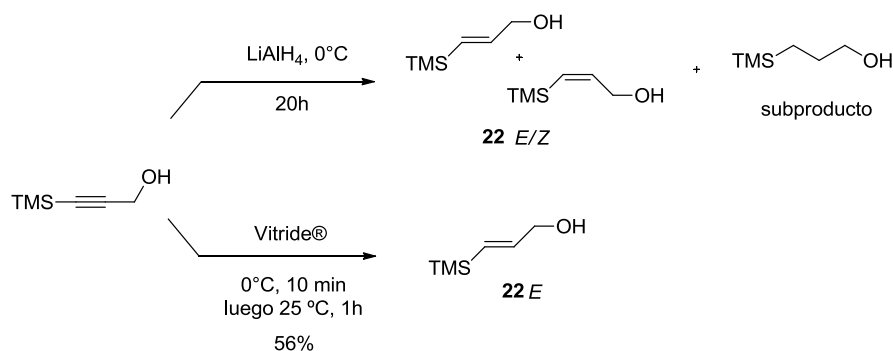


Esquema 3.24

Para evaluar su estabilidad, el compuesto **17** se trató en las condiciones básicas empleadas en la reacción de doble adición de Michael y se comprobó que no se producía polimerización del reactivo a 0 °C. El compuesto **17** resultó ser estable, pudiéndose conservar durante meses en el congelador sin apreciar ningún tipo de degradación.

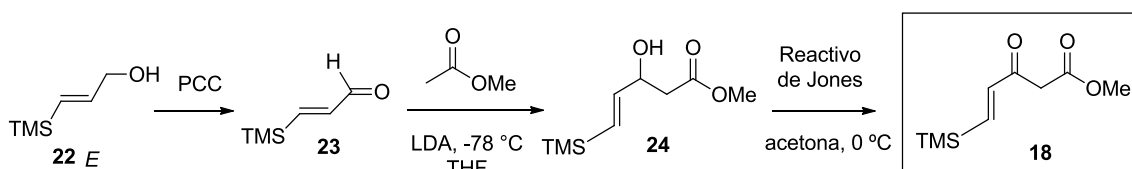
β-TMS Nazarov

La síntesis del reactivo **18**, que incorpora un grupo TMS en posición β, requiere la preparación del correspondiente acrilaldehído **23**. Para la obtención del estereoisómero *E* de este aldehído es necesaria la reducción estereoselectiva del triple enlace del alcohol 3-(trimetilsilil)propargílico. Inicialmente se intentó utilizando LiAlH_4 ,⁶⁵ pero desafortunadamente la reacción proporcionó una mezcla de olefinas **22** *E* y *Z*, además de un subproducto de reducción del doble enlace generado. En cambio, el uso de $\text{NaAlH}_2[\text{O}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3]_2$ (Vitride®)⁶⁶ como agente reductor permitió la obtención de forma satisfactoria del isómero *E* del alcohol 3-(trimetilsilil)alílico **22**.



Esquema 3.25

La posterior oxidación del alcohol alílico se intentó en un primer momento con MnO_2 , siguiendo un procedimiento descrito en la literatura,⁶⁷ que solo condujo una mezcla compleja de compuestos. En cambio, el uso de PCC proporcionó el correspondiente aldehído sililado **23** sin dificultades. A partir de **23**, la formación del análogo del reactivo de Nazarov se llevó a cabo mediante condensación aldólica con acetato de metilo seguida de la oxidación del hidroxíster **24** con el reactivo de Jones. Con esta metodología el compuesto **18** se obtiene de forma satisfactoria en cuatro etapas, con un rendimiento global del 71%.



Esquema 3.26

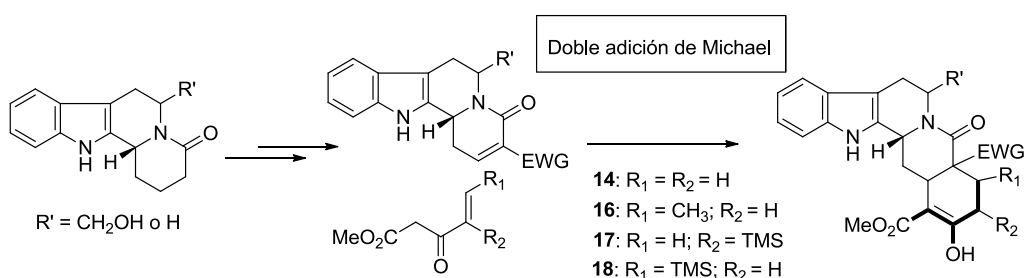
⁶⁵ Carter, M. J.; Percival, A. J. *Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1981**, 2415–2434.

⁶⁶ Denmark, S. E.; Jones, T. K. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4595–4597.

⁶⁷ Anzo, T.; Suzuki, A.; Sawamura, K.; Motozaki, T.; Hatta, M.; Takao, K., Tadano, K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8442–8448.

3.6 REACCIÓN DE DOBLE ADICIÓN DE MICHAEL DE REACTIVOS DE NAZAROV EN LACTAMAS INSATURADAS ACTIVADAS

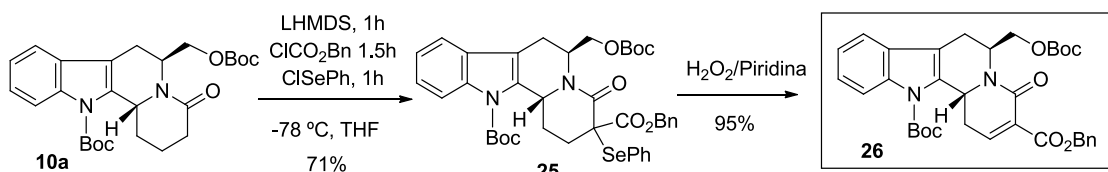
Nuestra estrategia sintética para la construcción del esqueleto tipo yohimbano se basa, como hemos anteriormente mencionado, en una doble reacción de Michael entre una lactama α,β -insaturada y el reactivo de Nazarov o alguno de sus análogos. Debido a que las lactamas α,β -insaturadas son pobres aceptores de Michael^{17,68} y considerando los estudios de Deslongchamps para la síntesis de *cis* decalinas, decidimos activar nuestras lactamas insaturada con grupos atrayentes de electrones en la posición α al carbonilo lactámico.



Esquema 3.27

3.6.1 Preparación de las lactamas insaturadas derivadas del (S)-triptofanol y ensayos preliminares

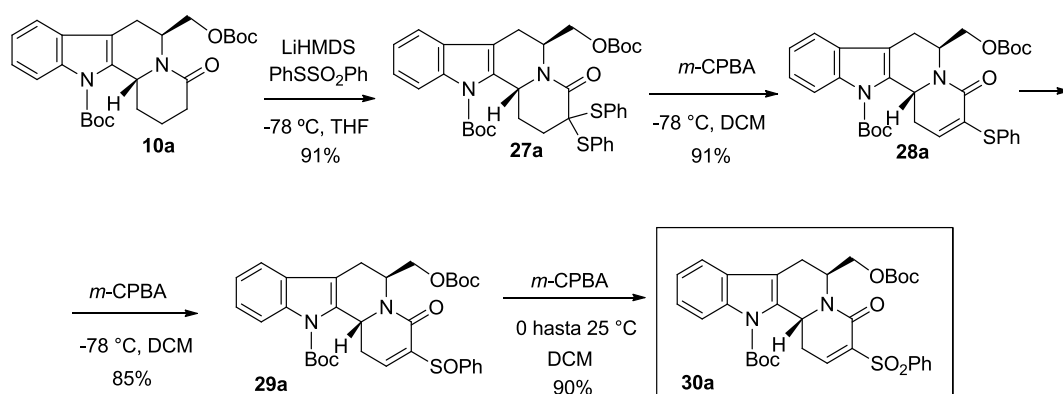
Como grupos atrayentes de electrones nos planteamos la utilización de un grupo benciloxicarbonilo y fenilsulfonilo. Para la preparación de la lactama activada con un grupo éster **26**, la ruta sintética se basa en la introducción de los grupos benciloxicarbonilo y fenilselenilo en la lactama indoloquinolidínica **10a** doblemente protegida con un grupo *tert*-butoxicarbonilo. La sucesiva oxidación del selenio presente en **25** con peróxido de hidrógeno, seguida de eliminación, conduce a la formación del doble enlace, proporcionando la lactama insaturada **26**.



Esquema 3.28

⁶⁸ (a) Nagashima, H.; Ozaki, N.; Washiyama, M.; Itoh, K. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 657–660; (b) Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 300–308; (c) Hagen, T. J. *Synlett* **1990**, 63–66.

Por otro lado, la lactama activada con un grupo sulfona se prepara a través de un procedimiento que implica la formación de un derivado ditioacetal y posteriores oxidaciones sucesivas del mismo. El tratamiento del enolato de la indolo[3,2-*a*]quinolicidina **10a** con benzenotiosulfonato de fenilo proporcionó el compuesto **27a** con buenos rendimientos. La oxidación posterior con un equivalente de *m*-CPBA condujo a la lactama α,β -insaturada **28a** como consecuencia de la oxidación de un átomo de azufre seguida de eliminación. Una posterior oxidación con un equivalente de *m*-CPBA proporcionó el sulfóxido **29a**. La sulfona **30a** se obtuvo a partir del compuesto **29a** mediante una tercera oxidación. Cabe comentar que todos los intentos de reducir el número de etapas de oxidación, utilizando directamente un mayor número de equivalentes de *m*-CPBA, resultaron infructuosos debido a la epoxidación del doble enlace que puede tener lugar en el sustrato **29a** o en el producto final **30a**, obteniéndose una mezcla compleja de compuestos.



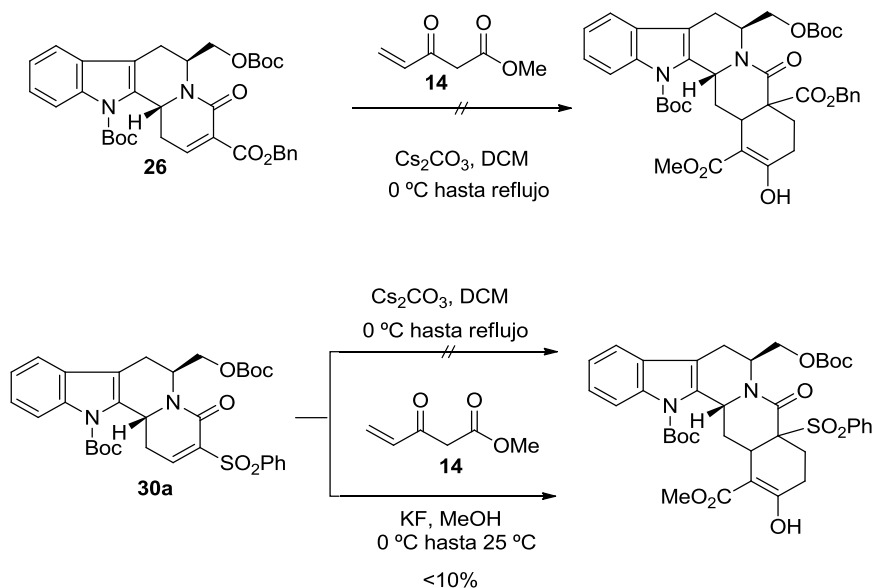
Esquema 3.29

3.6.2 Ensayos preliminares con el reactivo de Nazarov original (14)

A pesar de que no existen precedentes del empleo del reactivo de Nazarov sin sustituir que impliquen el ataque inicial del enolato de dicho reactivo a cetonas (o amidas) α,β -insaturadas (o bien ocurren con rendimientos muy pobres),^{38b} decidimos efectuar unos estudios preliminares con este reactivo, con la finalidad de comprobar si la velocidad de la etapa de doble adición era superior a la degradación del reactivo.

El procedimiento general para esta reacción implica la adición de la lactama insaturada a una disolución formada por el reactivo de Nazarov y una base (Cs_2CO_3 o KF) en CH_2Cl_2 o MeOH .

Los primeros ensayos de adición de doble Michael utilizando las lactamas insaturadas activadas (**26** y **30a**) y el reactivo de Nazarov original (**14**) resultaron infructuosos, recuperándose en ambos casos la lactama insaturada y varios productos de degradación del reactivo de Nazarov. En el caso de la lactama **30a** también se aislaron compuestos resultantes de su degradación.

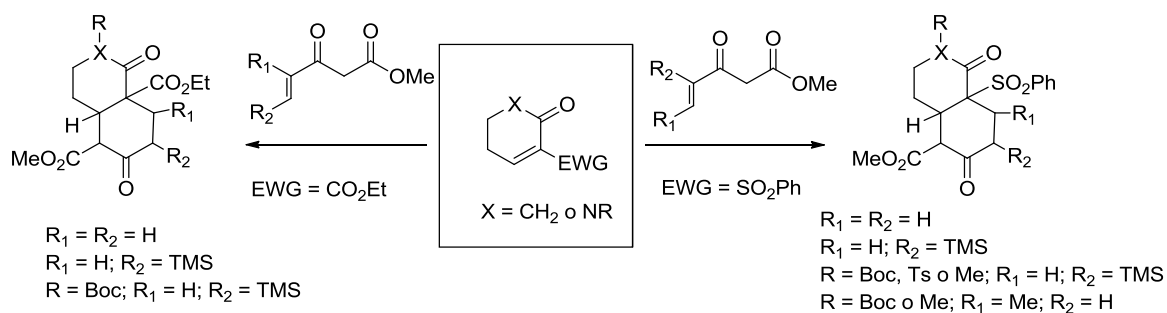


Esquema 3.30

A la luz de los resultados obtenidos, se decidió ensayar los análogos del reactivo de Nazarov sustituidos en posición α o β con grupos metilo (**16**) y TMS (**17** y **18**). Antes de empezar los estudios en las indoloquinolicidinas derivadas del triptofanol, nos planteamos estudiar la reactividad de estos reactivos frente a lactamas y cetonas insaturadas más sencillas y evaluar su eficacia en comparación con el reactivo de Nazarov original.

3.6.3 Estudios de la reacción de doble adición de Michael en moléculas modelo

A pesar de que la reacción de doble adición de Michael con el reactivo de Nazarov y sus análogos ha sido extensamente estudiada por Pierre Deslongchamps en ceto-ésteres α,β -insaturados, no hay precedentes en la literatura donde esta reacción se haya ensayado sobre lactamas insaturadas. Con la finalidad de estudiar la reactividad de este tipo de sustratos en la reacción de doble adición de Michael y para optimizar las condiciones de la misma reacción, nos planteamos la síntesis de moléculas modelo sencillas de tipo ciclohexenona y lactamas insaturadas derivadas de la δ -valerolactama.



Esquema 3.31

Cabe comentar que esta metodología nos permitiría acceder, en el caso de sustratos de tipo lactamas, a sistemas decahidroisoquinolona, que se encuentran en el núcleo de alcaloides indólicos de origen marino como las manzaminas A y B o la xestociclamina A.

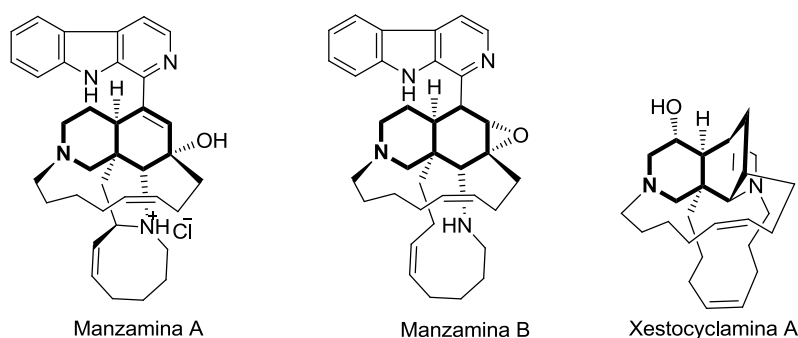
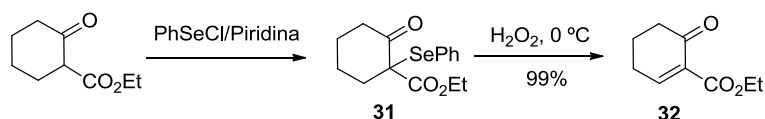


Figura 3.3

3.6.3.1 Preparación de las moléculas modelo: sistemas carbonílicos α,β -insaturados cíclicos

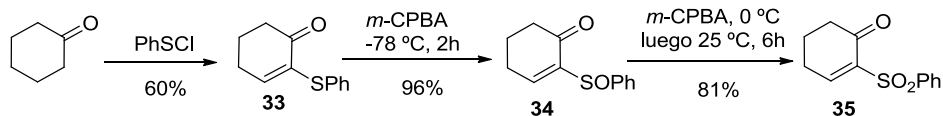
Las cetonas que se pretenden sintetizar son ciclohexenonas similares a las utilizadas por Deslongchamps en la formación de *cis* decalinas. El ceto-éster **32** se obtuvo a partir del 2-oxociclohexancarboxilato de etilo comercial mediante formación de un seleno derivado y posterior oxidación, con un rendimiento cuantitativo en ambas las etapas.



Esquema 3.32

Por otro lado la cetona α,β -insaturada activada por el grupo fenilsulfonilo se sintetizó a partir de la ciclohexanona, utilizando como reactivo para la introducción del grupo feniltio el cloruro

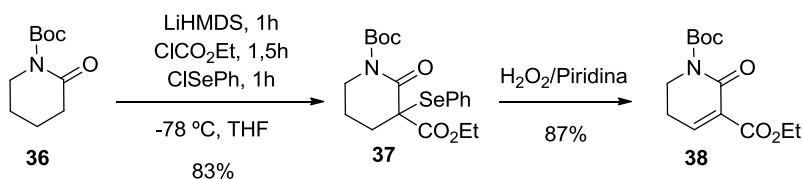
de fenilsulfenilo, preparado según el procedimiento descrito en la literatura.⁶⁹ El compuesto **35** se obtuvo con un 44% de rendimiento global.



Esquema 3.33

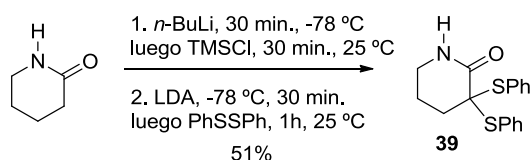
En el caso de los compuestos derivados de la valerolactama, se planteó la síntesis de una pequeña batería de compuestos que se diferenciaban tanto en la activación del doble enlace (benciloxicarbonilo o fenilsulfonilo) como en la protección de la amida secundaria con los grupos Boc, tosilo y metilo.

La síntesis de la lactama que presenta un grupo éster a partir de la valerolactama protegida **36** es análoga a la empleada en las lactamas indoloquinolicidínicas y conduce al producto **38** con un 72% de rendimiento global.



Esquema 3.34

Para la formación de la lactama insaturada activada con un grupo fenilsulfonilo se utilizó un procedimiento experimental que implica el uso de difenildisulfuro, en lugar de PhSO₂Ph,⁷⁰ para la doble introducción del grupo feniltio en la posición α de la lactama, previa protección *in situ* del átomo de nitrógeno con TMS. Esta metodología nos permitió obtener la amida secundaria **39** con un rendimiento del 51%.

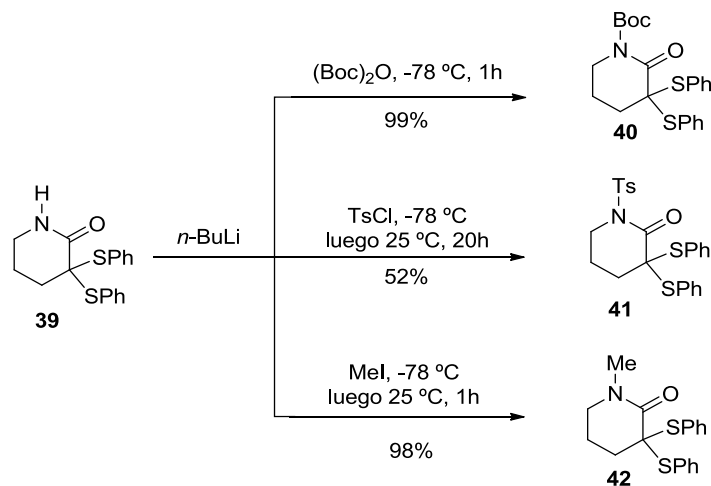


Esquema 3.35

⁶⁹ Yechezkel, T.; Ghera, E.; Ostercamp, D.; Hassner, A. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5235–5242.

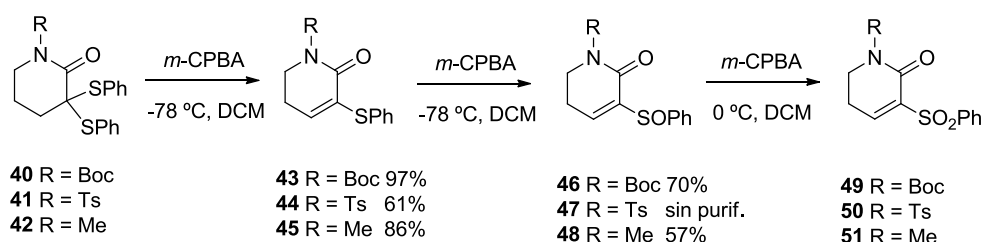
⁷⁰ Torisawa, Y.; Nakagawa, M.; Takami, H.; Nagata, T.; Ali, M. A.; Hino, T. *Heterocycles* **1994**, *39*, 277–292

Posteriormente protegimos la lactama obtenida en forma de carbamato (**40**), sulfonamida (**41**) y amida terciaria (**42**), con la finalidad de ver si los distintos grupos protectores causan diferencias en el curso de la reacción de doble adición de Michael. Las lactamas se obtuvieron con rendimientos del 99, 52 y 98%, respectivamente.



Esquema 3.36

La secuencia sintética para la obtención de las lactamas insaturadas activadas, análoga a la empleada en las lactamas derivadas del triptofano, concluye con tres oxidaciones sucesivas con ácido *m*-cloroperbenzico. Cabe comentar que para la preparación del sustrato protegido con tosilo, los rendimientos de las diversas etapas son moderados, lo que representa una limitación bajo un punto de vista sintético. Además, las sulfonas **49-51** se utilizaron en la reacción de doble adición de Michael sin previa purificación, debido a su inestabilidad.



Esquema 3.37

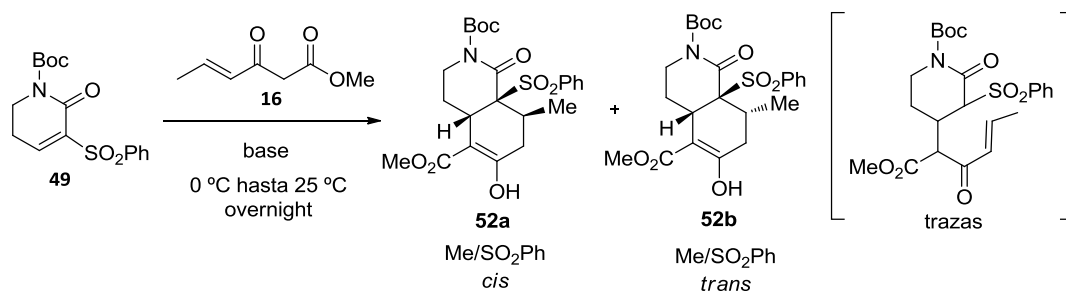
3.6.3.2 Resultados empleando el reactivo de Nazarov sustituido con un grupo metilo (**16**)

Con la finalidad de extender el trabajo de Pierre Deslongchamps al campo de las lactamas, inicialmente estudiamos la reacción de doble adición de Michael con el reactivo de Nazarov que presenta un sustituyente metilo en la posición β (**16**), que era el reactivo de elección utilizado por este autor en sus ensayos para la formación de *cis* decalinas. Por otra parte, una

vez optimizada la reacción, pretendíamos estudiar la reactividad del reactivo de Nazarov sililado **17**, que permitiría acceder a productos no sustituidos, no descritos en la literatura.

- Lactama *N*-Boc protegida y activada con un grupo bencenosulfonilo (**49**)

Como primer ensayo decidimos utilizar la lactama protegida con un grupo Boc, variando las condiciones de dilución y cambiando base y disolvente. Todas las reacciones se realizaron a la misma temperatura, empezando a 0 °C y subiendo la temperatura hasta temperatura ambiente durante toda la noche, empleando 3 equivalentes de reactivo y 6 equivalentes de base. En todos los ensayos realizados la reacción proporcionó una mezcla de dos isómeros **52a** y **52b** con baja estereoselectividad, más trazas de un subproducto de monoaddición. La estereoselectividad de la reacción se vió afectada por el tipo de disolvente utilizado, predominando el isómero en el que el metilo se encuentra en *cis* respecto al grupo sulfonilo en los ensayos con disolventes apolares, mientras que el isómero *trans*, en cambio, era el mayoritario cuando se utilizaron disolventes polares (Tabla 3.1, entradas **c** y **e**, respectivamente).



Entrada	Base	Nazarov (eq)	Base (eq)	Disolv	Conc. M	Rto	Proporción 52a:52b
a	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,05	47%	3:1
b	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,025	56%	3:1
c	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,005	79%	3:1
d	Cs ₂ CO ₃	3	6	MeCN	0,005	10%	-
e	KF	3	6	MeOH	0,005	56%	1:2

Tabla 3.1

Podemos observar como una disminución de la concentración provoca un aumento en el rendimiento (Tabla 3.1, entradas **a**, **b** y **c**), hasta un 79%. Por otra parte, la utilización de un disolvente polar como metanol y de KF como base (entrada **e**), condujo a un rendimiento moderado. El uso de acetonitrilo como disolvente (entrada **d**) proporcionó el compuesto de doble adición con muy bajo rendimiento.

La obtención de cristales del isómero **52a** ha permitido establecer la configuración relativa *cis* de los centros estereogénicos presentes en la molécula mediante análisis de rayos-X. Además, el cristal ha resultado no ser centrosimétrico, lo que significa que se trataba de un cristal enantiopuro.

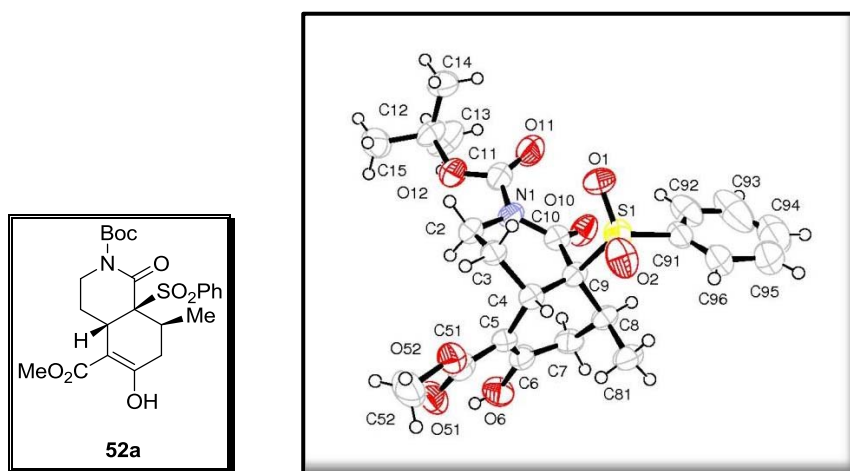
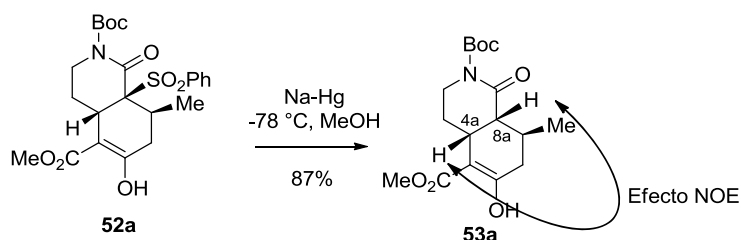


Figura 3.4

La eliminación del grupo activante bencenosulfonilo⁷¹ por tratamiento de los compuestos **52a** con amalgama de sodio proporcionó la correspondiente lactama **53a** con un 87% de rendimiento y como único estereoisómero detectable a través de métodos espectroscópicos. La relación *cis* entre los protones H-4a y H-8a se ha confirmado a través de experimentos NOESY, que ha permitido la observación de un acoplamiento entre dichos hidrógenos.

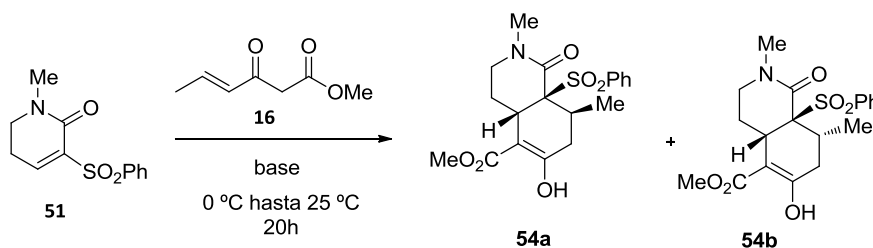


Esquema 3.38

⁷¹ Jung, Y. C.; Yoon, C. H.; Turos, E.; Yoo, K. S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10114–10122

- Lactama *N*-Me sustituida y activada con un grupo bencenosulfonilo (**51**)

Las mejores condiciones observadas anteriormente en cuanto a rendimiento se aplicaron a la lactama insaturada *N*-metil sustituida (**51**). En general, la reacción transcurrió con resultados moderados, manteniéndose la tendencia de que cuanto más diluida es la reacción más alto es el rendimiento (Tabla 3.2, entradas **a** y **b**). En este caso también se obtuvieron dos diastereoisómeros **54a** y **54b**, cuya proporción depende de nuevo del disolvente utilizado. En condiciones apolares predomina el isómero en el que el metilo se encuentra en *cis* respecto al grupo sulfonilo (entradas **a** y **b**). El isómero *trans*, en cambio, predomina en condiciones polares (entradas **c** y **d**).



Entrada	Base	Naz (eq)	Base (eq)	Disolv	Conc. M	Rto	Proporción 54a:54b
a	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,005	40%	4:1
b	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,1	28%	4:1
c	KF	3	6	MeOH	0,005	51%	1:4
d	Cs ₂ CO ₃	2	4	DMF	0,005	45%	1:5

Tabla 3.2

Observando los resultados representados en la tabla 3.2 se puede confirmar la dependencia del rendimiento únicamente de la concentración. Sin embargo, la variación del disolvente sin variar la base confirma que la proporción de isómeros está relacionada con el disolvente utilizado^{52b} (entradas **a** y **d**). La obtención de cristales de ambos compuestos **54a** y **54b** ha permitido establecer la configuración relativa y absoluta mediante análisis de Rayos-X.

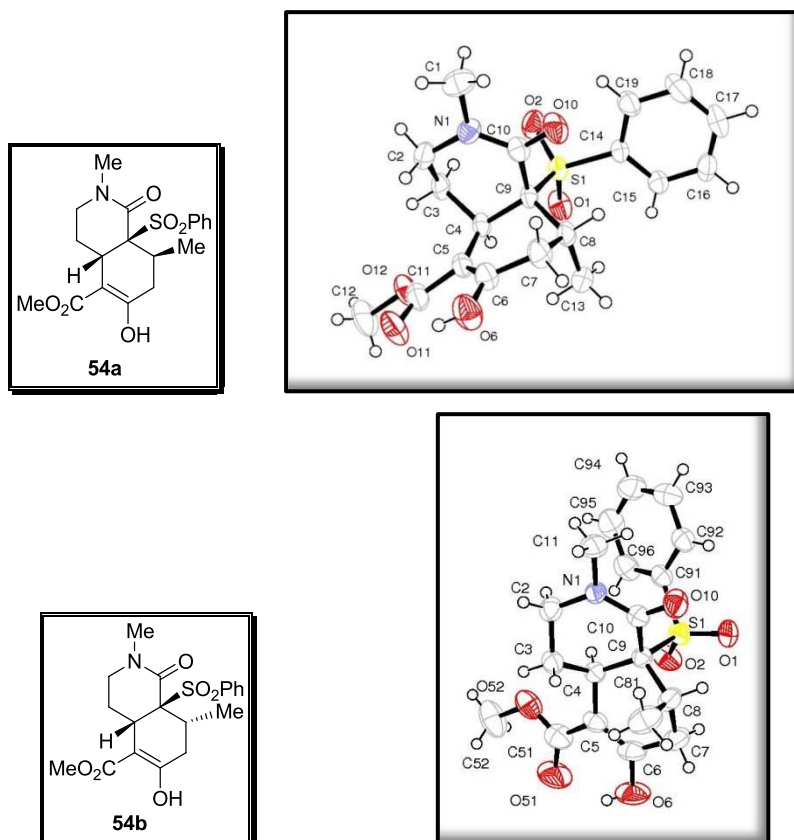
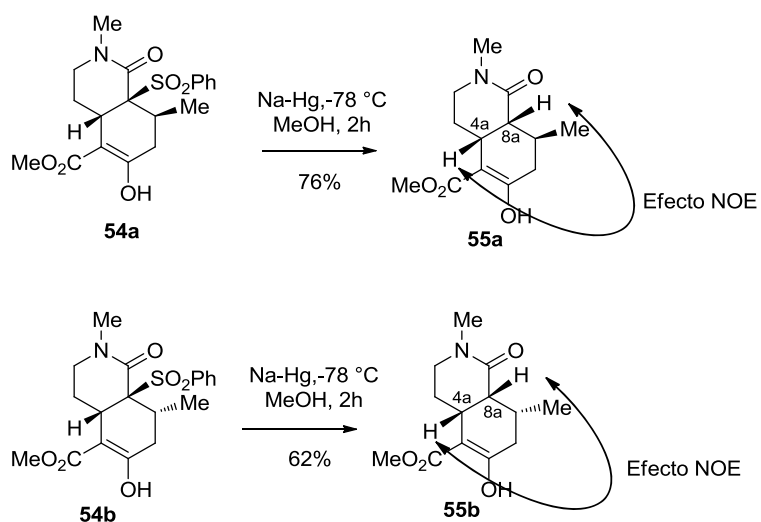


Figura 3.5

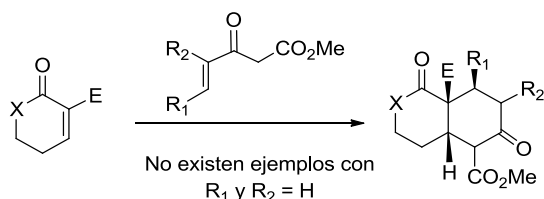
A partir de los compuestos **54a** y **54b**, la eliminación del grupo sulfonilo con amalgama de sodio proporcionó los compuestos **55a** y **55b** con rendimientos del 76% y del 62% respectivamente. La existencia de un efecto NOE entre los protones H-4a y H-8 confirma la estereoquímica relativa *cis* de la fusión de los dos anillos.



Esquema 3.39

3.6.3.3 Resultados empleando reactivos de Nazarov sustituidos con un grupo sililo (**17** y **18**)

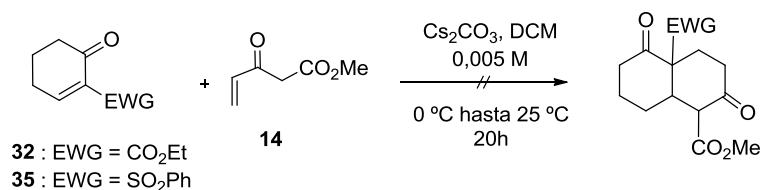
El desarrollo de nuevos reactivos de Nazarov sililados (**17** y **18**), con mayor estabilidad en condiciones básicas, podría representar una buena alternativa al uso del reactivo de Nazarov original en reacciones de doble adición de Michael. Por este motivo nos planteamos ensayarlos tanto en reacciones con cetonas α,β -insaturadas como con nuestras lactamas insaturadas.



Esquema 3.40

En primer lugar decidimos ensayar el reactivo de Nazarov original sobre los sustratos **32** y **35**, proceso no descrito en la literatura, para comprobar que la reacción de doble adición de Michael con este reactivo no tiene lugar.

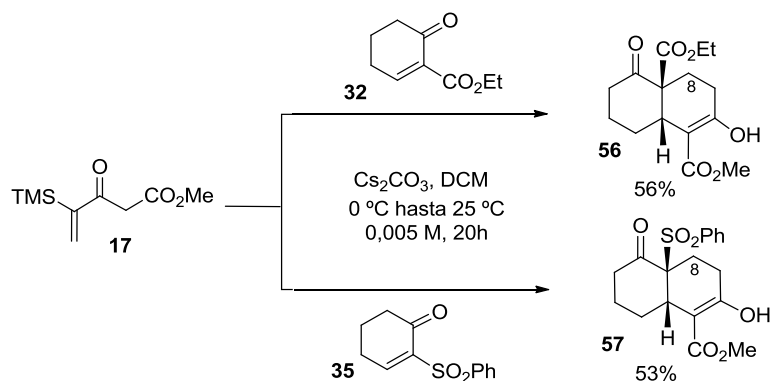
Efectivamente, la adición de las ciclohexanonas α,β -insaturadas **32** o **35** a una disolución del reactivo (**14**) y carbonato de cesio en diclorometano, en las condiciones habituales de reacción, sólo permitió recuperar producto de partida y subproductos derivados de la polimerización del reactivo de Nazarov.



Esquema 3.41

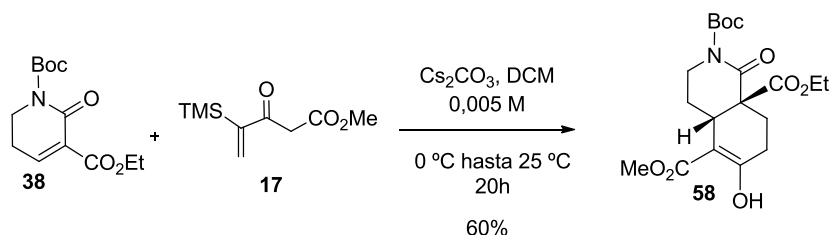
En cambio, el uso de nuestro reactivo de Nazarov sililado **17** en la reacción con las mencionadas ciclohexanonas, activadas tanto con un éster (**32**) como con una sulfona (**35**), en las condiciones habituales, permitió obtener los productos de ciclación **56** y **57**, en los que se había producido al mismo tiempo la eliminación del grupo TMS, con un 56% y un 53% de rendimiento⁷², respectivamente, más trazas de productos de monoación.

⁷² Debido a que solo queríamos comprobar si la reacción de doble adición de Michael de nuestro reactivo α -sililado a cetonas insaturadas cíclicas tenía lugar, estas reacciones no han sido optimizadas.



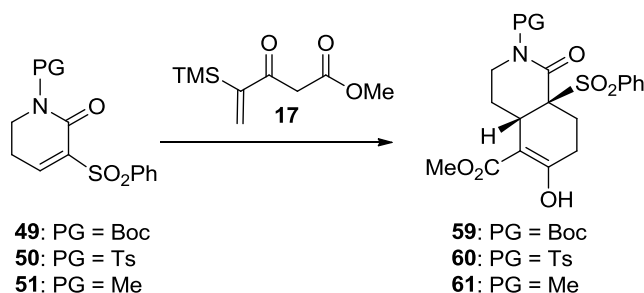
Esquema 3.42

Este resultado nos permitió acceder a estructuras de tipo *cis* decalina no sustituidas en la posición 8 y nos animó a aplicar la metodología a las lactamas insaturadas modelo. De manera satisfactoria, el empleo del reactivo de Nazarov silylado en la reacción de doble adición de Michael con la lactama α,β -insaturada **38** condujo al producto de ciclación **58** con un rendimiento del 60%.



Esquema 3.43

Por otro lado, la reacción de doble adición de Michael entre el reactivo silylado en la posición α **17** y las lactamas insaturadas **49-51** (activadas con un grupo bencenosulfonilo), protegidas con Boc, tosilo o metilo, proporcionó los correspondientes productos resultantes de la ciclación y protodesililación, **59-61**, con rendimientos moderados. Podemos observar como un aumento del número de equivalentes de reactivo y de base (Tabla 3.3, entradas **a** y **b**), así como el cambio del cloruro de cesio por fluoruro potásico (entrada **d**), no conducen a un incremento en el rendimiento de la reacción. Una vez más podemos comprobar que el aumento de la dilución influye positivamente en el rendimiento de la reacción (entradas **a/c** y **e/f**). Finalmente, cabe comentar que la lactama **50**, protegida con el grupo tosilo se prepara sin purificación de los últimos dos intermedios, así que el rendimiento de la reacción de doble adición de Michael corresponde a tres etapas sintéticas (entrada **h**).



Entrada	Sustrato	PG	Base	Naz (eq)	Base (eq)	Disolv	Conc. M	Producto	Rto
a	49	Boc	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,005	59	47%
b	49	Boc	Cs ₂ CO ₃	5	10	DCM	0,005	59	47%
c	49	Boc	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,02	59	20%
d	49	Boc	KF	3	6	MeOH	0,02	59	20%
h	50	Ts ⁷³	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,005	60	32%
e	51	Me	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,005	61	35%
f	51	Me	Cs ₂ CO ₃	3	6	DCM	0,1	61	21%
g	51	Me	KF	3	6	MeOH	0,005	61	20%

Tabla 3.3

Una vez estudiada la reacción en sustratos modelo, decidimos aplicar las condiciones encontradas a las lactamas insaturadas derivadas del (*S*)-triptofanol, enfrentándonos en este momento al estudio de la estereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael.

3.6.4 Estudios de la reacción de doble adición de Michael en lactamas insaturadas con estructura de indoloquinolicidina

3.6.4.1 Resultados empleando el reactivo de Nazarov sustituido con un grupo metilo (16)

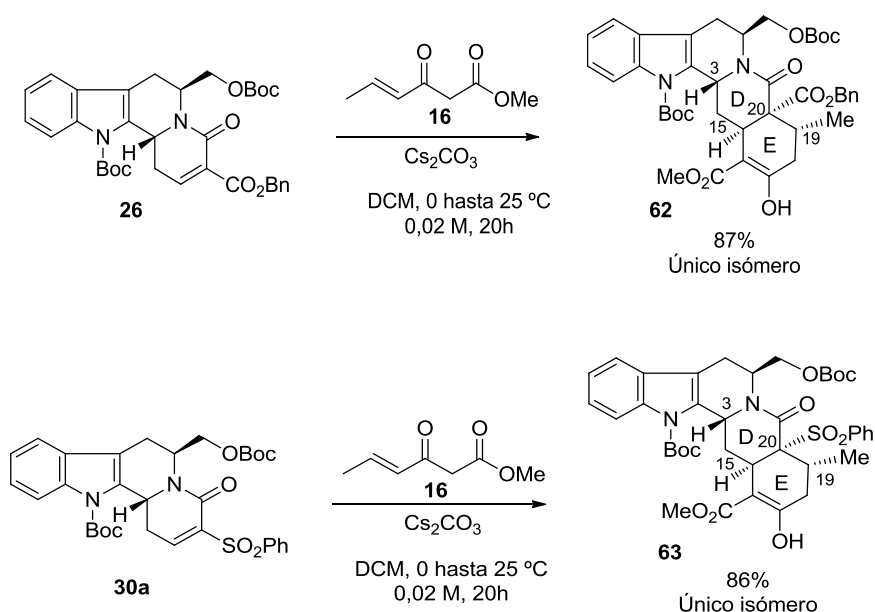
A partir de las lactamas insaturadas indoloquinolicidínicas, empezamos nuestros estudios con el empleo del derivado de Nazarov **16**, que posee un sustituyente metilo en posición β. Así, las lactamas **26** y **30a**, bajo las condiciones básicas de Cs₂CO₃ en DCM, proporcionaron de forma estereoselectiva el sistema pentacíclico resultado de una doble adición de Michael como un

⁷³ Las dificultades encontradas en la preparación del sustrato protegido con un grupo tosilo (en la purificación de los intermedios, así como en los bajos rendimientos de las reacciones) nos llevaron a no seguir ensayando esta lactama.

único isómero, obteniéndose respectivamente los compuestos **62** y **63** con rendimientos excelentes del 87% y 85%. Cabe comentar que estos compuestos presentan un equilibrio tautomérico ceto-enólico, siendo esta última forma la predominante.

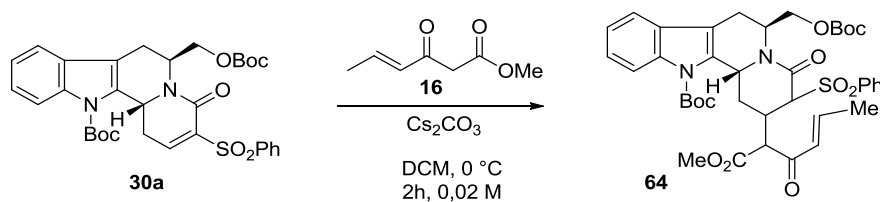
La configuración relativa y absoluta de los centros estereogénicos de las posiciones 15, 20 y 19 se determinó mediante estudios NOESY. La ausencia de efecto NOE entre los protones H-3/H-15 indica una relación *trans* de los mismos. En cambio, la fusión *cis* entre los anillos D y E y la relación *cis* entre el sustituyente metilo y el grupo bencenosulfonilo son coherentes con los resultados obtenidos por Deslongchamps en la formación de decalinas y también con nuestros estudios en moléculas modelo, siendo el curso estereoquímico de la reacción determinado por factores estereoelectrónicos.

La mayor estereoselectividad observada en sustratos de tipo indoloquinolidina con respecto a lo que ocurría en los sustratos piperidínicos, se puede atribuir a una mayor rigidez de la molécula, que dificulta la aproximación *endo* de la cadena del enona al enolato.



Esquema 3.44

El seguimiento de la reacción de doble adición de Michael a partir del sustrato **30a** mediante cromatografía de capa fina mostró que a cortos tiempos de reacción tiene lugar la formación de un intermedio que no corresponde al producto final **63**. La interrupción de la reacción después de 2 horas permitió el aislamiento y caracterización de un nuevo compuesto **64**, que correspondía al producto de monoaddición de Michael. La existencia de un producto de monoaddición confirma que el mecanismo de la reacción no es de tipo concertado sino que es un mecanismo por etapas.

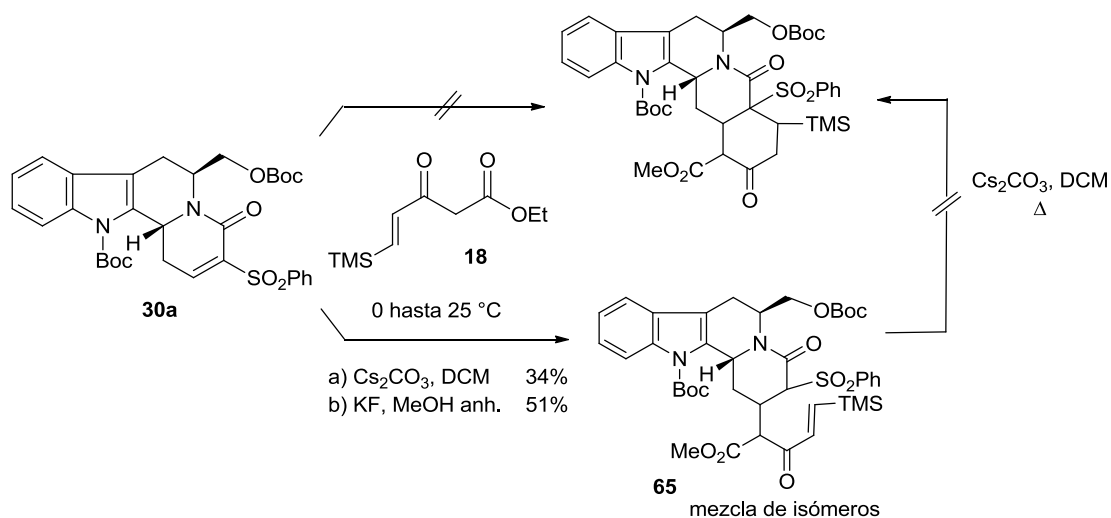


Esquema 3.45

3.6.4.2 Resultados empleando los reactivos de Nazarov sustituidos con un grupo sililo (**17** y **18**)

β -TMS Nazarov (**18**)

La reacción de doble adición de Michael con el reactivo de Nazarov **18**, que presenta un grupo TMS en la posición terminal, proporcionó el compuesto **65**, resultante de una sola adición conjugada. El cambio del carbonato de cesio por fluoruro potásico sólo condujo a un incremento en el rendimiento del compuesto **65**, pero en ningún ensayo realizado se obtuvo el producto de doble adición. Por otro lado, todos los intentos de provocar la ciclación a partir del compuesto **65** resultaron infructuosos, debido probablemente a un problema de impedimento estérico entre los grupos TMS y bencenosulfonilo.



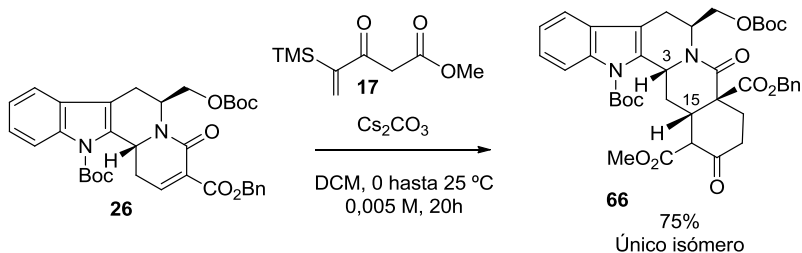
Esquema 3.46

Ante la imposibilidad de poder obtener el compuesto resultante de la doble adición directamente en una misma etapa, se estudió la posibilidad de eliminar el grupo TMS e intentar posteriormente el cierre del anillo.⁷⁴ No obstante, en ninguno de los ensayos se obtuvo el sistema pentacíclico deseado.

⁷⁴ (a) Bachi, M. D.; Bosch, E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2581–2584; (b) Clive, D. L. J.; Joussef, A. C. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1096–1098.

α -TMS Nazarov (17)

Ante estos resultados decidimos estudiar la reacción de doble adición de Michael utilizando el reactivo de Nazarov **17**, que presenta un grupo TMS en la posición α . La lactama **26**, activada por un grupo éster, condujo al compuesto **66** con buenos rendimientos y como un único isómero, el cual se identificó como el compuesto en el que los protones H-3 y H-15 presentan una relación *cis*, debido al efecto NOE que se observa entre dichos protones (Figura 3.6).



Esquema 3.47

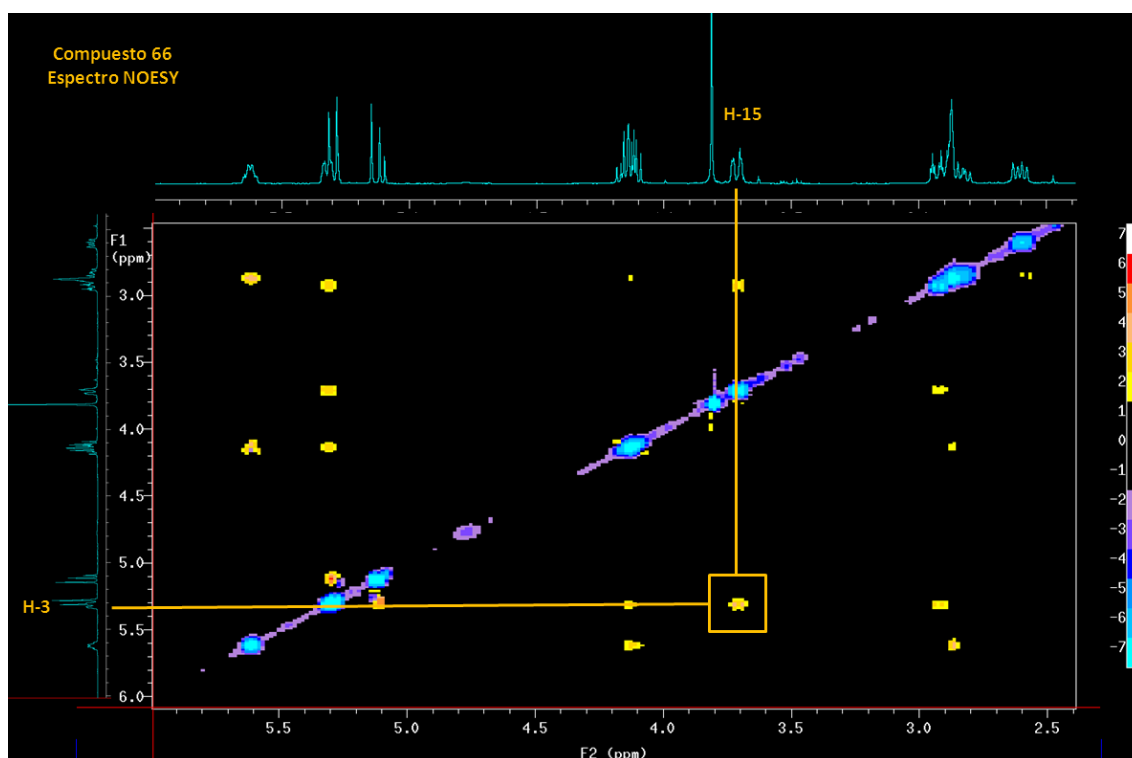
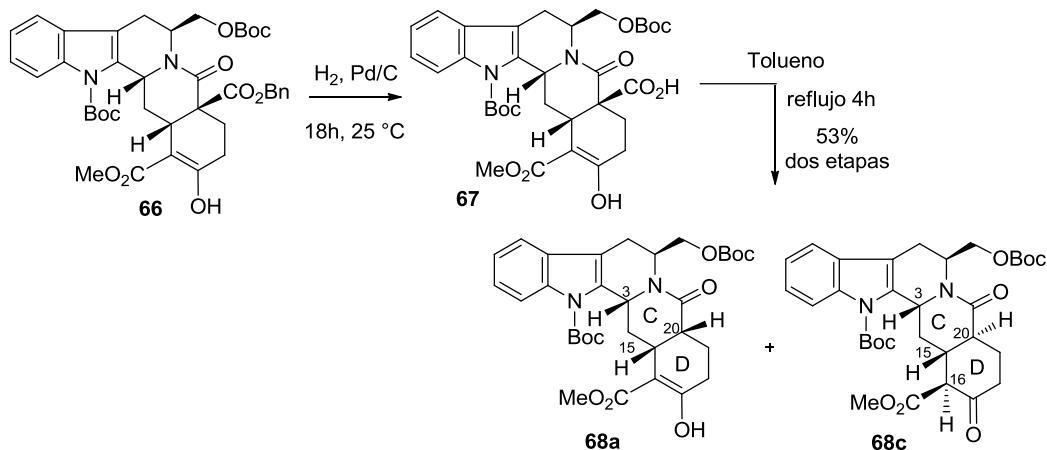


Figura 3.6

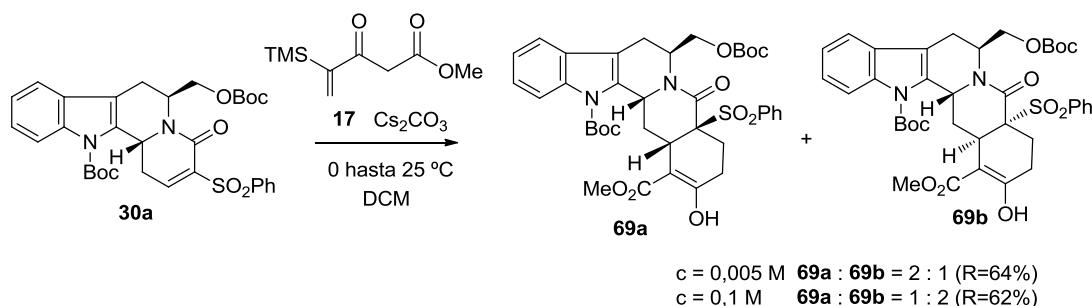
La eliminación posterior del grupo benciloxycarbonilo, llevada a cabo mediante hidrogenación catalítica y descarboxilación, no fue estereoselectiva, proporcionando una mezcla 1: 1 de los compuestos **68a** y **68c**, isómeros *cis* y *trans* con respecto a la fusión de los anillos D y E, consecuencia de una protonación no estereoselectiva del enol resultante de la descarboxilación del ácido **67**. A diferencia de lo que ocurre con el isómero C/D *cis* **68a**, el

compuesto con fusión C/D-*trans* **68c** existe únicamente en su forma cetónica, tal como comprobaron los estudios realizados por Albright y Goldman,⁷⁵ y como se describe en la literatura para otros derivados pentacíclicos con fusión C/D *trans*.⁷⁶ Así pues, aunque este último ensayo proporcionó resultados excelentes tanto en rendimiento como en estereoselectividad en la etapa de anulación, la metodología no es eficaz para su aplicación a la síntesis de alcaloides de grupo de la yohimbina.



Esquema 3.48

Por otro lado, cuando la lactama **30a**, activada por un grupo bencenosulfonilo, se trató con el reactivo de Nazarov sililado **17** en presencia de Cs_2CO_3 , la reacción de doble adición de Michael proporcionó dos diastereoisómeros, **69a** y **69b**. Es de destacar que en este caso se observó que la estereoselectividad del proceso depende de la concentración del medio de reacción, ya que al operar en condiciones diluidas se obtiene mayoritariamente el isómero H-3/H-15 *cis* (**69a** : **69b** = 2:1), mientras condiciones concentradas favorecen la formación del isómero H-3/H-15 *trans* (**69a** : **69b** = 1:2).



Esquema 3.49

⁷⁵ Albright, J. O.; Goldman, L. J. *Org. Chem.* **1965**, *30*, 1107–1110.

⁷⁶ Seguin, E.; Koch, M.; Sevenet, T. J. *Nat. Prod.* **1982**, *45*, 738–744.

El análisis de los espectros NOESY de ambos isómeros permitió la asignación de la configuración del estereocentro en C-15. Así, la presencia en el espectro NOESY del compuesto **69a** de un acoplamiento entre los protones H-3 y H-15 indicaba una relación *cis* entre dichos protones (véase Figura 3.7), mientras que este mismo acoplamiento no se observa en el espectro del isómero **69b**.

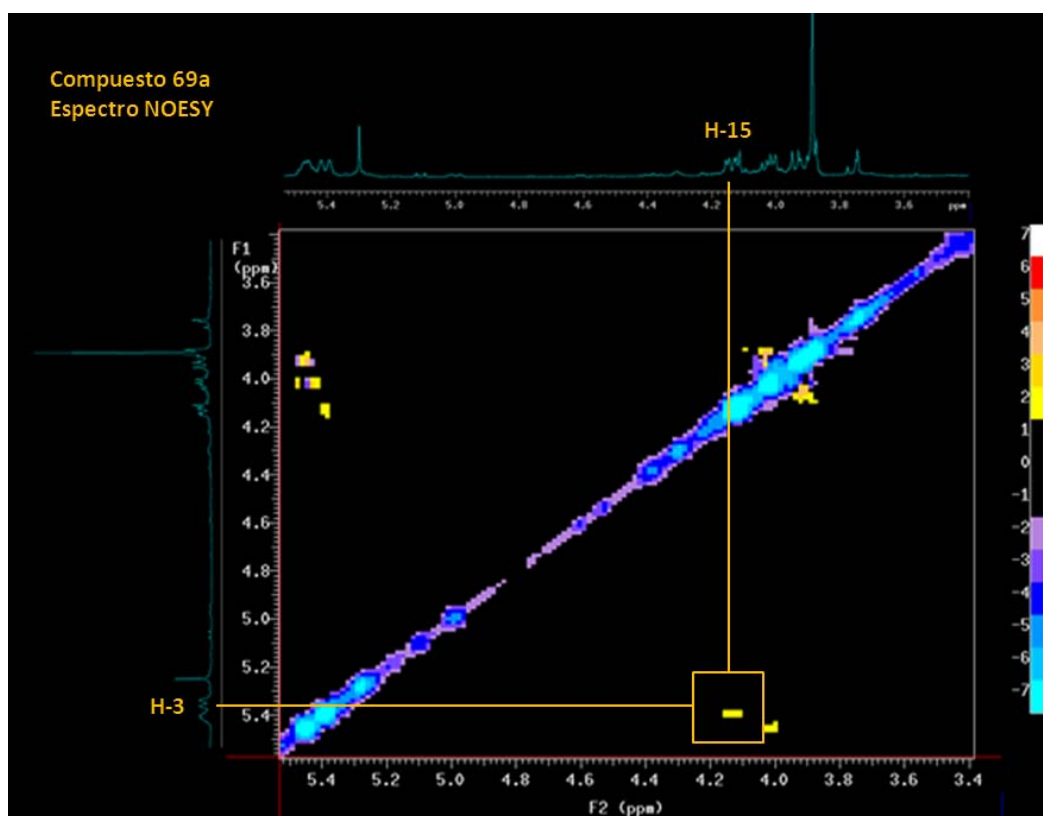
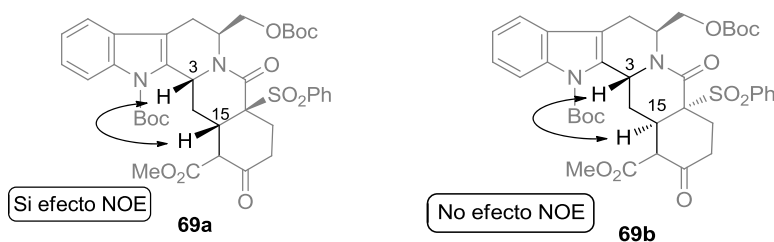


Figura 3.7

Además, la obtención de cristales del compuesto **69a** permitió confirmar la asignación configuracional de los dos nuevos centros estereogénicos presentes en la molécula mediante cristalografía de Rayos-X, confirmando la relación relativa *cis* de las posiciones 3, 15 y 20.

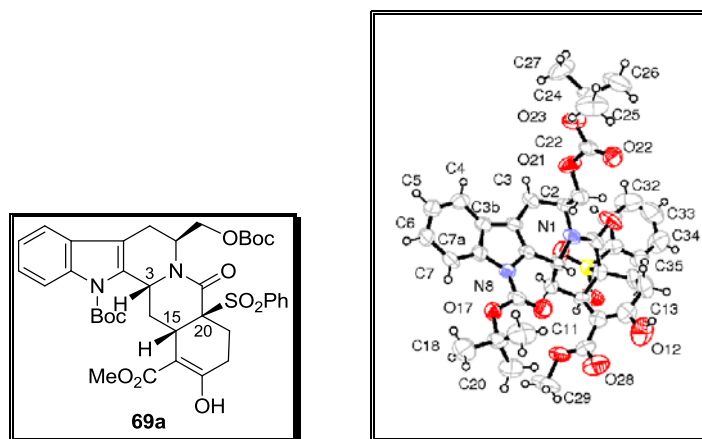
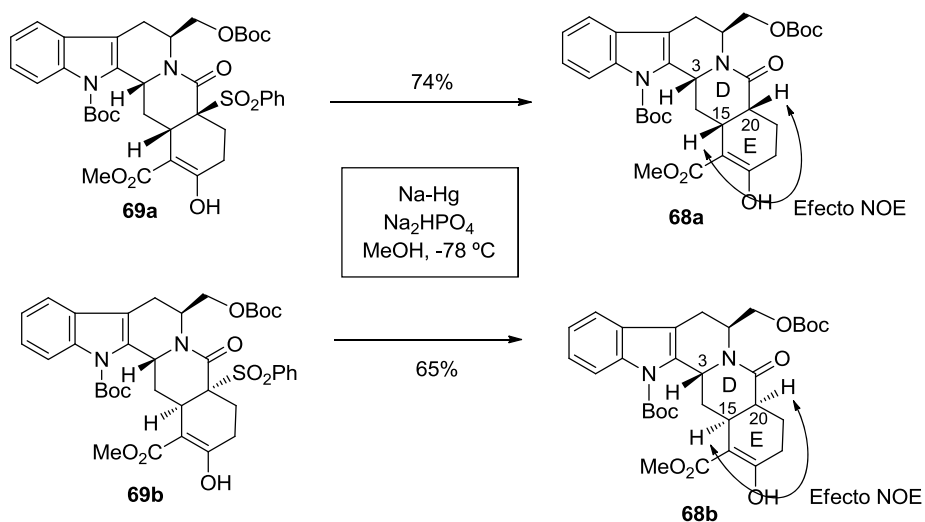


Figura 3.8

La posterior eliminación del grupo bencenosulfonilo de **69a** y **69b** con amalgama de sodio proporcionó los correspondientes compuestos, respectivamente **68a** y **68b**. La presencia de un efecto NOE entre los protones H-15 y H-20 confirma de nuevo la fusión *cis* entre los anillos D y E. Además el producto **68a** resultó idéntico al compuesto derivado de la reacción de doble adición de la lactama **26** y posterior eliminación del grupo benciloxicarbonilo, corroborando una vez más el curso estereoquímico de la reacción (véase Esquemas 3.47 y 3.48).

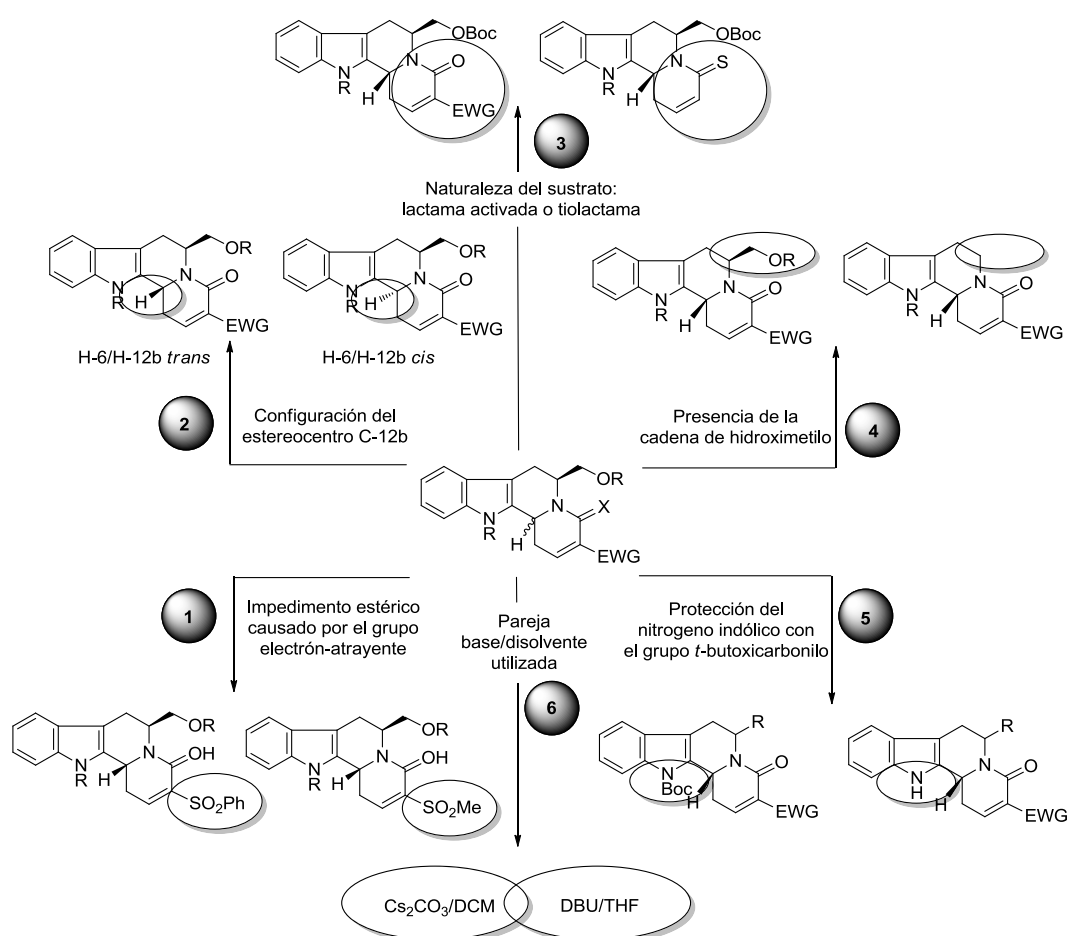


Esquema 3.50

3.6.5 Estudio sistemático de los factores que pueden influir en la diastereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael con el reactivo de Nazarov sililado

Con la finalidad de conseguir un aumento en la estereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael sobre sustratos activados con un grupo SO_2Ph , se decidió estudiar los factores que pueden influir en el curso estereoquímico de la reacción. Los factores que se pretenden estudiar son:

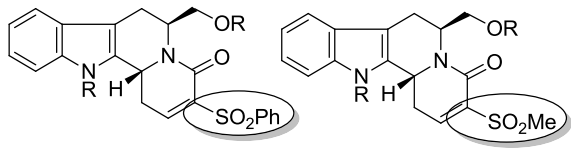
1. El impedimento estereo causado por el grupo electrón-atrayente
2. La configuración del centro estereogénico de la posición 12b
3. La naturaleza del sustrato insaturado (lactama activada o tiolactama)
4. La presencia o no de la cadena de hidroximetilo
5. La protección o no del nitrógeno indólico con el grupo *t*-butoxicarbonilo
6. La pareja base/disolvente utilizada



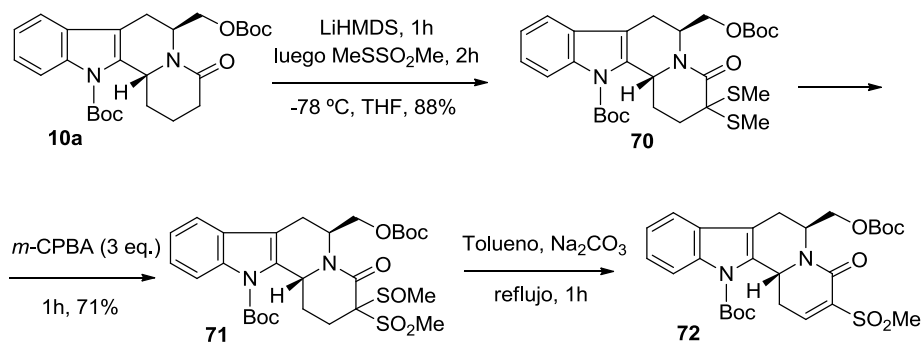
Esquema 3.51

3.6.5.1 El impedimento estereo causado por el grupo electrón-atrayente

1



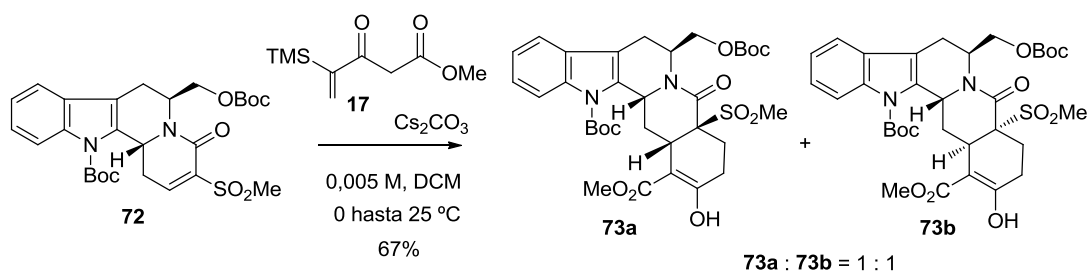
Con la finalidad de estudiar si los efectos estéricos ejercidos por los grupos electrón-atrayentes podrían influir en el curso estereoquímico de la reacción de doble adición de Michael, decidimos reducir el tamaño de dicho grupo, sintetizando una lactama insaturada activada por un grupo metanosulfonilo. La ruta sintética se basa en la introducción simultánea de dos grupos SMe y la posterior oxidación de **70** con tres equivalentes de ácido *m*-cloroperbenzóico para proporcionar el compuesto **71** que incorpora un grupo sulfóxido y una sulfona. El tratamiento con carbonato de sodio a reflujo de tolueno provoca la eliminación del grupo sulfóxido y la obtención del sustrato activado **72**.



Esquema 3.52

La reacción de doble adición de Michael entre el compuesto **72** y nuestro reactivo de Nazarov **17** condujo a una mezcla 1:1 de isómeros. Recuérdese que la reacción a partir del sustrato activado con un bencenosulfonilo **30a** proporcionaba una mezcla 2:1 de los isómeros H-3/H-15 *cis* (**69a**) y *trans* (**69b**) en las mismas condiciones de reacción.

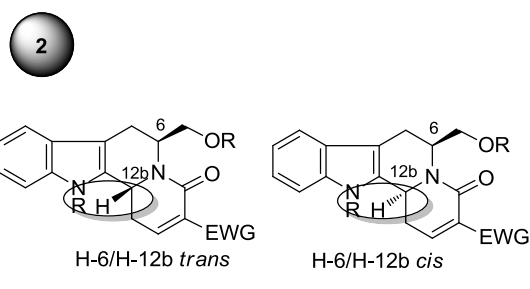
Capítulo 3: Formación de sistemas pentacíclicos de tipo yohimbano



Esquema 3.53

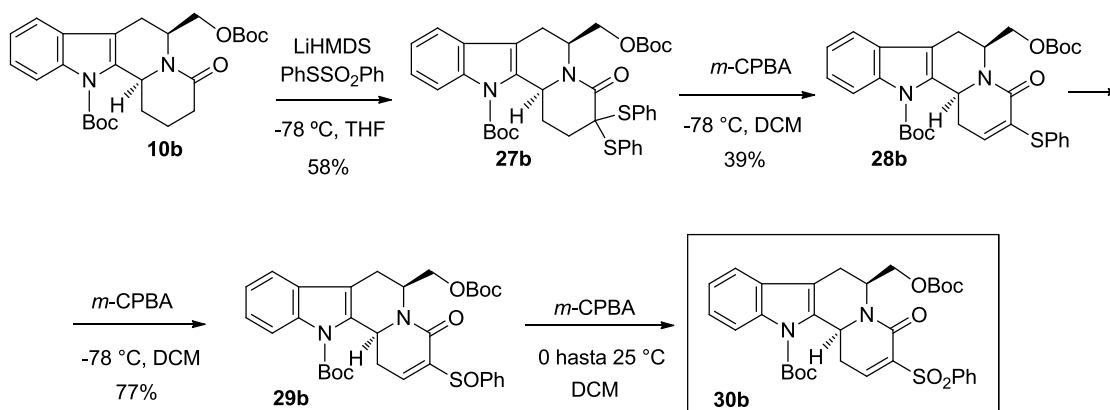
Por lo tanto, aunque se observa una variación en la estereoselectividad de la reacción, un posible impedimento estérico causado por el grupo activante parece no influir significativamente en el curso estereoquímico de la ciclación.

3.6.5.2 La configuración del centro estereogénico de la posición 12b



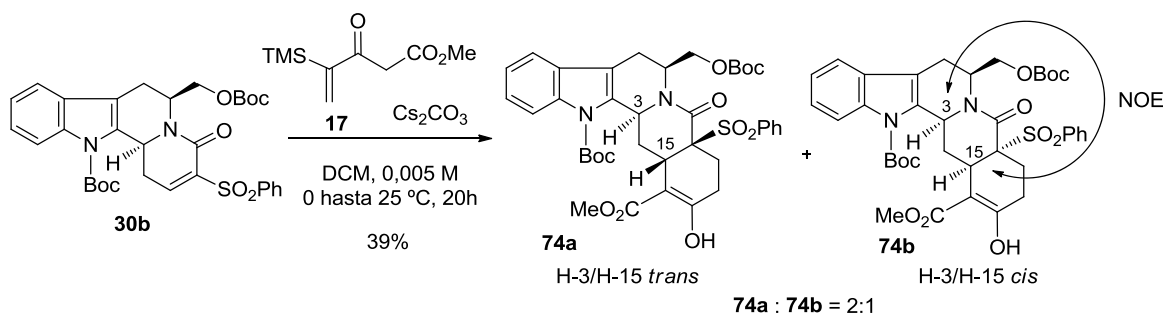
Para comprobar la influencia de la configuración del estereocentro de la posición 12b en la estereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael se decidió sintetizar la lactama insaturada H-6/H-12b *cis* activada por el grupo bencenosulfonilo (**30b**). La hipótesis que nos estimuló a iniciar estos ensayos consistía en considerar que una modificación en la configuración relativa de los estereocentros de las posiciones 6/12b de las lactamas insaturadas derivadas de las indoloquinolicidinas en estudio podría provocar un cambio conformacional del sistema tetracíclico, que influiría en el resultado estereoquímico del proceso de doble adición de Michael del reactivo de Nazarov.

La secuencia sintética para la formación de la lactama insaturada es análoga a la descrita para el isómero H-6/H-12b *trans*, aunque en esta ocasión tiene lugar con rendimientos inferiores a los observados en dicha serie.



Esquema 3.54

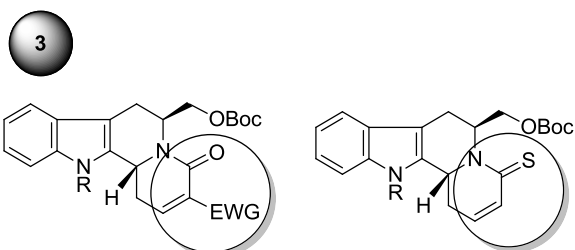
El tratamiento de la lactama **30b** con el reactivo de Nazarov sililado **17** en las condiciones optimizadas de doble adición de Michael proporcionó con rendimientos moderados (39%) una mezcla de dos productos de ciclación **74a** y **74b** en proporción 2:1, siendo mayoritario el isómero H-3/H-15 *trans*, es decir, se obtuvo una inversión en la estereoselectividad facial de la doble adición de Michael con respecto a lo observado a partir de **30a**. La configuración relativa *cis* de los protones H-3 y H-15 en el isómero minoritario se confirmó por la presencia de un efecto NOE.



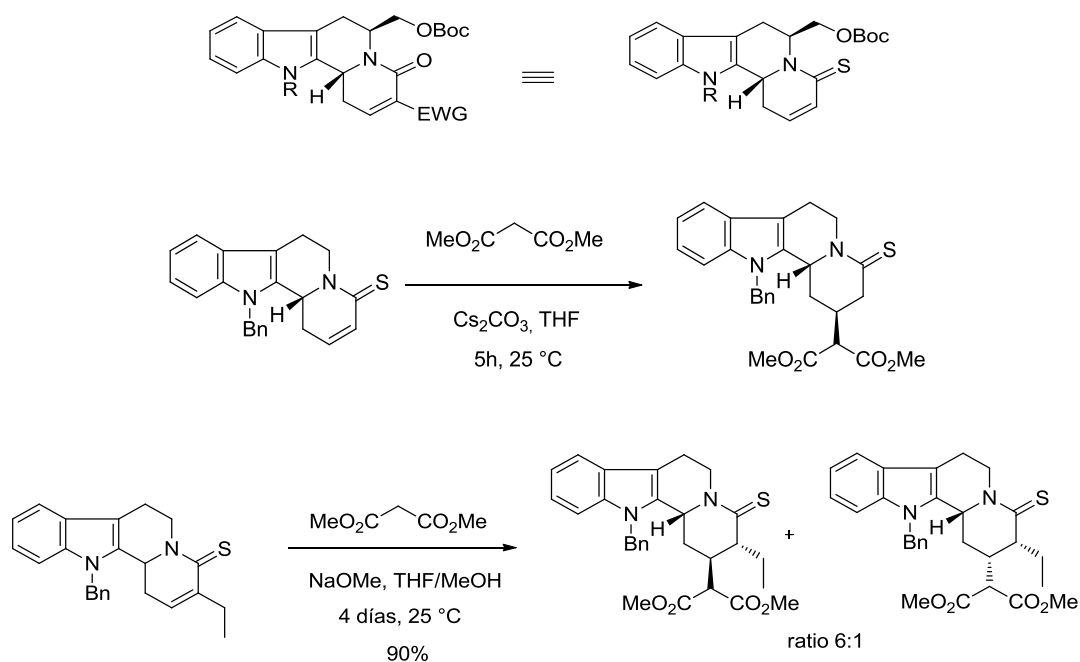
Esquema 3.55

Los resultados moderados obtenidos, tanto en términos de rendimientos (para la preparación de la lactama y en la reacción de doble adición de Michael) como de estereoselectividad, nos llevaron a descartar este sustrato y a volver a trabajar con la lactama **30a**.

3.6.5.3 La naturaleza del sustrato insaturado (lactama activada o tiolactama)



Es conocido que las lactamas α,β -insaturadas no son buenos aceptores de Michael, por lo que es necesario activar el doble enlace con un grupo electrón-atrayente.⁷⁷ En cambio, las tiolactamas insaturadas se comportan como buenos aceptores de Michael, siendo su reactividad comparable a la de lactamas insaturadas activadas. Algunas tiolactamas derivadas de indoloquinolidinas han sido utilizadas previamente como sustratos para reacciones de adición conjugada de aniones estabilizados.⁷⁸



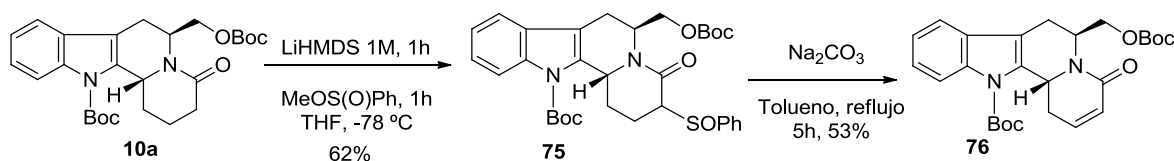
Esquema 3.56

Además, la utilización de una tiolactama representaría una ventaja en nuestra ruta sintética porque nos permitiría obtener el sistema pentacíclico directamente sin la incorporación del

⁷⁷ Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300–308.

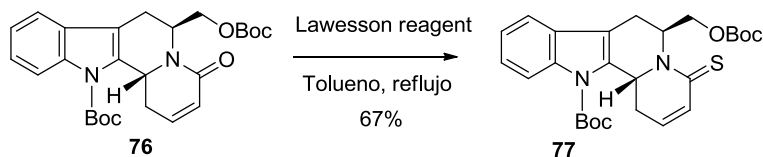
⁷⁸ Gomez-Pardo, D.; Desmaële, D.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6633–6636.

grupo electrón-atrayente. Por otro lado, también nos permitiría diferenciar la función tioamídica de los carbonilos de cetona y del éster, facilitando las últimas etapas de síntesis. Para la preparación de la lactama **76**, precursor de la tiolactama deseada **77**, seleccionamos un procedimiento utilizado previamente en nuestro grupo de investigación^{8a} para la introducción del grupo SOPh en la posición α de amidas, que emplea fenilsulfinato de metilo. La reacción proporcionó, con un rendimiento del 62%, los cuatro posibles estereoisómeros del compuesto **75**, que posteriormente, por tratamiento con carbonato sódico a reflujo de tolueno, se convirtieron en el correspondiente producto de eliminación **76**.



Esquema 3.57

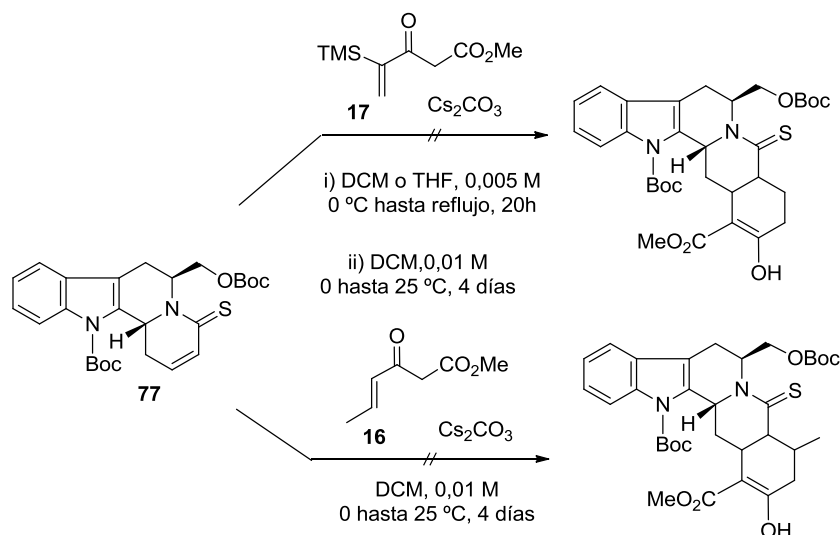
Finalmente, la tiolactama **77** se preparó de forma satisfactoria mediante el uso del reactivo de Lawesson a partir de la lactama insaturada **76**.



Esquema 3.58

Desafortunadamente, todos los intentos de efectuar la reacción de doble adición de Michael a partir de la tiolactama **77** resultaron infructuosos, tanto empleando el reactivo sililado **17** como el reactivo metilado **16**, recuperándose en todos los casos el producto de partida inalterado.⁷⁹

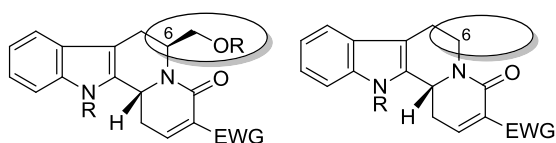
⁷⁹ Sin embargo la adición conjugada de malonato de metilo sí tiene lugar, proporcionando una mezcla 1:1 de isómeros.



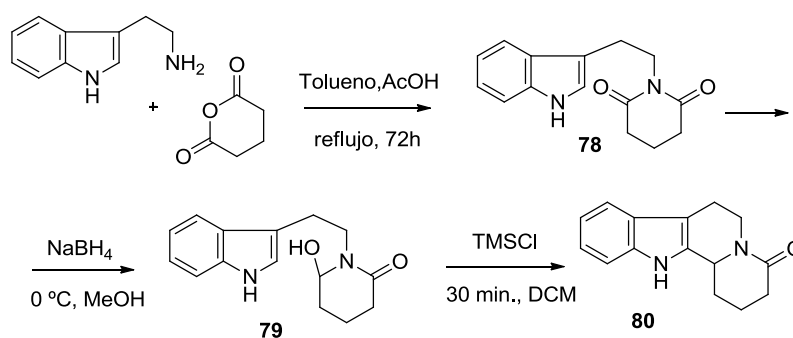
Esquema 3.59

3.6.5.4 La presencia o no de la cadena de hidroximetilo

4



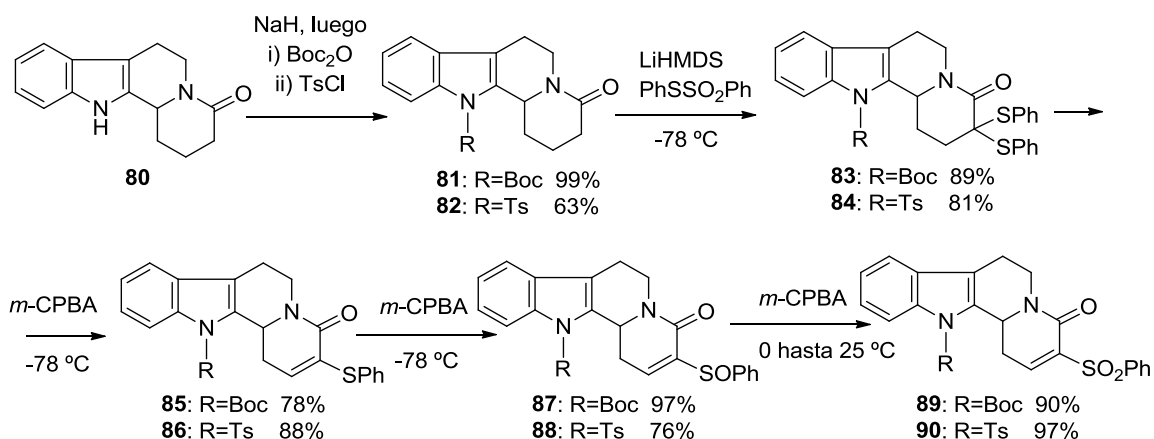
Para estudiar la influencia que podría tener la cadena de hidroximetilo situada en la posición 6 del núcleo de indoloquinolizidina en la estereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael, decidimos preparar la indoloquinolizidina que carece de dicho sustituyente. Con el fin de economizar esfuerzos, en este caso se generó la indoloquinolizidina racémica a partir de triptamina y anhídrido glutárico, vía una secuencia descrita en literatura.⁸⁰



Esquema 3.60

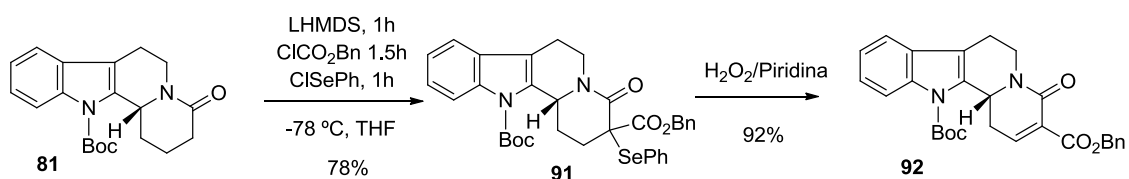
⁸⁰ Raheem, I. T.; Thiara, P. S.; Peterson, E. A.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 13404–13405.

La lactama tetracíclica **80** se protegió tanto con el grupo *t*-butoxicarbonilo como con un tosilo, proporcionando los derivados tetracíclicos **81** y **82**. Posteriormente ambos compuestos se convirtieron en las correspondientes lactamas insaturadas activadas por una sulfona **89** y **90**, mediante la utilización de la secuencia previamente descrita para la obtención del sustrato **30a** (véase Esquema 3.29).



Esquema 3.61

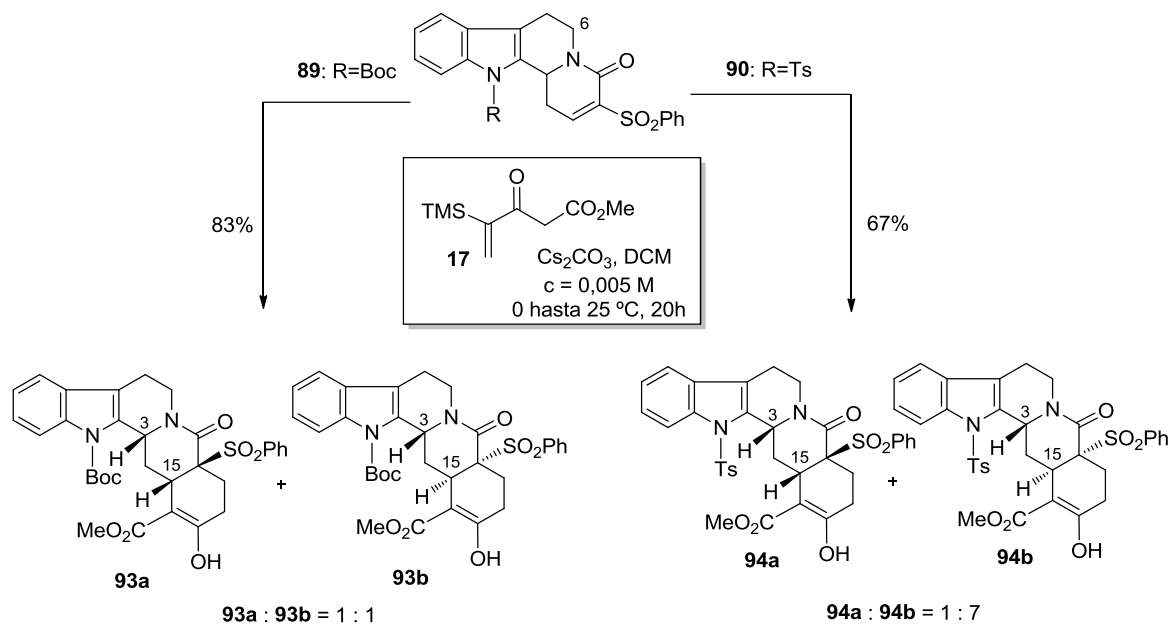
A partir de la misma indoloquinolicidina **81**, además, se sintetizó la correspondiente lactama activada con un grupo benciloxycarbonilo **92**, mediante una secuencia análoga a la utilizada para la obtención del sustrato **26** (véase Esquema 3.28).



Esquema 3.62

El tratamiento de los compuestos **89** y **90** con el reactivo de Nazarov sililado **17** en presencia de Cs_2CO_3 en DCM proporcionó los correspondientes productos de ciclación **93** y **94** vía una doble adición de Michael con buenos rendimientos. Se puede observar que la reacción en el sustrato protegido con Boc que carece en la cadena de hidroximetilo no es estereoselectiva, proporcionando los productos de ciclación H-3/H-15 *cis* y *trans*, **93a** y **93b**. Sorprendentemente, la indoloquinolicidina **90** en la que el nitrógeno indólico se halla

protegido con un grupo tosilo, condujo al producto de ciclación **94b** (H-3/H-15 *trans*) con buena estereoselectividad (**94a:94b**=1:7).



Esquema 3.63

La obtención de cristales del compuesto **94b** permitió confirmar la asignación configuracional de los dos nuevos centros estereogénicos presentes en la molécula mediante cristalografía de Rayos-X, confirmando la relación relativa *trans* de las posiciones 3 y 15.

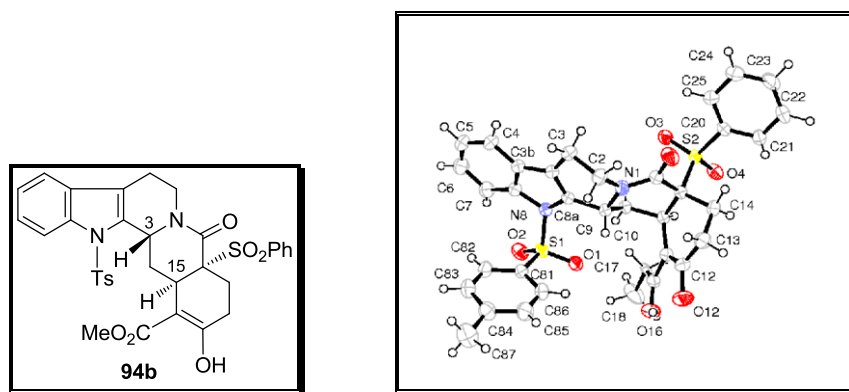
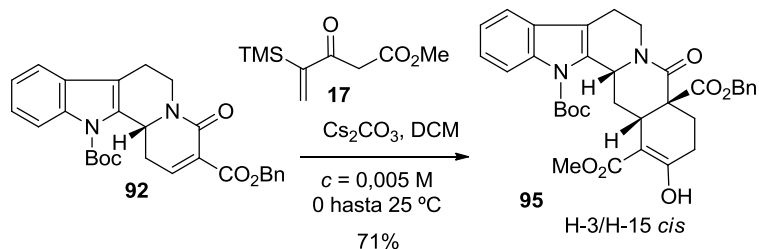


Figura 3.9

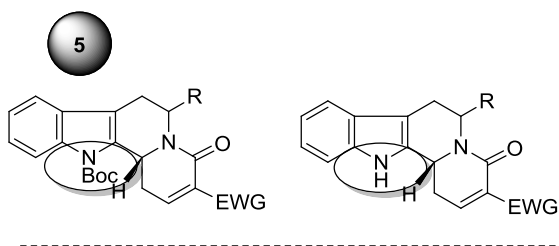
La reacción de doble adición de Michael sobre el sustrato **92** a su vez proporcionó con buenos rendimientos el correspondiente aducto **95** como único isómero de configuración relativa H-3/H-15 *cis*, de manera análoga a lo que se había observado a partir de **26**, que posee una cadena de CH₂OBoc en la posición 6 (Esquema 3.47).



Esquema 3.64

Los resultados observados muestran que la cadena de hidroximetilo no ejerce influencia alguna en el curso de la reacción, ya que proporciona los correspondientes compuestos pentacíclicos con rendimientos y estereoselectividad parecidas a los análogos que poseen el mencionado sustituyente.

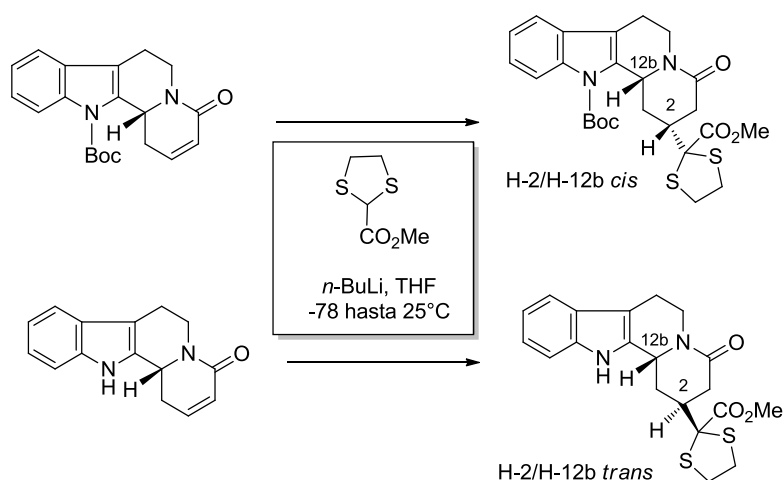
3.6.5.5 La protección o no del nitrógeno indólico con el grupo *t*-butoxicarbonilo



Por otro lado, en el apartado anterior (Esquema 3.63) se ha descrito que un cambio en el grupo protector del nitrógeno indólico de *N*-Boc a *N*-Ts provoca una modificación substancial en la estereoselectividad de la doble adición de Michael del reactivo de Nazarov sililado **17**.

Existen ejemplos en la literatura^{17,81} donde se describen reacciones de adición conjugada de diferentes nucleófilos estabilizados a lactamas α,β -insaturadas derivadas de indoloquinolicidinas cuyo curso estereoquímico depende de si el nitrógeno indólico está protegido o no con un grupo *t*-butoxicarbonilo. En relación con ello, se ha sugerido que un cambio conformacional en el sustrato, causado por la presencia del grupo Boc como protector del nitrógeno indólico, pueda influir en el curso estereoquímico del proceso de adición conjugada. El siguiente ejemplo muestra cómo se produce una inversión de la estereoselectividad facial en el ataque del nucleófilo, obteniéndose el producto de adición en el que la configuración relativa de los protones de las posiciones 2 y 12b es *trans* cuando el nitrógeno indólico no está protegido, y *cis* en el caso del *N*-Boc derivado.⁸¹

⁸¹ (a) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Thomas, C. I.; Witherington, J.; Dogle, K.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1961–1964; (b) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Witherington, J.; Elsegood, M. R. J. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5737–5739.

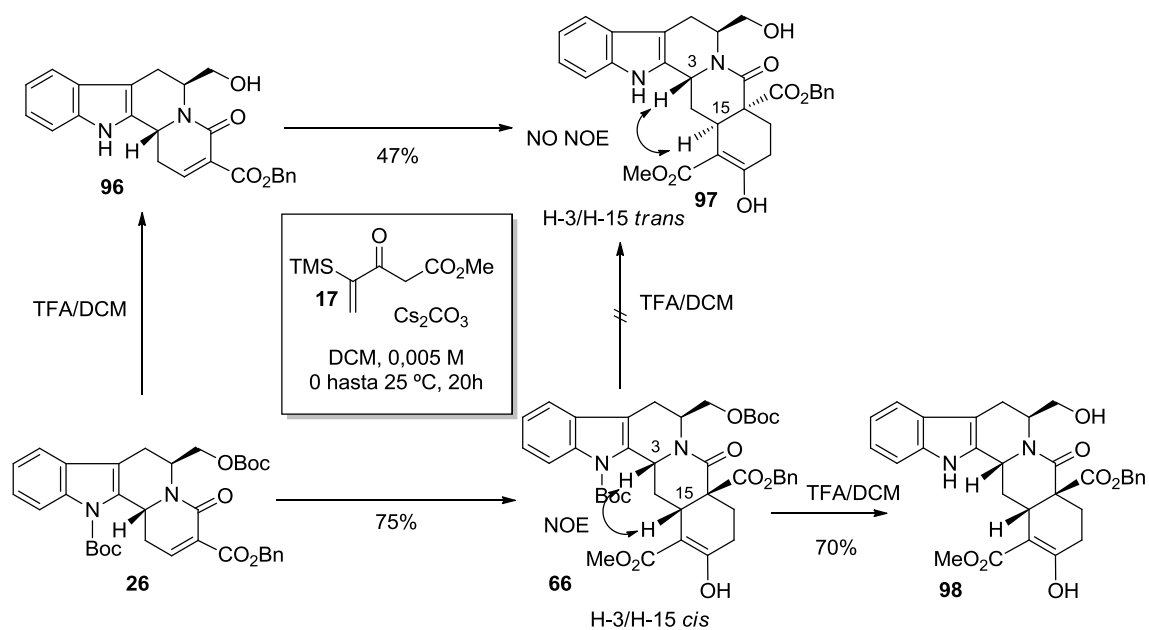


Esquema 3.65

A raíz de estos estudios, nos planteamos ensayar las reacciones de doble adición de Michael sobre sustratos sin proteger. La estereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael que estamos estudiando debería depender de la primera adición conjugada del enolato del reactivo de Nazarov sobre la lactama insaturada que, según los precedentes mencionados, se podría controlar cambiando el grupo protector del nitrógeno indólico.

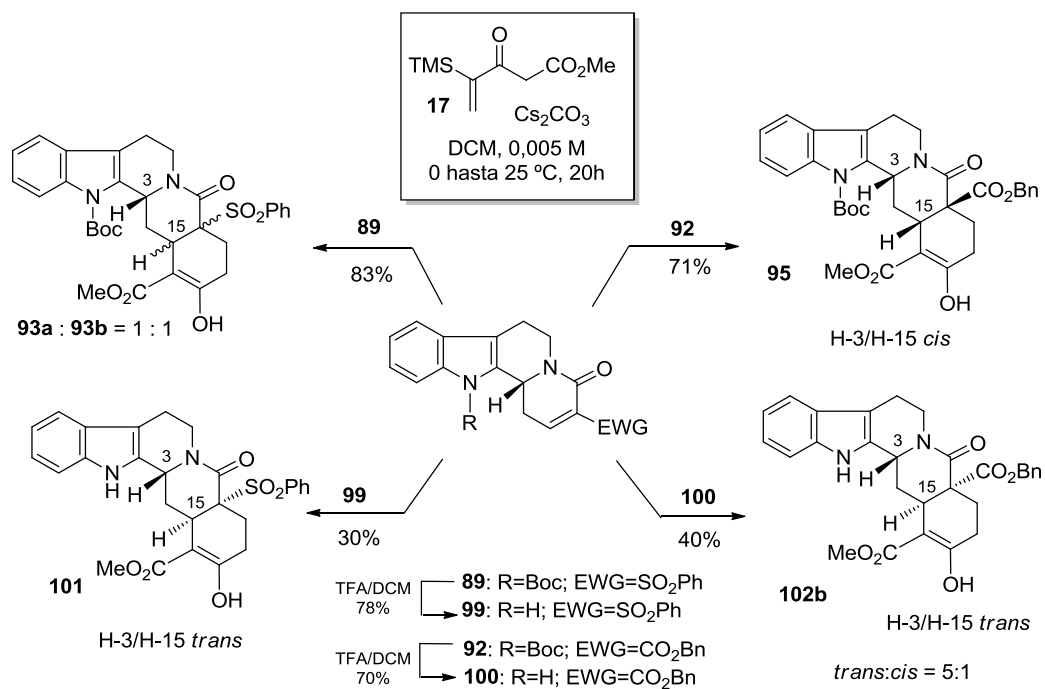
Para comprobar si sobre nuestro sustrato se verifica la misma tendencia descrita en los ejemplos anteriores, decidimos ensayar la reacción con la lactama indoloquinolicidínica insaturada **96**, en la que el nitrógeno indólico no está sustituido.

El tratamiento del compuesto **96**, activado por un grupo benciloxycarbonilo, en condiciones de doble adición de Michael con el reactivo de Nazarov sililado **17** condujo al producto de ciclación **97** con una relación relativa *trans* de los protones de las posiciones 3 y 15 como isómero mayoritario. La ausencia de efecto NOE entre los protones H-3 y H-15 en el compuesto **97** confirma la estereoquímica asignada. Además, el tratamiento del correspondiente aducto *N*-Boc protegido H-3/H-15 *cis* (**66**), procedente de la reacción de doble adición de Michael a partir de **26**, con TFA no proporcionó el compuesto **97** sino el compuesto **98**, isómero de **97**, confirmando así el cambio en la estereoselectividad facial durante la reacción.



Esquema 3.66

Por último, decidimos efectuar ensayos a partir de indoloquinolicidinas no sustituidas sobre el nitrógeno indólico y que carecen del sustituyente hidroximetilo. Así, el tratamiento de las lactamas insaturadas **99** y **100**, generadas por desprotección con TFA de los correspondientes *N*-Boc derivados **89** y **92**, proporcionó en ambos casos los respectivos productos de doble adición de Michael **101** y **102b**, donde el producto mayoritario presenta una estereoquímica relativa *trans* entre los protones H-3/H-15. Cabe comentar que las reacciones sobre sustratos desprotegidos tienen lugar con rendimientos inferiores a los correspondientes análogos protegidos.



Esquema 3.67

Para racionalizar la origen de la estereoselectividad H-3/H-15 *cis* y *trans* en las reacciones de doble adición de Michael, decidimos empezar una colaboración con el Profesor Javier Luque y la Doctora Carolina Estarellas del departamento de Físico Química de la Facultat de Farmacia e Instituto de Biomedicina (IBUB), que realizaron los cálculos teóricos detallados en el siguiente apartado.

3.6.5.5.1 Theoretical calculations

To understand the origin of the H-3/H-15 *cis* and *trans* stereochemistry, density functional (DFT) calculations were performed to locate the transition state for the addition of reagent **17** (after replacement of TMS by a methyl group) to compounds **A** (Figure 3.9), considering both the N_{ind} -unsubstituted indoloquinolizidine and its N_{ind} -Boc derivative. Furthermore, R^3 was modelled with either a hydrogen atom or with methoxycarbonyl (chosen to mimic the benzyloxycarbonyl substituent). Finally, R^2 was modelled with a hydrogen atom due to the apparent lack of influence of this substituent on the stereoselectivity of the final product, although the effect of the C-6 hydroxymethyl group on the conformational preferences was explored. DFT calculations were performed using the M062X⁸² method and the 6-31G(d)⁸³ basis set. The

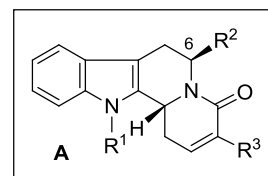


Figure 3.9

⁸² Zhao, Y.; Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, *120*, 215–241.

geometries were fully optimized in the gas phase. Solvent effects (CH_2Cl_2 and THF) were accounted for by means of single-point calculations performed at the B3LYP/6-31G(d) level⁸⁴ in conjunction with the SMD⁸⁵ continuum model.

In a preliminary step, we examined the conformational preferences of compounds **A**. For the N_{ind} -unsubstituted indoloquinolizidine, three conformations were identified. In two of them (denoted **I** and **II**; Figure 3.10) ring D is slightly twisted away from the molecular plane of the indole ring. These conformations differ in the relative position of the carbon atom at position 6, so that it is shifted above and below the plane of the indole in conformations **I** and **II**, respectively. In the third conformation (denoted **III**), ring D is bent, adopting a roughly orthogonal arrangement to the fused tricyclic system. Both in the gas phase and in solution, conformation **I** was found to be the most favoured, with a population larger than 97% at the M062X level (Table 3.4).

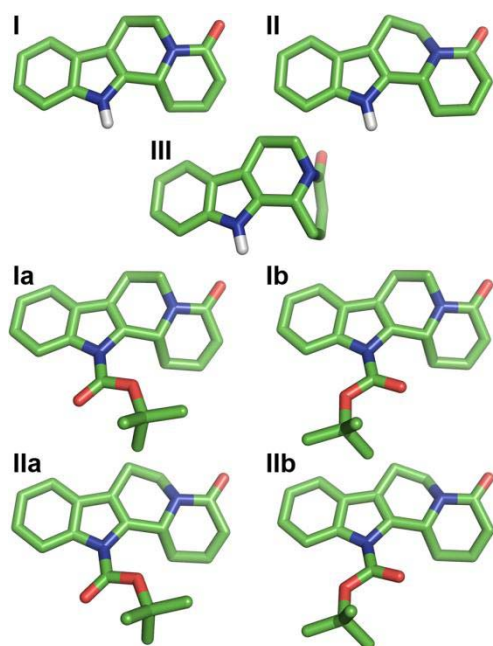


Figure 3.10

Conformation	Gas ⁸⁶	THF	CH_2Cl_2
$N_{\text{ind}}\text{-H}, R^2 = R^3 = \text{H}$			
I	0.0 (0.0)	0.0	0.0
II	3.7 (3.9)	3.5	3.5
III	2.7 (1.1)	2.5	2.4
$N_{\text{ind}}\text{-H}, R^2 = \text{CH}_2\text{OH}, R^3 = \text{C(O)OMe}$			
I	0.0	0.0	0.0
II	7.1	6.0	6.1
III	6.4	5.6	5.3
$N_{\text{ind}}\text{-Boc}, R^2 = R^3 = \text{H}$			
Ia	0.0 (0.0)	0.0	0.0
Ib	0.2 (1.1)	0.5	0.5
IIa	5.9 (5.7)	5.8	5.7
IIb	6.2 (7.0)	6.4	6.3
$N_{\text{ind}}\text{-Boc}, R^2 = \text{CH}_2\text{OH}, R^3 = \text{C(O)OMe}$			
Ia	0.0	0.0	0.0
Ib	-0.1	0.2	0.2
IIa	8.0	7.6	7.7
IIb	7.9	7.9	8.0

Table 3.4 Relative free energy (kcal/mol) of the conformational states of the N_{ind} -unsubstituted indoloquinolizidines and their N_{ind} -Boc derivatives at the M062X/6-31G(d) level.

⁸³ Hariharan, P. C.; Pople, J. A. *Theor. Chim. Acta*, **1973**, *28*, 213–218.

⁸⁴ Becke, A. D. *J. Chem. Phys.*, **1993**, *98*, 5648–5652; (b) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B: Condens. Matter*, **1988**, *37*, 785–789.

⁸⁵ Marenich, A. V.; Cramer, C. J.; Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.

⁸⁶ Values derived by combining relative energies determined from single-point calculations at the MP2/aug-cc-pVDZ level and the free energy correction at the M062X/6-31G(d) level are given in parenthesis.

For the N_{ind} -Boc derivative, only conformations **I** and **II** were located, each encompassing two distinct orientations of the Boc moiety (denoted **a** and **b** in Figure 3.10). The results in Table 3.4 clearly show that conformation **I** is the major species (by more than 99%) in the gas phase and in solution, with a ratio close to 2:1 between conformations **la** and **lb**. It is worth noting that conformation **I** was also found in the X-ray structure of the N_{ind} -Boc derivative of compound **A** with $R^2 = R^3 = \text{H}$.¹⁷ Finally, the preference for conformation **I** of both N_{ind} -H and N_{ind} -Boc indoloquinolizidines is also supported by the results obtained from single-point calculations at the MP2/aug-cc-pVDZ level (see Table 3.5).

M062X calculations were then performed to locate the transition states for the addition of reagent **17** through the two faces of ring D in compounds **A**. On the basis of the preceding conformational analysis, the N_{ind} -H indoloquinolizidine was modeled using conformation **I**, whereas conformations **la** and **lb** were used for the N_{ind} -Boc derivative. Normal mode analysis confirmed the existence of a single imaginary frequency, which corresponds to the stretching of the carbon atoms involved in the forming bond between compounds **A** and **17** (denoted C^x and C^y hereafter; Figure 3.11).

Examination of the transition state structures showed that the distance between atoms C^x and C^y ranges between 1.94 and 2.01 Å, while they exhibit a certain degree of pyramidalization (between 23 and 30 degrees). The addition of reagent **17** through the *exo* and *endo* faces corresponds to an antiperiplanar arrangement, as shown by the fact that the H- C^x ... C^y -H dihedral angle varies from 157 to 180 degrees. As expected, the largest deviations from the antiperiplanar arrangement are found for the *exo* addition to the N_{ind} -Boc indoloquinolizidine (167.1 and 157.3 degrees for **la-exo** and **lb-exo**, respectively), which reflects the steric hindrance originated from the Boc group.

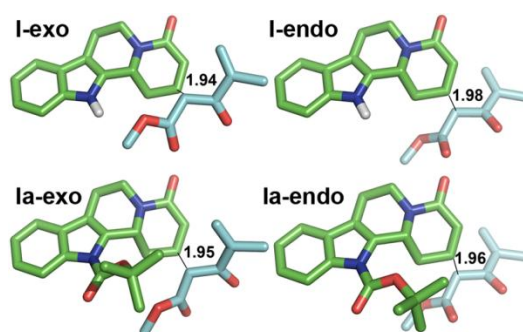


Figure 3.11 Representation of the most favored transition states for the *exo* and *endo* addition of reagent **17** (blue sticks) to the N_{ind} -H indoloquinolizidines and their N_{ind} -Boc derivatives (green

sticks). The forming bond between carbon atoms C^x and C^y is indicated by a black line (distance in Å).

The relative stability between the transition states is reported in Table 3.5. The results point out that addition of reagent **17** to the *N*_{ind}-H indoloquinolizidine is more favorable through the *exo* face of ring D, thus leading to the formation of the H-3/H-15 *trans* adduct, as expected from the usual stereoelectronic preference for axial attack. Examination of the transition state *I-exo* reveals that the electrophilic terminal carbon atom of the Nazarov reagent is well positioned for ring closure, although the length of the forming bond (3.26 Å; Figure 3.12) suggests that the addition reaction occurs in a highly asynchronous process. In contrast, the most favorable transition state (*Ia-endo*) for the *N*_{ind}-Boc derivative corresponds to the *endo* addition, leading to the H-3/H-15 *cis* stereochemistry. This suggests that the steric hindrance of the bulky Boc group overrides the stereochemical preference for the attack via the convex face of the α,β -unsaturated lactam. On the other hand, the asynchronicity between addition of reagent **17** and ring closure is reflected in the distances between the intervening carbon atoms (Figure 3.12).

Conformation	Gas	THF	CH ₂ Cl ₂
<i>N</i> _{ind} -H, R ² = R ³ = H			
<i>I-exo</i>	0.0	0.0	0.0
<i>I-endo</i>	3.9	3.1	3.0
<i>N</i> _{ind} -H, R ² = H, R ³ = C(O)OMe			
<i>I-exo</i>	0.0	0.0	0.0
<i>I-endo</i>	4.6	2.2	2.0
<i>N</i> _{ind} -Boc, R ² = R ³ = H			
<i>Ia-exo</i>	4.4	3.5	3.3
<i>Ia-endo</i>	0.0	0.0	0.0
<i>Ib-exo</i>	5.7	4.3	3.9
<i>Ib-endo</i>	5.7	3.7	3.5
<i>N</i> _{ind} -Boc, R ² = H, R ³ = C(O)OMe			
<i>Ia-exo</i>	3.8	3.6	3.5
<i>Ia-endo</i>	0.0	0.0	0.0
<i>Ib-exo</i>	4.6	3.6	3.3
<i>Ib-endo</i>	4.4	2.6	2.6

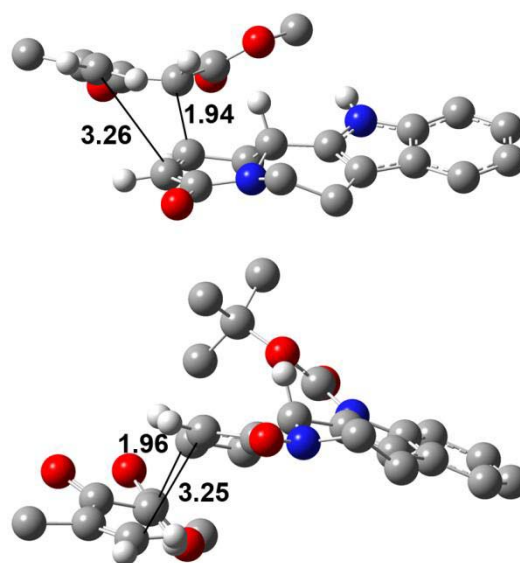


Figure 3.12 Representation of the transition states for the addition of reagent **17** to the *N*_{ind}-H indoloquinolizidine (*I-exo*; top) and its *N*_{ind}-Boc derivative (*Ia-endo*; bottom). Distances are in Å. For the sake of clarity, a limited number of hydrogen atoms is shown.

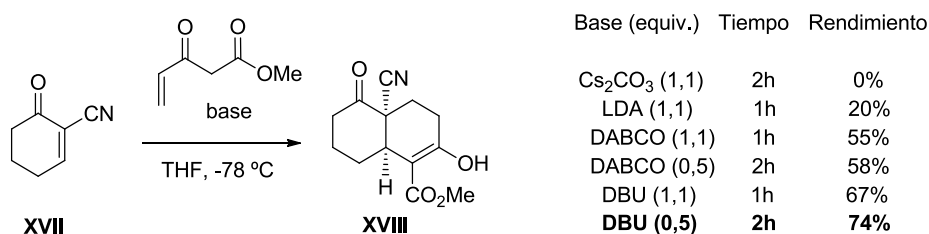
Table 3.5

Los cálculos realizados indican que la preferencia para una adición *exo* del reactivo de Nazarov a las indoloquinolicidinas no protegidas cambia para los correspondientes derivados *N*-Boc. Este efecto se puede atribuir al impedimento estéreo causado por el grupo *tert*-butoxicarbonilo en la cara *exo* del conformero predominante de la indoloquinolicidina.

3.6.5.6 La pareja base/disolvente utilizada



Recientemente, en el año 2014, se ha publicado un estudio sobre la anulación de Deslongchamps de 2-ciano-2-ciclohexenonas **XVII** con el reactivo de Nazarov original.⁸⁷ Los autores ensayan diferentes bases (en un disolvente polar como el THF) para la obtención de sistemas bicíclicos funcionalizados y muestran como la utilización de carbonato de cesio, base de elección en las reacciones de doble adición de Michael descritas previamente, no conduce al producto de ciclación **XVIII** deseado de forma similar a lo que nosotros habíamos obtenido (Esquema 3.41). En cambio, bases orgánicas como LDA, DABCO y DBU proporcionan los correspondientes productos de adición con rendimientos de hasta un 74%.

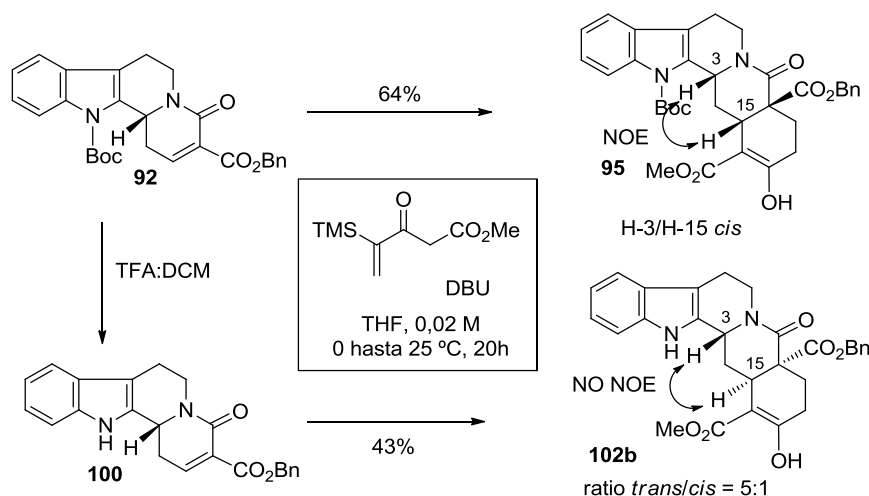


Esquema 3.68

A la luz de estos resultados decidimos ensayar estas nuevas condiciones de reacción sobre nuestros sustratos y para ello elegimos la lactama insaturada **92**, activada por el grupo benciloxycarbonilo y que carece de la cadena de hidroximetilo. En este caso, la utilización de DBU como base en la reacción de doble adición de Michael condujo a los mismos resultados observados cuando se había utilizado Cs₂CO₃, proporcionando el compuesto **95** (H-3/H-15 *cis*) como único isómero. Además, utilizando como producto de partida la correspondiente lactama desprotegida **100**, la selectividad de la reacción se invierte, proporcionando con buena

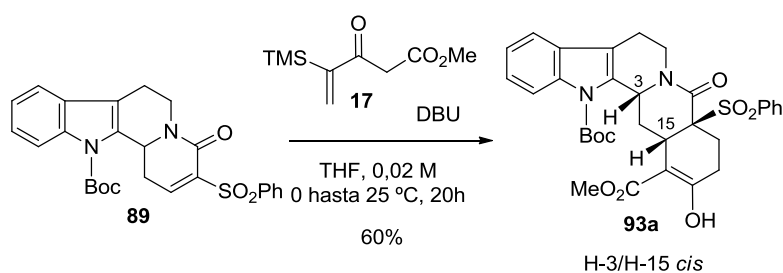
⁸⁷ Tu, C.-T.; Wu, Y.-K.; Shia, K.-S.; Kuo, S.-C.; Liu, H.-J.; Hsieh, M.-T. *Synlett* **2014**, 25, 543–546.

estereoselectividad el isómero **102b** (H-3/H-15 *trans*), aunque el rendimiento, en este caso, sigue siendo bajo.



Esquema 3.69

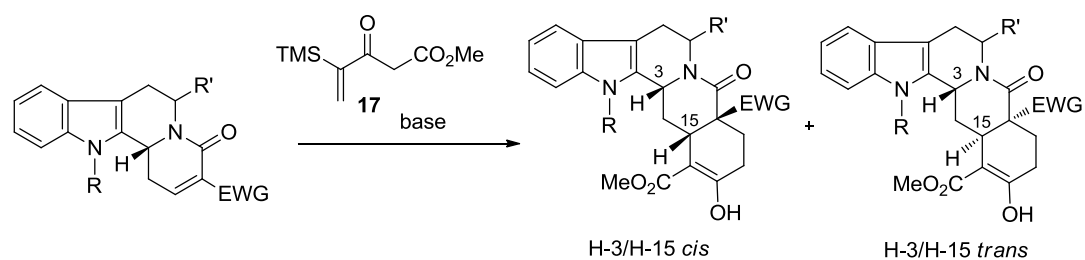
Posteriormente decidimos aplicar las mismas condiciones a nuestro sustrato de elección, la lactama insaturada **89**, activada por el grupo bencenosulfonilo y que carece de la cadena de hidroximetilo. Como hemos comentado anteriormente, en condiciones básicas de Cs₂CO₃, el compuesto **89** había proporcionado una mezcla de isómeros *cis*-**93a** y *trans*-**93b** en proporción 1:1. Sin embargo, el tratamiento de dicho sustrato **89** con el reactivo de Nazarov α -sililado **17** en presencia de DBU como base a 0 °C hasta temperatura ambiente durante toda la noche proporcionó de forma estereoselectiva el compuesto **93a** con un rendimiento del 60%, como único isómero correspondiente al isómero *cis* (Tabla 3.4, entrada 2).



Esquema 3.70

Este resultado nos indujo a ensayar el DBU como base en otras reacciones de ciclación con el reactivo de Nazarov sobre lactamas insaturadas. Los resultados obtenidos se suman en la siguiente tabla.

Capítulo 3: Formación de sistemas pentacíclicos de tipo yohimbano



Entrada	Sustrato	R ₁	R ₂	EWG	Base	cis : trans	Producto	Rend.
1	100	H	H	CO ₂ Bn	Cs ₂ CO ₃	1 : 5	102	50%
2	100	H	H	CO ₂ Bn	DBU	1 : 5	102	53%
3	92	Boc	H	CO ₂ Bn	Cs ₂ CO ₃	100% cis	95	71%
4	92	Boc	H	CO ₂ Bn	DBU	100% cis	95	64%
5	30a	Boc	(S)-CH ₂ OBoc	SO ₂ Ph	Cs ₂ CO ₃	2 : 1	69a:69b	64%
6	30a	Boc	(S)-CH ₂ OBoc	SO ₂ Ph	DBU	100% cis	69a	52%
7	89	Boc	H	SO ₂ Ph	Cs ₂ CO ₃	1 : 1	93a:93b	83%
8	89	Boc	H	SO ₂ Ph	DBU	100% cis	93a	60%

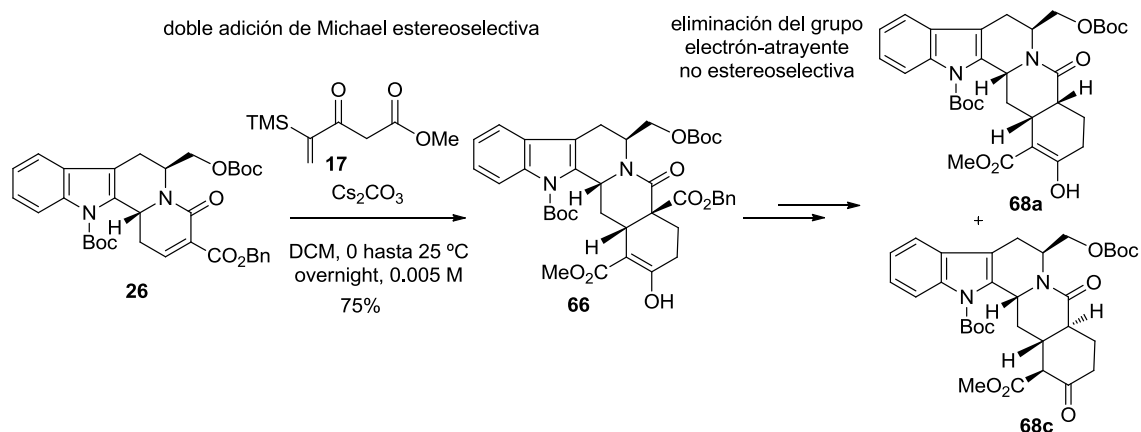
Tabla 3.4 Todas las reacciones de han realizado a una concentración entre 0,02 – 0,1 M

Se puede observar que cuando la lactama está activada con un grupo benciloxicarbonilo, el cambio de la base no afecta el resultado estereoquímico de la reacción de doble adición de Michael, obteniéndose mayoritariamente el isómero *trans* cuando se emplea un sustrato *N*-desprotegido (Tabla 3.4, entradas 1 y 2) o el isómero *cis* cuando el indol está protegido con un grupo *t*-butoxicarbonilo (entradas 3 y 4). Sin embargo, en sustratos activados con un grupo bencenosulfonilo observamos diferencias en el curso estereoquímico de la reacción dependiendo de la base utilizada. De hecho, el empleo de DBU conduce a productos en los que la estereoquímica es la esperada por una reacción de adición conjugada de lactamas insaturadas: el isómero *cis* se obtiene utilizando sustratos donde el nitrógeno indólico se encuentra protegido por un grupo *t*-butoxicarbonilo (Tabla 3.4, entradas 6 y 8) mientras que el isómero *trans* se obtiene cuando se emplea un sustrato *N*-desprotegido (Tabla 3.4, entradas 5 y 7). Esta variación que se observa exclusivamente cuando la lactama insaturada está activada con un grupo bencenosulfonilo y se utiliza Cs₂CO₃, induce a pensar que podría existir algún tipo de coordinación entre el átomo de cesio y dicho grupo que varía el curso estereoquímico esperado de la reacción. La influencia de la concentración en la estereoselectividad que hemos observado en los primeros ensayos corroboraría la hipótesis de la coordinación entre el cesio y

el grupo bencenosulfonilo, ya que al efectuar la reacción en condiciones más concentradas el isómero *trans* es el mayoritario.

3.6.6 Conclusiones sobre la metodología desarrollada para la construcción de sistemas pentacíclicos de tipo yohimbano

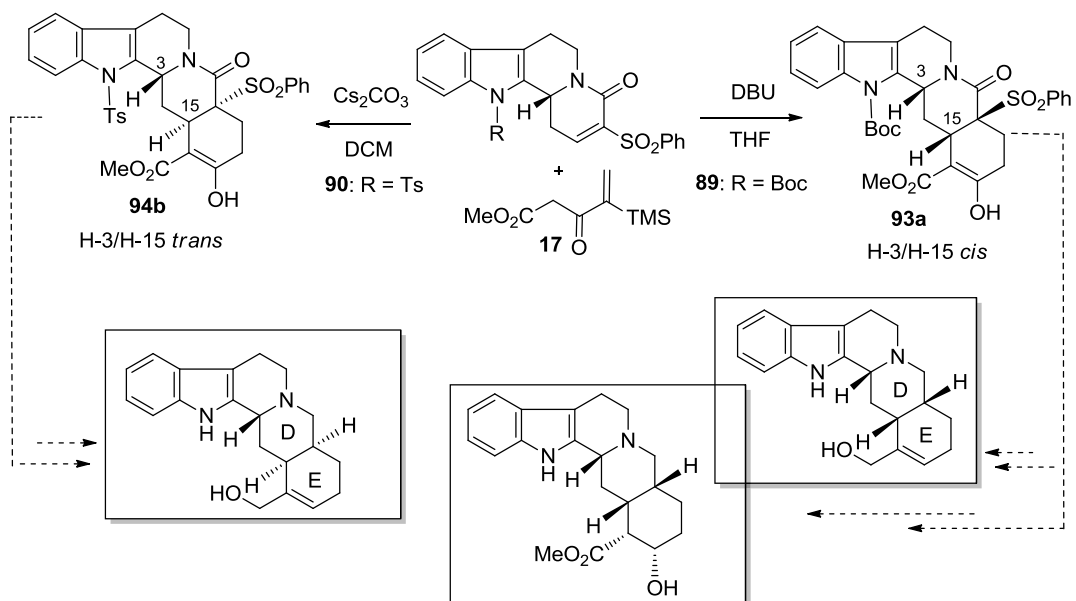
Se ha desarrollado una metodología eficaz para la obtención diastereodivergente de sistemas pentacíclicos de tipo yohimbano, tanto en la serie racémica como en forma enantiopura, mediante una reacción de doble adición de Michael entre un nuevo análogo del reactivo de Nazarov, el α -silil derivado **17**, y una indolo[2,3-*a*]quinolicidina insaturada derivada de la triptamina o del (*S*)-triptofanol. A pesar de los buenos resultados observados en la reacción de doble adición de Michael de lactamas que presentan un benciloxicarbonilo como grupo electrón-atrayente, la falta de estereoselectividad en su eliminación provoca que el proceso global no sea eficaz para nuestros propósitos.



Esquema 3.71

En cambio, en lactamas insaturadas activadas por un grupo sulfona, el curso estereoquímico de la ciclación se puede controlar en función de variaciones del grupo protector en el nitrógeno indólico del sustrato y de la base utilizada. Así, la protección del nitrógeno indólico con un grupo tosilo junto con el uso de carbonato de cesio como base proporciona el compuesto H-3/H-15 *trans* **94b** mientras que utilizando Boc como grupo protector y DBU como base se obtiene el correspondiente derivado H-3/H-15 *cis* **93a** como único isómero. La metodología desarrollada constituye por lo tanto una herramienta eficaz para la síntesis estereocontrolada de sistemas pentacíclicos relacionados con los alcaloides del grupo de la

yohimbina con la configuración relativa H-3/H-15 *cis* o *trans* y con una fusión *cis* de los anillos D y E.



Esquema 3.72

**Capítulo 4: Aplicaciones a la síntesis
de derivados de tipo yohimbano**

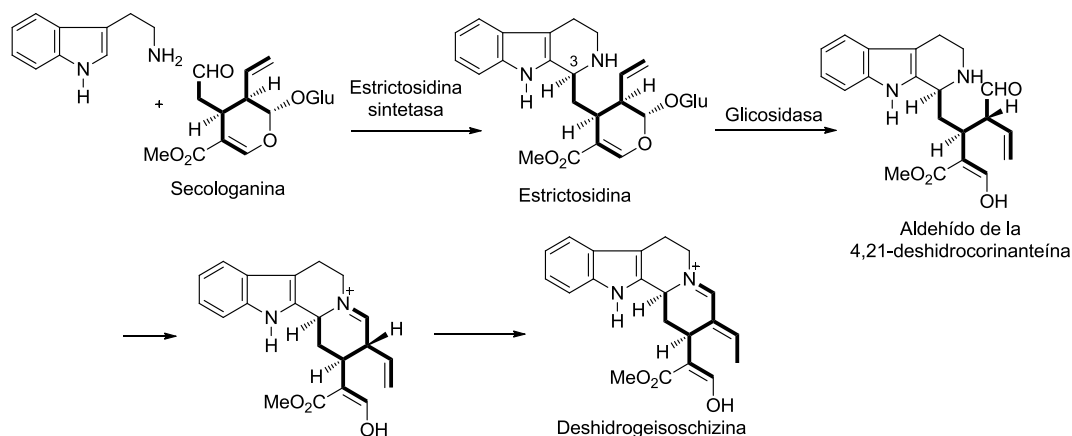
4.1 SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ANÁLOGOS DE ALCALOIDES DE LA FAMILIA DE LA YOHIMBINA Y HETEROYOHIMBINA

4.1.1 Introducción: los alcaloides de la familia corinanteína-heteroyohimbina e yohimbina

Los alcaloides de los tipos corinanteína-heteroyohimbina e yohimbina constituyen dos de los más numerosos grupos de alcaloides indólicos. Sus propiedades farmacológicas junto con su complejidad estructural y diversidad estereoquímica han estimulado el desarrollo de numerosos métodos para la síntesis de estos alcaloides y de análogos.⁸⁸

4.1.2 Biogénesis

La ruta biogénica de estos alcaloides, como hemos comentado anteriormente en el Capítulo 1, empieza con la condensación de la triptamina con una unidad de secologanina. Esta etapa inicial tiene lugar en presencia de la estrictosidina sintetasa, que cataliza una reacción de Pictet-Spengler estereoselectiva, proporcionando la estrictosidina con una configuración *S* del carbono C-3. La estrictosidina, después de la hidrólisis del glicósido, formación de una sal de iminio a partir del aldehído resultante e isomerización de doble enlace terminal, genera la deshidrogeisoschizina.

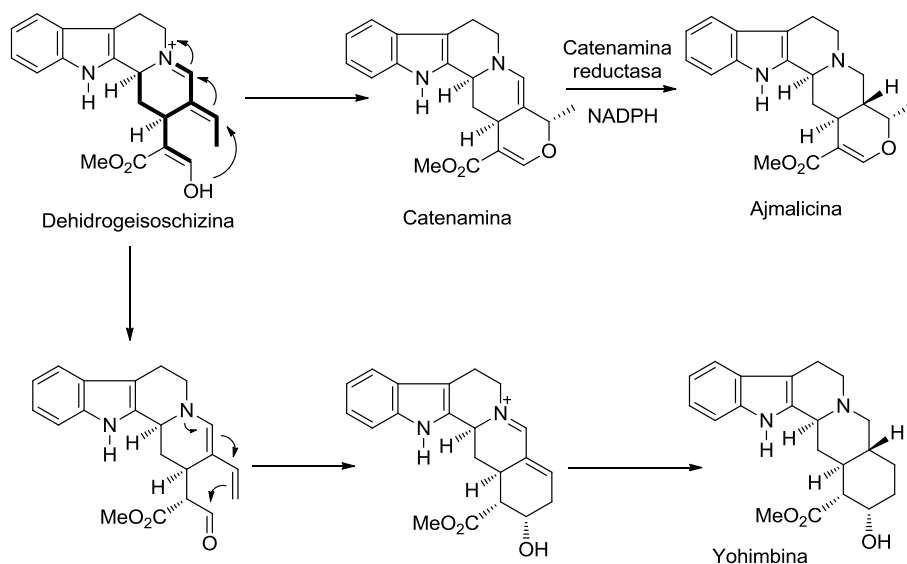


Esquema 4.1

El sistema pentacíclico de los alcaloides del tipo corinanteína-heteroyohimbina se forma a través de una reacción de adición de Michael a partir de la deshidrogeisoschizina seguida por

⁸⁸ Para una revisión detallada sobre las aproximaciones sintéticas a los alcaloides con estructura tipo yohimbano, aplicadas a la síntesis de la reserpina, véase: Chen, F.-E.; Huang, J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 4671–4706.

una reducción catalizada por el enzima catenammina reductasa. Por otra parte, a partir de este mismo intermedio, el ataque de la dienamina sobre el aldehído, seguido de reducción de la sal de eniminio proporciona la yohimbina.



Esquema 4.2

El alcaloide yohimbina se aisló por vez primera de la planta *Pausinystalia yohimbe*, de la familia de las Rubiaceae, pero también se halla presente en numerosos miembros de la familia de las Apocinaceae.⁸⁹ Este alcaloide, como muchos alcaloides de tipo indoloquinolidina, posee importantes propiedades biológicas. En particular, la yohimbina es un agente bloqueante de los receptores α -adrenérgicos y un antagonista de la serotonina. Además, en los seres humanos y en los animales aumenta la sensación de alerta y de agitación y, en algunos casos, ha sido considerado un potente afrodisíaco, siendo habitual su utilización en la medicina veterinaria.

El alcaloide yohimbina está formado por un sistema pentacíclico compacto formado por 21 átomos (dos de ellos nitrógenos). Además, presenta cinco centros estereogénicos, de los cuales cuatro son contiguos y se encuentran en el anillo E. Los alcaloides de tipo yohimbina pueden subdividirse en cuatro grupos o series dependiendo de la configuración relativa de los estereocentros C-3, C-15 y C-20 presentes en el anillo D: normal cuando los hidrógenos de las posiciones 3, 15 y 20 se encuentran en las caras α , α y β respectivamente. En este grupo se encuentran los alcaloides yohimbina, β -yohimbina y corinantina; pseudo cuando los

⁸⁹ (a) Manske, R. H. F. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, **1965**; Vol. 8, p 693; (b) Lambert, G. A.; Lang, W. J.; Friedman, E.; Meller, E.; Gershon, S. *Eur. J. Pharmacol.* **1978**, *49*, 39.

hidrógenos de las posiciones 3, 15 y 20 se encuentran en las caras β , α y β , como se puede observar en los alcaloides pseudoyohimbina, 3-epi-corinantina y pseudo- β -yohimbina (Figura 4.1).

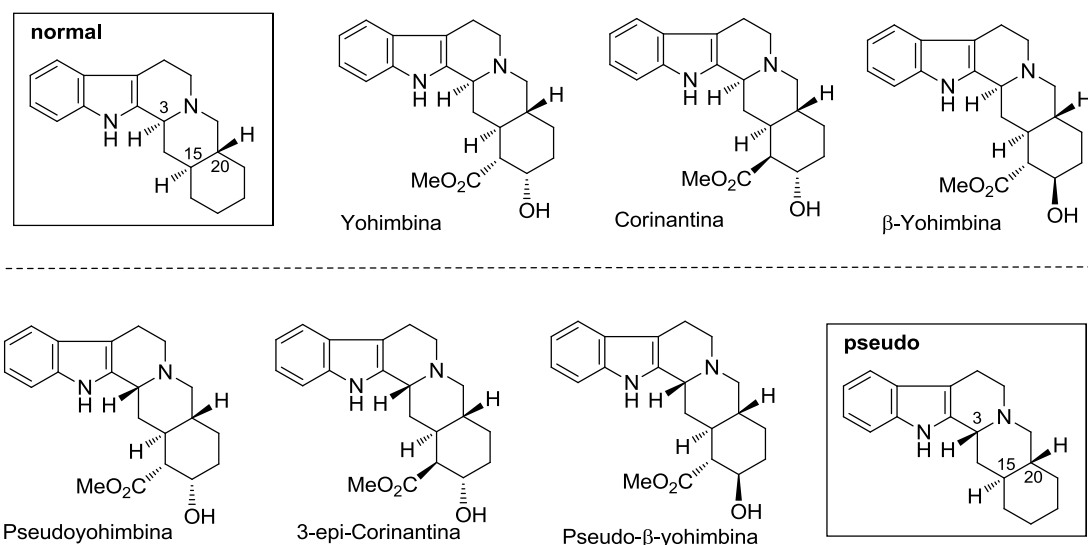


Figura 4.1

En la serie allo, en la que se encuentran los alcaloides alloyohimbina, α -yohimbina y 17-epi-alloyohimbina, los protones de las posiciones 3, 15 y 20 se encuentran todos en la cara α , mientras que los alcaloides de la serie epiallo, como la 3-epi-alloyohimbina, la 3-epi- α -yohimbina y la 3-epi- β -yohimbina, constituyen los epímeros en la posición 3 de los anteriores alcaloides (Figura 4.2).

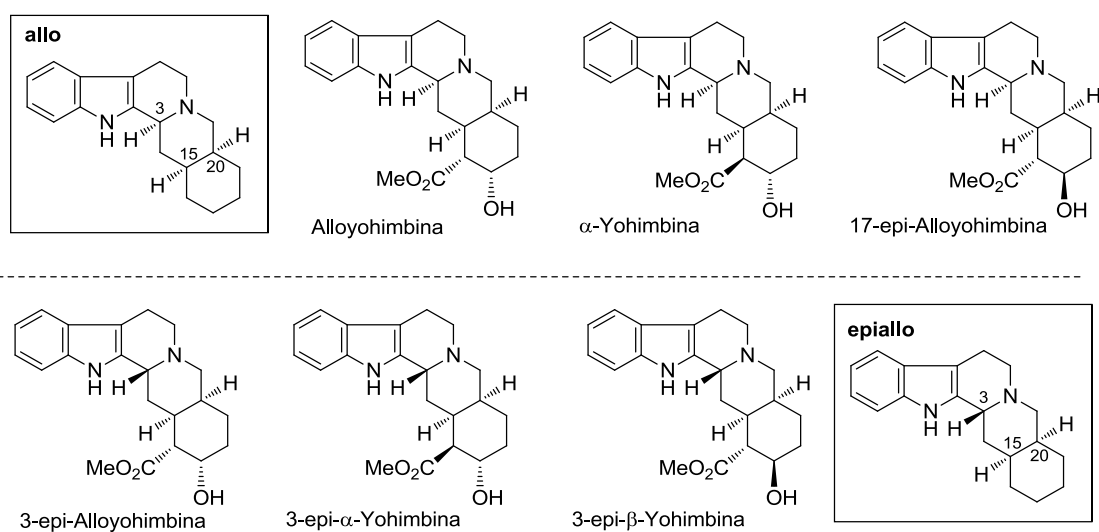


Figura 4.2

Por otro lado, el alcaloide (-)-ajmalicina, también conocido con el nombre de raubasina o δ -yohimbina, pertenece a la clase de alcaloides tipo heteroyohimbano. Se aisló por vez primera de la planta *Rauwolfia serpentina* pero posteriormente se ha aislado en un gran número de plantas de la familia de las Apocinaceae. Estructuralmente se caracteriza por presentar un átomo de oxígeno en la posición 18 que deriva de la unidad de secologanina. Otros miembros de la familia son la (+)-19-epiajmalicina y la (-)-akuamigina.

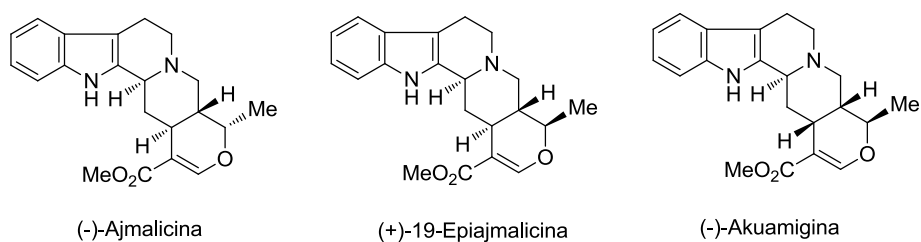


Figura 4.3

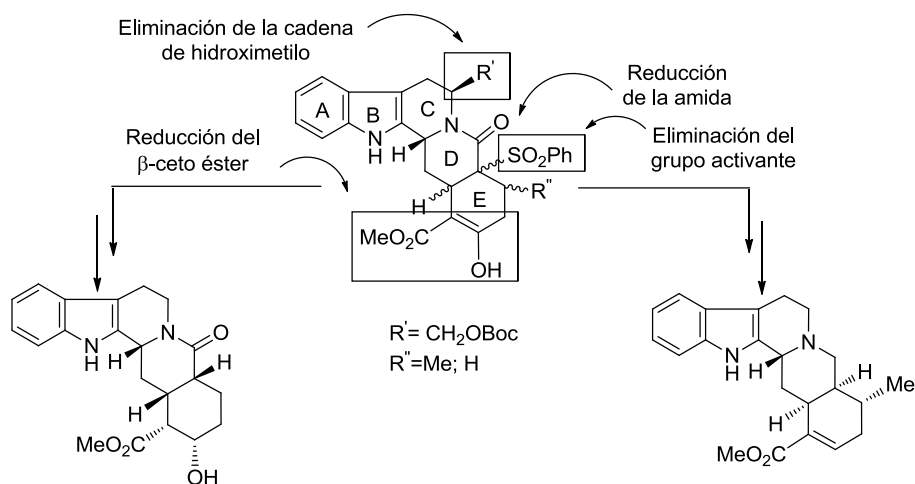
La ajmalicina es un potente agente vasodilatador periférico, disminuye la agregación de las plaquetas en pacientes que padecen aterosclerosis y ha sido utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Raynaud.⁹⁰ Los alcaloides pertenecientes al grupo de la ajmalicina, en general, poseen actividad como agentes bloqueantes de los receptores α -adrenérgicos.⁹¹

4.1.3 Aplicación sintética de los aductos de doble adición de Michael

Los aductos resultantes de la reacción de doble adición de Michael de los reactivos de Nazarov metilado **16** y sililado **17** a lactamas indoloquinolidínicas insaturadas permiten la formación de sistemas pentacíclicos relacionados con los alcaloides indólicos del tipo yohimbano. Para ello se requieren como etapas finales: i) la eliminación estereoselectiva del grupo activante; ii) la eliminación de la cadena de hidroximetilo proveniente del triptofanol; y iii) las reducciones del β -ceto-éster y de la función amida. Con el fin de demostrar el potencial sintético de dichos compuestos, en la parte inicial de este capítulo mostraremos nuestros estudios destinados a su aplicación a la síntesis de estos productos naturales y derivados.

⁹⁰ Lewis, T.; Pickering, G. W. *Clin. Sci.* **1934**, *1*, 327–366.

⁹¹ Baggiolini, E. G.; Pizzolato, G.; Uskokovic, M. R. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 3203–3208.



Esquema 4.3

4.1.3.1 Estudios de reducción del β -ceto-éster presente en el anillo E

Para acceder a los alcaloides del grupo de la yohimbina se necesita estudiar la etapa de reducción de la cetona de la posición 17. Siendo el compuesto un β -ceto-éster que presenta un equilibrio entre su forma ceto y la enólica, dicha reducción puede abordarse mediante dos procedimientos generales: i) una reducción de la cetona con un hidruro mixto⁹² o hidrogenación catalítica directa del enol; o ii) la conversión de la cetona en un éter de enol sililado o acetilado e hidrogenación catalítica.

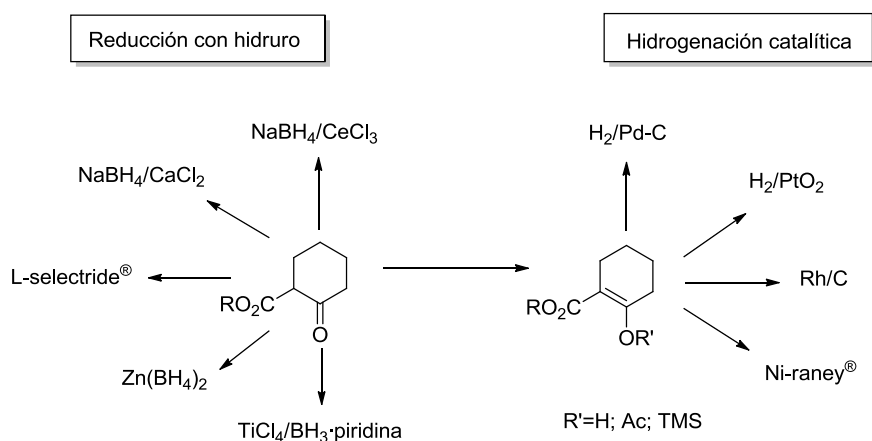
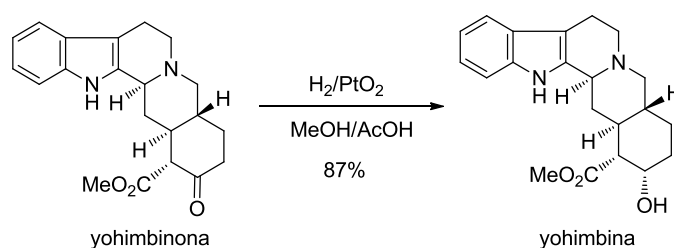


Figura 4.4

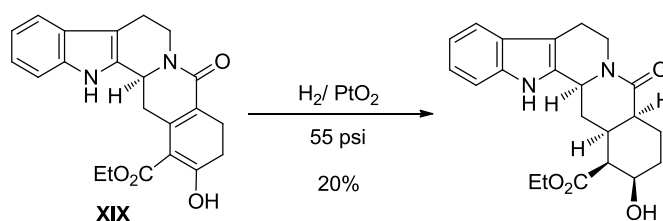
⁹² Almahli, H.; Hendra, F.; Troufflard, C.; Cavé, C.; Joseph, D.; Delarue-Cochin, S. *Chirality* **2011**, *23*, 265–271.

Hidrogenación catalítica

La reacción de reducción del β -ceto-éster presente en un sistema pentacíclico de tipo yohimbano mediante una reacción de hidrogenación catalítica se encuentra descrita en la literatura cuando en el año 1969 Ziegler y Sweeny,⁹³ en el contexto de sus estudios relacionados con los alcaloides yohimbínicos, describen la obtención de la yohimbina a partir de la yohimbinona con H_2/PtO_2 .



Sin embargo, la misma reacción realizada posteriormente por otros autores⁹⁴ sobre el sustrato láctámico **XIX**, proporcionó tan sólo un 20% del producto de reducción.



Esquema 4.4

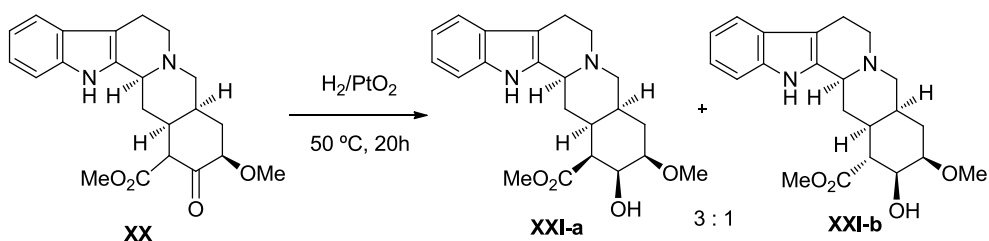
Por otro lado, en el contexto de la síntesis de la (\pm)-deserpidina, Naito y colaboradores⁹⁵ realizaron la hidrogenación catalítica del compuesto **XX** con óxido de platino, que proporcionó una mezcla 3:1 de los correspondientes β y α ésteres **XXI-a** y **XXI-b**, cuya estructura se determinó por comparación con los compuestos preparados por Szántay en el año 1983.⁹⁶

⁹³ Ziegler, F. E.; Sweeny, J. G. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 3545–3548.

⁹⁴ Brutcher, F. V.; Vanderwerff, W. D.; Dreikorn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 297–302.

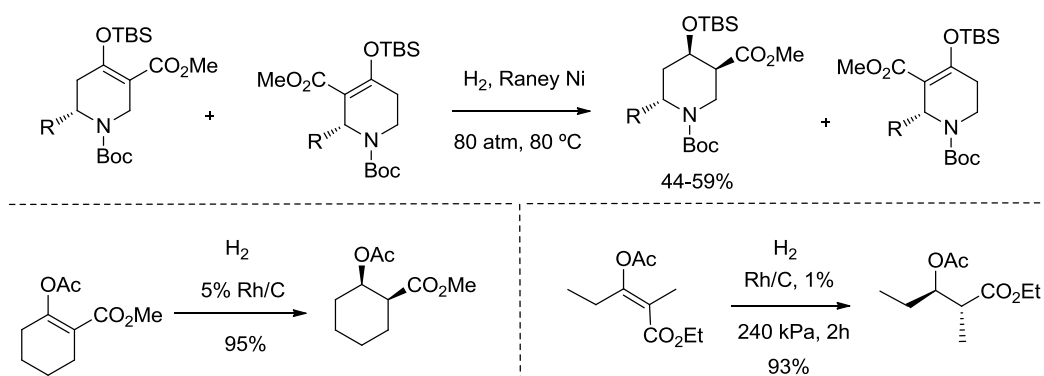
⁹⁵ Naito, T.; Hirata, Y.; Ninomiya, I.; Inoue, M.; Kamichi, K.; Doi, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 901–906.

⁹⁶ Szántay, C.; Blaskó, G.; Honty, K.; Baitz-Gács, E.; Tamás, J.; Töke, L. *Justus Liebigs. Ann. Chem.* **1983**, 1292–1309.



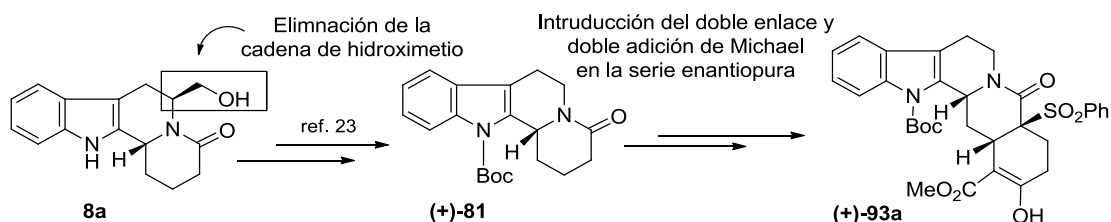
Esquema 4.5

Otros ejemplos⁹⁷ sobre sustratos más sencillos muestran la posibilidad de efectuar reducciones de éteres de enol sililado o acetilado mediante hidrogenación catalizada por Ni-Raney o rodio como se muestra en el siguiente esquema.



Esquema 4.6

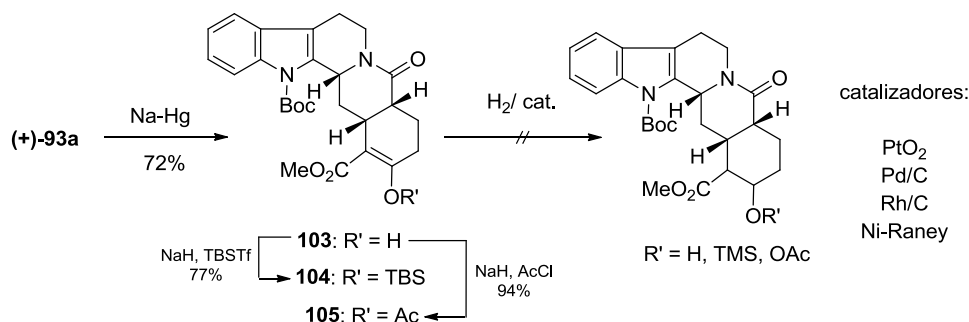
Para los ensayos de reducción decidimos utilizar sustratos derivados del compuesto enantiopuro (+)-93a. Este compuesto se prepara a partir de la lactama (+)-81 (véase, esquema 3.61), que se obtiene por eliminación de la cadena de hidroximetilo a partir de 8a.²³



Esquema 4.7

⁹⁷ (a) Rozzell, J. D. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1767–1770; (b) Brandänge, S.; Leijonmarck, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1097–1098; (c) Dawei, M., Haiying, S. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6009–6016.

Sin embargo, el tratamiento de nuestro β -ceto-éster, obtenido por eliminación del grupo bencenosulfonilo a partir de **93a**, tanto libre (**103**) como en su forma de silil éter (**104**) o acetato (**105**), en condiciones de hidrogenación con distintos catalizadores no proporcionó los correspondientes productos de reducción.



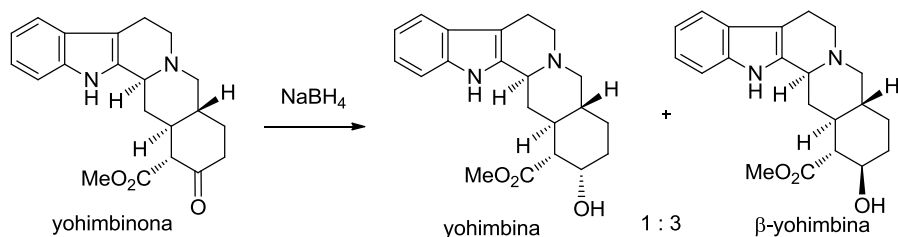
Esquema 4.8

Reducción con hidruros mixtos

Por otra parte, en el contexto de las reducciones con hidruros mixtos, en la literatura se hallan descritos algunos ejemplos en los que se efectúan reducciones estereoselectivas de la cetona en la posición 17 en estructuras tipo yohimbina.⁹⁸ En la mayoría de los casos, el sustrato utilizado presenta una fusión *trans* entre los anillos D y E, en los cuales, como hemos comentado anteriormente,⁷⁵ el equilibrio entre la forma enólica y la forma ceto está totalmente desplazada hacia esta última. En este sentido, Csaba Szántay describió diversos ensayos de reducción de sistemas tipo yohimbano con hidruros mixtos.⁹⁸ En uno de ellos muestra como, a partir de la yohimbina, el empleo de borohidruro sódico conduce a una mezcla de yohimbina y β -yohimbina.⁹⁹

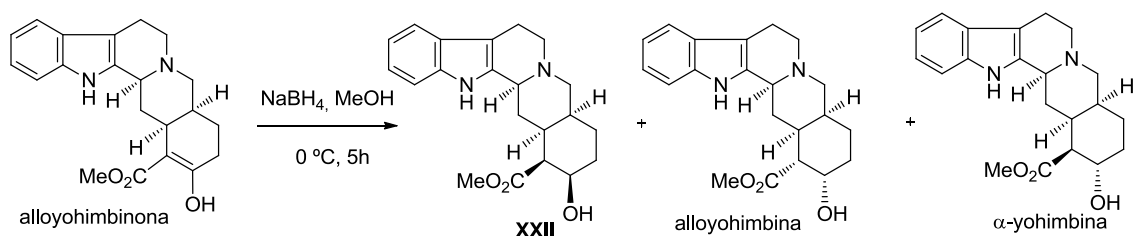
⁹⁸ (a) Töke, L.; Honty, K.; Szántay, C. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3248–3259; (b) Töke, L.; Honty, K.; Szántay, C. *Chem. Ber.* **1976**, *109*, 1737–1748; (c) Szántay, Cs.; Honty, K.; Töke, L.; Buzas, A.; Gacquet, J. P. *Tetrahedron Lett.* **1971**, 4871–4872; (d) Töke, L.; Gombos, Z.; Blasko, G.; Hont, K.; Szabo, L.; Tamas, J.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2501–2512; (e) Honty, K.; Baitz-Gács, E.; Blaskó, G.; Szántay, C. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 5111–5114; (f) Vizi, E. S.; Toth, I.; Somogyi, G. T.; Szabo, L.; Harsing, G. J.; Szántay, C. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1355–1359; (g) Aubé, J.; Ghosh, S.; Tanol, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9009–9018.

⁹⁹ El ensayo descrito fue repetido por: Kametani, T.; Hirai, Y.; Kajiwara, M.; Takahashi, T.; Fukomoto, K. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2634–2642 que confirmó los resultados obtenidos por Szántay; sin embargo en una publicación posterior Aubé describe la obtención de la β -yohimbina como único producto de la reducción de la yohimbina con NaBH₄, véase ref. 98g.



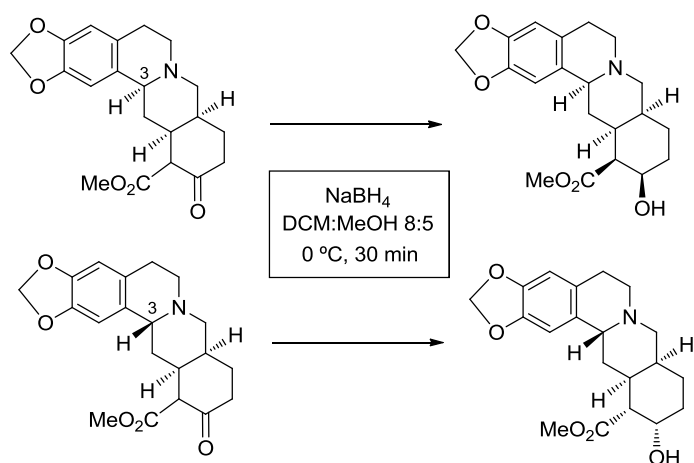
Esquema 4.9

El mismo autor describió que a partir de la alloyohimbinona, en los que los anillos D/E presentan una fusión *cis*, la reducción del β-ceto-éster con borohidruro de sodio proporciona mezclas de la base no natural **XXII** junto con alloyohimbina y α-yohimbina en una proporción 7:3:2, respectivamente.^{98d}



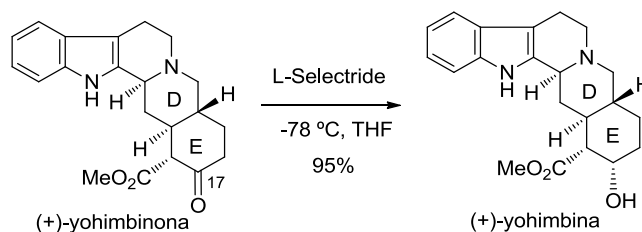
Esquema 4.10

Sin embargo, en otros ejemplos relacionados efectuados a partir de sistemas benzoquinolizídnicos,^{98f} los ensayos de reducción proporcionaron con buena estereoselectividad los compuestos resultantes del ataque del hidruro por la misma cara del protón de la posición 3.



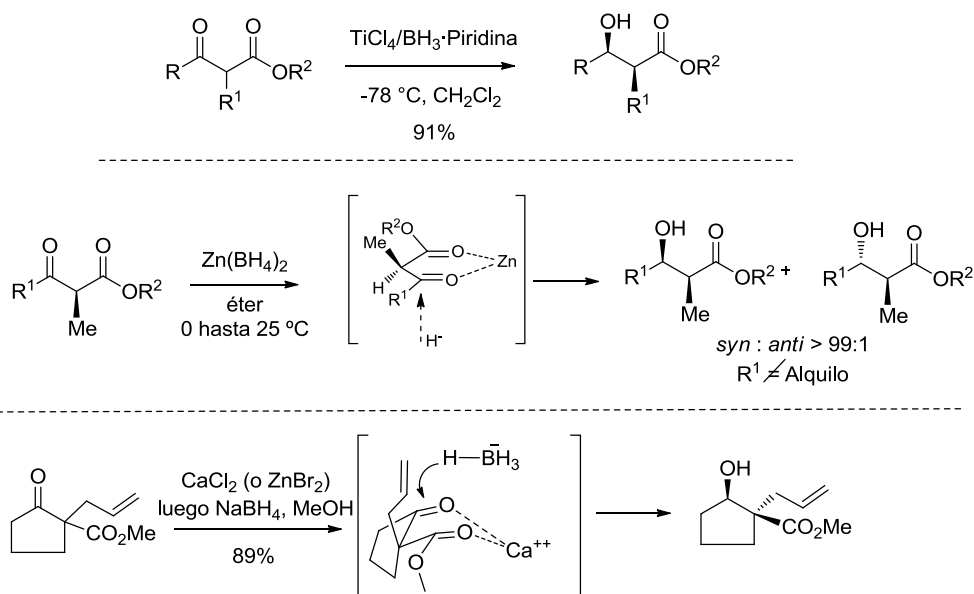
Esquema 4.11

La reducción selectiva de la cetona de la yohimbinona mediante el uso de L-selectride fue descrita en el año 1994 por Aubé,^{98g} que la empleó como etapa final de la síntesis asimétrica de la (+)-yohimbina.



Esquema 4.12

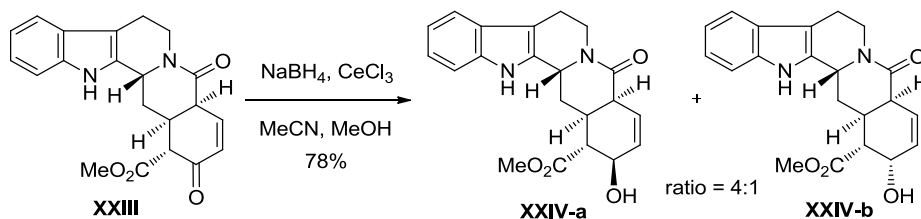
Existen metodologías para la reducción estereoselectiva de β -ceto-ésteres que emplean un ácido de Lewis y una fuente de hidruro o bien un hidruro mixto.¹⁰⁰ Estos sistemas, que se aplican principalmente a sustratos acíclicos, se basan en la formación de un intermedio quelado por parte del ácido de Lewis (o del mismo hidruro mixto) entre los grupos carbonílicos de la cetona y del éster. Esto permitiría por un lado la activación de la cetona y por el otro el control de la estereoselectividad de la reducción, tal y como se muestra en los siguientes ejemplos.



Esquema 4.13

¹⁰⁰ (a) Oishi, T.; Nakata, T. *Acc. Chem. Res.* **1984**, *17*, 338–344; (b) Teixeira, L. H. P.; Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M. *Synt. Comm.* **1997**, *27*, 3241–3257; (c) Marcantoni, E.; Alessandrini, S.; Malavolta, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1986–1992.

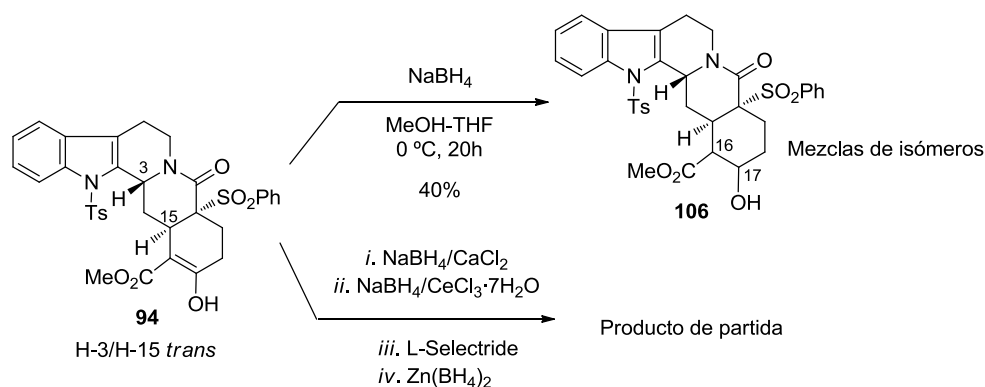
Este tipo de sistemas reductores han sido aplicados también a sustratos de tipo yohimbinona (compuesto **XXIII**, esquema 4.14), donde el uso de borohidruro sódico en condiciones de Luche¹⁰¹ proporciona con buena estereoselectividad el β-hidroxi-éster **XXIV-a**.



Esquema 4.14

Resultados propios

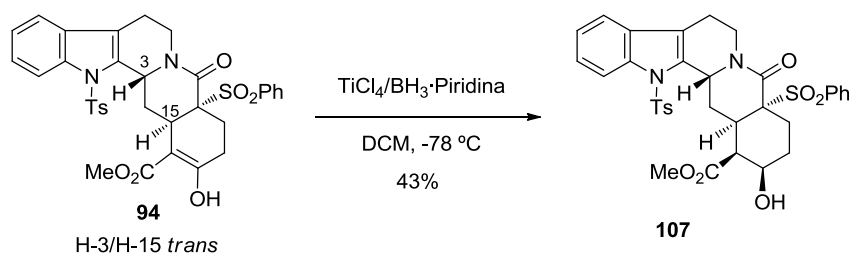
La reducción del β-ceto-éster **94**, con una configuración relativa H-3/H-15 *trans*, presentó mayores dificultades de las esperadas. Así, el tratamiento del mismo con borohidruro sódico en condiciones de Luche o en presencia de cloruro de calcio o bien utilizando borohidruro de zinc o L-Selectride no proporcionaron el β-hidroxi-éster esperado, recuperándose en todos los ensayos el producto de partida inalterado. Sin embargo, utilizando borohidruro sódico se obtuvo el β-hidroxi-éster **106**, aunque en forma de una mezcla de isómeros.



Esquema 4.15

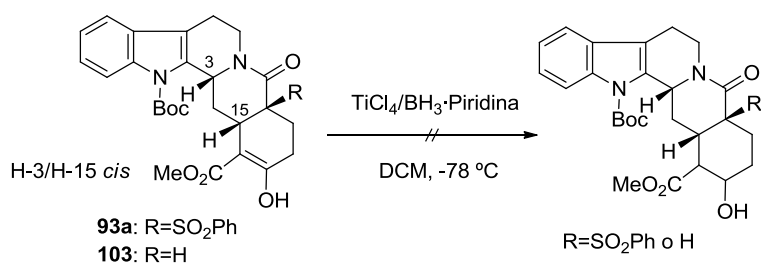
Sorprendentemente, cuando en dicha reacción se utilizó el complejo borano-piridina en presencia de tetracloruro de titanio, se obtuvo estereoselectivamente, aunque con rendimientos moderados, el β-hidroxi-éster **107** en el que la configuración relativa de los estereocentros generados se determinó mediante métodos espectroscópicos.

¹⁰¹ Binns, F.; Brown, R. T.; Dauda, B. E. N. *Tetrahedron. Lett.* **2000**, *41*, 5631–5635.



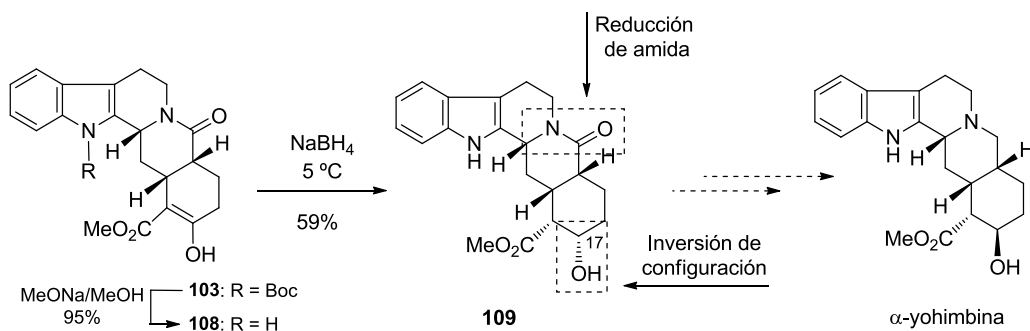
Esquema 4.16

Sin embargo, el tratamiento de **93a** y **103**, de configuración H-3/H-15 *cis*, con tetracloruro de titanio y el complejo borano-piridina no proporcionó los correspondientes productos de reducción, a diferencia de lo que sucede en el caso anterior.



Esquema 4.17

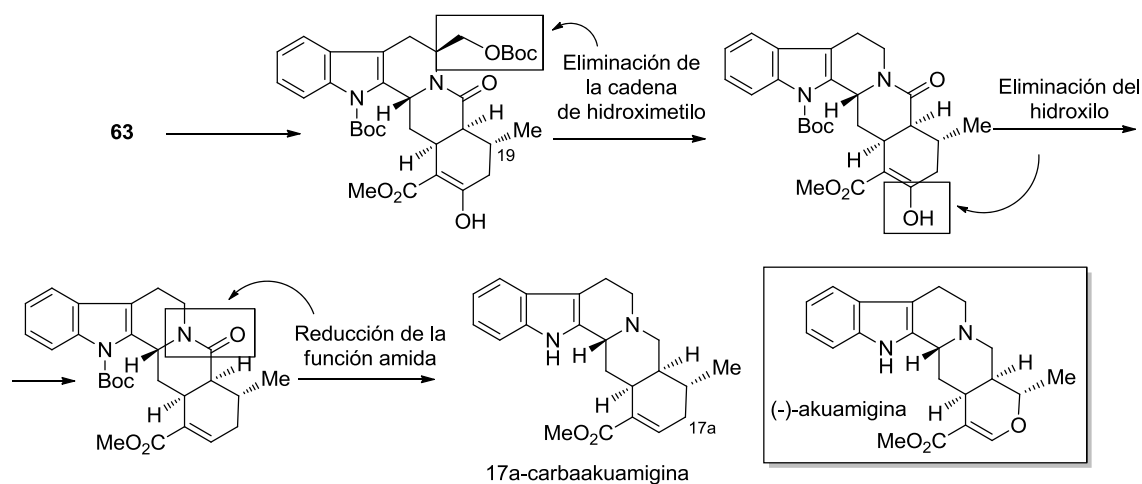
Se obtuvo un resultado más satisfactorio cuando la reducción se efectuó tras la desprotección del nitrógeno indólico. Así, la reducción del compuesto **108** con borohidruro de sodio proporcionó la 21-oxo-17-epi- α -yohimbina **109** como compuesto mayoritario. La estereoquímica de este compuesto se asignó por comparación de los desplazamientos químicos de las señales de carbono-13 con los de compuestos análogos descritos en la literatura.^{98e} A partir del compuesto **109**, una posterior reducción quimioselectiva de la amida y la inversión de la configuración del hidroxilo en la posición 17, permitiría alcanzar la síntesis de la α -yohimbina, objetivo principal de nuestros próximos estudios en el campo de la síntesis de alcaloides indólicos.



Esquema 4.18

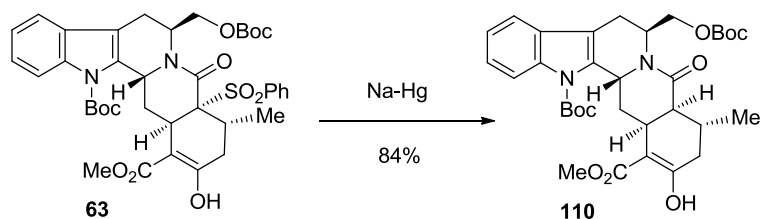
4.1.3.2 Síntesis enantioselectiva de la 17a-carbaakuamigina

Por otra parte, los excelentes resultados obtenidos en la construcción del sistema pentacíclico **63**, que incorpora un metilo en posición 19 (numeración biogenética), nos estimularon a seguir poniendo a punto las sucesivas etapas de la secuencia sintética planteada que conduce a la síntesis de análogos de alcaloides heteroyohimbánicos tipo ajmalicina. La secuencia incluye: i) la eliminación de la cadena de hidroximetilo; ii) la eliminación del hidroxilo enólico; y iii) la reducción de la función amida.



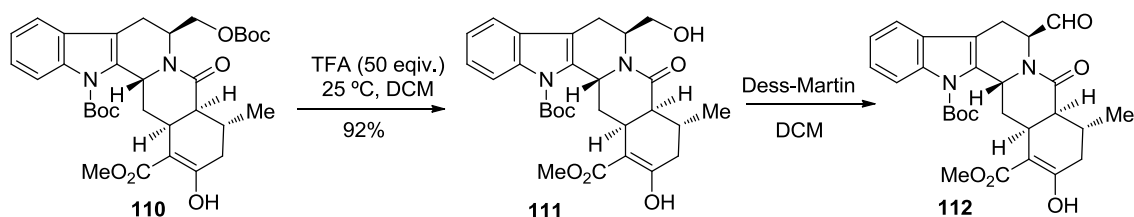
Esquema 4.19

El tratamiento del compuesto **63** con amalgama de sodio provocó la ruptura reductiva del enlace C-S para dar el correspondiente producto de eliminación del grupo bencenosulfonilo (**110**) con buenos rendimientos y total estereoselectividad.



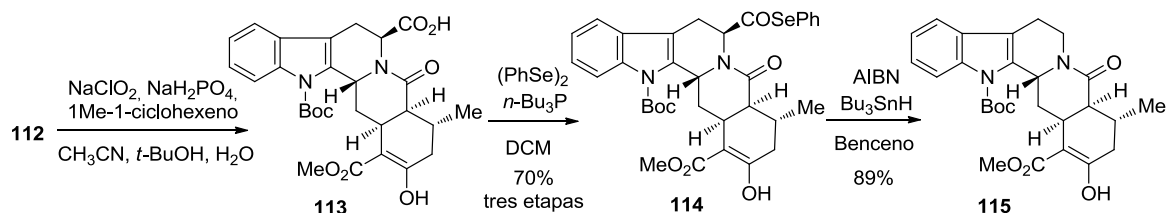
Esquema 4.20

Para la eliminación de la cadena de hidroximetilo a partir del derivado pentacíclico **110** aplicamos una secuencia sintética previamente descrita por Allin^{102,23} para lactamas similares derivadas del (*S*)-triptofanol, y empleada en nuestro grupo,^{14b} basada en la descarbonilación radicalaria de un seleno-éster. La desprotección del grupo hidroxilo de **110** se llevó a cabo con ácido trifluoroacético en condiciones controladas (50 equivalentes), proporcionando el correspondiente alcohol **111** con un rendimiento del 92%. El alcohol se convirtió en el aldehído **112** mediante el periodinano de Dess-Martin.



Esquema 4.21

A continuación, el aldehído se oxidó eficazmente al ácido carboxílico **113** y, por último, tuvo lugar la transformación de dicho compuesto en el feniseleno éster **114**, el cual experimentó descarbonilación en condiciones radicalarias para conducir al producto **115**, con un rendimiento global de las últimas cuatro etapas del 62%.

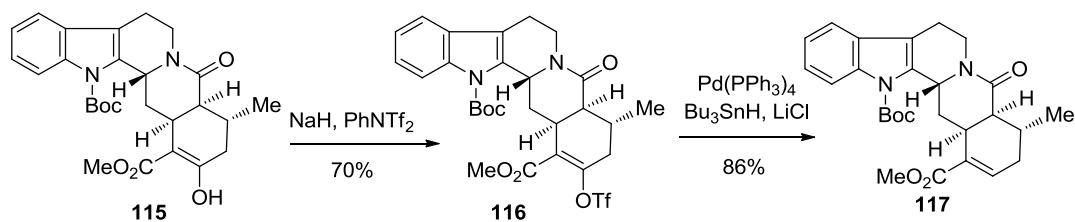


Esquema 4.22

La eliminación reductiva del hidroxilo vinílico de **115** se llevó a cabo vía el correspondiente triflato de vinilo. De este modo, el tratamiento del compuesto **115** con NaH y feniltriflimida rindió el triflato **116** con excelente rendimiento. Posteriormente, una reacción de coupling

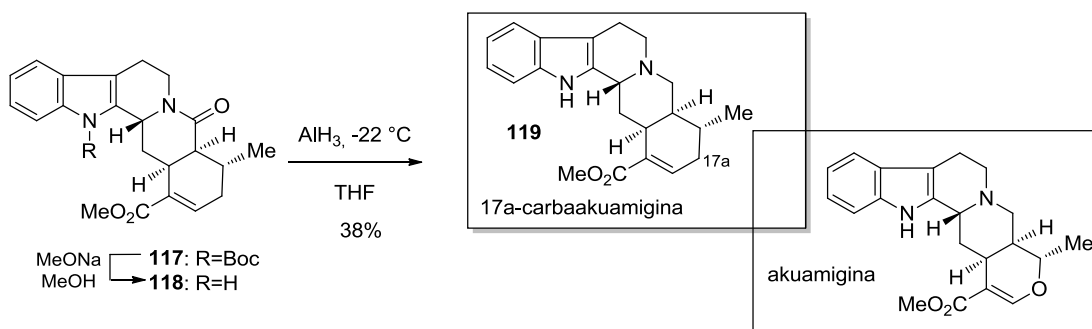
¹⁰² (a) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7103–7105.

reductivo catalizada por paladio con hidruro de tributilestaño¹⁰³ proporcionó el éster insaturado **117** de forma satisfactoria.



Esquema 4.23

Finalmente, la desprotección del nitrógeno indólico mediante metanolisis y la reducción quimioselectiva de la función amídica frente al éster mediante el uso de alano en condiciones controladas, proporcionaron la 17a-carbaakuamigina **119**, análogo carbonado en la posición 17a del alcaloide akuamigina.



Esquema 4.24

¹⁰³ (a) Waters, S. P.; Tian, Y.; Li, Y.-M.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13514–13515. (b) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033–3040.

4.2 NITRARAÍNA: UN ALCALOIDE DE ESTRUCTURA NO RESUELTA

De plantas del género *Nitraria* (Nitrariaceae) se ha aislado una gran variedad de alcaloides en los últimos 40 años.

La estructura originalmente asignada para uno de estos alcaloides, la nitraraína, ha sido recientemente puesta en duda debido a las discrepancias en los datos físicos y espectroscópicos del producto de síntesis con respecto a los escasos datos descritos para el producto natural.

4.2.1 Precedentes en la asignación estructural

4.2.1.1 Introducción

El alcaloide nitraraína fue aislado por Ibragimov¹⁰⁴ de la planta *Nitraria schoberi* recogida en Kyzyl-Kum (Uzbekistan) en el año 1985. Se describió en forma de base cristalina de color blanco, de fórmula $C_{20}H_{24}N_2O$ y masa 308.8886, con un punto de fusión de 280-281 °C y con un valor nulo de rotación específica ($[\alpha]_D = \pm 0^\circ$ (Py, $c = 1$)).¹⁰⁵

Estudios de espectroscopia UV mostraron bandas de absorción a 227, 284 y 292 nm que son características del grupo cromóforo de compuestos de la serie β -carbolina. Del espectro IR se dedujo la presencia de un anillo bencénico *orto*-disustituido (740 cm^{-1}), un núcleo indólico ($1450, 1470, 1570, 1630\text{ cm}^{-1}$), dos hidrógenos activos (NH y OH, 3260 cm^{-1}) y un CH característico de un doble enlace ($2850, 2920\text{ cm}^{-1}$). El espectro de protón se registró en ácido trifluoroacético, debido a que el compuesto resultó ser insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. La única señal descrita es un singulete ancho a δ 5.22 ppm, perteneciente a un protón de un doble enlace trisustituido. El espectro de masas indicó fragmentaciones muy parecidas a las de los alcaloides de tipo yohimbina.

Las transformaciones y correlaciones químicas y los estudios de degradación que se explican a continuación, avalaron una asignación estructural que lo sitúa entre los miembros de la serie de alcaloides de tipo yohimbina (Figura 4.4).

¹⁰⁴ Ibragimov, A. A.; Yunusov, S. Yu. *Chem. Nat. Compd.* **1985**, 21, 502–508.

¹⁰⁵ Toke, S. and Szantay, G. *Heterocycles* **1976**, 4, 251.

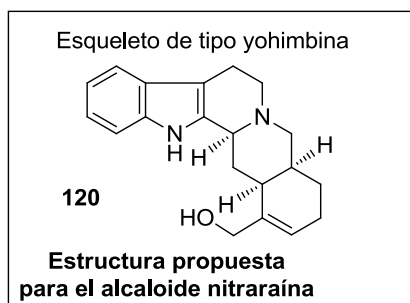
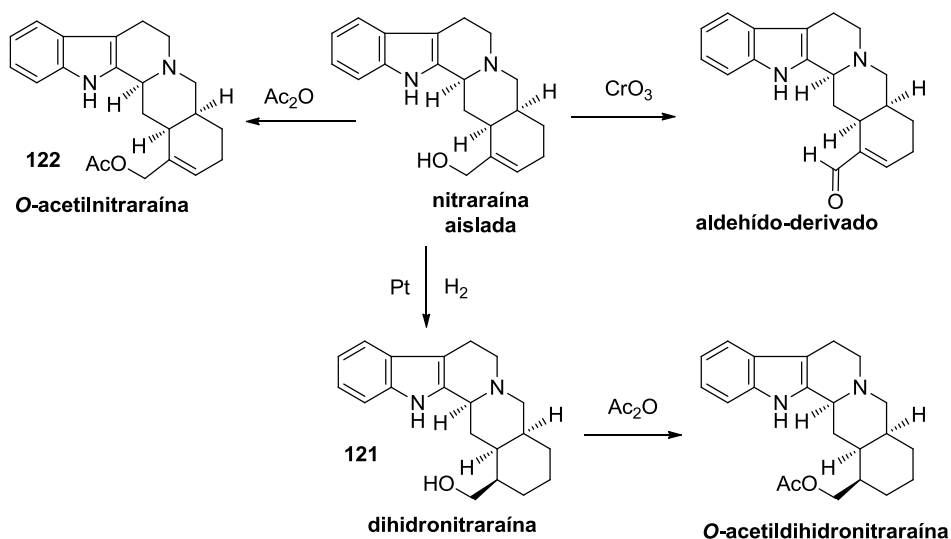


Figura 4.4

4.2.1.2 Primera asignación estructural: correlaciones químicas y comparación de datos

Con la finalidad de elucidar la estructura del alcaloide, los autores decidieron sintetizar, a partir del compuesto aislado, distintos derivados de la nitraraína. El correspondiente dihidroderivado se preparó mediante hidrogenación catalítica en presencia de platino, mientras el *O*-acetilderivado se obtuvo por acetilación con anhídrido acético en piridina. Ambos compuestos corresponden a los alcaloides dihidronitraraína¹⁰⁶ (estructura asignada **121**) y *O*-acetilnitraraína¹⁰⁷ (estructura asignada **122**), aislados posteriormente de la misma planta. También se sintetizó el derivado aldehídico, obtenido por tratamiento de la nitraraína natural con óxido de cromo, y la *O*-acetildihidronitraraína.

Síntesis de los derivados a partir del compuesto natural nitraraína



Esquema 4.25

¹⁰⁶ Ibragimov, A. A.; Yunusov, S. Y. *Chem. Nat. Compd.* **1985**, *21*, 510–512.

¹⁰⁷ Tulyaganov, T. S.; Kozimova, N. M. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 578–579.

El análisis espectroscópico de la nitraraína y de sus derivados llevó Ibragimov a la conclusión que las moléculas tenían una estructura basada en el esqueleto de la yohimbina, en el que un doble enlace estaba directamente conectado al grupo hidroximetilo (Figura 4.5).

Estructuras propuestas para los alcaloides nitraraína, dihidronitraraína y O-acetilnitraraína

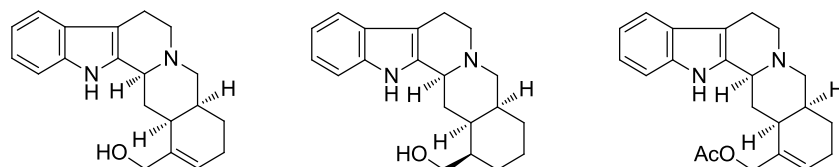
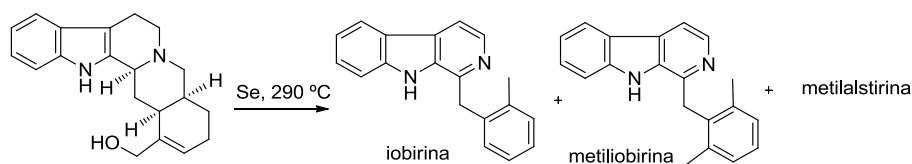


Figura 4.5

Con el fin de elucidar la estructura de la nitraraína se llevó a cabo una deshidrogenación con selenio a 290 °C.¹⁰⁴ De dicho ensayo se aislaron los productos iobirina y metilobirina (además que un tercer producto que hipotizan ser la metilalstirina) que son concordantes con un esqueleto de tipo yohimbina, ya que provienen también de la deshidrogenación de la yohimbina y del yohimbil-alcohol (Esquema 4.26).¹⁰⁸



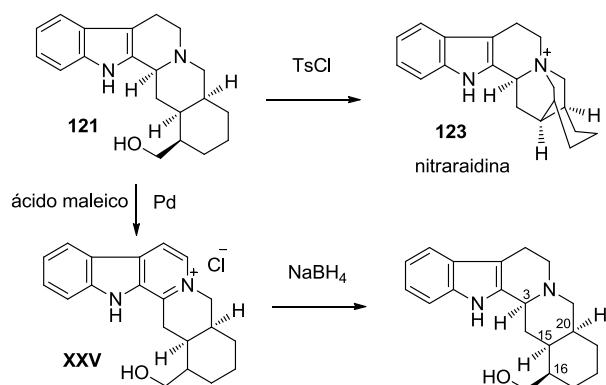
Esquema 4.26

La configuración relativa de los estereocentros de las posiciones 3, 15 y 20 se dedujo en base a los resultados observados en los siguientes ensayos. El tratamiento de la dihidronitraraína con cloruro de tosilo en piridina provocó la alquilación intramolecular del átomo de nitrógeno básico del alcaloide rindiendo la sal de amonio cuaternaria **123** que, posteriormente, también se aisló de fuentes naturales denominándose nitraraídina.¹⁰⁹ Este ensayo corrobora que los hidrógenos de las posiciones 15, 16 y 20 de la dihidronitraraína guardan entre si una disposición relativa *cis*. Por otro lado, la deshidrogenación de la dihidronitraraína **121** con paladio en ácido maléico condujo a la sal **XXV** cuya reducción con borohidruro sódico proporcionó un compuesto que resultó ser idéntico a la dihidronitraraína natural.

¹⁰⁸ Karrer, P.; Enslin, P. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32*, 1390–1402; (b) Karrer, P.; Schwyzer, R.; Flam, A.; Saemann, R. *Helv. Chim. Acta* **1952**, *35*, 865–866.

¹⁰⁹ Tulyaganov, T. S.; Allaberdiev, F. Kh. *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 602–604.

Considerando que el ataque del hidruro a la sal de iminio debe tener lugar preferentemente por la cara menos impedida, este resultado llevó a deducir a los autores que la configuración relativa de los estereocentros de las posiciones 3 y 15 es *cis* y, por tanto, la estructura de la nitraraína es la representada en la Figura 4.4.



Esquema 4.27

Sin embargo, las tres síntesis totales de la nitraraína publicadas con posterioridad, bien en su forma enantiopura,¹¹⁰ o como racemato,¹¹¹ no permitieron confirmar la veracidad de la estructura propuesta para este alcaloide.

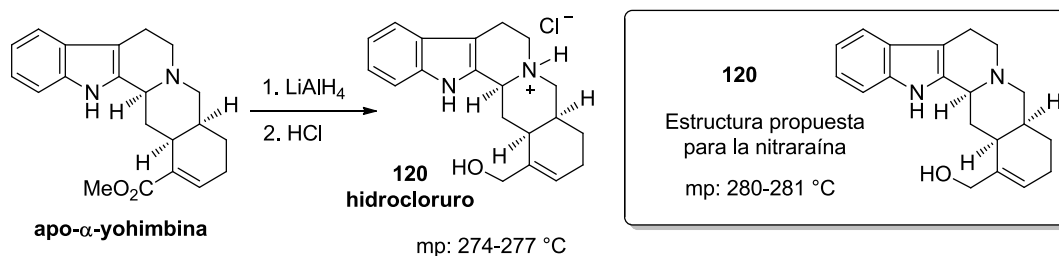
4.2.1.3 Síntesis previas

El alcohol pentacíclico con estructura **120** ya había sido preparado por otros autores¹¹² en el año 1970 por reducción de la apo- α -yohimbina con LiAlH_4 . No obstante, el valor de punto de fusión descrito para el compuesto sintetizado (aislado como hidrocloreuro) no permitió la comprobación de la estructura propuesta para la nitraraína, que se aisló en forma de base y cuyo valor de punto de fusión se describió como 280-281 °C.

¹¹⁰ (a) Takano, S.; Samizu, K.; Sugihara, T.; Satoh, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1989**, 1777–1780; (b) Sakagami, H.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **2001**, 54, 43–47.

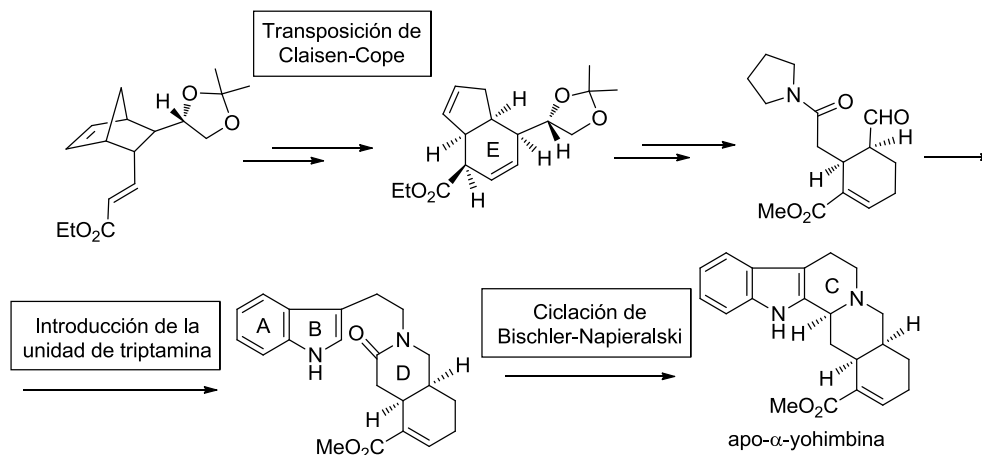
¹¹¹ Yamaguchi, R.; Hamasaki, T.; Sasaki, T.; Kozima, S.; Takaya, H. *Synlett* **1991**, 719–720. Yamaguchi, R.; Hamasaki, T.; Sasaki, T.; Ohta, T.; Utimoto, K.; Kozima, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 1136–1143.

¹¹² Albright, J. D.; Mitsche, L. A.; Goldman, L. J. *Heterocyclic Chem.* **1970**, 7, 623–627.



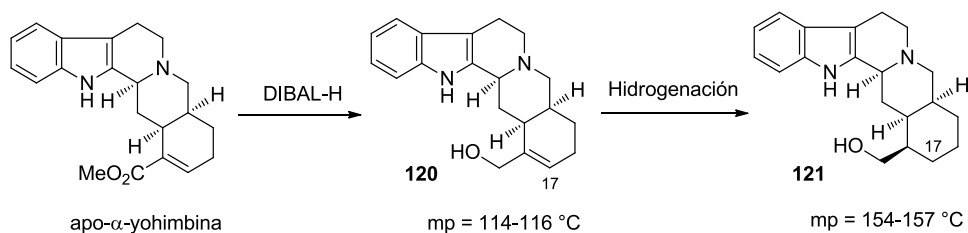
Esquema 4.28

La primera síntesis total de la (-)-nitraraina y de la (-)-dihidronitraraina fue descrita por Takano^{110a} en el año 1989. La secuencia empleaba como etapas clave: i) la construcción de anillo E del sistema pentacíclico mediante una transposición de Claisen-Cope; ii) la condensación de la unidad de triptamina para la introducción de los anillos A y B, y iii) una ciclación de Bischler-Napieralski conducente a la apo- α -yohimbina.



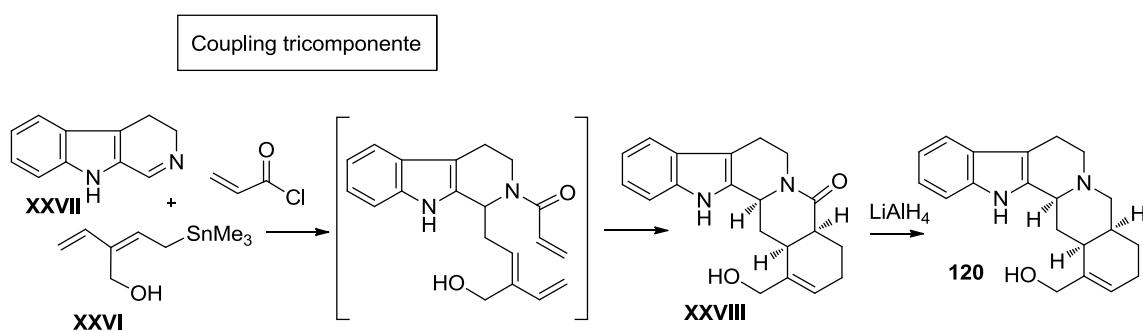
Esquema 4.29

La posterior reducción del éster insaturado proporcionó el compuesto deseado **120** cuya hidrogenación permitió la obtención del correspondiente dihidroderivado **121**. Sin embargo el punto de fusión de los compuestos **120** y **121** así como el desplazamiento químico de la señal del protón de doble enlace H-17 no coincidieron con los descritos para la nitraraina.



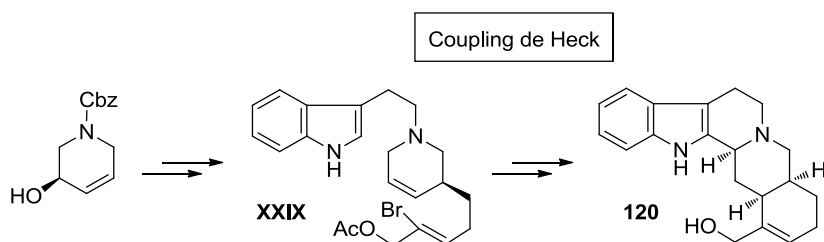
Esquema 4.30

En el 1991 Yamaguchi¹¹¹ propuso una aproximación racémica muy eficaz para la construcción estereoselectiva *one-pot* de sistemas de tipo allo-yohimbano. La estrategia se basa en una reacción de coupling tricomponente entre un compuesto organoestánico funcionalizado **XXVI**, una 3,4-dihidro-β-carbolina **XXVII** y cloruro de acrililo. La reacción tiene lugar con un 63% de rendimiento, obteniéndose directamente la lactama **XXVIII**, que se reduce fácilmente al compuesto pentacíclico **120**.



Esquema 4.31

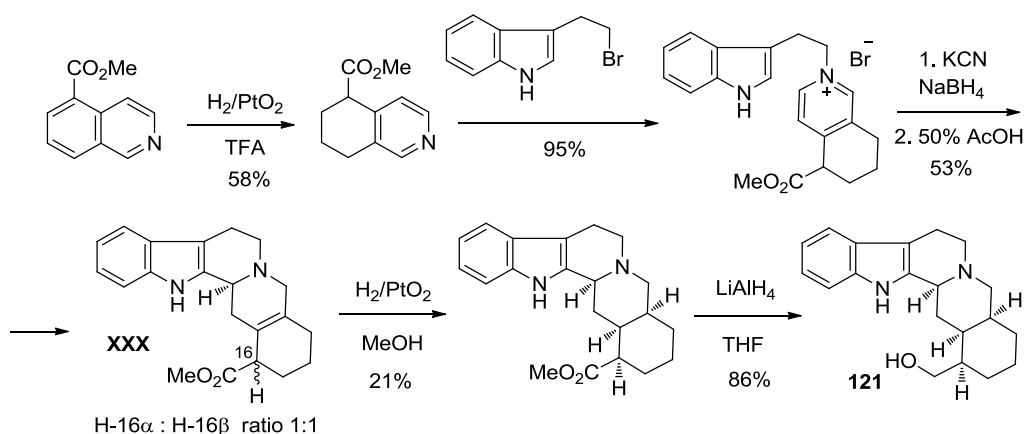
En el año 2001 Ogasawara^{110b} publicó una nueva síntesis estereoselectiva de la estructura pentacíclica propuesta para la (-)-nitrraína mediante una secuencia en cascada que implica el tratamiento del bromuro de vinilo **XXIX** enantiopuro en las condiciones de reacción de Heck.



Esquema 4.32

En el año 2000 Jokela¹¹³ y colaboradores describieron la síntesis de la estructura propuesta para la dihidronitrraína **121**, vía una sal de tetrahidroisoquinolinio que se transforma en **121** mediante reacción de Fry de la sal de piridinio intermedia seguida de ciclación catalizada por ácido y reducciones sucesivas. La estereoquímica obtenida se debe a que la hidrogenación del intermedio **XXX** tiene lugar solo en el epímero menos impedido estéricamente (H-16α).

¹¹³ Päiviö, E.; Berner, M.; Tolvalen, E.; Jokela, R. *Heterocycles* **2000**, *53*, 2241–2246.



Esquema 4.33

Las anteriores síntesis totales permitieron la comparación de los datos de los productos sintetizados con los descritos para los compuestos naturales aislados, llevando a conclusiones ambiguas con respecto a la veracidad de la estructura del alcaloide nitraraína y de sus derivados.

Los puntos de fusión del compuesto sintetizado **120** (entre 112 y 124 °C) y de su correspondiente dihidroderivado **121** (entre 154 y 157 °C) no coinciden con los descritos para los alcaloides aislados, 280–281 °C para la nitraraína y 285–287 °C para la dihidronitraraína.

Además el único valor de H-RMN descrito para la nitraraína es la señal del protón olefínico (H-17) que aparece a 5.22 ppm en un espectro que está registrado en ácido trifluoroacético, debido a la escasa solubilidad del compuesto natural en disolventes orgánicos. En cambio el espectro del compuesto sintetizado **120**, que demostró muy buena solubilidad en los disolventes orgánicos, se pudo registrar en $CDCl_3$, midiéndose un valor de desplazamiento químico del protón olefínico para el compuesto sintetizado entre 5.60 y 5.70 ppm según los distintos autores (Figura 4.6).

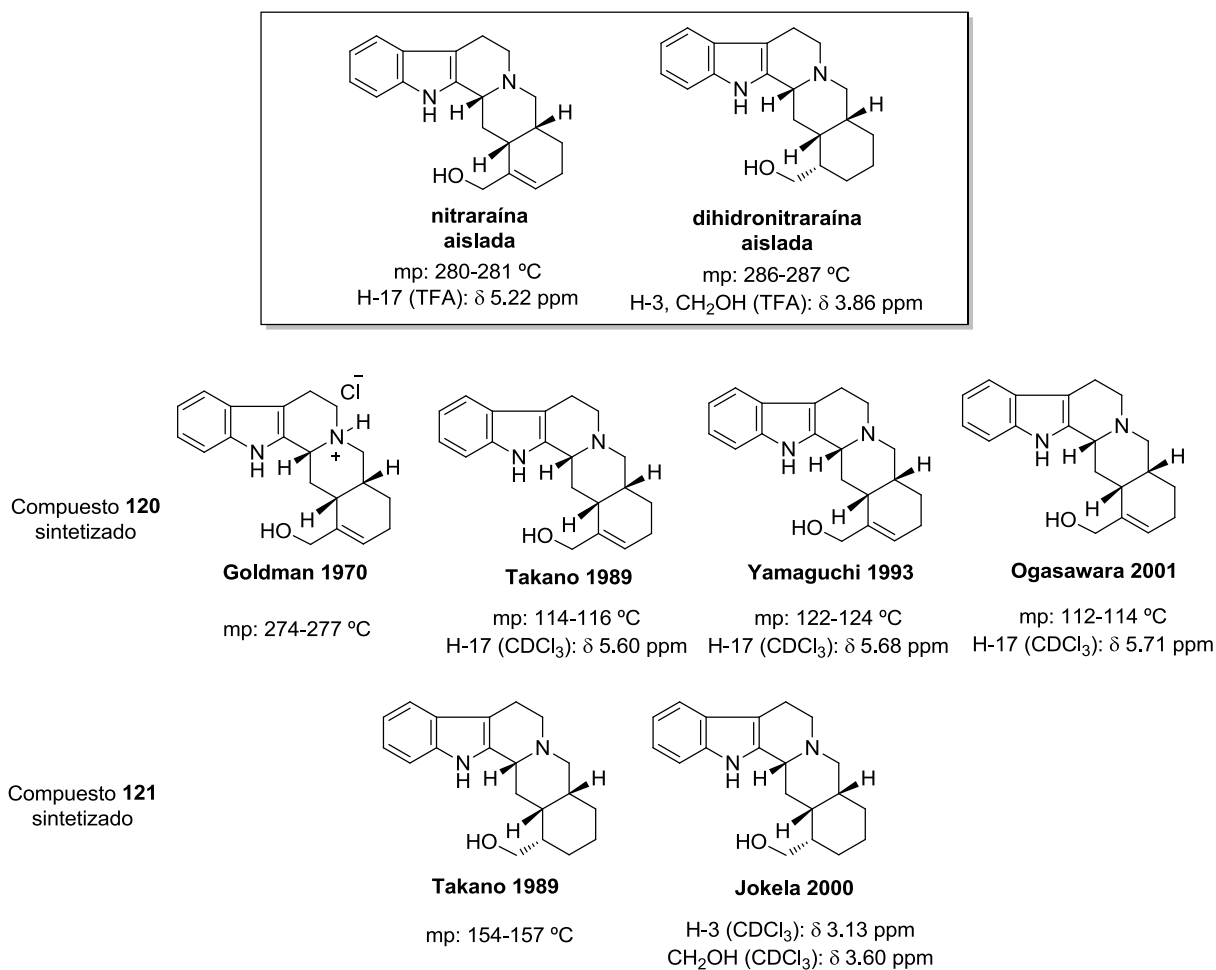


Figura 4.6

4.2.1.4 Hipótesis de relación con el alcaloide tangutorina

La tangutorina es un alcaloide aislado por Che en el año 1999 de la planta *Nitraria tangutorum*.¹¹⁴ Su estructura, de tipo β -carbolina, fue elucidada por los mismos autores mediante análisis espectroscópico y fue confirmada por cristalografía de Rayos-X.

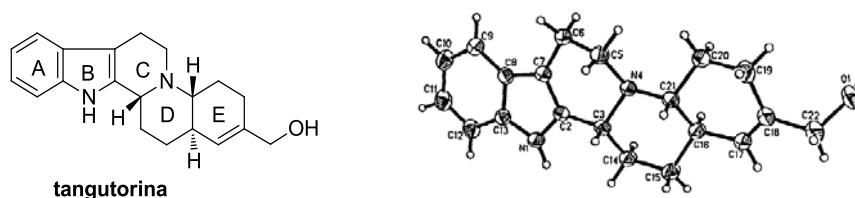
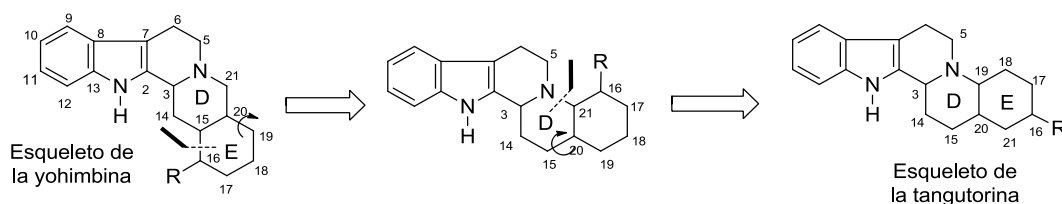


Figura 4.7

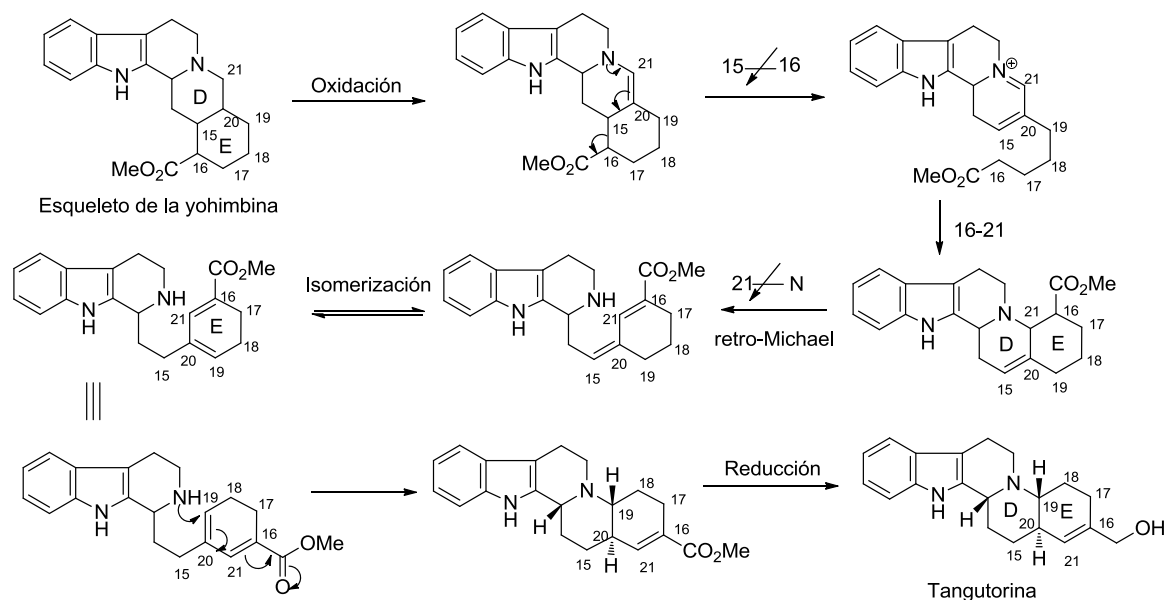
¹¹⁴ Duan, J.-A.; Williams, I. D.; Che, C.-T.; Zhou, R.-H.; Zhao, S.-X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2593-2596.

La hipótesis biogenética inicial para la tangutorina fue formulada en el año 2003 por Jokela¹¹⁵ y colaboradores, postulándose un origen monoterpénico a partir de la secologanina y la triptamina, vía compuestos pentacíclicos con el esqueleto de la yohimbina. El esqueleto de la tangutorina se formaría por ruptura del enlace entre C-15 y C-16 en compuestos pentacíclicos relacionados con la yohimbina, posterior formación del enlace entre C-16 y C-21, ruptura del enlace C-21 y N-4 y, finalmente, formación del enlace entre N-4 y C-19, tal como se esquematiza a continuación.



Esquema 4.34

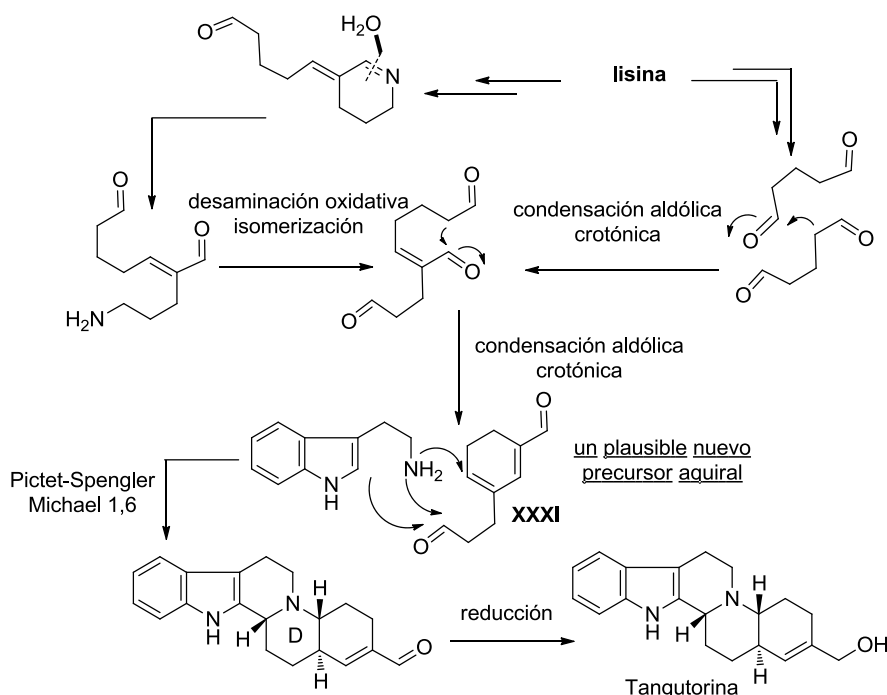
La secuencia detallada para las anteriores transformaciones, tal como se representa en el siguiente esquema, explicaría que la tangutorina se obtenga en forma racémica, teniendo en cuenta la labilidad configuracional del estereocentro de la posición 1 en tetrahydro- β -carbolidinas.



Esquema 4.35

¹¹⁵ (a) Putkonen, T.; Tolvanen, A.; Jokela, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6593–6594; (b) Putkonen, T.; Tolvanen, A.; Jokela, R.; Camese, S.; Parrinello, N. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8589–8595.

Posteriormente, teniendo en cuenta el origen biogenético común de los diferentes grupos de alcaloides aislados del género *Nitraria*, Poupon¹¹⁶ y colaboradores realizaron una nueva propuesta biogenética de la tangutorina a partir de la lisina, lo que explicaría asimismo su aislamiento en forma racémica. Según esta hipótesis, un posible intermedio aquiral (**XXXI**) derivado de la lisina, precursor directo de la tangutorina, condensaría con la triptamina mediante una reacción de Pictet-Spengler y una adición de Michael 1,6 para formar el anillo D. Finalmente, la tangutorina se generaría por reducción del aldehído al correspondiente alcohol primario (Esquema 4.36).

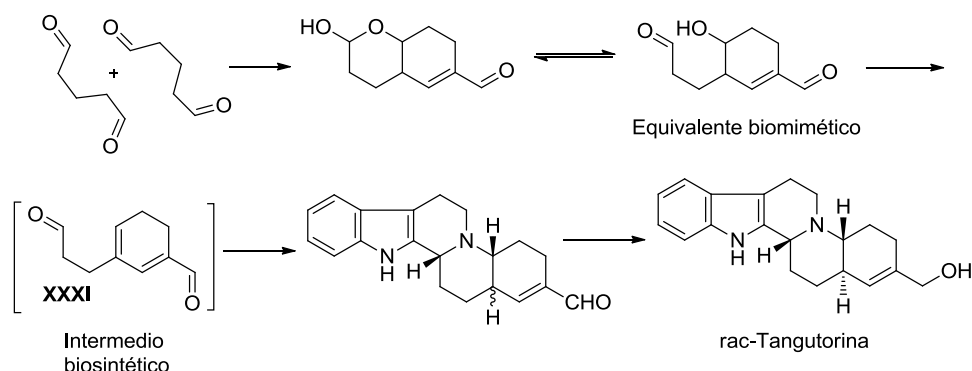


Esquema 4.36

Esta hipótesis vendría avalada por el hecho de que los autores han desarrollado experimentalmente una síntesis biomimética de la tangutorina a partir de glutaraldehído.¹¹⁷ Bajo condiciones básicas el glutaraldehído experimenta dimerización proporcionando el biciclo representado en el siguiente esquema (equivalente al intermedio aquiral **XXXI** de la ruta biosintética) como una mezcla en equilibrio inseparable de las correspondientes formas acetal/aldehído. El tratamiento de dicho biciclo con triptamina, en condiciones ácidas suaves, proporcionó con rendimientos moderados el pentaciclo precursor de la tangutorina como una mezcla inseparable de diastereoisómeros en proporción 75:25. La reducción final con NaBH_4 en presencia de CeCl_3 rindió la tangutorina.

¹¹⁶ Para una revisión, véase: Gravel, E.; Poupon, E. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 32–56.

¹¹⁷ Salame, R.; Gravel, E.; Leblanc, K.; Poupon, E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1891–1894



Esquema 4.37

A raíz de sus estudios biogénéticos y observando las incongruencias de los datos físicos y espectroscópicos entre la nitraraína aislada y el compuesto sintetizado **120**, E. Poupon y colaboradores sugirieron²⁰ que la nitraraína pudiera estar estructuralmente relacionada con la tangutorina. De hecho, las similitudes entre la tangutorina y la nitraraína y la comparación de sus datos espectroscópicos y físicos, llevaron a Poupon y colaboradores a postular una revisión de la estructura de la nitraraína basándose en las siguientes consideraciones:

- El punto de fusión de la tangutorina es de 276–278 °C, muy cercano a los 280–281 °C descritos para la nitraraína natural.
- La única señal descrita en el espectro de RMN de protón para la nitraraína es un singulete a δ 5.22 ppm (100 MHz, en ácido trifluoroacético). En el caso de la tangutorina, la señal del protón H-17 aparece en un intervalo de valores entre δ 5.26 y δ 5.46 ppm dependiendo del disolvente y del campo magnético del aparato de NMR, pero en ácido trifluoroacético la misma señal está descrita a δ 5.26 ppm.

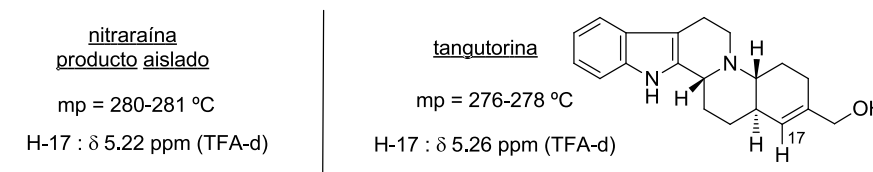
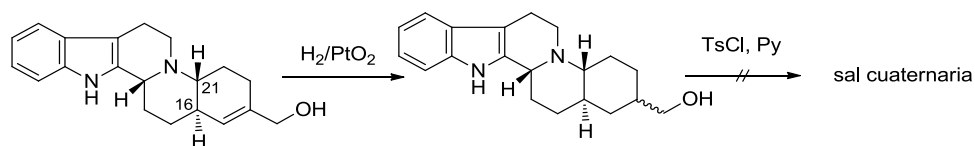


Figura 4.8

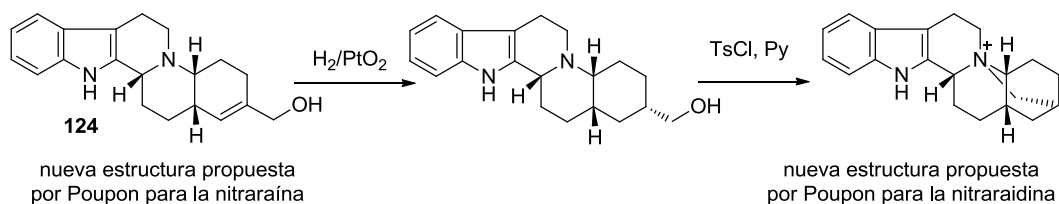
Estos datos podrían sugerir que el compuesto aislado podría ser la misma tangutorina. Sin embargo, tras un tratamiento de la tangutorina con cloruro de tosilo en piridina durante cinco días no se observó la formación de la sal cuaternaria esperada ($m/z=293$), que sí proporciona

la nitraraína. Consideraciones geométricas explicarían la imposibilidad de cuaternarización del nitrógeno, debido a la relación *trans* entre los protones H-16 y H-21 (Esquema 4.38).



Esquema 4.38

Siendo plausible la hipótesis de una estructura pentacíclica de tipo tangutorina para el alcaloide nitraraína, el único estereoisómero de la tangutorina que podría, a priori, convertirse en la sal cuaternaria sería **124** (después de la reducción del doble enlace), el epímero de la tangutorina con una relación *cis* entre los protones H-16 y H-21. Su tratamiento con cloruro de tosilo en piridina originaría la correspondiente sal, nueva propuesta para el alcaloide nitraraidina.



Esquema 4.39

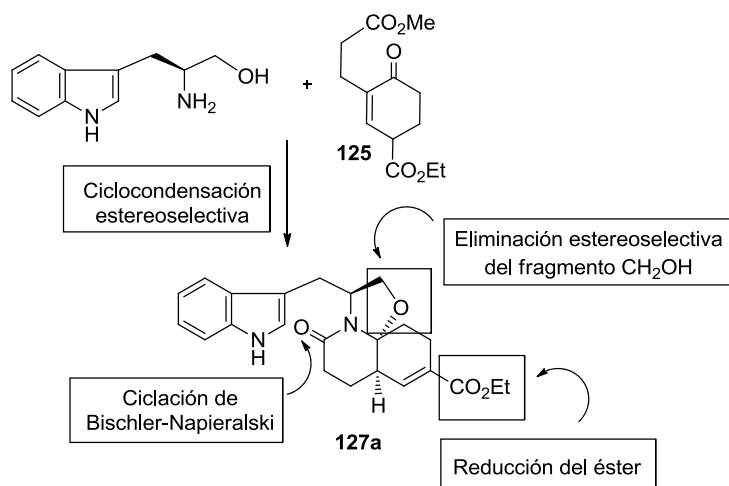
4.2.2 Planteamiento sintético: estrategia general

En este contexto, en esta segunda parte del Capítulo 4, se comentarán nuestros estudios sintéticos en relación con el problema de la asignación estructural de la nitraraína. Nos planteamos la síntesis de distintas estructuras pentacíclicas, tipo tangutorina y tipo yohimbano, con la finalidad de confirmar, a través de la comparación de los datos físicos y espectroscópicos, si la estructura propuesta por Poupon corresponde efectivamente al alcaloide nitraraína o si la estructura propuesta originalmente o su 3-epi derivado representa la correcta asignación para el compuesto natural.

Para ello decidimos emplear una metodología desarrollada en nuestro grupo de investigación y descrita en la Tesis Doctoral de la Doctora Laura Navío,¹¹⁸ que permite el acceso a sistemas pentacíclicos enantiopuros relacionados con la tangutorina. La estrategia sintética implica una

¹¹⁸ Amat, M.; Navío, L.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 210–213.

ciclocondensación estereoselectiva inicial entre el (*S*)-triptofanol y un derivado del 6-oxociclohexenopropionato convenientemente sustituido **125** y la posterior construcción del anillo C del alcaloide por ciclación entre el carbonilo lactámico y la posición 2 del indol mediante una reacción de Bischler-Napieralski. La síntesis requiere, además, la posterior eliminación del sustituyente hidroximetilo procedente del triptofanol y la reducción del grupo etoxicarbonilo para generar el sustituyente hidroximetilo presente en el alcaloide.

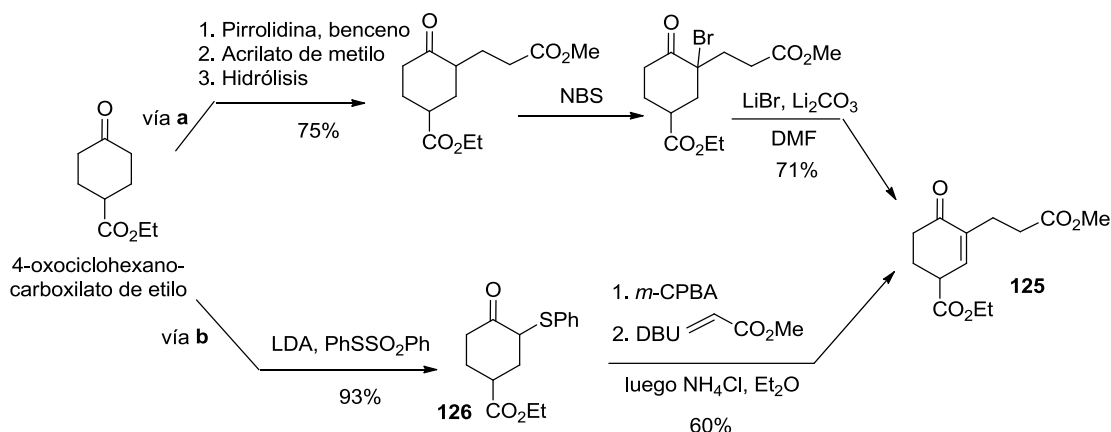


Esquema 4.40

4.2.3 Construcción del sistema pentacíclico tipo tangutorina

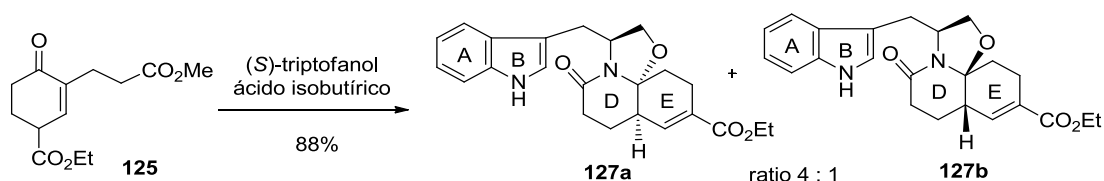
4.2.3.1 Reacción de ciclocondensación estereoselectiva

El cetoeséster de partida **125** se preparó empleando dos rutas distintas: la primera consiste en la alquilación del 4-oxociclohexanocarboxilato de etilo, vía la correspondiente enamina, con acrilato de metilo, y la posterior bromación en la posición α seguida de eliminación (vía **a**); alternativamente, partiendo de la misma cetona comercial se introduce un grupo fenilíto proporcionando el compuesto **126**, el cual tras la oxidación al correspondiente sulfóxido, se introduce la cadena de propionato mediante adición conjugada del β -ceto-sulfóxido al acrilato de metilo. La eliminación final de sulfóxido proporciona con un 56% de rendimiento global el cetoeséster **125** (vía **b**).



Esquema 4.41

La reacción de ciclocondensación del (*S*)-triptofanol con el ceto-éster **125** proporcionó estereoselectivamente la lactama tricíclica **127a** con un 70% de rendimiento más una pequeña proporción del isómero minoritario **127b** (Esquema 4.42). Los diastereoisómeros que se generan en la reacción presentaron un R_f muy parecido, por lo que fueron difíciles de separar utilizando una cromatografía flash. Sin embargo el isómero mayoritario **127a** se consiguió purificar de forma rápida y sencilla mediante cristalización selectiva en acetato de etilo.



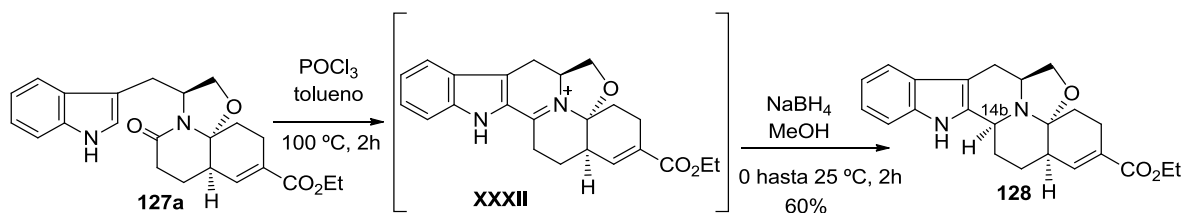
Esquema 4.42

Tal como se ha mostrado en el Capítulo 2, la diferente funcionalización de las dos posiciones α del anillo de piperidina permite que las lactamas bicíclicas experimenten dos tipos de ciclación: reacción de α -amidoalquilación o reacción de Bischler-Napieralski.

En esta ocasión, la ciclación por el carbonilo de lactama, seguida de apertura reductiva del anillo de oxazolidina permitiría acceder al sistema benzo[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolicidínico característico del alcaloide indólico tangutorina en un número reducido de etapas.

4.2.3.2 Formación del anillo C mediante ciclación de Bischler-Napieralski

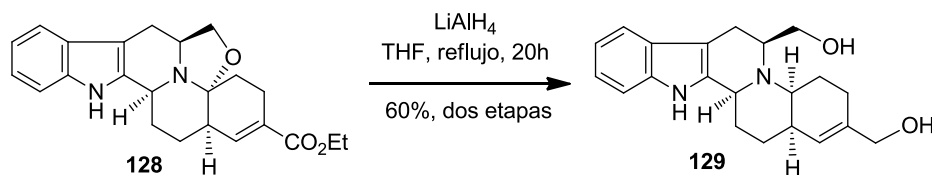
El tratamiento de la lactama tricíclica **127a** con POCl_3 en tolueno a 100 °C durante 2 horas proporcionó la sal de iminio intermedia **XXXII** que, sin previa purificación, se trató con NaBH_4 a baja temperatura proporcionando directamente el sistema hexacíclico **128**.



Esquema 4.43

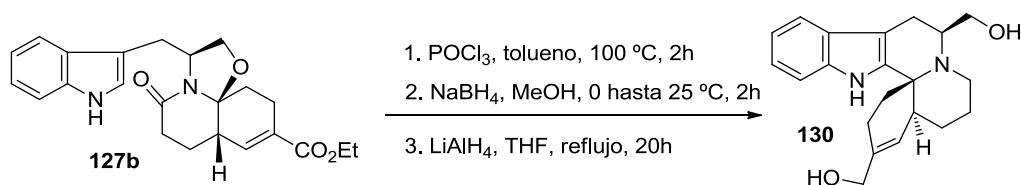
El análisis de los espectros NOESY del compuesto hexacíclico **128** indica la presencia del protón H-14b en la cara α . La estereoselectividad de la ciclación se puede racionalizar considerando que la reducción de la sal de iminio tiene lugar bajo control estérico mediante un ataque del hidruro por la cara α menos impedida.

Sin previa purificación, el tratamiento del derivado hexacíclico **128** con LiAlH_4 (10 equivalentes) en THF a reflujo durante 20 horas permitió la apertura reductiva del anillo de oxazolidina proporcionando la *cis*-decahidroquinolina **129**, en la que también se había producido la reducción del grupo éster.



Esquema 4.44

Cabe comentar que, sorprendentemente, el tratamiento del isómero minoritario **127b** en las condiciones de reacción de Bischler-Napieralski proporcionó el producto de α -amidoalquilación intramolecular **130**.



Esquema 4.45

4.2.4.2 Determinación de la estereoquímica de los productos de la reacción de Bischler-Napieralski

La determinación de la configuración absoluta de los estereocentros de las posiciones 6a y 14b del compuesto **129**, generados en la ciclación de Bischler-Napieralski y en la subsiguiente apertura reductiva del anillo de oxazolidina, se ha efectuado por comparación de los datos de RMN de protón y de carbono-13 con compuestos análogos (**XXXIII**, **XXXIV**, **XXXV**) sintetizados por la Doctora Navío en el contexto de su Tesis Doctoral y representados en la Figura 4.9.¹¹⁸

Debido a la inversión del átomo de nitrógeno y a la flexibilidad de los sistemas de tipo *cis*-decalina, para el compuesto **129** pueden considerarse tres conformaciones principales.¹¹⁹

La conformación **a** (*cis-transoide-trans*), en la que el par de electrones del nitrógeno y el enlace C_{14b}-H se disponen en *trans*, y las conformaciones **b** y **c** (*cis-cisoide-cis*), en las que dichos elementos adoptan una disposición relativa *cis* y que resultan del cambio conformacional silla-silla de los diferentes anillos. Al igual que sucede en los sistemas tetracíclicos de indolo[2,3-*a*]quinolicidina, la preferencia por una u otra conformación depende fundamentalmente del tipo y posición de los sustituyentes. Así, aunque en ausencia de sustituyentes la conformación **a** podría considerarse *a priori* la más estable, la presencia del grupo hidroximetilo sobre C-8 favorece que el equilibrio conformacional se desplace hacia **b**. De este modo, se evitan las interacciones que se producirían en la conformación **a** entre dicho grupo hidroximetilo y el metileno C-6 que se hallan próximos en el espacio y prácticamente en el mismo plano. Por otro lado, en la conformación **c** de nuevo se producirían fuertes interacciones entre el grupo hidroximetilo, que ocupa una valencia pseudoaxial respecto al anillo C, y los átomos del anillo carbocíclico E.

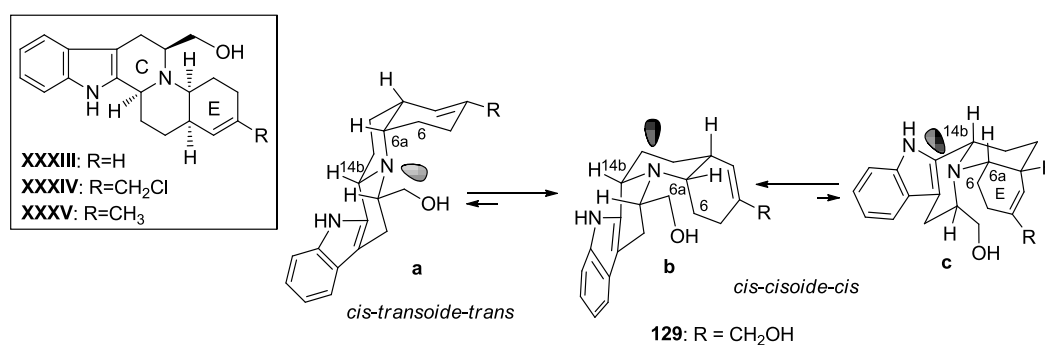
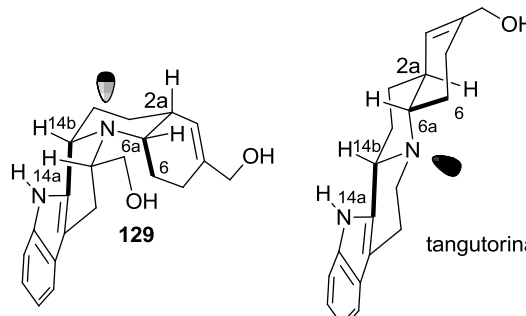


Figura 4.9

¹¹⁹ Para estudios conformacionales de sistemas policíclicos que contienen un núcleo de quinolicidina, véase: (a) Tour, D.; Laus, G.; Binst, G. V. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 322–324; (b) Tour, D.; Binst, G. V. *Heterocycles* **1978**, *9*, 507–533; (c) Lounasmaa, M.; Jokela, R.; Tamminen, T. *Heterocycles* **1985**, *23*, 1367–1371; (d) Lounasmaa, M.; Hanhinen, P. *Heterocycles* **1999**, *51*, 2227–2254.

Los datos espectroscópicos corroboran dicha hipótesis y concuerdan con los análogos mencionados anteriormente y descritos en la Tesis Doctoral de la Doctora Navío. Así, en el compuesto **129** el protón metínico de la posición 14b aparece a $\delta = 4.27$ ppm como un singlete ancho debido a su disposición ecuatorial con respecto al anillo piperidínico D, mientras que el protón C-6a resuena a $\delta = 3.27$ ppm como un doble doblete de dobletes con constantes de acoplamiento de $J = 12.8, 4.8$ y 2.4 Hz resultantes de acoplamientos *trans*-diaxial y axial-ecuatorial con el protón de la posición 6 y axial-ecuatorial con el de la posición 2a. Además, el protón de la posición 6 aparece a campos altos debido al apantallamiento provocado por la anisotropía del anillo pirrólico del indol sobre el cual dicho protón queda situado en la conformación **b**.

En el espectro de carbono-13, el apantallamiento de las señales de las posiciones 2, 6, 6a y 14b indica una disposición pseudoaxial de los enlaces C-6/C-6a y C-12a/C-12b, contrariamente a lo que se observa en el alcaloide tangutorina, donde esos enlaces adoptan una disposición ecuatorial (Tabla 4.1).



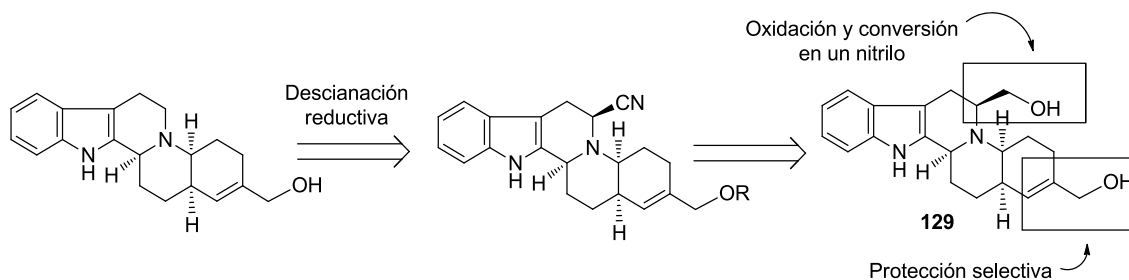
Carbono	δ <i>cis-cisoides-cis</i>	δ <i>trans-transoides-trans</i>
C-2:	25.1	31.5
C-6:	24.2	26.4
C-6a:	55.9	65.8
C-14b:	53.8	61.6

Tabla 4.1

4.2.4 Eliminación de la cadena de hidroximetilo

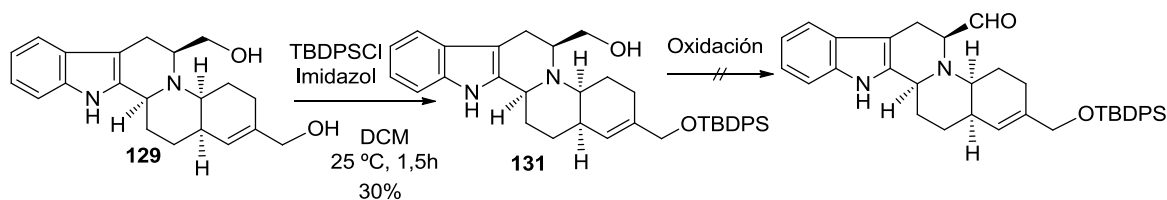
Para la obtención de la estructura de tipo tangutorina propuesta para la nitraraína a partir de **129** se requiere la eliminación de la cadena de hidroximetilo procedente del triptofanol. A diferencia de lo que hemos visto en la sección 4.1 de este capítulo, la metodología basada en una reducción radicalaria del éster de selenio, utilizada para los derivados amídicos, había resultado infructuosa sobre sustratos de tipo amino-alcohol. Por esa razón se planteó utilizar una secuencia empleada en nuestros laboratorios^{14d} que implica la oxidación del alcohol al

correspondiente aldehído, previa protección selectiva del alcohol alílico, la formación de una oxima, y su posterior deshidratación para formar el α -aminonitrilo. Éste, constituyendo una forma latente de una sal de iminio, puede experimentar una descianación reductiva por hidrogenación catalítica o por tratamiento con borohidruro sódico, proporcionando finalmente el compuesto sin el sustituyente hidroximetilo.



Esquema 4.46

Inicialmente estudiamos la protección selectiva del alcohol alílico aprovechando el menor impedimento estérico de este alcohol. Ello se consiguió utilizando TBDPS como grupo protector. El compuesto protegido no se consiguió obtener de forma satisfactoria debido a que el producto no era muy soluble en los disolventes orgánicos y la acidez que se generaba en el medio de reacción causaba la formación de una sal aún más insoluble. Cambios en las condiciones de la reacción incrementando los equivalentes de base utilizada o utilizando dimetilformamida como co-solvente no permitieron obtener rendimientos superiores al 30%. Una vez obtenido el producto monoprotegido **131**, aunque con rendimientos bajos, los ensayos de las reacciones de oxidación del alcohol primario¹²⁰ no dieron los resultados esperados, observándose en la mayoría de los casos mezclas complejas de compuestos (Esquema 4.47).



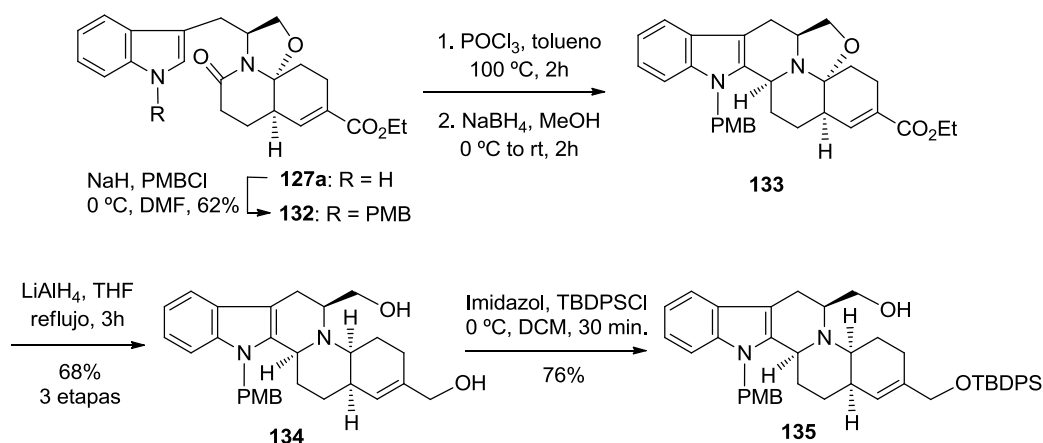
Esquema 4.47

Los resultados negativos de estas etapas nos obligaron a reconsiderar la posibilidad de proteger previamente el nitrógeno indólico, con la esperanza de aumentar la solubilidad del

¹²⁰ Los ensayos se realizaron con distintos agentes oxidantes (IBX, Swern, Dess-Martin, TPAP/NMO).

compuesto **129** y consecuentemente mejorar los rendimientos en la reacción de protección selectiva del alcohol alílico.

Por ello, el isómero mayoritario **127a**, procedente de la ciclocondensación, se protegió con un grupo PMB (*p*-metoxibencilo), grupo que pensamos podría resistir a las condiciones drásticas de reducción con LiAlH_4 y que, al mismo tiempo, podría ser eliminado sin tener que utilizar una hidrogenación que afectaría el doble enlace presente en la molécula. Una posterior reacción de Bischler-Napieralski, seguida de reducción del compuesto protegido **133**, proporcionó el diol **134** con rendimientos superiores respecto a los obtenidos anteriormente en la serie NH. Posteriormente, el alcohol alílico se protegió selectivamente con el grupo voluminoso *tert*-butildifenilsililo, proporcionando el compuesto **135** con rendimientos satisfactorios.



Esquema 4.48

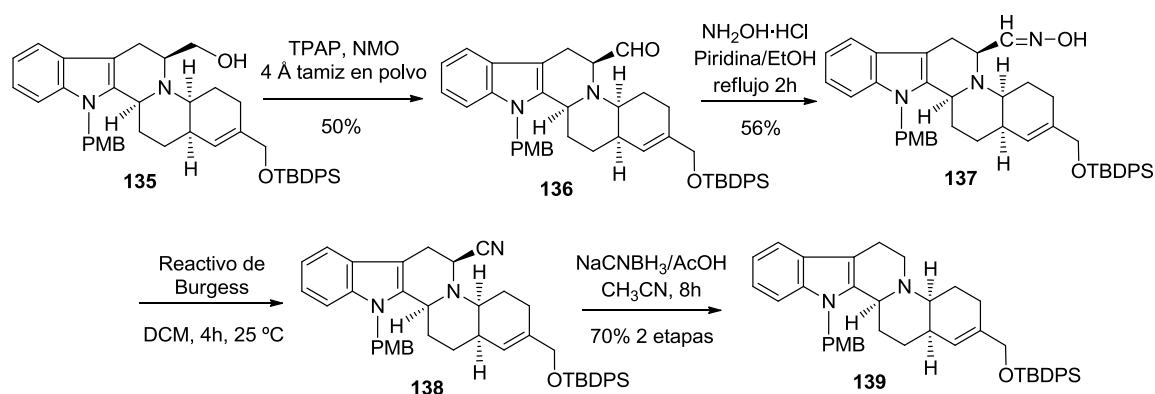
Como hemos comentado anteriormente, la eliminación de la cadena de hidroximetilo se llevó a cabo en cuatro etapas: la oxidación del alcohol a aldehído, posterior deshidratación de la correspondiente oxima **137** con el reactivo de Burgess a temperatura ambiente¹²¹ y finalmente una descianación reductora del α -amino nitrilo resultante **138**.¹²² La etapa de oxidación se llevó a cabo mediante el empleo de perrutenato de tetrapropilamonio en presencia de *N*-metilmorfolina-*N*-óxido como co-oxidante (TPAP/NMO),¹²³ proporcionando el aldehído **136**, aunque con rendimientos moderados. Otros agentes oxidantes (IBX, Swern, Dess-Martin) no

¹²¹ (a) Miller, C. P.; Kaufman, D. H. *Synlett* **2000**, *8*, 1169–1171; (b) Claremon, D. A.; Philips, B. T. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2155–2158; (c) Jose, B.; Sulatha, M. S.; Pillai, P. M.; Prathapan, S. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 1509–1514.

¹²² (a) Akimoto, H.; Okamura, K.; Yui, M.; Shioiri, T.; Kuramoto, M.; Kikugawa, Y.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1974**, *22*, 2614–2623; (b) Amos, D. T.; Reuslo, A. R.; Danheiser, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4970–4971.

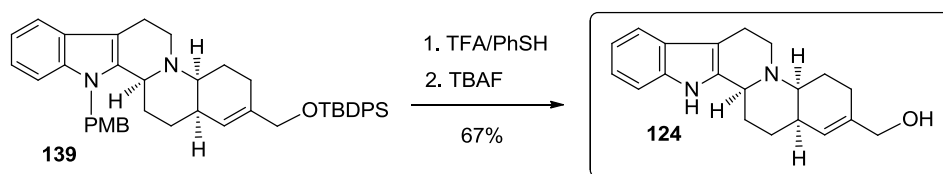
¹²³ Para una revisión sobre el TPAP como oxidante catalítico, véase: Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639–666.

proporcionaron el producto de oxidación **136**, obteniéndose mezclas de productos de degradación.



Esquema 4.49

Finalmente, la desprotección de nitrógeno indólico del derivado pentacíclico **139** con TFA en presencia de PhSH como scavenger de carbocationes,¹²⁴ seguida por desililación del alcohol proporcionó la estructura pentacíclica **124** propuesta por Poupon como correspondiente al alcaloide nitraraína.



Esquema 4.50

El espectro de masas del compuesto sintetizado **124** mostró los mismos picos de fragmentación que el alcaloide nitraraína. Sin embargo, el punto de fusión (241-242 °C) y el desplazamiento químico del protón olefínico H-17 (δ 5.86 ppm in CF_3COOD) resultaron distintos a los descritos para el alcaloide (280-281 °C y δ 5.22 ppm, respectivamente). Estos datos permiten deducir que una estructura de tipo iso-tangutorina, como **124**, para la nitraraína resulta una hipótesis poco plausible.

¹²⁴ (a) Jones S. B.; Simmons B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, 475, 183–188; (b) Jones S. B.; Simmons B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13606–13607.

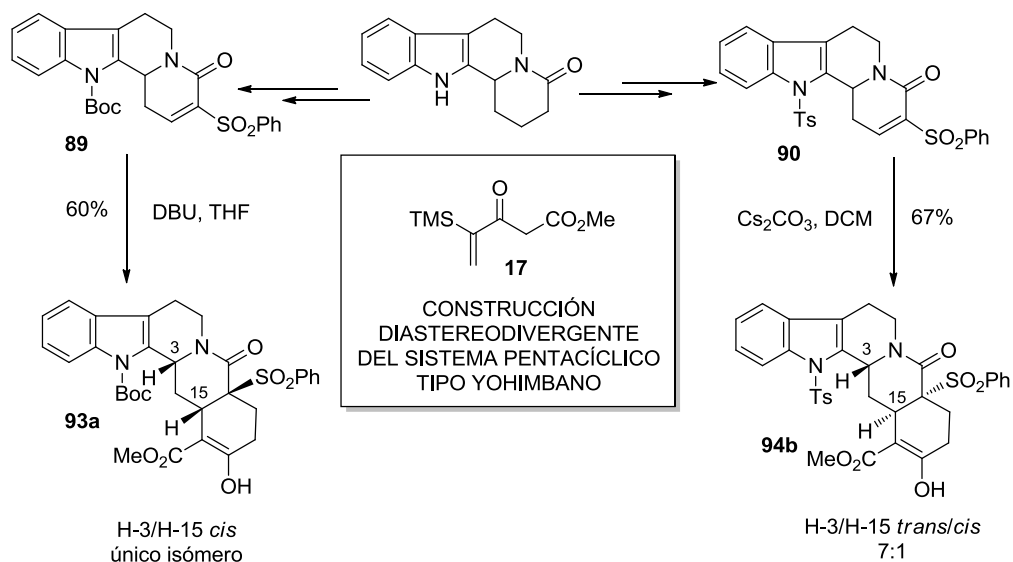
4.2.5 Síntesis de las estructuras originalmente propuestas para el alcaloide nitraraína y sus derivados

A la luz de los resultados obtenidos, teniendo a disposición una metodología eficiente para acceder de forma esterocontrolada a sistemas pentacíclicos tipo yohimbano en ambas series isómeras H-3/H-15 *cis* y *trans* mediante una reacción de doble adición de Michael, nos planteamos sintetizar el compuesto **120**, de tipo yohimbano, estructura originalmente propuesta para el alcaloide nitraraína así como el correspondiente diastereoisómero H-3/H-15 *trans*. Dado que la escasez de datos espectroscópicos disponibles del alcaloide nitraraína hace difícil su comparación con los de estructuras sintetizadas, nos planteamos asimismo la síntesis de las estructuras asignadas a otros miembros de este grupo de alcaloides (*O*-acetil/dihidronitraraína y nitraraidina y sus correspondientes diastereoisómeros H-3/H-15 *trans*) con el objetivo de clarificar este problema de asignación estructural.

La posibilidad que el alcaloide tuviera una configuración *trans* relativa entre los protones H-3 y H-15 había sido descartada porque la deshidrogenación de la nitraraína y posterior reducción con NaBH₄ había proporcionado la propia nitraraína (Esquema 4.27), sugiriendo una configuración H-3/H-15 *cis*.¹⁰⁶ Sin embargo aunque estén descritos en la literatura diversos ejemplos en los que una hidrogenación catalítica de sustratos de este tipo conduce a la obtención de una estereoquímica H-3/H-15 *cis*, hay pocos ejemplos¹²⁵ en los que el uso de NaBH₄ como agente reductor conduce al mismo resultado estereoquímico. Además, teniendo a disposición una metodología eficiente y estereoselectiva que nos permite acceder a sistemas tipo yohimbano en las configuraciones H-3/H-15 *cis* y *trans*, nos planteamos la síntesis de los compuestos en ambas series.

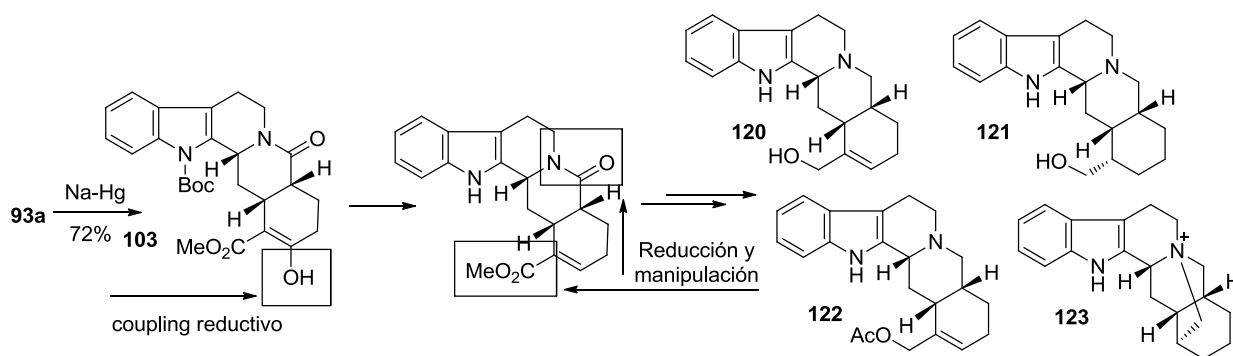
Para llevar a cabo estos estudios, decidimos utilizar lactamas insaturadas indoloquinolicidínicas racémicas, derivadas de la triptamina, activadas con un grupo bencenosulfonilo y empleando las condiciones de reacción concretas en las que habíamos observado una mejor estereoselectividad H-3/H-15 *cis* y *trans* en los estudios anteriores (véase capítulo 3).

¹²⁵ Wenkert, E.; Roychaudhuri, D. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 1613–1619.



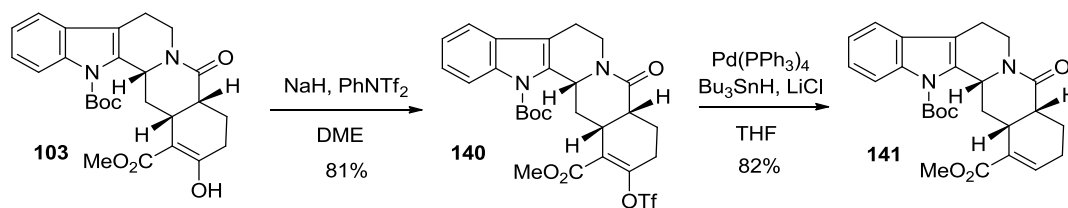
Esquema 4.51

El compuesto **93a**, que presenta una relación H-3/H-15 *cis*, se trató con Na-Hg para la obtención del compuesto **103**, que carece del grupo bencenosulfonilo. A partir de **103** se requieren como etapas claves la eliminación del grupo hidroxilo y los ajustes de los estados de oxidación del éster y de la amida para proporcionar el compuesto **120** y, tras posteriores transformaciones, los derivados **121**, **122** y **123**.



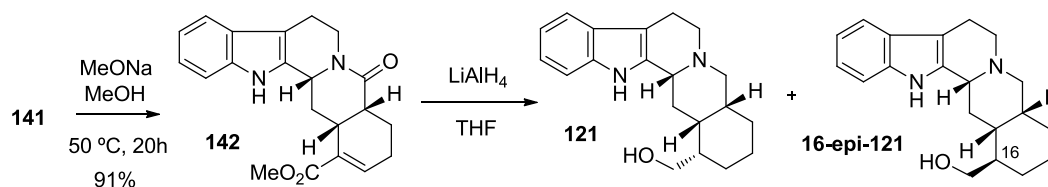
Esquema 4.52

La eliminación reductiva del hidroxilo vinílico tuvo lugar mediante un coupling reductivo que se realizó de forma análoga a la que hemos comentado para el compuesto **115** (véase esquema 4.23).



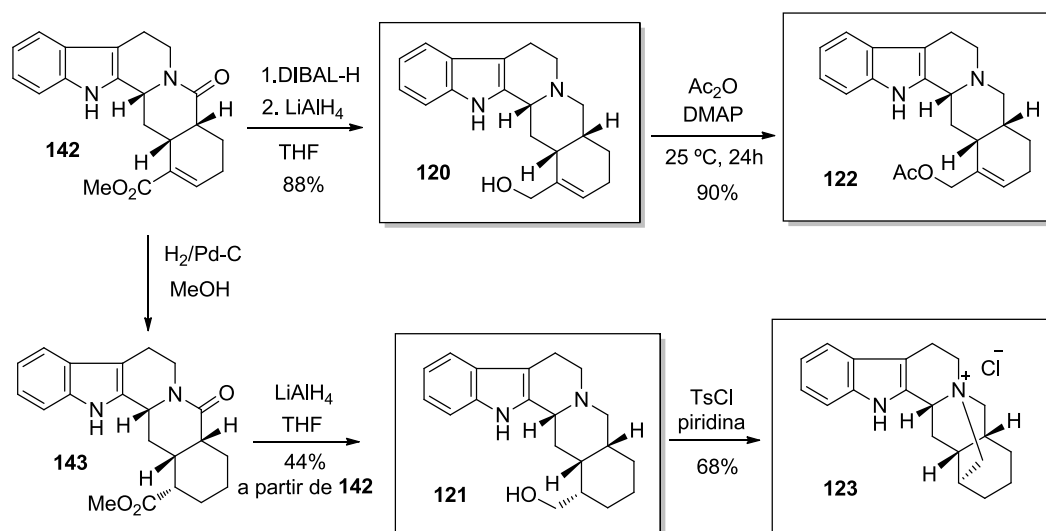
Esquema 4.53

Tras la desprotección del nitrógeno indólico, inicialmente las reducciones del éster y de la amida se llevaron a cabo de forma simultánea a partir del compuesto **142** utilizando LiAlH₄. Sin embargo, en estas condiciones se obtuvo el producto de reducción del doble enlace alílico, obteniéndose una mezcla de **121** y de su epímero en la posición 16.



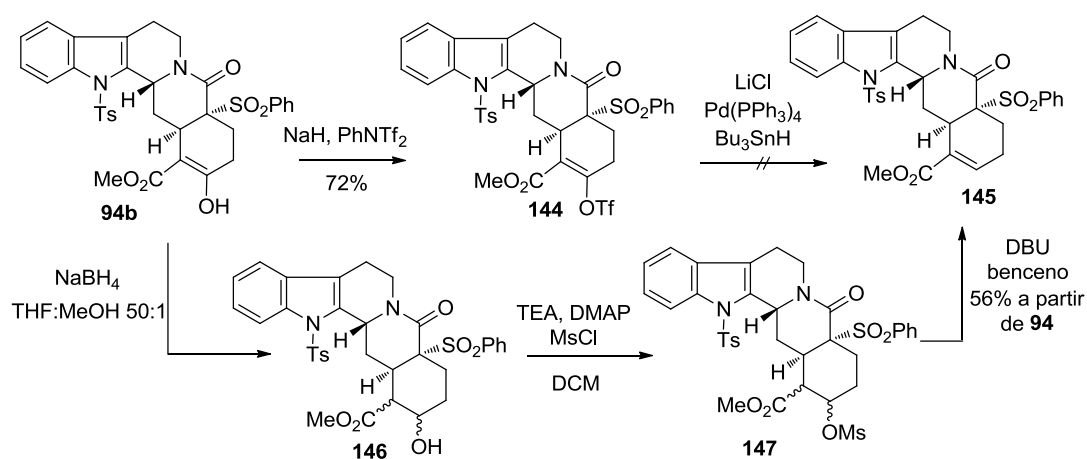
Esquema 4.54

Decidimos entonces llevar a cabo las reducciones por etapas, utilizando en primer lugar DIBAL-H para reducir el éster metílico, evitando así la reducción simultánea del doble enlace. Posteriormente, el empleo de LiAlH₄ proporcionó el compuesto **120**, estructura originalmente propuesta para la nitraraína. El posterior tratamiento de **120** con anhídrido acético y DMAP proporcionó el correspondiente compuesto acetilado **122**, estructura propuesta para el alcaloide *O*-acetilnitraraína. Por otra parte, a partir del mismo intermedio **142**, una hidrogenación del doble enlace catalizada por Pd/C seguida de reducción de la amida y del éster con LiAlH₄ condujo al compuesto **121**, estructura propuesta para el alcaloide dihidronitraraína. Finalmente, el tratamiento de **121** con cloruro de tosilo en piridina a 5 °C durante 5 días proporciona la sal cuaternaria **123**, estructura propuesta para la nitraraidina.



Esquema 4.55

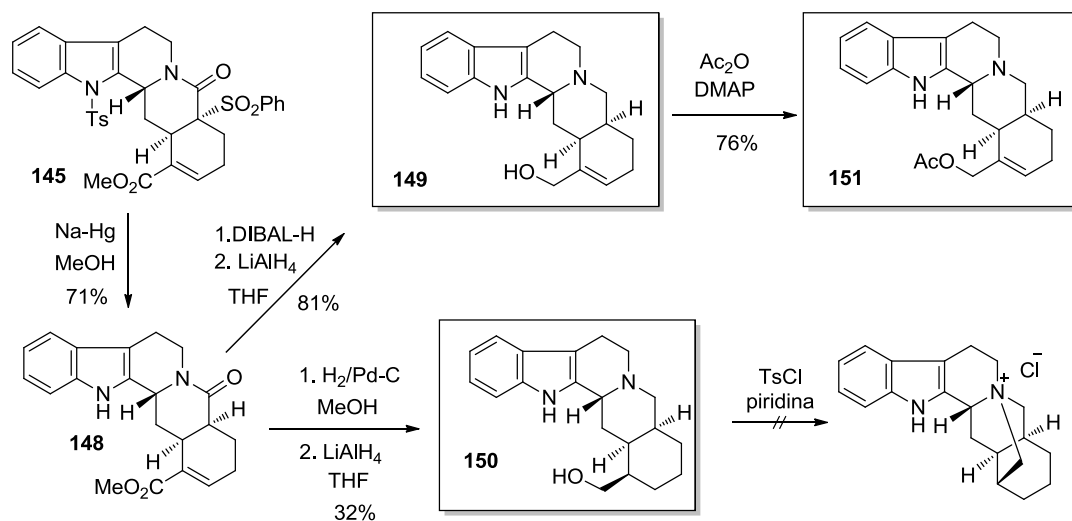
Por otra parte, para la transformación del compuesto **94b**, H-3/H-15 *trans*, protegido con el grupo tosilo, en el correspondiente éster insaturado **145**, empleamos una vía alternativa que consiste en la reducción de la cetona con NaBH₄ seguida de la formación del correspondiente mesilato **147** y eliminación con DBU a reflujo. En esta serie, todos los intentos de aplicar la ruta sintética utilizada anteriormente con éxito sobre el sustrato **103** resultaron infructuosos debido a que la reacción de coupling reductivo no tuvo lugar.



Esquema 4.56

La simultánea eliminación del grupo sulfonilo y desprotección del nitrógeno indólico proporcionó el compuesto **148**, a partir del cual la aplicación de las reacciones empleadas para la serie H-3/H-15 *cis* proporcionó los derivados **149**, **150** y **151**. En esta serie, el tratamiento

del compuesto **150** con cloruro de tosilo en piridina no condujo al producto de ciclación intramolecular, recuperándose el producto de partida inalterado.



Esquema 4.57

4.2.6 Análisis de los datos físicos y espectroscópicos de la nitraraína y sus derivados asilados con los de los compuestos sintetizados

La aplicación de la metodología desarrollada durante la presente Tesis Doctoral nos ha permitido la obtención de forma estereocontrolada de las estructuras originalmente propuestas para el alcaloide nitraraína y sus derivados en ambas series allo (H-3/H-15 *cis*) y epiallo (H-3/H-15 *trans*). A continuación se tabulan los valores del punto de fusión y los datos espectroscópicos descritos para los productos naturales así como los obtenidos en la presente Tesis para los compuestos sintetizados.

COMPUESTOS SINTETIZADOS SERIE ALLO	PRODUCTOS NATURALES AISLADOS	COMPUESTOS SINTETIZADOS SERIE EPIALLO
 120	<p>nitraraína</p> <p>mp: 116-118 °C</p> <p>¹H-RMN (TFA): H-17: δ 5.81 ppm</p> <p>¹H-RMN (CDCl₃): H-17: δ 5.68 ppm</p>	<p>mp: 280-281 °C</p> <p>¹H-RMN (TFA): H-17: δ 5.22 ppm</p> <p>mp: 123-125 °C</p> <p>¹H-RMN (TFA): H-17: δ 5.93 ppm</p> <p>¹H-RMN (CDCl₃): H-17: δ 5.79 ppm</p> 149
 121	<p>dihidronitraraína</p> <p>mp: 150-153 °C</p> <p>¹H-RMN (TFA): H-3: δ 4.20 ppm CH₂OH: δ 3.60-3.80 ppm</p>	<p>mp: 285-287 °C</p> <p>¹H-RMN (TFA): H-3: δ 3.86 ppm CH₂OH: δ 3.86 ppm</p> <p>mp: 182-184 °C</p> <p>¹H-RMN (TFA): H-3: δ 5.03 ppm CH₂OH: δ 3.51-3.57 ppm</p> 150
 122	<p>O-acetilnitraraína</p> <p>mp: 78-80 °C</p> <p>¹H-RMN (CDCl₃): NH: δ 8.01 ppm H_{AR}: δ 7.06-7.48 ppm H-17: δ 5.78 ppm CH₂OH: d, 1H, δ 4.39 d, 1H, δ 4.80 ppm</p>	<p>mp: 93-95 °C</p> <p>¹H-RMN (CDCl₃): NH: δ 7.91 ppm H_{AR}: δ 6.87-7.45 ppm H-17: δ 5.35 ppm CH₂OH: br. s, 2H, δ 4.39 ppm</p> <p>mp: 113-116 °C</p> <p>¹H-RMN (CDCl₃): NH: δ 8.21 ppm H_{AR}: δ 7.13-7.39 ppm H-17: δ 5.87 ppm CH₂OH: d, 1H, δ 4.29 d, 1H, δ 5.17 ppm</p> 151
 123	<p>nitraraídina</p> <p>mp: 224-229 °C</p>	<p>mp: 334-337 °C</p>

Figura 4.10

Como se puede observar, los valores del punto de fusión de los alcaloides nitraraína, dihidronitraraína y nitraraídina presentan más de 100 °C de diferencia con los correspondientes compuestos sintetizados, tanto en la serie allo como epiallo, aunque en el caso de la *O*-acetilnitraraína, esta diferencia es menor.

Los espectros de RMN realizados en ácido trifluoroacético permiten la comparación de datos del desplazamiento químico del protón H-17 en el caso de **120** y **149**, y del H-3 y de los protones CH₂OH en el caso de **121** y **150**. A pesar de que los valores de desplazamiento de los protones de la cadena de hidroximetilo de la dihidronitraraína son solo ligeramente distintos respecto a los de los compuestos **121** y **150** sintetizados, los valores correspondientes al H-17 de la nitraraína y al H-3 de la dihidronitraraína naturales difieren considerablemente de los valores que presentan los compuestos sintéticos en ambas series. Finalmente, los datos de

RMN referentes a la *O*-acetilnitraraína aislada, de nuevo no son coincidentes con los compuestos **122** y **151** sintetizados, en especial el valor de desplazamiento del H-17. Además, mientras que las señales de los protones del CH₂OAc se describen en forma de un singulete ancho que integra dos protones a un desplazamiento químico de δ 4.39 ppm, los compuestos **122** y **151** sintetizados presentan protones diastereotópicos, cuyas señales resuenan como dobletes a δ 4.39 y δ 4.80 ppm en la serie allo y δ 4.29 y δ 5.17 ppm en la serie epiallo. Sin embargo, en las estructuras de tipo tangutorina, la señal del metileno de la cadena de acetoximetilo en el espectro de RMN de protón presenta la multiplicidad de un singulete,²⁰ debido a la mayor distancia de los centros estereogénicos de la molécula.

Estas evidencias experimentales indican que dichas estructuras parecen no corresponder a las estructuras que los autores^{104,106,107,109} propusieron inicialmente para estos productos naturales. Además, como hemos comentado anteriormente, tampoco parece coincidir con la estructura de tipo tangutorina propuesta por Poupon,²⁰ por lo que la estructura real de este alcaloide no está aún resuelta. Paradójicamente, el compuesto que presenta unos datos más similares al alcaloide aislado por Ibragimov en el año 1985 es la propia tangutorina aunque, como se ha comentado, dicha estructura no puede corresponder a la nitraraína ya que el tratamiento con cloruro de tosilo de la dihidrotangutorina no conduce a una sal de amonio cuaternaria.

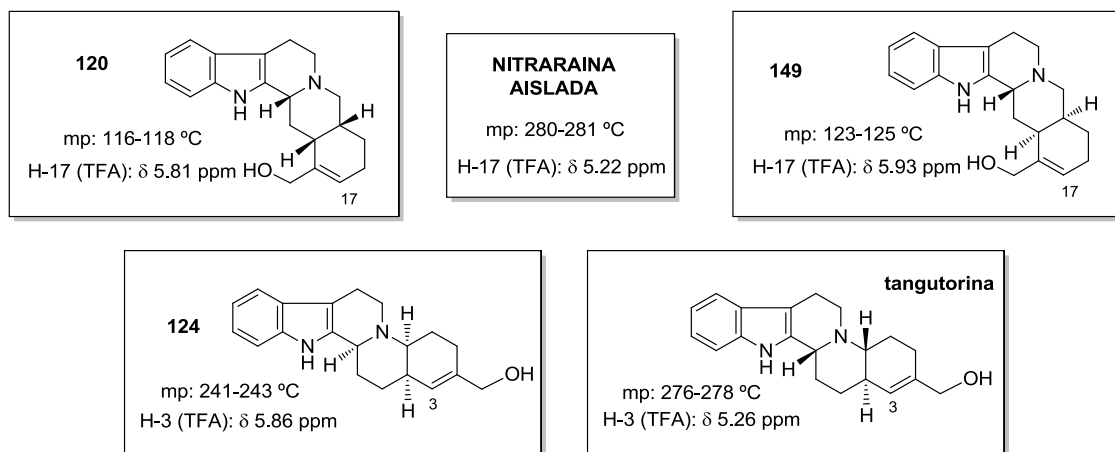


Figura 4.11

Capítulo 5: Conclusiones

1. La estereoselectividad de las reacciones de ciclación de Pictet-Spengler de oxazolopiperidonas derivadas del (*S*)-triptofanol conducentes a sistemas de indolo[2,3-*a*]quinolicidina puede controlarse en función del ácido utilizado. El uso de HCl proporciona la indolo[2,3-*a*]quinolicidina H-6/H-12b *trans* **8a** mientras que el empleo de BF₃·Et₂O conduce al correspondiente isómero H-6/H-12b *cis* **8b**. Se ha demostrado que la formación de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina H-6/H-12b *cis* **8b** a partir tanto de las oxazolopiperidonas como de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina H-6/H-12b *trans* **8a** ocurre vía la sal de iminio pentacíclica **9b** derivada de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina H-6/H-12b *cis* **8b**.
2. Las reacciones de doble adición de Michael entre lactamas insaturadas quirales con estructura de indolo[2,3-*a*]quinolicidina y distintos reactivos de tipo Nazarov representan un excelente procedimiento para la construcción del esqueleto básico de los alcaloides del grupo de la yohimbina en forma enantiopura. La utilización de reactivos de Nazarov modificados es imprescindible para que la reacción de doble adición de Michael tenga lugar. Además, el uso del nuevo reactivo sililado **17**, preparado por vez primera en esta Tesis Doctoral, permite la obtención directa de sistemas pentacíclicos no-sililados debido a la protodesililación que ocurre al final del proceso. Este reactivo, que puede considerarse un equivalente sintético del reactivo de Nazarov, no presenta problemas de polimerización y constituye una alternativa válida al reactivo de Nazarov original, permitiendo reacciones de doble adición de Michael a partir de numerosos sustratos carbonílicos α,β -insaturados.
3. La estereoquímica de las anteriores anulaciones, viene determinada por el primer ataque nucleófilo y está controlada por factores estereoelectrónicos. Se ha estudiado la influencia de los distintos factores que influyen en la estereoselectividad de la reacción, comprobándose que la presencia de sustituyentes en la posición 6 de la indoloquinolicidina no modifica el curso estereoquímico de la misma. En cambio, la estereoselectividad facial se puede controlar mediante la presencia o la ausencia del grupo *tert*-butoxicarbonilo como grupo protector del nitrógeno indólico. A partir de *N*-Boc indoloquinolicidinas se obtienen compuestos con una configuración H-3/H-15 *cis*, mientras que utilizando sustratos desprotegidos o protegidos con un grupo tosilo se obtienen preferentemente sistemas de configuración H-3/H-15 *trans*.
4. Con la ayuda de cálculos teóricos, se ha racionalizado la influencia del grupo protector *tert*-butoxicarbonilo en la estereoselectividad de la reacción de doble adición de Michael. Los cálculos indican que la preferencia para una adición *exo* en indoloquinolicidinas no

protegidas, conducente al producto de ciclación en el que los protones H-3 y H-15 se encuentran en una relación *trans*, se invierte hacia una adición preferencial *endo* en los derivados *N*-Boc protegidos, proporcionando el producto de ciclación en el que dichos protones se encuentran en una relación *cis*. Esta inversión se atribuye al impedimento estérico causado por el grupo *tert*-butoxicarbonilo en la cara *exo* del conformero predominante de la indoloquinolicidina.

5. La elección de la base empleada en la reacción de doble adición de Michael es un factor importante cuando la lactama insaturada presenta un sustituyente bencenosulfonilo como grupo activante adicional. En estos casos, el empleo de carbonato de cesio proporciona resultados estereoquímicos que se apartan de la tendencia general y que dependen de la dilución.
6. La eliminación del grupo electrón-atrayente bencenosulfonilo, activante adicional de la lactama insaturada, requerida para acceder a los alcaloides de tipo yohimbano, tiene lugar con total retención de la configuración. En cambio, el empleo de una lactama insaturada activada por un grupo benciloxycarbonilo no constituye un procedimiento eficiente para la obtención estereocontrolada de sistemas de tipo yohimbano, ya que la eliminación de dicho grupo no es estereoselectiva.
7. La síntesis de la estructura de tipo tangutorina **124** propuesta recientemente por Erwan Poupon para el alcaloide nitraraína ha permitido comprobar que tal estructura no corresponde a la del producto natural, debido a la no coincidencia de los puntos de fusión y del desplazamiento químico del protón H-17 en los espectros de ^1H -RMN.
8. La utilidad sintética de las anteriores anulaciones estereocontroladas de indoloquinolicidinas con reactivos de Nazarov se ha puesto de manifiesto con la síntesis de las estructuras de tipo alloyohimbano (**120–123**) originalmente asignadas para los alcaloides nitraraína, *O*-acetilnitraraína, dihidronitraraína y nitraraídina así como de los correspondientes estereoisómeros 3-epiallo (**149–151**). La comparación de sus datos físicos y espectroscópicos con los descritos para la nitraraína y alcaloides relacionados mostró diferencias significativas. Por tanto, la estructura de los alcaloides del grupo de la nitraraína sigue siendo una cuestión no resuelta.

Experimental data

Index:

General Procedures	149
Computational methods	150
<i>Experimental data – Chapter 2</i>	151
<i>Experimental data – Chapter 3</i>	159
General procedure for the double Michael addition reactions	159
<i>Experimental data – Chapter 4</i>	226

General Procedures:

All air sensitive manipulations were carried out under a dry argon or nitrogen atmosphere. THF and toluene were carefully dried and distilled from sodium/benzophenone prior to use. CH_2Cl_2 was dried and distilled from CaH_2 . Other solvents and all standard reagents were purchased from Aldrich, Fluka or Alfa Aesar and were used without further purification.

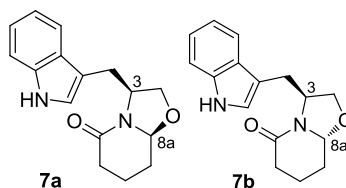
Analytical thin-layer chromatography was performed on SiO_2 (Merck silica gel 60 F₂₅₄), and the spots were located with 1% aqueous KMnO_4 . Chromatography refers to flash chromatography and was carried out on SiO_2 (SDS silica gel 60 ACC, 35-75 mm, 230-240 mesh ASTM). NMR spectra were recorded at 300, 400 or 500 MHz (^1H) and 75.4, 100.6 or 125.0 MHz (^{13}C), and chemical shifts are reported in δ values downfield from TMS or relative to residual chloroform (7.26 ppm, 77.0 ppm) as an internal standard. Data are reported in the following manner: chemical shift, integrated intensity, multiplicity, coupling constant (J) in hertz (Hz), and assignment (when possible). Assignments and stereochemical determinations are given only when they are derived from definitive two-dimensional NMR experiments (HSQC-COSY). IR spectra were performed in a spectrophotometer Nicolet Avantar 320 FT-IR and only noteworthy IR absorptions (cm^{-1}) are listed. Optical rotations were measured on Perkin-Elmer 241 polarimeter. $[\alpha]_D$ values are given in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$. High resolution mass spectra (HMRS; LC/MSD TOF Agilent Technologies) were performed by Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona. Flow reactions were performed using a combination of R-2 Pump Module and R-4 Reactor Module (Vapourtec®).

Computational methods:

Full geometry optimizations were performed with the M062X⁸² density functional method by using the 6-31G(d)⁸³ basis set. Solvent effects were accounted for by means of single-point calculations performed at the B3LYP/6-31G(d)⁸⁴ level in conjunction with the SMD version of the IEFPCM⁸⁵ model. The nature of the stationary points was verified by inspection of the vibrational frequencies within the harmonic oscillator approximation. The suitability of this computational scheme is supported from the results determined for similar reactive processes.¹²⁶ Calculations were performed by using Gaussian 09.¹²⁷

¹²⁶ (a) Domingo, L. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3765-3774; (b) Pham, H. V.; Martin, D. B. C.; Vandewal, C. D.; Houk, N. H. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1650-1655; (c) Linder, M.; Johannson, A. J.; Brinch, T. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 118-121; (d) Linder, M.; Johannson, A. J.; Brinch, T. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 6563-6573; (e) Llabrés, S.; Vicente-García, E.; Preciado, S.; Guiu, C.; Pouplana, R.; Lavilla, R.; Luque, F. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 13355-13361

¹²⁷ Gaussian 09, Revision C.01, Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, N. J.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J.; Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2010.



**(3*S*,8*aS*),3-[(1*H*-Indol-3-yl)methyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine
(7*a* y 7*b*)**

Methyl 5-oxopentanoate (5.7 g, 30 mmol) was added to a solution of (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-yl)propan-1-ol (5.85 g, 45 mmol) in toluene (250 ml). The solution was refluxed under Dean Stark condition for 3h. The resulting mixture was cooled at room temperature and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) gave product **7a** as a white solid with a minor amount of compound **7b** as a yellow solid (6.07 g, 75% yield, **7a/7b** ratio 4:1).

7a (major isomer):

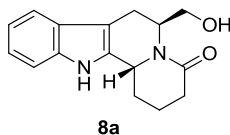
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, COSY): δ 1.50 (m, 1H, H-8), 1.42-1.75 (m, 1H, H-7), 1.95-2.03 (m, 1H, H-7), 2.25 (m, 1H, H-8), 2.41-2.46 (m, 2H, H-6), 2.68 (dd, *J*=13.8, 10.2 Hz, 1H, CH₂), 3.64-3.68 (m, 2H, CH₂), 4.04 (d, *J*=9.0 Hz 1H, H-2), 4.36 (m, 1H, H-3), 4.69 (dd, *J*=9.9, 3.0 Hz, 1H, H-8*a*), 7.06-7.26 (m, 3H, H_{AR}), 7.34 (d, *J*=7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.84 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 8.10 (br. s, 1H, N-H).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃): δ 14.4 (C-8), 23.9 (C-7), 25.3 (C-6), 27.9 (CH₂), 52.9 (C-3), 66.8 (C-2), 85.9 (C-8*a*), 107.8 (C_{AR}), 109.6 (C_{AR}), 116.2 (CH_{AR}), 116.5 (CH_{AR}), 119.0 (CH_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 133.0 (C_{AR}), 170.0 (NCO).

7b (minor isomer):

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃, COSY): δ 1.24-1.28 (m, 1H), 1.42-1.75 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 3.05 (dd, *J*=14.1, 8.7 Hz, 1H, CH₂), 3.33 (dd, *J*=14.1, 3.0 Hz, 1H, CH₂), 3.70 (t, *J*=7.5 Hz, 1H, H-2), 4.07 (t, *J*=8.7 Hz, 1H, H-2), 4.49-4.44 (dd, *J*=9.0, 6.0 Hz, 1H, H-8*a*), 4.66-4.60 (m, 1H, H-3), 7.04-7.23 (m, 3H, H_{AR}), 7.34 (d, *J*=8.1 Hz, 1H, H_{AR}), 7.70 (d, *J*=7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 8.02 (br. s, 1H, N-H).

^{13}C -NMR (75.4 MHz, CDCl_3): δ 13.2 (C-8), 23.6 (C-7), 24.2 (C-6), 27.4 (CH_2), 50.4 (C-3), 65.7 (C-2), 83.3 (C-8a), 107.1 (C_{AR}), 107.4 (C_{AR}), 115.3 (CH_{AR}), 115.7 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 118.5 (CH_{AR}), 123.8 (C_{AR}), 132.3 (CH_{AR}), 164.7 (NCO).

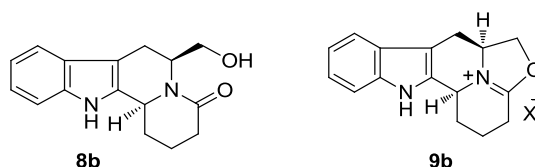


(6*S*,12*bR*)-6-(Hydroxymethyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,12*b*-hexahydro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizine (8a)

A mixture of diastereoisomeric bicyclic compounds **7a** and **7b** (2.24 g, 8.42 mmol) was dissolved in absolute ethanol (80 ml) under argon atmosphere. The solution was acidified to pH 1 by the addition of 1.25 M HCl in ethanol. The mixture was stirred for 24h, at room temperature and then was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO_3 solution and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated under reduced pressure to afford a light brown compound which was washed from absolute ethanol to yield tetracycle **8a** (1.48 g, 66% yield) as a white solid.

^1H -NMR (400 MHz, DMSO): δ 1.61-1.52 (ddd, $J=12.8, 11.6, 4.0$ Hz, 1H, H-1), 1.77 (m, 2H, H-2), 2.26 (ddd, $J=17.6, 10.8, 7.2$ Hz, 1H, H-3), 2.36 (dm, $J=17.6$ Hz, 1H, H-3), 2.57 (dm, $J=12.8$ Hz, 1H, H-1), 2.63 (m, 1H, H-7), 2.76 (d, $J=16.0$ Hz, 1H, H-7), 3.50 (m, 2H, CH_2OH), 4.61 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, H-12*b*), 4.74 (t, $J=1.0$ Hz, 1H, OH), 5.18 (q, $J=6.4$ Hz, 1H, H-6), 6.95 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 10.84 (br s, N-H).

^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO): δ 19.2 (C-2), 20.9 (C-7), 28.8 (C-1), 32.5 (C-3), 48.1 (C-12*b*), 50.4 (C-6), 60.0 (CH_2OH), 104.5 (C_{AR}), 111.2 (CH_{AR}), 117.9 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 121.1 (CH_{AR}), 126.9 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 168.6 (NCO).



(6*S*,12*BS*)-6-(Hydroxymethyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,12*b*-hexahydro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizine (8*b*)**

First step: iminium salt generation (9*b*)

An excess of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (10 equiv.) was added to a solution of **7a**, **7b** or **8a** (60 mg, 0.22 mmol) in CH_2Cl_2 -MeOH (4.4 ml, 10:1). The resulting solution was refluxed for 24h and then was neutralised with saturated aqueous NaHCO_3 solution. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic extracts were dried. The insoluble residue was recovered with MeOH and the solvents were removed under reduced pressure. Flash chromatography (98:2 CH_2Cl_2 -MeOH) afforded iminium salt **9b** and tetracyclic compound **8a** (**9b/8a** ratio 9:1).

Second step:

KOH (140 mg, 2.5 mmol) was added under argon atmosphere to a solution of compound **9b** (160 mg, 0.6 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 ml) and the suspension was stirred for 24h at room temperature. The resulting mixture was washed with water, dried over sodium sulphate and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (98:2 CH_2Cl_2 -MeOH) gave compound **8b** (100 mg, 80% yield).

Compound 8b

IR (film), ν (cm^{-1}): 3300 (OH, NH), 1734 (C=O).

HRMS calculated for $[\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+]$: 271.1442, found: 271.1441.

mp: 205-207 °C

$[\alpha]_{\text{D}} = -32.8$ ($c = 0.25$, CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO): δ 1.63 (m, 2H, H-1, H-2), 1.87 (m, 1H, H-1), 2.18 (ddd, $J=15.6, 5.2, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 2.48 (masked, 2H, H-2, H-3), 2.66 (ddd, $J=15.0, 4.8, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 3.10 (dd, $J=15.0, 4.4$ Hz 1H, H-7), 4.36 (masked, 2-H, CH_2OH), 4.255 (m, 1H, H-6), 4.78 (dm, $J=9.2$ Hz, 1H, H-12*b*), 4.87 (t, $J=5.63$ Hz, 1H, OH), 6.96 (td, $J=8.4, 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (td, $J=8.4, 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 10.92 (s, 1H, N-H).

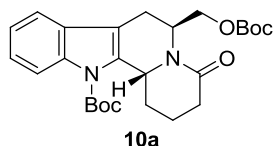
^{13}C -NMR (400 MHz, DMSO): δ 18.0 (C-1), 21.1 (C-7), 27.9 (C-2), 32.5 (C-3), 52.7 (C-12b), 55.1 (C-6), 61.8 (CH_2OH), 106.5 (C_{AR}), 111.6 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 119.0 (CH_{AR}), 121.2 (CH_{AR}), 127.2 (C_{AR}), 133.8 (C_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 172.3 (NCO).

Iminium salt (9b)

HRMS calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}^+]$: 253.1335, found: 253.1335.

^1H -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.76 (dddd, $J=14.0, 14.0, 11.2, 3.2$ Hz, 1H, H-1), 2.06 (m, 1H, H-2), 2.22 (dm, $J=14.0$ Hz, 1H, H-2), 2.77 (ddd, $J=14.0, 7.6, 4.0$ Hz, 1H, H-1), 2.86 (m, 1H, H-3), 2.94 (dm, $J=6.0$ Hz, 1H, H-3), 3.03 (ddd, $J=14.8, 10.8, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 3.39 (ddd, $J=14.8, 5.6, 0.8$ Hz, 1H, H-7), 4.79 (m, 1H, H-6), 4.92 (dd, $J=10.0, 7.6$ Hz, 1H, CH_2O), 5.22 (dm, $J=11.2$ Hz, 1H, H-12b), 5.30 (t, $J=10.0$ Hz, 1H, CH_2O), 7.06 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (t, $J=18.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C -NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 17.9 (C-2), 24.3 (C-3), 27.4 (C-7), 28.6 (C-1), 55.1 (C-12b), 59.2 (C-6), 79.0 (C-1'), 105.8 (C_{AR}), 112.4 (CH_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 120.7 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 127.3 (C_{AR}), 130.5 (C_{AR}), 138.7 (C_{AR}), 177.4 (NCO).



(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (10a)

NaH (857 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 21.43 mmol) was washed with anhydrous hexane, and lactam **8a** (1.65 g, 6.12 mmol) in anhydrous DMF (19 ml) was added dropwise at 0 °C under argon atmosphere. The mixture was stirred for 1h, and a solution of $(\text{Boc})_2\text{O}$ (6.58 g, 30.0 mmol) in DMF (15 ml) was added via cannula. The resulting solution was stirred at room temperature for 20h, and the solvent was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave the Boc-diprotected lactam **10a** (2.68 g, 93% yield) as a white foam.

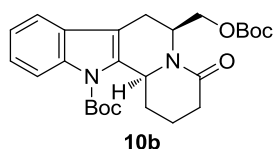
$[\alpha]_{\text{D}} = +167.7$ ($c = 1.0, \text{CHCl}_3$).

IR (film), ν (cm^{-1}): 1732 (C=O), 1649 (NCO).

Anal. Calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_6 \cdot 1\text{H}_2\text{O}$: C, 66.36; H, 7.28; N, 5.95. Found: C, 63.69; H, 7.23; N, 5.56.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.40 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.69 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.90 (m, 2H, H-2), 2.50 (m, 1H, H-3), 2.63 (m, 2H, H-1), 2.86 (m, 2H, H-7), 4.03 (m, 1H, CH_2O), 4.18 (m, 1H, CH_2O), 5.05 (dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H, H-12b), 5.68 (m, 1H, H-6), 7.25-7.30 (m, 2H, H_{AR}), 7.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.06 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C-2), 22.1 (C-7), 27.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 30.6 (C-1), 31.9 (C-3), 44.7 (C-12b), 52.7 (C-6), 65.3 (CH_2O), 82.0 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 114.1 (C_{AR}), 115.6 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 133.7 (C_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 150.0 (CO_2tBu), 153.2 (CO_2tBu), 170.5 (NCO).



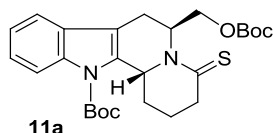
(6*S*,12*bS*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (10b)

Operating as described for compound **10a**, from a solution of compound **8b** (370 mg, 1.37 mmol), in anhydrous DMF (15 ml), NaH (164 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 4.11 mmol), $(\text{Boc})_2\text{O}$ (1.47 g, 6.85 mmol), compound **10b** was obtained (600 mg, 93% yield) as a white foam.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.44 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.56 (m, 1H, H-1), 1.68 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.75 (m, 1H, H-2), 1.92 (m, 1H, H-2), 2.36 (dt, $J=12.3, 5.1$ Hz, 1H, H-3), 2.58 (dt, $J=12.3, 5.7$ Hz, 1H, H-3), 2.62 (m, 2H, H-1), 2.87 (ddd, $J=12.0, 3.3, 1.8$ Hz, 1H, H-7), 3.06 (ddd, $J=12.0, 5.4, 1.5$ Hz, 1H, H-7), 4.27 (m, 1H, H-6), 4.42 (dd, $J=8.4, 3.3$ Hz, 1H, CH_2O), 4.49 (dd, $J=8.4, 6.6$ Hz, 1H, CH_2O), 5.13 (dm, $J=7.5$ Hz, 1H, H-12b), 7.27 (m, 2H, H_{AR}), 7.43 (dd, $J=5.7, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.00 (d, $J=5.7, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 18.2 (C-2), 22.9 (C-7), 27.7 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 29.2 (C-1), 32.9 (C-3), 53.2 (C-6), 55.9 (C-12b), 67.4 (CH_2O), 82.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 115.3 (C_{AR}),

116.8 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 134.6 (C_{AR}), 137.0 (C_{AR}), 150.2 (CO₂tBu), 153.2 (CO₂tBu), 173.3 (NCO).



(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-thiooxo-1,2,3,6,7,12*b*-hexahydro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizine (11a)

Lawesson's reagent (153 mg, 0.36 mmol) was added to a solution of lactam **10a** (300 mg, 0.6 mmol) in anhydrous toluene (10 ml) under inert atmosphere. After 5h of heating at reflux the solvent was removed. CH₂Cl₂ and saturated aqueous NaHCO₃ were then added, and were extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 to 2:8 hexane-EtOAc) afforded thiolactam **11a** (265 mg, 91% yield).

IR (film) ν (cm⁻¹): 1732 (C=O), 1144 (C=S).

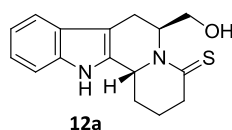
HRMS calcd for [C₂₆H₃₄N₂O₅S + H⁺]: 487.2261, found: 487.2265.

mp: 68-70 °C

$[\alpha]_D = +108.7$ ($c = 0.79$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.36 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.53 (m, 1H, H-1), 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.82 (m, 1H, H-2), 1.96 (m, 1H, H-2), 2.59 (ddd, $J=16.8, 8.4, 4.0$ Hz, 1H, H-1), 2.95-3.04 (m, 3H, 2H-7, H-3), 3.33 (ddd, $J=16.8, 6.8, 5.2$ Hz, 1H, H-3), 4.07 (dd, $J=10.4, 7.6$ Hz, 1H, CH₂O), 4.27 (dd, $J=10.4, 6.0$ Hz, 1H, CH₂O), 5.30 (dm, $J=10.4$ Hz, 1H, H-12b), 6.56 (m, 1H, H-6), 7.25-7.34 (m, 2H, H_{AR}), 7.46 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.08 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.4 (C-2), 21.3 (C-7), 27.6 [(CH₃)₃C], 28.2 [(CH₃)₃C], 31.9 (C-1), 42.4 (C-3), 53.1 (C-6), 55.0 (C-12b), 64.5 (C-1'), 82.3 [(CH₃)₃C], 84.7 [(CH₃)₃C], 113.3 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 128.4 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 149.9 (NCOO), 153.1 (NCOO), 204.3 (C=S).



(6*S*,12*bR*)-6-(Hydroxymethyl)-4-thiooxo-1,2,3,6,7,12*b*-hexahydro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizine (12a)

Trifluoroacetic acid (0.68 ml, 8.88 mmol) was added to a solution of thioamide **11a** (216 mg, 0.44 mmol) in CH₂Cl₂ (1.5 ml). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2h. The reaction was neutralized by addition of saturated aqueous Na₂CO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (98:2 CH₂Cl₂-MeOH) gave thiolactam **12a** (88 mg, 70% yield).

IR (film), ν (cm⁻¹): 3400 (OH, NH), 1152 (C=S).

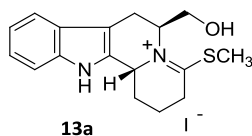
HRMS calcd for [C₁₆H₁₈N₂OS + H⁺]: 287.1213, found: 287.1215.

mp: 198-199 °C

[α]_D = + 40.5 (c 0.37, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, COSY, *g*-HETCOR): δ 2.00 (m, 3H, H-1, H-2), 2.86 (m, 1H, H-1), 3.05 (dt, *J*=15.6, 1.5, 1.5 Hz, 1H, H-3), 3.15-3.23 (m, 2H, 2H-7), 3.33 (ddd, *J*=15.6, 5.1, 3.3 Hz, 1H, H-3), 3.47 (m, 2H, NH, OH), 3.82 (dd, *J*=11.4, 7.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.91 (dd, *J*=11.4, 8.1 Hz, 1H, CH₂OH), 5.01 (m, 1H, H-12*b*), 6.80 (m, 1H, H-6), 7.15-7.29 (m, 2H, H_{AR}), 7.48 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.60 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.9 (C-2), 21.2 (C-7), 29.4 (C-1), 42.5 (C-3), 53.1 (C-6), 53.5 (C-12*b*), 65.9 (CH₂OH), 106.4 (C_{AR}), 111.1 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 120.3 (CH_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 126.5 (C_{AR}), 130.5 (C_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 204.0 (NCO).



(6*S*,12*bR*)-6-(Hydroxymethyl)-4-(methylthio)-1,2,3,6,7,12*b*-hexahydro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizine (13a**)**

ICH₃ (423 ml, 6.75 mmol) was added to a solution of thiolactam **12a** (72 mg, 0.25 mmol) in the mixture of solvents CH₂Cl₂-MeOH (3 ml, 2:1). The resulting solution was stirred at reflux for 20h and, concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (99:1 to 9:1 CH₂Cl₂-MeOH) afforded methylsulfanyl derivative **13a** (59 mg, 57% yield) with a minor amount of tetracyclic compound **8a** (10 mg, 15% yield).

Compound **13a**:

IR (film): 3300 (OH, NH), 1664 (C=N) cm⁻¹.

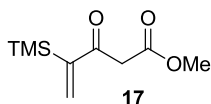
¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, COSY, *g*-HETCOR): δ 1.96 (m, 2H, H-2), 2.13 (m, 2H, H-1), 2.29 (s, 3H, CH₃S), 2.74 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H-3), 2.91 (ddd, *J*=16.4, 8.4, 0.8 Hz, 1H, H-7), 3.10 (dd, *J*=16.4, 5.2 Hz, 1H, H-7), 3.76 (dd, *J*=11.2, 6.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.92 (m, 1H, H-6), 3.99 (dd, *J*=11.2, 3.6 Hz, 1H, CH₂OH), 4.66 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, H-12*b*), 7.05 (td, *J*=7.6, 7.6, 0.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.15 (td, *J*=8.4, 8.4, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.37 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.47 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ 11.6 (CH₃S), 21.8 (C-7), 22.6 (C-2), 33.1 (C-1), 43.8 (C-3), 52.8 (C-12*b*), 54.0 (C-6), 61.8 (CH₂OH), 106.4 (C_{AR}), 112.4 (CH_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 120.6 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 127.4 (C_{AR}), 129.8 (C_{AR}), 138.4 (C_{AR}), 200.9 (NC=S).

General procedure for the double Michael addition reactions.

Method A. A solution of unsaturated indolo[2,3-*a*]quinolizidine lactam (1 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ was added at 0 °C under an inert atmosphere to a solution of the Nazarov reagent **16** or **17** (3 equiv.) and Cs₂CO₃ (6 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (5 mM), and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After 20h of stirring at room temperature, the mixture was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the resulting oil afforded the corresponding adduct/s as yellow foam/s.

Method B. A solution of unsaturated indolo[2,3-*a*]quinolizidine lactam (1 equiv.) in anhydrous THF was added at 0 °C under an inert atmosphere to a solution of the Nazarov reagent **17** (2 equiv.) and DBU (1 equiv.) in anhydrous THF (0.1 M), and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After 20h of stirring at room temperature, the mixture was quenched with H₂O and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded the corresponding adduct as pale yellow foam.

**Methyl 3-oxo-4-(trimethylsilyl)-4-pentenoate (17)***First step: 2-(Trimethylsilyl)-2-propenol (19)*

t-BuLi (3.3 ml of a solution 1.7 M in pentane, 5.59 mmol) was added at –78 °C under an inert atmosphere to a solution of (1-bromovinyl)trimethylsilane (1.0 g, 5.59 mmol) in dry Et₂O, and the resulting mixture was stirred at –78 °C for 2.5h. Dry paraformaldehyde (168 mg, 5.59 mmol) was added, and the mixture was allowed to warm slowly to room temperature. After 1.5h at room temperature, the reaction was quenched with H₂O, and the resulting solution was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give alcohol **19** (466 mg, 64% yield) which was used in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.12 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 4.27 (m, 2H, CH_2), 5.41 (dt, $J=3.0, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=$), 5.79 (dt, $J=3.9, 1.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2=$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 0.72 [s $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 68.7 (CH_2OH), 124.9 ($\text{CH}_2=$), 153.9 (C=).

Second step: 2-(Trimethylsilyl)acrylaldehyde (20)

Dess–Martin periodinane (488 mg, 1.15 mmol) and NaHCO_3 (193 mg, 2.3 mmol) were added to a solution of alcohol **19** (100 mg, 0.77 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL), and the resulting solution was stirred at room temperature for 1h in the dark. Then, a 1:1 aqueous solution of NaHCO_3 and $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) was added, and the mixture was stirred for 1 h in the dark and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford the light-sensitive aldehyde **20**, which was used immediately in the next step without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.08 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 6.61 (s 1H, $\text{CH}_2=$), 6.65 (s, 1H, $\text{CH}_2=$), 9.63 (s, 1H, CHO).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 1.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 124.9 ($\text{CH}_2=$), 147.2 (C=), 198.6 (CHO).

Third step: Methyl 3-hydroxy-4-(trimethylsilyl)-4-pentenoate (21)

LDA (575 μl of a 2 M solution in THF/pentane ethyl benzene, 1.15 mmol) was added at -78°C under an inert atmosphere to a solution of methyl acetate (92 μl , 1.15 mmol) in anhydrous THF (5 ml), and the mixture was stirred at -78°C for 1 h. A solution of aldehyde **20** (150 mg, 1.15 mmol) in anhydrous THF (5 ml) was added, and the solution was stirred for 15 minutes. The resulting mixture was poured into a saturated aqueous solution of NH_4Cl , and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over dry MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure to afford hydroxy ester **21** (220 mg, 95% yield from **19**), which was used in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.12 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 3.72 (s, 3H, CH_3O), 4.71 (ddt, $J=7.2, 3.9, 1.5$ Hz, 1H, CHOH), 5.45 (dd, $J=2.1, 1.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$), 5.83 (dd, $J=2.1, 1.5$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{}$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 0.72 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 42.7 (CH_2), 52.9 (CH_3O), 72.7 (CHOH), 125.7 ($\text{CH}_2=$), 154.5 (C=), 174.2 (C=O).

Fourth step:

IBX (415 mg, 1.483 mmol) was added to a solution of alcohol **21** (100 mg, 0.49 mmol) in EtOAc (5 ml), and the solution was stirred at 80°C for 3h. The resulting suspension was filtered over a celite[®] pad, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to afford Nazarov

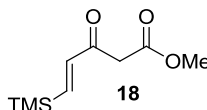
reagent **17** (87 mg, 87% yield), which was used without purification. A Purified sample was obtained by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc).

IR (film) ν (cm⁻¹): 1740, 1672 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for [C₉H₁₆O₃Si + H⁺]: 201.0941, found: 201.0943.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.12 [s, 9H, (CH₃)₃Si], 3.71, 3.72, 3.74 (3s, 5H, CH₃O, CH₂), 6.45 (s, 1H, CH=), 6.23 (s, 1H, CH=).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 1.50 [(CH₃)₃Si], 45.4 (CH₂), 52.3 (CH₃O), 137.7 (CH₂=), 153.1 (C=), 168.1 (C=O), 197.7 (C=O).



(E)-Methyl 3-oxo-5-(trimethylsilyl)-4-pentenoate (18)

First step: (E)-3-(Trimethylsilyl)-2-propenol (22)

A solution of 3-(trimethylsilyl)-2-propenol (500 mg, 3.9 mmol) in anhydrous Et₂O (2 ml) was added to a solution of Vitride[®] (1.2 ml, 6.24 mmol) in Et₂O (10 ml) under inert atmosphere. The mixture was stirred at 0°C for 10 minutes and then for 1.5h at room temperature. 2N H₂SO₄ was then added and the solution was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over dry MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford (282 mg, 56% yield) of the *E* alkene.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 0.12 [s, 9H, (CH₃)₃Si], 4.20 (m, 2H, CH₂), 5.92 [dt, *J*=18.9, 1.5 Hz, 1H, CH=], 6.19 [dt, *J*=18.6, 4.5 Hz, 1H, CH].

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ -0.01, 1.51 [(CH₃)₃Si], 64.6, 66.9 (CH₂OH), 130.9, 133.8 (SiCH=), 146.1, 147.7 (CH₂CH=).

Second step: (E)-3-(Trimethylsilyl)acrylaldehyde (23)

Solid PCC (66 mg, 0.31 mmol) was added to a solution of alkene **22** (36 mg, 0.28 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 6h. After this time the solution was filtered over Celite[®]. A saturated solution of NH₄Cl was then added and

the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure to afford the crude aldehyde **23** (30 mg, 82% yield) which was used in the next step without further purification.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.19 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 6.51 (dd, $J=18.6, 7.5$ Hz, 1H, CH=), 7.19 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, CH=), 9.52 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, CHO).

Third step: (E)-Methyl 3-hydroxy-5-(trimethylsilyl)-4-pentenoate (**24**)

LDA (1.33 ml of a 2 M solution in hexane, 2.66 mmol) was added at -78°C to a solution of methyl acetate (207 μl , 2.61 mmol) in anhydrous THF (5 ml) under inert atmosphere and the resulting mixture was stirred at -78°C for 1 h. After this time aldehyde **23** (340 mg, 2.61 mmol) in THF (5 ml) was added via cannula and the solution was stirred for 15 minutes. The reaction was poured into saturated solution of NH_4Cl and was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over dry MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude compound **24** (463 mg, 87% yield) which was used in the next step without further purification.

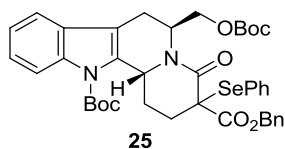
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 0.07 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 2.50 (dd, $J=16.0, 8.4$ Hz, 1H, CH_2), 2.61 (dd, $J=16.0, 4.2$ Hz, 1H, CH_2), 2.85 (br. s, 1H, OH), 3.72 (s, 3H, CH_3O), 4.53 [dt, $J=8.4, 4.2, 4.2$ Hz, 1H, CH(OH)], 5.95 (d, $J=18.6$ Hz, 1H, SiCH=), 6.08 (dd, $J=18.6, 4.2$ Hz, CHCH=), 6.91 (d, $J=18.6$ Hz, CH=), 7.11 (d, $J=19.2$ Hz, 1H, CH=), 11.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, OH).

Fourth step:

Jones reactive (272 mg of CrO_3 , 2 ml of H_2O , 273 μl of H_2SO_4) was added at 0°C to a solution of ester **24** (463 mg, 2.27 mmol) in acetone (10 ml). The mixture was stirred at room temperature for 4h. Then distilled water was added and the solution was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were dried over dry MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude reactive **18** (387 mg, 84% yield) as a mixture of the keto-enol forms.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 0.15, 0.25 [2s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 3.74, 3.76 (2s, 3H, CH_3O), 5.09, 5.30 (2s, 1H, H-2), 6.18 (dd, $J=18.6, 1.5$ Hz, 1H, CH=), 6.50 (d, $J=19.2$ Hz, CH=), 6.91 (d, $J=18.6$ Hz, CH=), 7.11 (d, $J=19.2$ Hz, 1H, CH=), 11.75 (d, $J=1.5$ Hz, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 1.9, -1.7 [$(\text{CH}_3)_3\text{Si}$], 45.8 (C-2 keto), 51.3, 52.3 (CH_3O), 91.3 (C-2 enol), 137.0 (SiCH=), 140.6 (COCH=), 141.2 (SiCH=), 149.8 (COCH=), 167.8, 168.5 (COO), 173.3 [C(OH)= enol], 192.1 (CO keto).



(6*S*,12*bR*)-3-(Benzyloxycarbonyl)-12-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)-methyl]-4-oxo-3-(phenylselanyl)-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (25)

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (3.92 ml of a 1 M solution in THF, 3.92 mmol) was slowly added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under an inert atmosphere to a solution of the above diprotected lactam **10a** (919 mg, 1.96 mmol) in anhydrous THF (30 ml), and the solution was stirred for 1h. Then, benzyl chloroformate (276 μl , 1.96 mmol) and, after 1h of continuous stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, PhSeCl (563 mg, 2.95 mmol) were added to the solution. The mixture was stirred for a further 1h and poured into saturated aqueous NH_4Cl . The resulting mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc) of the resulting oil gave the seleno derivative **25** (1.05 g, 71% yield) as an inseparable mixture of C-3 epimers.

IR (film), ν (cm^{-1}): 1731 (C=O), 1657 (NCO).

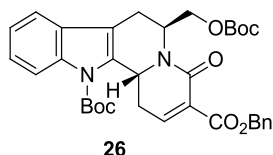
HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8\text{Se} + \text{H}^+]$: 761.2345, found: 761.2333.

Anal. Calcd for $\text{C}_{40}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_8\text{Se} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$: C, 62.50; H, 5.90; N, 3.64. Found: C, 62.58; H, 5.87; N, 3.64.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.37 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.38 (masked, 1H, H-1), 1.45 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.61 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.62 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.65 (masked, 1H, H-1), 2.04 (ddd, $J=14.0, 6.8, 5.6$ Hz, 1H, H-2), 2.16 (m, 2H, H-2), 2.36 (dt, $J=14.0, 6.8, 6.8$ Hz, 1H, H-2), 2.44 (m, 1H, H-1), 2.55 (m, 1H, H-1), 2.76 (m, 2H, H-7), 2.81 (ddd, $J=16.4, 5.6, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 2.94 (dt, $J=16.4, 1.2, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 3.87 (dd, $J=10.4, 9.2$ Hz, 1H, CH_2O), 4.03 (dd, $J=10.4, 5.2$ Hz, 1H, CH_2O), 4.11 (m, 2H, CH_2O), 4.96 (m, 2H, H-12*b*), 5.03 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.20 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.26 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.30 (d, $J=12.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.43 (m, 1H, H-6), 5.67 (m, 1H, H-6), 7.12-7.43 (m, 24H, H_{AR}), 7.52 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.65 (dd, $J=8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.01 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.3, 22.3 (C-7), 27.6, 27.7, 28.1, 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.2, 28.3 (C-2), 29.5, 31.8 (C-1), 46.0 (C-6), 50.9, 54.1 (C-12*b*), 53.6, 55.8 (C-3), 64.5, 64.6 (CH_2O), 67.5, 67.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 82.2, 82.4, 84.4, 84.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 113.4, 114.1 (C_{AR}), 115.6, 115.7 (CH_{AR}), 118.3, 118.4 (CH_{AR}), 123.0, 123.1 (CH_{AR}), 124.7, 124.8 (CH_{AR}), 127.8-128.7 (3 CH_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 133.0, 133.2

(C_{AR}), 135.3, 135.4 (C_{AR}), 136.6, 136.7 (C_{AR}), 149.7, 150.0 (CO₂tBu), 153.0, 153.2 (CO₂tBu), 166.8, 167.7 (NCO), 169.8, 170.0 (CO₂Bn).



(6*S*,12*bR*)-3-(Benzyloxycarbonyl)-12-(*tert*-butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)-methyl]-4-oxo-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (26)

H₂O₂ (210 μ l, 7.26 mmol) and pyridine (97 μ l, 1.20 mmol) were added at room temperature to a solution of the above seleno lactams **25** (738 mg, 0.97 mmol) in CH₂Cl₂ (80 ml), and the resulting solution was stirred at room temperature for 30 minutes. Water was then added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc) of the resulting oil gave compound **26** (602 mg, 95% yield) as a yellow foam.

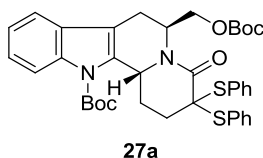
$[\alpha]_D = +318.6$ ($c = 0.51$, CHCl₃).

IR (film), ν (cm⁻¹): 1731 (C=O), 1657 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₄H₃₈N₂O₈ + H⁺]: 603.2702, found: 603.2702.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.35 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.68 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.25 (ddd, $J=17.6, 12.6, 2.0$ Hz, 1H, H-1), 2.93 (ddd, $J=16.4, 6.0, 2.0$ Hz, 1H, H-7), 3.03 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, H-7), 3.19 (ddd, $J=17.8, 7.2, 3.2$ Hz, 1H, H-1), 4.02 (dd, $J=10.6, 8.2$ Hz, CH₂O), 4.16 (dd, $J=10.6, 6.0$ Hz, 1H, CH₂O), 5.30 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 5.35 (m, 1H, H-12*b*), 5.50 (m, 1H, H-6), 7.26-7.54 (m, 9H, H_{AR}, H-2), 8.05 (d, $J=7.8$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.0 (C-7), 27.5 [(CH₃)₃C], 28.2 [(CH₃)₃C], 32.1 (C-1), 44.9 (C-6), 51.0 (C-12*b*), 65.0 (CH₂O), 66.8 (CH₂C₆H₅), 82.2 [(CH₃)₃C], 84.8 [(CH₃)₃C], 114.2 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 125.0 (C_{AR}), 128.1-128.5 (4CH_{AR}), 128.6 (C-3), 132.3 (C_{AR}), 135.7 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 146.5 (C-2), 149.9 (CO₂tBu), 153.1 (CO₂tBu), 161.4, 164.0 (CO₂Bn, NCO).



(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3,3-Bis(phenylthio)-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (27a)

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (2.56 ml of a 1 M solution in THF, 2.56 mmol) was slowly added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under an inert atmosphere to a solution of Boc-diprotected lactam **10a** (470 mg, 0.64 mmol) in anhydrous THF (15 ml), and the solution was stirred for 1h. A solution of PhSSO₂Ph (641 mg, 2.56 mmol) in THF (15 ml) was then added via cannula, and the resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl. The resulting solution was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) of the residue gave the bis(phenylthio) derivative **27a** (400 mg, 91% yield).

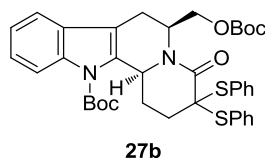
$[\alpha]_{\text{D}} = +64.7$ ($c = 1.4$, CHCl₃).

IR (film), ν (cm⁻¹): 1731 (C=O), 1649 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₈H₄₂N₂O₆S₂ + H⁺]: 687.2557, found: 687.2549.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.42 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.57 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.85 (tdd, $J=12.8, 10.4, 3.2$ Hz, 1H, H-1), 1.96 (dt, $J=14.8, 3.2$ Hz, 1H, H-2), 2.13 (ddd, $J=14.8, 12.8, 3.2$ Hz, 1H, H-2), 2.31 (dq, $J=12.8, 3.2$ Hz, 1H, H-1), 2.84 (dt, $J=16.4, 1.2$ Hz, 1H, H-7), 2.91 (ddd, $J=16.4, 6.8, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 3.90 (dd, $J=10.8, 6.8$ Hz, 1H, CH₂O), 4.03 (dd, $J=10.8, 7.6$ Hz, 1H, CH₂O), 4.87 (dd, $J=10.4, 3.2$ Hz, 1H, H-12*b*), 5.58 (qd, $J=6.8, 1.2$ Hz, 1H, H-6), 7.10-7.22 (m, 10H, H_{AR}), 7.66 (m, 3H, H_{AR}), 8.02 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.3 (C-7), 27.3 (C-1), 27.7 [(CH₃)₃C], 28.2 [(CH₃)₃C], 31.9 (C-2), 46.1 (C-6), 53.2 (C-12*b*), 65.1 (CH₂O), 66.3 (C-3), 82.4 [(CH₃)₃C], 84.0 [(CH₃)₃C], 114.4 (C_{AR}), 115.6 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 128.7-129.7 (CH_{AR}), 130.8 (C_{AR}), 132.5, 133.1 (C_{AR}), 135.9, 137.1 (CH_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 149.9 (CO₂*t*Bu), 153.2 (CO₂*t*Bu), 167.9 (NCO).

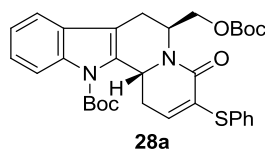


(6*S*,12*bS*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3,3-Bis(phenylthio)-1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (27b)

Operating as described for compound **27a**, from a solution of compound **1b** (600 mg, 1.28 mmol) in dry THF (40 ml), lithium bis(trimethylsilyl)amide (5.10 ml of a 1 M solution in THF, 5.10 mmol), and of PhSSO₂Ph (1.28 g, 5.10 mmol) in THF (10 ml), compound **27b** was obtained (513 mg, 58% yield) as a yellow foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.49 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.62 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.82-1.87 (m, 1H, H-2), 1.93-2.03 (m, 2H, H-1, H-2), 2.59 (m, 1H, H-1), 2.86 (dt, *J*=16.0, 3.2 Hz, 1H, H-7), 3.04 (ddd, *J*=16.0, 10.4, 2.8 Hz, 1H, H-7), 3.46 (qd, *J*=10.4, 3.2 Hz, 1H, H-6), 4.69 (dd, *J*=12.0, 3.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.86 (dd, *J*=12.0, 8.0 Hz, 1H, CH₂O), 5.06-5.10 (m, 1H, H-12*b*), 7.21-7.27 (m, 5H, H_{AR}), 7.37-7.44 (m, 4H, H_{AR}), 7.56-7.58 (m, 2H, H_{AR}), 7.64-7.67 (m, 2H, H_{AR}), 7.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 24.5 (C-7), 25.3 (C-1), 27.8 [(CH₃)₃C], 28.1 [(CH₃)₃C], 30.5 (C-2), 59.2 (C-6, C-12*b*), 66.7 (CH₂O), 68.1 (C-3), 82.1 [(CH₃)₃C], 84.4 [(CH₃)₃C], 115.4 (C_{AR}), 118.5 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 128.6 (2CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 136.6 (2CH_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 132.5 (C_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 137.1 (CH_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 150.2 (CO₂*t*Bu), 153.1 (CO₂*t*Bu), 169.6 (NCO).



(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3-(phenylthio)-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (28a)

A solution of *m*-CPBA (95 mg, 70% purity, 0.47 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml) was added at –78 °C to a solution of the above bis(phenylthio) derivative **27a** (325 mg, 0.47 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml), and the mixture was stirred at –78 °C for 1h. The reaction was quenched by the addition of

saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) of the residue afforded the unsaturated phenylthio lactam **28a** (246 mg, 91% yield).

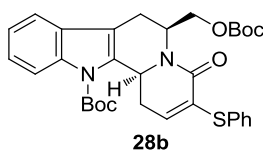
$[\alpha]_D = +28.0$ ($c = 0.24$, CHCl_3).

IR (film), ν (cm^{-1}): 1725 (C=O), 1648 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}^+]$: 577.2367, found: 577.2357.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.40 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.63 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.09-2.19 (ddd, $J=16.8, 13.2, 2.4$ Hz, 1H, H-1), 2.91-3.03 (m, 3H, H-1, 2H-7), 4.03-4.18 (m, 2H, CH_2O), 5.29 (dm, $J=16.0$ Hz, 1H, H-12b), 5.48 (m, 1H, H-6), 5.97 (dd, $J=6.8, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 7.24-7.59 (m, 3H, H_{AR}), 7.39 (t, $J=7.6$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.52 (dd, $J=7.6, 1.6$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.99 (dt, $J=7.6, 1.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.06 (m, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (C-7), 27.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 32.4 (C-1), 45.5 (C-6), 51.7 (C-12b), 64.8 (CH_2O), 82.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 114.2 (C_{AR}), 115.8 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 128.2 (C- p C_6H_5), 128.6 (CH_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 130.2 (C-2), 131.6 (C_{AR}), 132.6 (C-3), 134.7 (CH_{AR}), 134.8 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 149.8 (CO_2tBu), 153.1 (CO_2tBu), 163.1 (NCO).

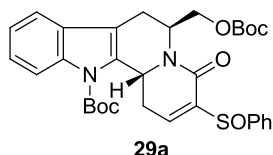


(6S,12bS)-12-(tert-Butoxycarbonyl)-6-[(tert-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3-(phenylthio)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (28b)

Operating as described for compound **28a**, from a solution of compound **27b** (513 mg, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml), m -CPBA (184 mg, 70% technical grade, 0.75 mmol) in CH_2Cl_2 (5 ml), compound **28b** was obtained (168 mg, 39% yield) as a yellow foam.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.42 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.63 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.37 (ddd, $J=17.2, 10.8, 2.8$ Hz, 1H, H-1), 2.93-3.02 (m, 2H, H-7), 3.03 (dd, $J=16.0, 4.4$ Hz, 1H, H-1), 4.24 (dd, $J=10.8, 8.4$ Hz, 1H, CH_2O), 4.37 (dd, $J=10.8, 4.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.81 (m, 1H, H-6), 5.25

(d, $J=12.0$ Hz, 1H, H-12b), 6.13 (dd, $J=6.8, 2.8$ Hz, 1H, H-2), 7.27-7.36 (m, 5H, H_{AR}), 7.45-7.49 (m, 3H, H_{AR}), 8.03 (m, 1H, H_{AR}).



(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3-(phenylsulfinyl)-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (29a)

A solution of *m*-CPBA (29 mg, 85% technical grade, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) was added at –78 °C to a solution of the above unsaturated phenylthio derivative **28a** (80 mg, 0.14 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), and the resulting mixture was stirred for 1h. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) of the residue afforded the phenylsulfinyl derivative **29a** as an epimeric mixture at the *S*-atom (70 mg, 85% yield).

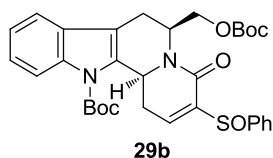
IR (film), ν (cm⁻¹): 1731 (C=O), 1656 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₂H₃₆N₂O₇S + H⁺]: 593.2316, found: 593.2308.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.32 [s, 9H, (CH₃)₃C major], 1.42 [s, 9H, (CH₃)₃C minor], 1.67 [s, 9H, (CH₃)₃C major], 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C minor], 2.29 (ddd, $J=17.2, 13.2, 2.0$ Hz, 1H, H-1 minor), 2.36 (ddd, $J=18.0, 12.8, 2.0$ Hz, 1H, H-1 major), 2.87 (m, 2H, H-7 minor), 2.93 (ddd, $J=16.8, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, H-7 major), 3.01 (dm, $J=16.8$ Hz, 1H, H-7 major), 3.33 (ddd, $J=18.0, 6.4, 3.6$ Hz, 1H, H-1 major), 3.42 (ddd, $J=17.2, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H-1 minor), 3.83 (dd, $J=10.4, 6.4$ Hz, 1H, CH₂O major), 3.89 (dd, $J=10.4, 7.6$ Hz, 1H, CH₂O major), 4.03 (dd, $J=10.8, 6.8$ Hz, 1H, CH₂O minor), 4.15 (dd, $J=10.8, 6.8$ Hz, 1H, CH₂O minor), 5.13 (dm, $J=11.2$ Hz, 1H, H-12*b* major), 5.29 (m, 2H, H-6 major and minor), 5.38 (dm, $J=13.2$ Hz, 1H, H-12*b* minor), 7.20-8.10 (m, 18H, H_{AR}, major and minor).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.0 (C-7 major), 22.1 (C-7 minor), 27.5 [(CH₃)₃C minor], 27.6 [(CH₃)₃C major], 28.2 [(CH₃)₃C major and minor], 32.1 (C-1 major), 32.6 (C-1 minor), 44.9 (C-6 major), 45.1 (C-6 minor), 51.0 (C-12*b* major), 51.6 (C-12*b* minor), 64.7 (CH₂O minor), 64.8

(CH₂O major), 82.4 [(CH₃)₃C major and minor], 85.0 [(CH₃)₃C major and minor], 114.3 (C_{AR} major and minor), 115.8 (CH_{AR} minor), 115.9 (CH_{AR} major), 118.4 (CH_{AR} minor), 118.5 (CH_{AR} major), 123.1 (CH_{AR} minor), 123.2 (CH_{AR} major), 125.0 (CH_{AR} minor), 125.1 (CH_{AR} major), 125.3 (CH_{AR} major), 125.6 (CH_{AR} minor), 128.4 (CH_{AR} minor), 128.5 (CH_{AR} major), 128.9 (CH_{AR} minor), 129.3 (CH_{AR} major), 131.2-131.9 (C_{AR} major and minor), 136.6 (C-3 major), 136.7 (C-3 minor), 138.6 (C-2 major), 139.0 (C-2 minor), 141.3 (C_{AR} minor), 141.9 (C_{AR} major), 143.6 (C_{AR} major), 144.9 (C_{AR} major), 149.8 (CO₂tBu minor), 149.9 (CO₂tBu major), 153.0 (CO₂tBu major), 153.1 (CO₂tBu minor), 161.3 (NCO major), 161.5 (NCO minor).

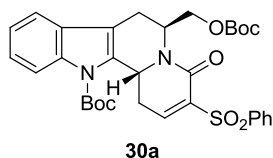


(6*S*,12*bS*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3-(phenylsulfinyl)-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (29b)

Operating as described for compound **29a**, from a solution of compound **28b** (168 mg, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (16 ml), *m*-CPBA (73 mg, 70% technical grade, 0.29 mmol) in CH₂Cl₂ (4 ml), compound **29b** was obtained (132 mg, 77% yield) as a yellow foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, selected resonances): δ 1.42 [s, 18H, (CH₃)₃C], 1.66 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.69 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.67 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.53 (dd, *J*=18.0, 11.6, 2.0 Hz, 1H, H-1), 2.70-2.75 (m, 1H, H-7), 2.85-2.92 (m, 1H, H-1), 4.04 (m, 1H, H-6), 4.18 (d, *J*=6.4 Hz, 2H, CH₂O), 4.44 (dd, *J*=10.8, 8.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.66 (dd, *J*=10.8, 4.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.83 (m, 1H, H-6), 5.07 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, H-12*b*), 5.29 (m, 1H, H-12*b*).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, selected resonances): δ 22.0, 23.4 (C-7), 27.6 [(CH₃)₃C], 28.1 [(CH₃)₃C], 28.2 [(CH₃)₃C], 29.8, 31.9 (C-1), 49.6, 56.2 (C-6), 53.3, 56.5 (C-12*b*), 67.3, 67.9 (CH₂O).



(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3-(phenylsulfonyl)-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (30a)

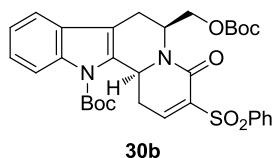
A solution of *m*-CPBA (28 mg, 85% technical grade, 0.135 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml) was added at 0 °C to a solution of the above phenylsulfinyl derivative **29a** (80 mg, 0.135 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 4h. The reaction was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford compound **30a** (74 mg, 90% yield), which was used in the next step without purification.

IR (film), ν (cm⁻¹): 1731 (C=O), 1664 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₂H₃₆N₂O₈S + H⁺]: 609.2265, found 609.2270.

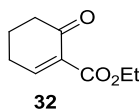
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.36 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.71 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.35 (ddd, *J*=18.0, 12.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 2.84 (ddd, *J*=16.8, 6.5, 2.4 Hz, 1H, H-7), 2.95 (d, *J*=16.8 Hz, 1H, H-7), 3.43 (ddd, *J*=18.0, 6.8, 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.08 (dd, *J*=11.2, 8.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.08 (dd, *J*=11.2, 5.6 Hz, 1H, CH₂O), 5.27 (m, 1H, H-6), 5.36 (dm, *J*=12.8 Hz, 1H, H-12*b*), 7.22-7.64 (m, 6H, H_{AR}), 8.00-8.10 (m, 4H, H-2, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.9 (C-7), 27.5 [(CH₃)₃C], 28.1 [(CH₃)₃C], 32.1 (C-1), 45.1 (C-6), 50.9 (C-12*b*), 64.6 (CH₂O), 82.4 [(CH₃)₃C], 85.1 [(CH₃)₃C], 114.3 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.5 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 125.2 (CH_{AR}), 128.6 (2CH_{AR}), 129.1 (2CH_{AR}), 131.6 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 137.9 (C_{AR}), 140.0 (C-3), 149.0 (C-2), 149.9 (CO₂*t*Bu), 153.0 (CO₂*t*Bu), 159.3 (NCO).



(6S,12bS)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3-(phenylsulfonyl)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (30b)

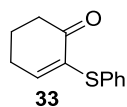
Operating as described for compound **30a**, from a solution of compound **29b** (132 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml), *m*-CPBA (55 mg, 70% technical grade, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂ (2 ml), compound **30b** was obtained as a yellow foam, which was used in the next step without further purification.



Ethyl 6-oxo-1-cyclohexenecarboxylate (32)

Pyridine (512 mg, 6.47 mmol) was added under an inert atmosphere to a solution of PhSeCl (1.2 g, 6.18 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (75 ml), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. A solution of ethyl 2-oxocyclohexanecarboxylate (1 g, 5.88 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (50 ml) was slowly added, and the mixture was stirred at room temperature for 15 minutes. 10% HCl (25 ml) was then added, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure affording the corresponding selenium intermediate. Then a solution of H₂O₂ (1.5 ml of a 30% aqueous solution) was added at 0 °C to the residue in three times (0.5 ml each) over a period of 1h. H₂O was then added, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with a saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure to afford cyclohexenone **32** (980 mg, 99% yield).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.32 (t, *J*=6.9 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.65 (m, 2H, H-5), 2.05 (m, 2H, H-4), 2.49 (t, *J*=6.9 Hz, 2H, H-6), 4.25 (q, *J*=6.9 Hz, 2H, CH₃CH₂), 7.66 (t, *J*=4.2 Hz, 1H, H-3).



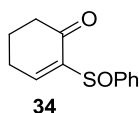
2-(Phenylthio)-2-cyclohexenone (**33**)

Preparation of phenylsulfenyl chloride solution

Thiophenol (2 g, 18 mmol) was added to a rapidly stirred suspension of *N*-chlorosuccinimide (18.61 g, 140 mmol) in dry CH₂Cl₂ (200 ml) at room temperature. Initiation of sulfenylchloride formation is indicated by the intense orange coloration of the suspension accompanied by gentle boiling of the solvent. Gentle heating on a steam bath for 1-2 minutes may be required to initiate the reaction. Once initiated the reaction vessel was immersed in an ice bath and the remaining thiophenol (13 g, 119 mmol) was added dropwise. When the addition is complete, the ice bath was removed and the homogeneous orange solution was stirred at room temperature for an additional 30 minutes. During this time succinimide precipitates. The resulting solution contains 137 mmol of phenylsulfenyl chloride.

Phenylsulfenyl chloride (137 mmol) was added at 0 °C under an inert atmosphere to a solution of cyclohexanone (4.19 g, 43 mmol) in dry acetonitrile (75 ml). After stirring at room temperature overnight, the mixture was filtered through a Celite® pad, and the resulting filtrate was concentrated under reduced pressure. Boiling methanol (100 ml) was added, and the mixture was concentrated. The residue was taken up in methanol (100 ml) and the solution was concentrated. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the resulting oil afforded the phenylthio derivative **33** (5.26 g, 60% yield).

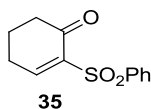
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 2.03 (quint, *J*=6.3 Hz, 2H, H-5), 2.37 (qd, *J*=5.4, 1.2 Hz, 2H, H-4), 2.56 (td, *J*=6.3, 1.2 Hz, 2H, H-6), 6.47 (t, *J*=4.8 Hz, 1H, H-3), 7.36-7.45 (m, 5H, H_{AR}).



2-(Phenylsulfanyl)-2-cyclohexenone (34)

A solution of *m*-CPBA (4.81 g, 85% purity, 19.5 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml) was added at –78 °C to a solution of 2-(phenylthio)-2-cyclohexenone **33** (4.0 g, 19.5 mmol) in dichloromethane (120 ml), and the mixture was stirred at this temperature for 2h. A saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added, and the product was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 9:1 hexane-EtOAc) of the residue gave the compound **34** (4.1 g, 96% yield).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 1.96-2.09 (m, 2H, H-5), 2.33-2.51 (m, 2H, H-4), 2.54-2.66 (m, 2H, H-6), 7.44-7.46 (m, 3H, 2H_{AR}, H-3), 7.72-7.76 (m, 3H, H_{AR}).



2-(Phenylsulfonyl)-2-cyclohexenone (35)

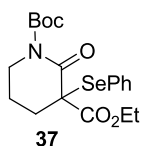
A solution of *m*-CPBA (4.650 g, 70% technical grade, 18.9 mmol) in dichloromethane (60 ml) was added to a solution of 2-(phenylsulfanyl)-2-cyclohexenone **34** (4.15 g, 18.9 mmol) in dichloromethane (180 ml) at 0 °C. The solution was stirred at room temperature for 4h. Then, a saturated aqueous solution of Na₂S₂O₃ was added, and the product was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to 4:1 hexane-EtOAc) of the resulting oil gave product **35** (3.59 g, 81% yield).

IR (film) ν (cm⁻¹): 1689 (C=O), 1446 (SO₂), 1148 (SO₂).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₂H₁₂O₃S + H⁺]: 237.058, found: 237.0578.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 2.05-2.12 (m, 2H, H-5), 2.46-2.51 (m, 2H, H-4), 2.67-2.73 (m, 2H, H-6), 7.52-7.66 (m, 3H, H_{AR}), 8.06 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}), 8.28 (t, *J*=4.0 Hz, 1H, H-3).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.7 (C-5), 26.5 (C-4), 38.6 (C-6), 128.5, 128.7 (2 CH_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 139.8, 140.3 (C_{AR} , C-2), 158.1 (C-3), 191.3 (C=O).



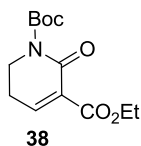
1-(*tert*-butoxycarbonyl)-3-(ethoxycarbonyl)-2-oxo-3-(phenylselenenyl)-2-piperidine (**37**)

Operating as described for compound **25**, from a solution of lactam **36** (1.0 g, 5.05 mmol) in dry THF (100 ml), lithium bis(trimethylsilyl)amide (11.1 ml of a 1 M solution in THF, 11.1 mmol), benzyl chloroformate (532 μl , 5.56 mmol) and PhSeCl (1.48 g, 7.58 mmol) in dry THF (10 ml), compound **37** was obtained (1.79 g, 83% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1718 (NCO), 1368 (SO_2), 1145 (SO_2).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{NO}_5\text{Se} + \text{Na}^+]$: 450.0787, found: 450.0788

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 1.54 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.68-1.89 (m, 2H, H-4), 2.01 (ddd, $J=13.8, 10.2, 5.7$ Hz, 1H, H-5), 2.28 (dt, $J=13.8, 6.0$, 1H, H-5), 3.48-3.65 (m, 2H, H-3), 4.22 (qd, $J=7.2, 3.3$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 7.31 (t, $J=7.2$, 2H, H_{AR}), 7.41 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.65 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, H_{AR}).



1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-(ethoxycarbonyl)-2-oxo-5,6-dihydro-1H-pyridine (**38**)

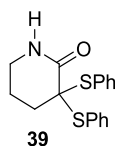
Operating as described for compound **26**, from a solution of compound **37** (1.79 g, 4.19 mmol) in CH_2Cl_2 (300 ml), H_2O_2 (900 μl , 29.35 mmol) and pyridine (405 μl , 5.03 mmol), compound **38** was obtained (981 mg, 87% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1715 (NCO), 1256 (CO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₃H₁₉NO₅ + Na⁺]: 292.1155, found: 292.1166

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.33 (t, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.54 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.52 (td, *J*=6.4, 4.4 Hz, 2H, H-4), 3.88 (t, *J*=6.4 Hz, 2H, H-3), 4.29 (q, *J*=6.8 Hz, 2H, CH₃CH₂), 7.48 (t, *J*=4.4 Hz, 1H, H-5).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CH₃CH₂), 24.7 (C-4), 28.0 [(CH₃)₃C], 43.0 (C-3), 61.5 (CH₃CH₂), 83.6 [(CH₃)₃C], 130.9 (C-6), 148.5 (C-5).



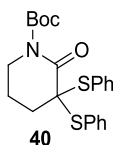
3,3-Bis(phenylthio)-2-oxopiperidine (39)

n-BuLi (25.5 ml of a 1.6 M solution in hexane, 40.8 mmol) was added to a solution of δ -valerolactam (4 g, 40.82 mmol) in anhydrous THF (100 ml) at -78 °C. The solution was stirred for 30 minutes and then TMSCl (5.2 ml, 40.8 mmol) was added. The solution was stirred at room temperature for 30 minutes and then re-cooled to -78 °C. LDA 2 M (44.9 ml, 89.8 mmol) was added and the solution was stirred for 30 minutes. Then PhSSPh (19.5 g, 89.8 mmol) in anhydrous THF (50 ml) was added and the resulting solution was stirred for 1h at room temperature. After this time, NH₄Cl was added, the organic compound was extracted with EtOAc, dried over anhydrous MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) to afford lactam **39** (6.61 g, 51% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 3260 (NH), 1661 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₇H₁₈NOS₂ + H⁺]: 316.0824, found: 316.0627

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.72-1.90 (m, 2H, H-5), 1.97 (t, *J*=6.2 Hz, 2H, H-4), 3.18 (dt *J*=2.4, 6.0 Hz, 2H, H-6), 6.26 (br. s, 1H, NH), 7.32-7.345 (m, 6H, H_{AR}), 7.63-7.65 (m, 4H, H_{AR}).



3,3-Bis(phenylthio)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-oxopiperidine (40)

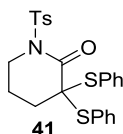
n-BuLi (6.1 ml of a 1.4 M solution in hexane, 8.54 mmol) was added at -78 °C to a solution of the lactam **39** (2.25 g, 7.12 mmol) in anhydrous THF (100 ml) and the resulting solution was stirred for 1h. Then Boc₂O (2.30 g, 10.68 mmol) was added and the mixture was stirred at the same temperature for 1h. After this time, saturated NH₄Cl was added and it was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) gave *N*-Boc derivative **40** (2.92 g, 99% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1717 (C=O, NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₂H₂₅NO₃S₂ + Na⁺]: 438.1168, found: 438.117.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.53 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.94 (m, 2H, H-5), 2.05 (m, 2H, H-4), 3.60 (t, *J*=6.1 Hz, 2H, H-6), 7.33-7.42 (m, 6H, H_{AR}), 7.68 (m, 4H, H_{AR}).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 20.1 (C-4), 28.0 [s, 9H, C(CH₃)₃], 35.1 (C-5), 46.7 (C-3), 68.6 (C-6), 83.2 [(CH₃)₃C], 128.7 (C_{AR}), 129.6 (C_{AR}), 130.9 (C_{AR}), 136.8 (C_{AR}), 153.8 (CO₂*t*Bu), 168.3 (NCO).



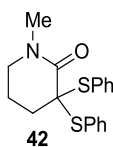
3,3-Bis(phenylthio)-2-oxo-1-(*p*-toluensulphonyl)piperidine (41)

n-BuLi (1.2 ml of a 1.6 M solution in hexane, 1.9 mmol) was added at -78 °C to a solution of lactam **39** (500 mg, 1.58 mmol), in anhydrous THF (25 ml) and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 1h. Then, TsCl (452 mg, 2.37 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl and was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried with Na₂SO₄, filtered, and

concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded *N*-tosyl derivative **41** (264 mg, 52% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1683 (NCO), 1169 (SO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.55 (s, 2H, H-5), 2.02 (s, 2H, H-4), 2.49 (s, 3H, CH₃), 3.46 (br. s, 2H, H-6), 7.19-7.40 (m, 12H, H_{AR}), 7.93 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{AR}).



3,3-Bis(phenylthio)-1-methyl-2-oxopiperidine (**42**)

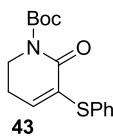
n-BuLi (8.54 ml of a 1.6 M solution in hexane, 13.67 mmol) was added at –78 °C to a solution of lactam **39** (3.60 g, 11.39 mmol) in anhydrous THF (200 ml) and the resulting mixture was stirred at –78 °C for 1h. Then, MeI (1.06 ml, 17.09 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature for 1h. The reaction was quenched by addition of saturated NH₄Cl and was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded *N*-methyl derivative **42** (3.7 g, 98% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1642 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₈H₁₉NOS₂ + H⁺]: 330.0981, found: 330.0977.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.86-1.91 (m, 2H, H-5), 1.97-1.99 (m, 2H, H4), 2.92 (s, 3H, CH₃), 3.16 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-6), 7.315-7.382 (m, 6H, H_{AR}), 7.63-7.65 (m, 4H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 19.6 (C-5), 34.0 (C-4), 35.8 (CH₃), 50.1 (C-6), 128.6 (C_{AR}), 129.3 (C_{AR}), 131.6 (C-3), 136.6 (C_{AR}).



1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(phenylthio)-5,6-dihydro-1*H*-pyridine (43)

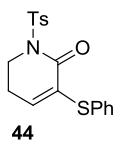
m-Chloroperoxybenzoic acid (1.09 g, technical grade 70%, 766 mg pure oxidant, 6.33 mmol) in CH₂Cl₂ (100 ml) was added to a solution of lactam **40** (2.64 g, 6.33 mmol) in DCM (200 ml) at –78 °C. The solution was stirred at this temperature for 2h and then was stirred for 30 minutes at room temperature. After this time a saturated solution of NaHCO₃ was added, the organic compound was extracted with DCM and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (95:5 hexane-EtOAc) to afford unsaturated lactam **43** (1.88 g, 97% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1762 (C=O), 1715 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₆H₁₉NO₃S – ^tBu⁺]: 205.0532, found: 205.0526.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.54 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.39 (td, *J*=6.6, 4.8 Hz, 2H, H-5), 3.84 (t, *J*=6.6 Hz, 2H, H-6), 6.08 (t, *J*=4.8 Hz, 1H, H-4), 7.33-7.41 (m, 2H, H_{AR}), 7.47-7.50 (m, 2H, H_{AR}), 7.66-7.70 (m, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 25.3 (C-5), 28.0 [(CH₃)₃C], 43.7 (C-6), 83.4 [(CH₃)₃C], 128.8 (C_{AR}), 129.5 (C-3), 131.0 (C_{AR}), 134.8 (C_{AR}), 135.5 (C_{AR}), 152.8 (CO₂*t*Bu), 161.7 (NCO).



2-Oxo-3-(phenylthio)-1-(*p*-toluensulphonyl)-5,6-dihydro-1*H*-pyridine (44)

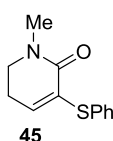
Operating as described for compound **43**, from a solution of lactam **41** (264 mg, 0.58 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml), *m*-CPBA (142 mg, technical grade 70%, 0.58 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml), compound **44** was obtained (123 mg, 61% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1683 (NCO), 1166 (SO₂).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{18}H_{17}NO_3S_2 + H^+]$: 360.0723, found: 360.072

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, *g*-HSQC): δ 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.48 (2dd, $J=6.3, 4.8$ Hz, 2H, H-5), 4.04 (t, $J=6.3$ Hz, 2H, H-6), 6.08 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, H-4), 7.30-7.37 (m, 7H, H_{AR}), 7.93 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 21.6 (CH_3), 25.9 (C-5), 44.1 (C-6), 128.7 (CH_{AR}), 128.9 (CH_{AR}), 129.4 (CH_{AR}), 129.6 (CH_{AR}), 130.7 (C_{AR}), 134.5 (CH_{AR}), 135.6 (C-3, C_{AR}), 136.2 (C-4), 144.9 (CH_{AR}), 161.1 (NCO).

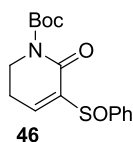


2-Oxo-1-methyl-3-(phenylthio)-5,6-dihydro-1H-pyridine (45)

Operating as described for compound **43**, from a solution of lactam **42** (280 mg, 0.85 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml), *m*-CPBA (210 mg, technical grade 70%, 0.85 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml), compound **45** was obtained (160 mg, 86% yield) as a yellow foam.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, *g*-HSQC): δ 2.34 (td, $J=7.2, 4.8$ Hz, 2H, H-5), 3.04 (s, 1H, CH_3), 3.40 (t, $J=7.2$ Hz, 2H, H-6), 5.81 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, H-4), 7.35-7.39 (m, 3H, H_{AR}), 7.48-7.50 (m, 2H, H_{AR}).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 24.6 (C-5), 34.9 (CH_3), 47.6 (C-6), 128.5 (CH_{AR}), 129.4 (CH_{AR}), 130.8 (C-3), 132.0, 134.4 (C-4, C_{AR}), 134.6 (CH_{AR}), 162.9 (NCO).



1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(phenylsulphinyl)-5,6-dihydro-1H-pyridine (46)

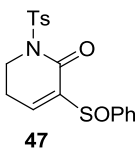
m-Chloroperoxybenzoic acid (1.51 g, technical grade 70%, 1.06 g pure oxidant, 6.14 mmol) in DCM (100 ml) was added to a solution of phenylthio derivative **43** (1.884 g, 6.14 mmol) in DCM (200 ml) at -78 °C. The solution was stirred at this temperature for 1.5h. After this time a saturated solution of NaHCO₃ was added, the organic compound was extracted with DCM and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by flash chromatography (95:5 hexane-EtOAc) to afford sulphinyl derivative **46** (1.39 g, 70% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1762 (C=O), 1719 (NCO), 1099, 1049 (SO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₆H₁₉NO₄S + Na⁺]: 344.0927, found: 344.0927.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.51 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.55-2.75 (m, 2H, H-5), 3.59 (ddd, *J*=13.2, 10.4, 5.2 Hz, 1H, H-6), 4.05 (dtd, *J*=13.2, 5.2, 1.1 Hz, H-6), 7.45-7.47 (m, 3H, H_{AR}), 7.57 (td, *J*=3.6, 1.2 Hz, 1H, H-4), 7.79-7.81 (m, 2H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 24.9 (C-5), 27.9 [(CH₃)₃C], 43.2 (C-6), 83.8 [(CH₃)₃C], 125.6 (CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 131.3 (C_{AR}), 142.3 (C-4), 143.7 (C-3), 151.9 (CO₂*t*Bu), 160.2 (NCO).



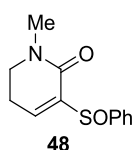
2-Oxo-3-(phenylsulphinyl)-1-(*p*-toluensulphonyl)-5,6-dihydro-1H-pyridine (47)

Operating as described for compound **46**, from a solution of compound **44** (55 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), *m*-CPBA (30 mg, technical grade 70%, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml), compound **47** was obtained, which was used without further purification.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1683, (NCO), 1362 (SO₂), 1170 (SO).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 2.43 (s, 3H, CH_3), 2.67-2.81 (m, 2H, H-5), 3.78-3.86 (m, 1H, H-6), 4.11-4.20 (m, 1H, H-6), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.36-7.41 (m, 3H, H_{AR}), 7.52 (dd, $J=4.4, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 7.63-7.66 (m, 2H, H_{AR}), 7.82 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.6 (CH_3), 25.3 (C-5), 43.8 (C-6), 125.1-131.3 (C_{AR} , 5CH_{AR}), 135.1 (CH_{AR}), 142.8 (C-3), 143.2 (CH_{AR}), 145.1 (C-4), 159.7 (NCO).



1-(Methyl)-2-oxo-3-(phenylsulphinyl)-5,6-dihydro-1H-pyridine (48)

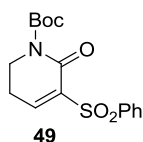
Operating as described for compound **46**, from a solution of compound **45** (163 mg, 0.74 mmol) in CH_2Cl_2 (15 ml), *m*-CPBA (183 mg, technical grade 70%, 0.74 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml), compound **48** was obtained (100 mg, 57% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1652 (NCO), 1043 (SO).

HRMS (ESI) calcd for [$\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S} + \text{H}^+$]: 236.074, found: 236.0741

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 2.53-2.74 (2m, 2H, H-5), 2.90 (s, 3H, CH_3), 3.38-3.46 (dd, $J=8.8, 6.8$ Hz, 2H, H-6), 7.31 (t, $J=4.8$ Hz, 1H, H-4), 7.44-7.45 (m, 3H, H_{AR}), 7.78-7.81 (m, 2H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 24.2 (C-5), 33.8 (CH_3), 46.8 (C-6), 125.6-131.2 (C_{AR} , CH_{AR}), 138.3 (C-3), 141.5 (C-4), 160.1 (NCO).



1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-oxo-3-(phenylsulphonyl)-5,6-dihydro-1*H*-pyridine (49)

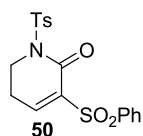
m-Chloroperoxybenzoic acid (1.06 mg, technical grade 70%, 745 mg pure oxidant, 4.32 mmol) in DCM (150 ml) was added to a solution of sulphinyl **46** (1.39 g, 4.32 mmol) in DCM (60 ml) at -78 °C. The solution was stirred at room temperature for 6h. After this time a saturated solution of NaHCO₃ was added, the organic compound was extracted with DCM and the solvent was removed under reduced pressure to afford phenylsulphonyl derivative **49** which was used in the next step without purification.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1721 (NCO), 1689 (NCO), 1446 (SO₂), 1143 (SO₂).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₆H₁₉NO₅S + H⁺]: 338.1057, found: 338.1066.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.48 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.67 (td, *J*=6.0, 4.0 Hz, 2H, H-5), 3.87 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H-6), 7.51-7.53 (m, 2H, H_{AR}), 7.60 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.05-8.09 (m, 3H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 25.0 (C-5), 27.9 [(CH₃)₃C], 42.9 (C-6), 84.2 [(CH₃)₃C], 128.7, 129.3 (CH_{AR}), 133.5, 133.6 (CH_{AR}), 138.7, 139.5 (C-3, C_{AR}), 151.4 (CO₂*t*Bu), 152.2 (C-4), 157.8 (NCO).



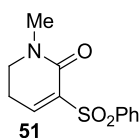
2-Oxo-3-(phenylsulfonyl)-1-(*p*-toluensulphonyl)-5,6-dihydro-1*H*-pyridine (50)

m-chloroperoxybenzoic acid (30 mg, technical grade 70%; 21 mg pure oxidant, 0.12 mmol) in DCM (6 ml) was added to a solution of sulphinyl **47** (45 mg, 0.12 mmol) in DCM (6 ml) at -78 °C. The solution was stirred at room temperature for 20h. After this time, a saturated solution of NaHCO₃ was added, the organic compound was extracted with DCM and the solvent was removed under reduced pressure to afford compound phenylsulphonyl **51** as a crude product (108 mg, quantitative) which was used in the next step without purification.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1695 (NCO), 1362 (SO₂), 1157 (SO₂).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 2.42 (s, 1H, CH₃), 2.79 (td, *J*=6.4, 4.4 Hz, 2H, H-5), 4.04 (t, *J*=6.0 Hz, 2H, H-6), 7.29 (d, *J*=8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.47-7.51 (m, 2H, H_{AR}), 7.57 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.96 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 8.06 (t, *J*=4.4 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (CH₃), 25.7 (C-5), 43.5 (C-6), 128.4 (CH_{AR}), 128.8, 129.1 (CH_{AR}), 129.6 (CH_{AR}), 133.7 (CH_{AR}), 134.9 (C_{AR}), 137.8 (CH_{AR}), 139.0 (C-3), 145.3 (C_{AR}), 153.2 (C-4), 157.2 (NCO).



1-Methyl-2-oxo-3-(phenylsulfonyl)-5,6-dihydro-1H-pyridine (51)

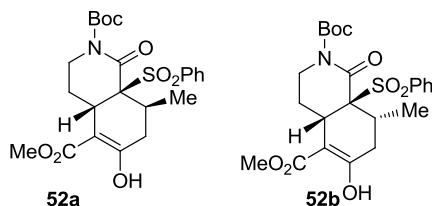
Operating as described for compound **50**, from a solution of compound **48** (100 mg, 0.42 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml), *m*-CPBA (104 mg, technical grade 70%, 0.42 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml), compound **51** was obtained as a crude product which was used in the next step without purification.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1662 (NCO), 1306, 1151 (SO₂).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₂H₁₃NO₃S + H⁺]: 252.0689, found: 252.0679.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 2.67 (td, *J*=7.2, 4.4 Hz, 2H, H-5), 2.93 (s, 3H, CH₃), 3.46 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, H-6), 7.49-7.60 (m, H_{AR}), 7.87 (t, *J*=4.4 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 24.3 (C-5), 34.4 (CH₃), 46.6 (C-6), 128.6 (C_{AR}), 129.1 (C_{AR}), 140.0 (C-3), 148.4 (C-4), 159.0 (NCO).



2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-hydroxy-5-methoxycarbonyl-8-methyl-1-oxo-8a-(phenylsulphonyl)-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3*H*-isoquinoline (52a and 52b)

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **49** (800 mg, 2.28 mmol) in anhydrous DCM (200 ml), Nazarov reagent **16** (1.07 g, 7.5 mmol) and Cs₂CO₃ (4.9 g, 15 mmol) in anhydrous DCM (250 ml), compounds **52a** and **52b** were obtained (ratio 3:1, 890 mg, 79% yield).

Compound **52a**:

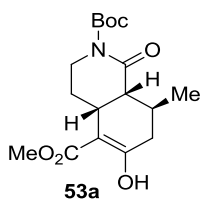
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.08 (d, *J*=6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.50 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.89 (m, 1H, H-7), 2.32 (dm, *J*=14.8 Hz, 1H, H-4), 2.40 (m, 2H, H-8, H-7), 2.70 (dddd, *J*=14.8, 13.6, 5.2, 3.6 Hz, 1H, H-4), 3.23 (td, *J*=12.8, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.74 (dm, *J*=12.8 Hz, 1H, H-3), 3.82 (s, 3H, CH₃O) 3.92 (br. s, 1H, H-4a), 7.49 (td, *J*=7.6, 2.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.63 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.96-7.99 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (CH₃), 23.3 (C-4), 27.8 [(CH₃)₃C], 29.3 (C-4a), 30.8 (C-8), 35.0 (C-7), 42.9 (C-3), 51.8 (CH₃O), 77.4 (C-8a), 83.6 [(CH₃)₃C], 96.6 (C-5), 128.3, 130.9 (CH_{AR}), 134.1 (CH_{AR}), 137.0 (C_{AR}), 151.8 (CO₂*t*Bu), 167.1 (CO₂Me), 171.5, 171.6 (NCO, C-6).

Compound **52b**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.07 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.55 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.69 (ddd, *J*=13.2, 3.6, 1H, H-4), 2.17 (dd, *J*=4.8, 1.6 Hz, 1H, H-7), 2.45 (dd, *J*=14.0, 2.8 Hz, 1H, H-4), 2.81 (d, *J*=6.4 Hz, 1H, H-8), 3.16 (dd, *J*=18.0, 6.0 Hz, 1H, H-7), 3.39 (td, *J*=12.8, 3.2 Hz, 1H, H-3), 3.71 (dd, *J*=12.8, 1.2, 1H, H-4a), 3.86 (s, 3H, OCH₃) 3.94 (dt, *J*=12.4, 2.4 Hz, H-3), 7.54 (t, *J*=7.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.68 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.89 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.4 (CH₃), 27.7 (C-4), 27.9 [(CH₃)₃C], 30.1 (C-8), 33.2 (C-7), 33.2 (C-4a), 45.7 (C-3), 51.8 (OCH₃), 77.9 (C-8a), 83.5 [(CH₃)₃C], 96.8 (C-5), 128.5, 131.0 (CH_{AR}), 134.3 (CH_{AR}), 134.9 (C_{AR}), 151.5 (CO₂*t*Bu), 166.3 (CO₂Me), 171.0, 171.8 (NCO, C-6).



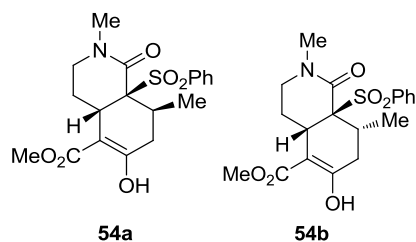
2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-hydroxy-5-methoxycarbonyl-8-methyl-1-oxo-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3H-isoquinoline (53a)

Na₂HPO₄ (8.60 g, 60.6 mmol) and Na amalgam (6.77 g, 30.3 mmol) were added to a solution of the sulfone **52a** (580 mg, 1.21 mmol) in anhydrous methanol (50 ml) at –78 °C and the mixture was stirred for 2h. The solution was then filtered and quenched with H₂O at low temperature. The methanol was evaporated and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded compound **53a** (357 mg, 87% yield).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₇H₂₅NO₆ + Na⁺]: 362.1574, found: 362.1579.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.05 (d, *J*=6.0 Hz, 3H, CH₃), 1.53 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.79 (dddd, *J*=19.2, 12.8, 11.2, 4.8 Hz, 1H, H-4), 2.04 (m, 1H, H-7), 2.10 (m, 1H, H-4), 2.30 (m, 2H, H-8, H-8a), 2.46 (dd, *J*=19.2, 4.8 Hz, 1H, H-7), 2.98 (dt, *J*=11.2, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 3.41 (td, *J*=12.8, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.70-3.75 (m, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 12.23 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.8 (CH₃), 26.9 (C-8), 27.1 (C-4), 27.9 [(CH₃)₃C], 32.0 (C-4a), 36.8 (C-7), 45.2 (C-3), 50.5 (C-8a), 51.6 (CH₃O), 82.7 [(CH₃)₃C], 99.3 (C-5), 153.3 (CO₂*t*Bu), 169.0 (CO₂Me), 172.2, 173.1 (NCO, C-6).



6-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-2,8-dimethyl-1-oxo-8a-(phenylsulphonyl)-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3H-isoquinoline (54a y 54b)

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A** (in this case using DMF as solvent), unsaturated lactam **51** (390 mg, 1.55 mmol) in anhydrous DMF (300 ml), Nazarov reagent **16** (659 g, 4.64 mmol) and Cs₂CO₃ (3.03 g, 9.3 mmol) in anhydrous DMF (10 ml), compounds **54a** and **54b** were obtained (ratio 1:5, 274 mg, 45% yield).

Compound **54a**:

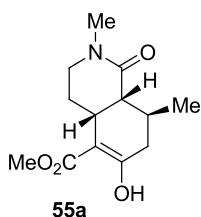
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.09 (d, *J*=6.8 Hz, 3H, CH₃), 1.90 (dd, *J*=18.5, 2.0, 1H, H-7), 2.30 (dq, *J*=17.6, 2.4 Hz, 1H, H-4), 2.39 (dm, *J*=18.5 Hz, 1H, H-7), 2.48 (m, 1H, H-8), 2.67-2.73 (m, 1H, H-4), 2.96 (s, 3H, CH₃), 3.21 (m, 2H, H-3), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 7.53 (t, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.65 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 8.07 (dd, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 12.34 (1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 13.8 (CH₃), 23.0 (C-4), 29.6 (C-4a), 30.5 (C-8), 35.3 (C-7), 35.8 (NCH₃), 46.3 (C-3), 51.8 (OCH₃), 75.5 (C-8a), 96.6 (C-5), 128.3 (CH_{AR}), 131.0 (CH_{AR}), 133.9 (CH_{AR}), 138.0, (C_{AR}), 165.0 (CO₂Me), 171.9 (C-6, NCO).

Compound **54b**:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.69 (qd, *J*=12.8, 4.4, 1H, H-4), 2.16 (dd, *J*=18.0, 1.6 Hz, 1H, H-3), 2.32 (dq, *J*=13.6, 3.2 Hz, 1H, H-4), 2.77 (s, 3H, CH₃), 3.04 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, H-8), 3.04-3.08 (m, 1H, H-7), 3.10 (m, 1H, H-3), 3.25 (td, *J*=11.6, 3.6 Hz, 1H, H-7), 3.60 (dd, *J*=12.8, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 7.51 (t, *J*=10.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.62 (t, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.90 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 12.2 (1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.6 (CH₃), 28.1 (C-4), 29.7 (C-8), 33.2 (C-7), 33.9 (C-4a), 35.8 (CH₃), 48.8 (C-3), 51.8 (CH₃), 75.8 (C-8a), 97.4 (C-5), 128.3 (CH_{AR}), 130.8 (CH_{AR}), 133.9 (C-3), 136.7, (C_{AR}), 164.9 (CO₂Me), 171.1 (C-6), 171.9 (NCO).

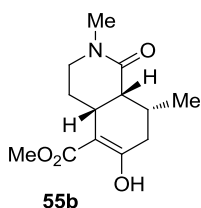


**6-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)-methyl-1-oxo-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3H-isoquinoline
(55a, 8/8a cis)**

Operating as described for compound **53a** (reaction time 2h), from a solution of adduct **54a** (100 mg, 0.25 mmol) in anhydrous MeOH (10 ml), Na₂HPO₄ (1.81 g, 12.72 mmol), and sodium amalgam (1.42 g, 6.36 mmol), compound **55a** was obtained (48 mg, 76% yield) as a white foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.09 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.85-2.10 (m, 3H, 2H-4, H-7), 2.24 (m, 2H, H-8, H-8a), 2.34-2.41 (m, 1H, H-7), 2.89-2.95 (m, 4H, NCH₃, H-4a), 3.21-3.25 (m, 2H, H-3), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 12.30 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 19.2 (CH₃), 26.6 (C-4), 17.4 (C-8a), 31.4 (C-4a), 34.7 (NCH₃), 37.1 (C-7), 47.2 (C-8), 48.8 (C-3), 51.5 (OCH₃), 99.1 (C-5), 170.6 (CO₂Me), 172.3 (C-6), 172.6 (NCO).



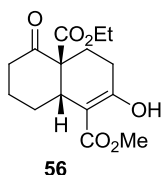
**6-Hydroxy-5-(methoxycarbonyl)-methyl-1-oxo-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3H-isoquinoline
(55b, 8/8a trans)**

Operating as described for compound **53a** (reaction time 2h), from a solution of adduct **54a** (340 mg, 0.87 mmol) in anhydrous MeOH (10 ml), Na₂HPO₄ (6.134 g, 43.2 mmol), and sodium amalgam (4.836 g, 21.6 mmol), compound **55a** was obtained (137 mg, 62% yield) as a white foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.05 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.86 (qd, *J*=12.0, 5.2, 1H, H-4), 2.10 (dq, *J*=13.2, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.19 (dd, *J*=18.0, 2.0 Hz, 1H, H-7), 2.60 (dd, *J*=12.4, 6.0 Hz, 1H, H-7), 2.64 (dd, *J*=4.8, 2.0 Hz, 1H, H-8), 2.67 (m, 1H, H-8a), 2.85-2.90 (m, 1H, H-4a),

3.00 (s, 3H, NCH₃), 3.24 (dq, *J*=12.4, 3.2 Hz, 1H, H-3), 3.39 (td, *J*=12.0, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 12.48 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.8 (CH₃), 26.6 (C-4), 29.4 (C-8a), 31.9 (C-4a), 34.9 (CH₃), 36.1 (C-7), 43.6 (C-8), 49.2 (C-3), 51.5 (OCH₃), 98.0 (C-5), 171.2 (CO₂Me), 172.6 (C-6, NCO).



***cis*-Ethyl 2-hydroxy-1-(methoxycarbonyl)-5-oxo-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-4a-carboxylate (56)**

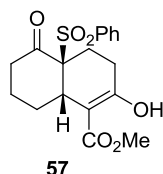
Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated ketone **32** (85 mg, 0.5 mmol) in anhydrous DCM (100 ml), Nazarov reagent **17** (200 mg, 1 mmol) and Cs₂CO₃ (650 g, 2 mmol) in anhydrous DCM (10 ml), compound **56** was obtained (82 mg, 56% yield), as pale yellow foam.

IR (film) ν (cm⁻¹): 1734, 1705, 1652, 1615 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₅H₂₀O₆ + Na⁺]: 319.1152, found: 319.1154.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.08 (t, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃CH₂), 1.50 (qd, *J*=13.2, 3.6 Hz, 1H, H-4), 1.75 (qdd, *J*=13.6, 4.8, 3.6 Hz, 1H, H-3), 1.98-2.05 (m, 1H, H-3), 2.09-2.25 (m, 3H, H-4, 2H-8), 2.37 (ddd, *J*=18.0, 7.2, 1.6 Hz, 1H, H-7), 2.40-2.52 (m, 2H, H-2), 2.62 (ddd, *J*=18.0, 10.0, 8.0 Hz, 1H, H-7), 3.48 (dd, *J*=12.4, 4.0 Hz, 1H, H-4a), 3.79 (s, 3H, CH₃O), 4.21 (q, *J*=7.2 Hz, CH₃CH₂), 12.30 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 14.0 (CH₃CH₂), 22.7 (C-8), 24.2 (C-3), 26.1 (C-7), 29.3 (C-4), 37.6 (C-4a), 37.8 (C-2), 51.6 (CH₃O), 61.2 (CH₃CH₂), 77.0 (C-8a), 100.5 (C-5), 170.7, 171.4, 172.0 (CO₂Me, CO₂Et, C-6), 208.9 (C=O).



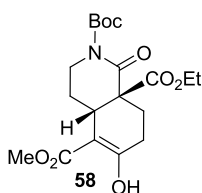
***cis*-Methyl 2-hydroxy-5-oxo-4a-(phenylsulfonyl)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydronaphthalene-1-carboxylate (57)**

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated ketone **35** (100 mg, 0.42 mmol) in anhydrous DCM (80 ml), Nazarov reagent **17** (255 mg, 1.26 mmol) and Cs₂CO₃ (821 g, 2.52 mmol) in anhydrous DCM (5 ml), compound **57** was obtained (86 mg, 53% yield), as pale yellow foam.

HRMS (ESI) calcd for [C₁₈H₂₀O₆S + Na⁺]: 387.0872, found: 387.0877.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.59-1.76 (m, 2H, H-3, H-4), 1.86-1.90 (m, 1H, H-8), 2.00-2.06 (m, 2H, H-3, H-8), 2.10-2.19 (m, 1H, H-7), 2.35-2.43 (m, 2H, H-4, H-7), 2.44-2.52 (dm, *J*=18.4 Hz, 1H, H-2), 3.01-3.10 (dt, *J*=18.4, 9.2 Hz 1H, H-2), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 4.13 (br. t, 1H, H-4a), 7.52-7.59 (m, 2H, H_{AR}), 7.66-7.73 (m, 3H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.3 (C-3), 24.4 (C-8), 25.7 (C-7), 27.9 (C-4), 34.4 (C-4a), 39.2 (C-2), 51.8 (CH₃O), 75.0 (C-8a), 99.4 (C-5), 128.8-129.9 (2CH_{AR}), 134.8 (CH_{AR}), 139.2 (C_{AR}), 171.7 (CO₂Me, C-6), 205.8 (C=O).



2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-8a-(ethoxycarbonyl)-6-hydroxy-5-methoxycarbonyl-1-oxo-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3*H*-isoquinoline (58)

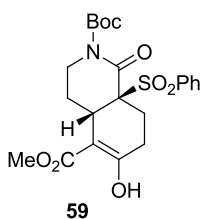
Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **38** (90 mg, 0.33 mmol) in anhydrous DCM (60 ml), Nazarov reagent **17** (202 mg, 1 mmol) and Cs₂CO₃ (652 mg, 2 mmol) in anhydrous DCM (5 ml), compound **58** was obtained (87 mg, 60% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1725 (C=O), 1654 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{19}H_{27}NO_8 + Na^+]$: 420.1629, found: 420.1645

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, g -HSQC): δ 1.09 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.36 [s, 9H, $(CH_3)_3C$], 1.51 (ddd, $J=14.0, 12.0, 4.8$ Hz, 1H, H-4), 1.90 (ddd, $J=14.0, 11.2, 7.2$ Hz, 1H, H-8), 2.03 (dq, $J=14.0, 3.6$ Hz, 1H, H-4), 2.18 (ddd, $J=18.4, 7.2, 2.0$ Hz, 1H, H-7), 2.32 (dd, $J=14.0, 7.2$ Hz, 1H, H-8), 2.63 (ddd, $J=18.4, 10.4, 8.0$ Hz, 1H, H-7), 3.31 (dd, $J=11.6, 3.2$ Hz, 1H, H-4a), 3.40 (td, $J=12.4, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 3.64 (s, 3H, CH_3O), 3.66 (ddd, $J=12.4, 4.8, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 4.05 (qd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 12.18 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 13.9 (CH_3CH_2), 24.6 (C-8), 26.3 (C-7), 27.6 (C-4), 27.9 [$(CH_3)_3C$], 34.7 (C-4a), 45.7 (C-3), 51.7 (CH_3O), 56.1 (C-8a), 61.7 (CH_2CH_3), 83.4 [$(CH_3)_3C$], 98.0 (C-5), 152.7 (C-6), 170.4 (CO_2Et), 170.5 (CO_2Me), 171.9 (NCO), 172.7 (CO_2tBu).



2-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-hydroxy-5-methoxycarbonyl-1-oxo-8a-(phenylsulphonyl)-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3H-isoquinoline (59)

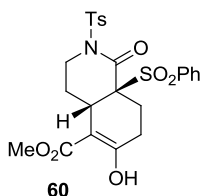
Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **49** (150 mg, 0.44 mmol) in anhydrous DCM (65 ml), Nazarov reagent **17** (268 mg, 1.33 mmol) and Cs_2CO_3 (865 mg, 2.66 mmol) in anhydrous DCM (20 ml), compound **59** was obtained (96 mg, 47% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1733 (C=O), 1653 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{27}NO_8S + NH_4^+]$: 483.1796, found: 483.1789.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, g -HSQC): δ 1.55 [s, 9H, $(CH_3)_3C$], 1.64 (m, 1H, H-4), 2.12-2.21 (m, 3H, 2H-7, H-8), 2.46-2.54 (m, 2H, H-8, H-4), 3.62-3.74 (m, 2H, 2H-3), 3.85 (s, 3H, CH_3O), 3.96 (dd, $J=9.6, 3.6$ Hz, H-4a), 7.53 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.68 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 12.34 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 25.8 (C-8), 26.4 (C-7), 27.9 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 28.3 (C-4), 32.6 (C-4a), 44.3 (C-3), 51.9 (CH_3O), 74.1 (C-8a), 83.6 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 98.4 (C-5), 128.5, 130.8 (CH_{AR}), 134.3 (CH_{AR}), 135.0 (C_{AR}), 151.8 (CO_2tBu), 166.7 (CO_2Me), 171.5, 173.9 (NCO, C-6).



6-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-1-oxo-8a-(phenylsulphonyl)-2-(*p*-toluensulphonyl)-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3*H*-isoquinoline (60)

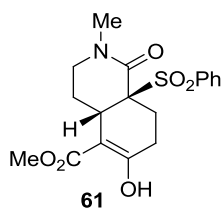
Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **50** (50 mg, 0.12 mmol) in anhydrous DCM (20 ml), Nazarov reagent **17** (73 mg, 0.36 mmol) and Cs_2CO_3 (234 mg, 0.72 mmol) in anhydrous DCM (5 ml), compound **60** was obtained (20 mg, 32% yield, three steps from **44**).

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1653 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_8\text{S}_2 + \text{H}^+]$: 520.1094, found: 520.1108

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.85-1.93 (m, 2H, H-4, H-7), 1.99-2.04 (m, 2H, H-7, H-8), 2.29-2.35 (m, 1H, H-8), 2.50 (s, 3H, CH_3), 2.75-2.70 (m, 1H, H-4), 3.84 (s, 3H, CH_3O) 3.91 (q, $J=4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.01 (q, $J=4.0$ Hz, 1H, H-3), 7.22 -7.34 (m, 6H, H_{AR}), 7.60 (td, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H, H_{AR}), 12.34 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.7 (CH_3), 25.7 (C-8), 27.0 (C-7), 28.3 (C-4), 31.9 (C-4a), 43.8 (C-3), 52.0 (CH_3O), 73.1 (C-8a), 97.8 (C-5), 128.3-130.7 (CH_{AR}), 134.3 (CH_{AR}), 134.6, 135.2 (C_{AR} , CH_{AR}), 145.1 (C_{AR}), 165.5 (CO_2Me), 171.4, 172.9 (NCO, C-6).



6-Hydroxy-5-methoxycarbonyl-2-methyl-1-oxo-8a-(phenylsulphonyl)-1,4,4a,7,8,8a-hexahydro-3H-isoquinoline (61)

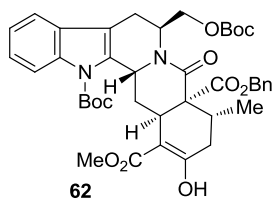
Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **51** (60 mg, 0.24 mmol) in anhydrous DCM (35 ml), Nazarov reagent **17** (144 mg, 0.71 mmol) and Cs₂CO₃ (469 mg, 1.44 mmol) in anhydrous DCM (15 ml), compound **61** was obtained (32 mg, 35% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1653 (NCO, C=O).

HRMS calcd for [C₁₈H₂₁NO₆S + H⁺]: 380.1162, found: 380.1158.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.64 (m, 1H, H-4), 2.13 (m, 1H, H-7), 2.22-2.37 (m, 2H, H-7, H-8), 2.42 (dm, *J*=15.2 Hz, 1H, H-8), 2.46-2.54 (ddd, *J*=14.0, 9.6, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.93 (s, 3H, CH₃N), 3.35 (ddt, *J*=12.8, 6.0, 1.2 Hz, 1H, H-3), 3.35 (td, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 4.01 (dd, *J*=6.4, 3.6 Hz, H-4a), 7.51-7.59 (m, 2H, H_{AR}), 7.68 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.88 (dd, *J*=8.4, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}), 12.40 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.9 (C-8), 26.2 (C-7), 26.1 (C-4), 32.2 (C-4a), 35.2 (CH₃N), 43.2 (C-3), 51.8 (CH₃O), 71.6 (C-8a), 97.8 (C-5), 128.6, 130.1, (2CH_{AR}), 134.3 (CH_{AR}), 137.8 (C_{AR}), 164.5 (CO₂Me), 171.85, 172.9 (NCO, C-6).



Double Michael adduct **62**

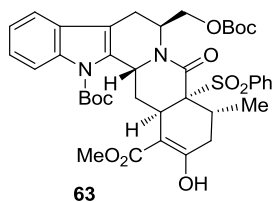
Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A** (using in this case $c = 0.02$ M), unsaturated lactam **26** (200 mg, 0.33 mmol) in anhydrous DCM (55 ml), Nazarov reagent **16** (142 mg, 1 mmol) and Cs_2CO_3 (652 mg, 2 mmol) in anhydrous DCM (5 ml), compound **62** was obtained (213 mg, 87% yield) as a pale yellow foam.

IR (film) ν (cm^{-1}): 1728 (C=O), 1646 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{41}\text{H}_{48}\text{N}_2\text{O}_{11} + \text{H}^+]$: 745.3331, found 745.3322.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC, enol form): δ 1.26 (d, $J=11.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.45 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.68 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.01 (m, 1H, H-14), 2.10 (masked, 1H, H-14), 2.40 (m, 1H, H-19), 2.65 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-6), 2.68-2.79 (m, 2H, H-18), 2.76-2.90 (ddd, $J=16.4, 6.4, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.49 (m, 1H, H-15), 3.83 (s, 3H, CH_3O), 3.96 (t, $J=10.4$ Hz, 1H, CH_2O), 4.11 (dd, $J=10.4, 7.2$ Hz, 1H, CH_2O), 4.94 (dm, $J=8.4$ Hz, 1H, H-3), 5.11 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.17 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.74 (m, 1H, H-5), 7.19-7.40 (m, 8H, H_{AR}), 7.94 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 12.2 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.1 (CH_3), 22.0 (C-6), 27.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 30.4 (C-19), 31.8 (C-15), 34.0 (C-14, C-18), 45.6 (C-5), 49.0 (C-3), 51.8 (CH_3O), 57.8 (C-20), 64.4 (CH_2O), 67.0 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 82.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.0 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 97.0 (C-16), 114.9 (C_{AR}), 115.8 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.7-128.8 ($\text{C}_{\text{AR}}, \text{CH}_{\text{AR}}$), 134.4 (C_{AR}), 135.6 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 149.9 (CO_2), 153.1 (CO_2), 1368.3-172.1 (C-17, 2 CO_2 , NCO).



Double Michael adduct 63:

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A** (using in this case $c = 0.02$ M), unsaturated lactam **30a** (1.35 g, 2.34 mmol) in anhydrous DCM (100 ml), Nazarov reagent **16** (996 mg, 7.02 mmol) and Cs₂CO₃ (4.57 g, 14.04 mmol) in anhydrous DCM (20 ml), compound **63** was obtained (1.51 g, 86% yield) as a pale yellow foam.

mp = 98-100 °C.

$[\alpha]_D^{25} = +20.5$ ($c = 0.7$, CHCl₃).

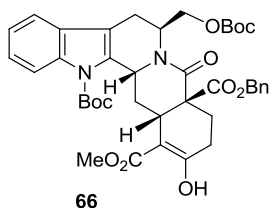
IR (film) ν (cm⁻¹): 1728 (C=O), 1640 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₉H₄₆N₂O₁₁S + H⁺]: 751.2895, found: 751.2892.

Anal. Calcd for C₃₉H₄₆N₂O₁₁S: C, 62.38; H, 6.17; N, 3.73. Found: C, 62.15; H, 6.34; N, 3.36.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.20 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH₃), 1.41 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.69 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.95 (dd, $J=18.0, 1.6$ Hz, 1H, H-18), 2.25 (ddd, $J=14.0, 12.0, 3.2$ Hz, 1H, H-14), 2.56 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-6), 2.69 (ddd, $J=16.4, 4.4, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 2.81 (m, 2H, H-18, H-19), 3.16 (dt, $J=14.0, 3.2, 3.2$ Hz, 1H, H-14), 3.80 (m, 1H, CH₂O), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 4.08 (m, 2H, H-15, CH₂O), 4.94 (d, $J=11.2$ Hz, 1H, H-3), 5.63-5.71 (m, 1H, H-5), 7.20-8.20 (m, 9H, H_{AR}), 12.2 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 14.1 (CH₃), 21.8 (C-6), 27.6 [(CH₃)₃C], 28.3 [(CH₃)₃C], 28.7 (C-15), 29.3 (C-14), 31.6 (C-19), 35.2 (C-18), 45.6 (C-5), 49.3 (C-3), 52.0 (CH₃O), 64.3 (CH₂O), 70.0 (C-20), 82.3 [(CH₃)₃C], 84.3 [(CH₃)₃C], 96.7 (C-16), 114.9 (C_{AR}), 116.0 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 128.2, 131.2 (2CH_{AR}), 128.8 (C_{AR}), 133.6, 133.7 (C_{AR}, CH_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 138.7 (C_{AR}), 150.1 (COO), 153.1 (COO), 166.4 (NCO), 171.6 (C-17, COO).

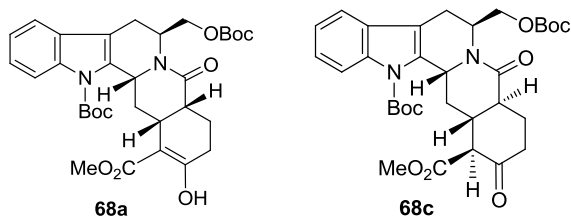
**Double Michael adduct 66:**

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **26** (200 mg, 0.33 mmol) in anhydrous DCM (55 ml), Nazarov reagent **17** (202 g, 1 mmol) and Cs₂CO₃ (652 g, 2 mmol) in anhydrous DCM (5 ml), compound **66** was obtained (180 mg, 75% yield) as a pale yellow foam.

HRMS (ESI) calcd for [C₄₀H₄₆N₂O₁₁ + H⁺]: 731.3174, found 731.3169.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.38 [s, 10H, (CH₃)₃C, H-14], 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.86 (ddd, *J*=18.4, 7.2, 6.8 Hz, 1H, H-18), 2.23 (dd, *J*=19.6, 6.8 Hz, 1H, H-19), 2.60 (dd, *J*=14.0, 7.6 Hz, 1H, H-18), 2.82 (dd, *J*=11.6, 8.0 Hz, 1H, H-19), 2.85-2.89 (m, 2H, H-6), 2.92 (dt, *J*=13.2, 2.8 Hz, 1H, H-14), 3.71 (dd, *J*=9.2, 2.8 Hz, 1H, H-15), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 4.09-4.18 (m, 2H, CH₂O), 5.12 (d, *J*=12.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 5.30 (d, *J*=12.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 5.31 (dd, *J*=10.8, 2.0 Hz, 1H, H-3), 5.61-5.63 (m, 1H, H-5), 7.23-7.36 (m, 7H, H_{AR}), 7.42 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.94 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 12.31 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.1 (C-6), 24.8 (C-18), 26.2 (C-19), 27.5 [(CH₃)₃C], 28.1 [(CH₃)₃C], 33.2 (C-15), 34.2 (C-14), 45.3 (C-5), 51.7 (CH₃O), 52.9 (C-3), 53.8 (C-20), 64.9 (CH₂O), 66.9 (CH₂C₆H₅), 82.2 [(CH₃)₃C], 84.3 [(CH₃)₃C], 97.9 (C-16), 114.4 (C_{AR}), 115.6 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 127.6 (2CH_{AR}), 128.0 (CH_{AR}), 128.4 (2CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 135.8 (C_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 150.2 (COO), 153.0 (COO), 169.6 (NCO), 170.6 (COO), 172.0 (COO), 172.9 (C-17).



From the Double Michael adduct 66:

Step 1: 10% Pd/C (6 mg) was added to a solution of compound **66** (80 mg, 0.11 mmol) in anhydrous methanol (6 ml). The mixture was stirred under H₂ atmosphere at room temperature for 18h. The solution was then filtered and the solvent evaporated to afford the acidic compound **67** which is employed in the second step without any further purification.

Step 2: A solution of compound **67** (80 mg, 0.11 mmol) in toluene (20 ml) was refluxed for 2h. The solvent was evaporated leading to a mixture of decarboxylation products **68a** and **68c** (35 mg, 53% yield).

From the Double Michael adduct 69a:

Operating as described for compound **53a** (reaction time 2h), from a solution of adduct **69a** (140 mg, 0.19 mmol) in anhydrous MeOH (10 ml), Na₂HPO₄ (1.348 g, 9.5 mmol), and sodium amalgam (1.062 g, 4.83 mmol), compound **68a** was obtained (81 mg, 74% yield) as a white foam.

Compound 68a:

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1729 (C=O), 1640 (NCO).

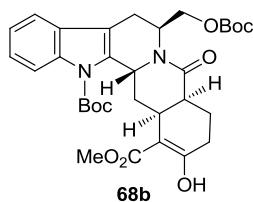
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.35 (m, 1H, H-14), 1.42 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.76 (m, 2H, H-19), 2.20 (m, 1H, H-19), 2.428-2.44 (m, 2H, H-18), 2.66 (dm, *J*=12.8 Hz, 1H, H-20), 2.79 (d, *J*=16.4 Hz, 1H, H-6), 2.88 (dm, *J*=14.0 Hz, 1H, H-14), 2.90 (dm, *J*=16.4 Hz, 1H, H-6), 3.12 (dm, *J*=110.8 Hz, 1H, H-15), 3.85 (s, 3H, CH₃O), 4.13 (dd, *J*=11.2, 7.6 Hz, 1H, CH₂OH), 4.18 (dd, *J*=11.2, 7.2 Hz, 1H, CH₂OH), 5.22 (dd, *J*=10.4, 2.8 Hz, 1H, H-3), 5.70 (m, 1H, H-5), 7.24 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.42 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.94 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.5 (C-6), 23.0 (C-19), 27.7 [(CH₃)₃C], 28.2 [(CH₃)₃C], 28.5 (C-18), 29.9 (C-15), 33.0 (C-14), 41.0 (C-20), 45.0 (C-5), 51.8 (CH₃O), 52.9 (C-3), 65.1 (CH₂OH), 82.3 [(CH₃)₃C], 84.2 [(CH₃)₃C], 99.2 (C-16), 114.6 (C_{AR}), 115.6 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 122.0 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.7 (C_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 134.2 (C_{AR}), 136.75 (C_{AR}), 153.2 (NCOO), 155.3 (NCOO), 172.3, 172.7, 173.3 (NCO, COO, C-17).

Compound 68c

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.42 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.49 (m, 1H, H-14), 1.68 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.74 (qd, *J*=12.0, 4.8 Hz, 1H, H-19), 2.38-2.47 (m, 2H, H-18, H-20), 2.55 (qd, *J*=11.6, 2.0 Hz, 1H, H-15), 2.65-2.71 (m, 2H, H-18, H-14), 2.78 (d, *J*=16.8 Hz, 1H, H-6), 2.84 (m, 1H, H-19), 2.93 (ddd, *J*=16.8, 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-6), 3.18 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, H-16), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 4.10 (dd, *J*=11.2, 6.4 Hz, 1H, CH₂OBoc), 4.24 (dd, *J*=11.2, 8.0 Hz, 1H, CH₂OBoc), 5.21 (dm, *J*=10.4 Hz, 1H, H-3), 5.71 (m, 1H, H-5), 7.25 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H-10), 7.32 (td, *J*=8.4, 1.6 Hz, 1H, H-11), 7.42 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H-9), 8.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H-12).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.6 (C-6), 27.4 (C-19), 27.7 [(CH₃)₃C], 28.0 [(CH₃)₃C], 34.8 (C-14), 38.9 (C-15), 41.2 (C-18), 45.2, 45.4 (C-20, C-5), 52.2 (CH₃O), 52.8 (C-3), 62.5 (C-16), 64.7 (CH₂OBoc), 82.3 [(CH₃)₃C], 84.9 [(CH₃)₃C], 115.0 (C_{AR}), 115.5 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 128.6 (C_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 137.2 (C_{AR}), 150.1 (CO₂tBu), 153.2 (CO₂tBu), 168.8 (NCO), 169.2 (COO), 203.5 (CO).

**Compound 68b:**

Operating as described for compound **53a** (reaction time 2h), from a solution of adduct **69b** (660 mg, 0.91 mmol) in anhydrous MeOH (20 ml), Na₂HPO₄ (6.0 g, 45.5 mmol), and sodium amalgam (5.0 g, 22.7 mmol), compound **68b** was obtained (346 mg, 65% yield) as a white foam.

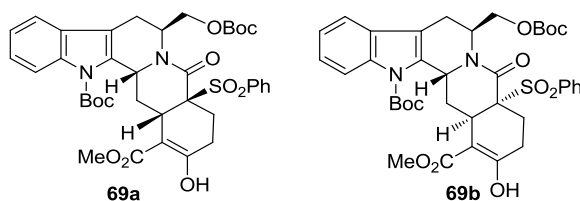
IR (film) ν (cm⁻¹): 1729 (C=O), 1640 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₂H₄₀N₂O₉ + H⁺]: 597.2807, found: 597.2802.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol-keto mixture): δ 1.43 [s, 9H, (CH₃)₃C keto], 1.44 [s, 9H, (CH₃)₃C enol], 1.68 [s, 9H, (CH₃)₃C enol], 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C keto], 1.72 (m, 1H, H-19 enol), 1.73-1.87 (m, 2H, H-19, H-14 keto), 1.76 (m, 1H, H-14 enol), 2.21 (dm, *J*=14.4 Hz, 1H, H-18 enol), 2.35 (dt, *J*=14.0, 3.6 Hz, 1H, H-19 keto), 2.39-2.52 (m, 2H, H-18 keto), 2.41-2.44 (m, 2H, H-19 enol, H-18 enol), 2.70 (d, *J*=16.4 Hz, 1H, H-6 keto), 2.71 (d, *J*=16.4 Hz, 1H, H-6 enol), 2.80-3.03 (m, 4H, H-20 keto, H-14 keto, H-6 keto, H-15 keto), 2.83 (m, 2H, H-20, H-14 enol),

2.97 (ddd, $J=16.4, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, H-6 enol), 3.10 (m, 1H, H-15 enol), 3.78 (m, 1H, H-16 keto), 3.82 (s, 3H, CH₃O enol), 3.88 (s, 3H, CH₃O keto), 3.96 (dd, $J=10.8, 9.2$ Hz, 1H, CH₂O enol), 4.09 (dd, $J=10.8, 6.4$ Hz, 1H, CH₂O enol), 4.13 (t, $J=11.2$ Hz, 1H, CH₂O keto), 4.20 (dd, $J=11.2, 6.0$ Hz, 1H, CH₂O keto), 4.28 (dm, $J=11.2$ Hz, 1H, H-3 keto), 4.99 (ddm, $J=9.2, 2.0$ Hz, 1H, H-3 enol), 5.72 (m, 1H, H-5 enol), 5.84 (m, 1H, H-5 keto), 7.23-7.32 (m, 4H, H_{AR} keto and enol), 7.42 (d, $J=6.8, 1.6$ Hz, 2H, H_{AR} keto and enol), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_{AR} keto), 7.97 (d, $J=6.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR} enol), 12.32 (s, 1H, OH enol).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.2 (C-6 keto), 22.1 (C-6 enol), 24.1 (C-19 enol), 26.7 (C-18 enol), 26.8 (C-19 keto), 27.6 [(CH₃)₃C keto], 27.7 [(CH₃)₃C enol], 28.2 [(CH₃)₃C keto], 28.3 [(CH₃)₃C enol], 29.6 (C-15 enol), 31.7 (C-14 keto), 33.6 (C-14 enol), 36.2 (C-15 keto), 37.9 (C-18 keto), 41.3 (C-20 keto and enol), 44.8 (C-5 keto), 45.0 (C-5 enol), 48.5 (C-3 keto), 48.9 (C-3 enol), 52.1 (CH₃O keto), 51.7 (CH₃O enol), 57.1 (C-16 keto), 64.1 (CH₂O keto), 64.7 (CH₂O enol), 82.2 [(CH₃)₃C keto and enol], 84.2 [(CH₃)₃C keto and enol], 98.0 (C-16 enol), 111.0 (C_{AR} keto), 114.9 (C_{AR} enol), 115.9 (CH_{AR} enol), 118.1 (CH_{AR} enol), 118.2 (CH_{AR} keto), 119.2 (CH_{AR} keto), 122.4 (CH_{AR} keto), 123.0 (CH_{AR} enol), 124.7 (CH_{AR} enol), 128.8 (C_{AR} enol), 131.1 (C_{AR} enol), 133.6 (C_{AR} enol), 136.5 (C_{AR} enol), 150.1 (COO enol), 153.0 (COO enol), 169.2, 170.2 (NCO keto, COO keto), 173.6 (NCO enol, COO enol), 174.6 (C-17 enol), 205.7 (CO keto).



Double Michael adducts 69a y 69b

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **30a** (200 mg, 0.33 mmol) in anhydrous DCM (60 ml), Nazarov reagent **17** (199 mg, 1 mmol) and Cs₂CO₃ (645 mg, 2 mmol) in anhydrous DCM (6 ml), compounds **69a** and **69b** were obtained (ratio 2:1, 155 mg, 64% yield).

Compound 69a:

IR (film) ν (cm⁻¹): 1727 (C=O), 1646 (NCO), 1140 (SO₂Ph).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₈H₄₄N₂O₁₁S + H⁺]: 737.2739, found: 737.2734.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.36 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.69 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.95 (td, $J=12.8, 4.4$ Hz, 1H, H-19), 2.20 (m, 2H, H-18), 2.35 (ddd, $J=13.6, 10.8, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 2.45 (tm, $J=12.8$ Hz, 1H, H-19), 2.71 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-6), 3.01 (tm, $J=13.6$ Hz, 1H, H-14), 3.05 (ddd, $J=16.4, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 4.06-4.14 (m, 2H, CH_2O), 4.31 (m, 1H, H-15), 4.99 (d, $J=9.2$ Hz, 1H, H-3), 5.68 (m, 1H, H-5), 7.24-7.94 (m, 9H, H_{AR}), 12.4 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 22.1 (C-6), 25.8 (C-19), 27.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 29.9 (C-18), 30.0 (C-15), 31.6 (C-14), 45.6 (C-5), 48.9 (C-3), 51.9 (CH_3O), 64.5 (CH_2O), 72.4 (C-20), 82.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 97.3 (C-16), 114.8 (C_{AR}), 116.0 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 128.1, 131.1 (4CH_{AR}), 128.8 (C_{AR}), 133.6, 133.7 (2C_{AR}), 136.5 ($\text{C}_{\text{AR}}, \text{CH}_{\text{AR}}$), 137.2 (C_{AR}), 150.1 (COO), 153.0 (COO), 166.0 (NCO), 173.6 (COO, C-17).

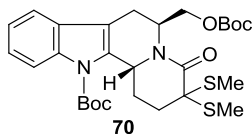
Compound 69b:

IR (film) ν (cm^{-1}): 1727 (C=O), 1646 (NCO), 1140 (SO_2).

HRMS (ESI) calcd for [$\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S} + \text{H}^+$]: 737.2739, found: 737.2758.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.18 (td, $J=12.8, 12.8, 10.4$ Hz, 1H, H-14), 1.42 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.74 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.19 (ddd, $J=17.2, 7.2, 5.2$ Hz, 1H, H-19), 2.32 (m, 2H, H-18), 2.55 (ddd, $J=17.2, 8.0, 5.2$ Hz, 1H, H-19), 2.86 (m, 2H, H-6), 3.01 (dq, $J=12.8, 2.0$ Hz, 1H, C-14), 3.89 (s, 3H, CH_3O), 3.92 (dd, $J=11.2, 7.2$ Hz, 1H, CH_2O), 4.01 (dd, $J=11.2, 6.4$ Hz, 1H, CH_2O), 4.13 (dd, $J=12.8, 2.0$ Hz, 1H, H-15), 5.40 (dd, $J=10.4, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.46 (m, 1H, H-5), 7.20-8.02 (m, 9H, H_{AR}), 12.31 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (C-6), 26.0 (C-19), 27.3 (C-18), 27.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 31.3 (C-15), 38.4 (C-14), 46.5 (C-5), 51.6 (C-3), 52.0 (CH_3O), 65.7 (CH_2O), 72.8 (C-20), 82.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 99.4 (C-16), 114.1 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 128.1, 131.0 (4CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 134.0 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 137.2 (C_{AR}), 150.0 (COO), 153.0 (COO), 165.60 (NCO), 171.6, 173.6 (COO, C-17).

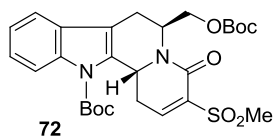


(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-Bis(methylthio)-4-oxo-3,3- 1,2,3,4,6,7,12,12*b*-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (70)

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M in THF, 4.25 ml) was slowly added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of lactam **10a** (500 mg, 1.06 mmol) in anhydrous THF (50 ml) and the solution was stirred for 1h. Then a solution of MeSSO_2Me (401 μL , 4.25 mmol) in THF (5 ml) was added to solution via cannula. After 2h of stirring, the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl . The solution was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography of crude product (9:1 hexane-EtOAc) gave the desired compound **70** (524 mg, 88% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.41 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.69 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.80 (ddd, $J=16.8, 11.2, 6.0$ Hz, 1H, H-1), 2.15 (s, 3H, CH_3), 2.19 (s, 3H, CH_3) 2.31 (ddd, $J=14.4, 11.2, 5.6$ Hz, 1H, H-2), 2.40 (ddd, $J=14.4, 6.0, 4.0$ Hz, 1H, H-2), 2.54 (dm, $J=13.2$ Hz, 1H, H-1), 2.83 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-7), 2.94 (ddd, $J=16.4, 4.8, 2.8$ Hz, 1H, H-7), 4.08 (dd, $J=7.6, 2.0$ Hz, 1H, CH_2OBoc), 4.11 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, CH_2OBoc), 5.35 (dd, $J=10.0, 2.0$ Hz, 1H, H-12*b*), 5.57 (dd, $J=13.2, 6.4$ Hz, 1H, H-6), 7.25 (td, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.06 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 12.4 (SCH_3), 13.5 (SCH_3), 22.0 (C-7), 27.7 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.5 (C-1), 34.1 (C-2), 45.6 (C-6), 51.7 (C-12*b*), 60.4 (C-3), 65.1 (CH_2OBoc), 82.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 113.9 (C_{AR}), 115.7 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 128.6 (C_{AR}), 133.2 (C_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 150.2 (CO_2tBu), 153.2 (CO_2tBu), 167.9 (NCO).



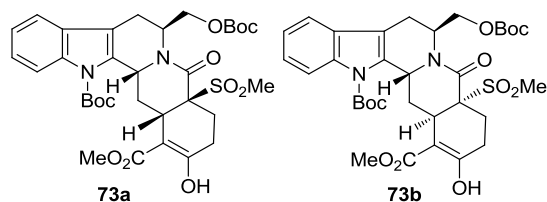
(6*S*,12*bR*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-3-(methylsulfonyl)-4-oxo-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (72)

Step 1: A solution of *m*-CPBA (426 mg, 70% technical grade, 1.73 mmol) in CH₂Cl₂ (2.8 ml) was added to a solution of compound **70** (324 mg, 0.58 mmol) in CH₂Cl₂ (3 ml) and a solution of 0.5 M of NaHCO₃ under inert atmosphere and the resulting mixture was stirred vigorously for 1h at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous Na₂S₂O₃ and was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to afford the intermediate **71** (250 mg, 71% yield) which was used in the next step without further purification.

Step 2: Na₂CO₃ (260 mg, 2.5 mmol), was added to a solution of compounds **71** in toluene (5 ml). The mixture was stirred at reflux temperature for 1h. Then the solvent was evaporated affording compound **72** which was used in the next step without further purification.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.39 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.38 (ddd, *J*=18.0, 12.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 2.96-2.98 (m, 2H, H-7), 3.30 (s, 3H, CH₃), 3.42 (ddd, *J*=18.0, 7.2, 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.07-4.14 (m, 2H, CH₂OBoc), 5.38 (d, *J*=11.6 Hz, 1H, H-12*b*), 5.45 (m, 1H, H-6), 7.29 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (td, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H-2), 7.84 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 8.05 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 22.0 (C-7), 27.6 [(CH₃)₃C], 28.1 [(CH₃)₃C], 31.9 (C-1), 42.9 (SO₂CH₃), 45.3 (C-6), 51.0 (C-12*b*), 64.6 (CH₂OBoc), 82.5 [(CH₃)₃C], 85.2 [(CH₃)₃C], 114.3 (C_{AR}), 116.0 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 125.2 (CH_{AR}), 128.4 (C_{AR}), 131.6 (C_{AR}), 137.2 (C_{AR}), 148.4 (C-2), 150.2 (CO₂*t*Bu), 153.2 (CO₂*t*Bu), 160.1 (NCO).



Double Michael adducts **73a** and **73b**:

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **72** (290 mg, 0.54 mmol) in anhydrous DCM (90 ml), Nazarov reagent **17** (323 mg, 1.61 mmol) and Cs₂CO₃ (1.06 g, 3.24 mmol) in anhydrous DCM (10 ml), compounds **73a** and **73b** were obtained (ratio 1:1, 243 mg, 67% yield), as pale yellow foams.

Compound **73a**

HMRS (ESI) calcd for [C₃₃H₄₂N₂O₁₁S+H⁺]: 675.2582, found 675.2599.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.42 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.73 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.04 (m, 1H, H-19), 2.22-2.29 (m, 2H, H-14, H-18), 2.47-2.74 (m, 2H, H-18, H-19), 2.91-3.05 (m, 3H, H-6, H-14), 3.12 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 3.91 (m, 1H, H-15), 4.07-4.17 (m, 2H, CH₂O), 5.47 (d, *J*=8.8 Hz, 1H, H-3), 5.65 (q, *J*=6.4 Hz, 1H, H-5), 7.23-7.34 (m, 1H, H_{AR}), 7.41 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 8.01 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 12.32 (s, 1H, OH).

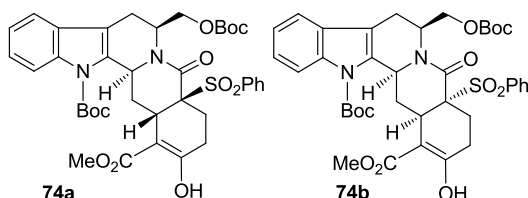
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.0 (C-6), 25.9 (C-18), 27.7 [(CH₃)₃C], 28.3 [(CH₃)₃C], 28.7 (C-15), 29.9 (C-19), 36.6 (C14), 37.6 (CH₃SO₂), 46.4 (C-5), 51.4 (C-3), 51.9 (CH₃O), 65.2 (CH₂OBoc), 70.9 (C-20), 82.4 [(CH₃)₃C], 84.6 [(CH₃)₃C], 99.4 (C-16), 114.1 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 128.5 (C_{AR}), 132.6 (C_{AR}), 136.8 (C_{AR}), 150.0 (COO), 153.0 (COO), 166.7 (NCO), 171.6 (COO, C-17).

Compound **73b**

HMRS (ESI) calcd for [C₃₃H₄₂N₂O₁₁S+H⁺]: 675.2582, found 675.2599.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HETCOR): δ 1.46 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.67 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.05 (m, 1H, H-19), 2.15-2.31 (m, 2H, H-14, H-18), 2.60-2.74 (m, 2H, H-18, H-19), 2.72 (d, *J*=16.4 Hz, 1H, H-6), 3.06 (ddd, *J*=16.4, 6.0, 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.13 (s, 3H, SO₂CH₃), 3.84 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (dd, *J*=21.6, 10.8 Hz, 1H, CH₂O), 4.09 (m, 1H, H-15), 4.15 (dd, *J*=11.2, 5.2 Hz, 1H, CH₂O), 5.02 (dd, *J*=10.8, 2.0 Hz, 1H, H-3), 5.77 (q, *J*=5.2 Hz, 1H, H-5), 7.24-7.31 (m, 2H, H_{AR}), 7.40 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 12.4 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.9 (C-6), 25.7 (C-18), 27.7 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 28.3 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 28.7 (C-15), 29.2 (C-19), 32.6 (C14), 39.0 (CH_3SO_2), 45.8 (C-5), 48.9 (C-3), 51.9 (CH_3O), 64.5 (CH_2OBoc), 70.6 (C-20), 82.4 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 84.4 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 97.3 (C-16), 114.6 (C_{AR}), 116.0 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 150.0 (COO), 153.0 (COO), 166.9 (NCO), 173.4 (COO, C-17).

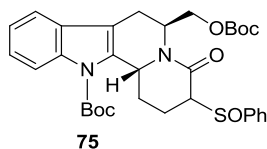


Double Michael adducts **74a** and **74b**

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **30b** (340 mg, 0.87 mmol) in anhydrous DCM (150 ml), Nazarov reagent **17** (522 mg, 2.61 mmol) and Cs_2CO_3 (1.70 g, 5.22 mmol) in anhydrous DCM (25 ml), compounds **74a** and **74b** were obtained (**74a/74b** ratio 2:1, 410 mg, 39% yield), as pale yellow foams.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC, NOESY, selected resonances): δ 1.43 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.69 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.87-1.99 (m, 1H, H-19), 1.96-2.01 (m, 1H, H-19), 2.10-2.17 (m, 1H, H-18), 2.22-2.29 (m, 1H, H-14), 2.38-2.44 (m, 1H, H-18), 2.82 (d, $J=15.6$ Hz, 1H, H-6), 2.90-2.92 (m, 1H, H-6), 3.09 (dt, $J=15.6, 4.0$ Hz, 1H, H-6), 3.49-3.52 (m, 1H, H-5), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 4.08 (br. s, 1H, H-15), 4.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, CH_2O), 5.07 (m, 1H, H-3), 7.24-7.96 (m, 9H, H_{AR}), 12.4 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3 , selected resonances): δ 22.6 (C-6), 24.6 (C-18), 27.7 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 28.2 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 29.7 (C-19), 30.3 (C-15), 31.6 (C-14), 52.0 (CH_3O), 56.4 (C-3), 59.2 (C-5), 67.0 (CH_2O), 73.2 (C-20), 82.1 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 84.1 $[(\text{CH}_3)_3\text{C}]$, 96.7 (C-16), 115.6 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 128.1, 131.1 (4CH_{AR}), 133.7 (CH_{AR}), 134.1 (C_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 137.4 (C_{AR}), 150.3 (COO), 153.0 (COO), 166.0 (NCO), 172.1, 172.8 (COO, C-17).

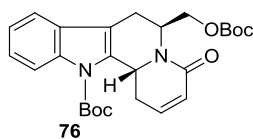


(6*S*,12*bS*)-12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-3-(phenylsulfinyl)-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (75)

Lithium bis(trimethylsilyl)amide (1M in THF, 3.63 ml) was slowly added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of lactam **10a** (1.55 g, 3.30 mmol) in anhydrous THF (120 ml) and the solution was stirred for 1h. Then, a solution of PhSO_2Me (772 mg, 4.95 mmol) in THF (30 ml) was added to solution via cannula. After 2h of stirring, the reaction was quenched by adding of saturated aqueous NH_4Cl . The solution was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) gave the desired compound **75** (1.22 g, 62% yield). Starting material **10a** was also recovered (18% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.42 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.57 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.85 (qt, $J=12.8, 3.2$ Hz, 1H, H-14), 1.96 (dt, $J=12.8, 3.6$ Hz, 1H, H-15), 2.13 (tt, $J=12.4, 3.6$ Hz, 1H, H-15), 2.28-2.34 (dq, $J=12.8, 3.2$ Hz, 1H, H-14), 2.87 (m, 1H, H-6), 2.90 (dd, $J=5.6, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 3.60 (s, 1H, H-16), 4.00 (m, 2H, CH_2OBoc), 4.87 (dd, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H, H-3), 5.58 (m, 1H, H-5).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 22.3 (C-6), 27.3 (C-14), 27.7 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 30.2 (C-16), 31.4 (C-15), 46.1 (C-5), 53.2 (C-3), 65.1 (CH_2OBoc), 82.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 115.7 (C_{AR}), 118.4 (C_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 129.0 (C_{AR}), 135.9 (C_{AR}), 137.1 (C_{AR}), 147.0 (CO_2tBu), 150.0 (CO_2tBu), 153.2 (C_{AR}), 167.9 (NCO).

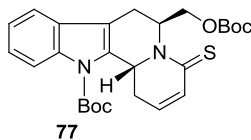


12-(*tert*-Butoxycarbonyl)-6-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-oxo-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (76)

Na_2CO_3 (1.606 g, 15.0 mmol) was added to a solution of the phenylsulfinate derivative **75** (1.220 mg, 2.53 mmol), in toluene (75 ml) and the resulting mixture was refluxed for 5 h. The solution was then filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) gave the desired compound **76** (510 mg, 53% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.38 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.68 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.18 (ddd, $J=17.2, 13.2, 2.4$ Hz, 1H, H-14), 2.94-2.97 (m, 2H, H-6), 3.03 (ddd, $J=17.2, 6.8, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 4.01 (dd, $J=10.4, 7.6$ Hz, 1H, CH_2OBoc), 4.14 (dd, $J=10.4, 6.0$ Hz, 1H, CH_2OBoc), 5.29 (dm, $J=13.2$ Hz, 1H, H-3), 5.42 (m, 1H, H-5), 6.09 (dd, $J=9.6, 2.8$ Hz, 1H, H-3), 6.70 (dd, $J=9.6, 6.8, 2.0$ Hz, 1H, H-2), 7.27, 7.32 (ddd, $J=8.8, 7.6, 1.6$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.46 (dd, $J=6.8, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.08 (dd, $J=6.8, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 22.2 (C-6), 27.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 31.8 (C-14), 44.7 (C-5), 51.6 (C-3), 65.0 (CH_2OBoc), 82.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 114.2 (C-7), 115.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 125.6 (C-3), 128.7 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 136.8 (C_{AR}), 139.5 (C-2), 149.9 (CO_2tBu), 153.2 (CO_2tBu), 164.9 (NCO).



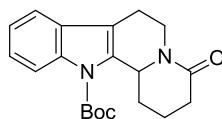
12-(tert-Butoxycarbonyl)-6-[(tert-butoxycarbonyloxy)methyl]-4-thiooxo-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine.

Lawesson's reagent (129 mg, 0.32 mmol) was added to a solution of lactam **76** (250 mg, 0.53 mmol) in anhydrous toluene (20 ml) under inert atmosphere. After 5h stirring in refluxing toluene the solvent was removed. Saturated aqueous NaHCO_3 was then added, and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 2:8 hexane-EtOAc) of the residue afforded thiolactam **77** (173 mg, 67% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.36 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.69 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.17 (ddd, $J=14.8, 14.0, 2.8$ Hz, 1H, H-14), 2.99 (dq, $J=17.6, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 3.05 (dd, $J=7.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.10 (dt, $J=16.4, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 4.11 (dd, $J=7.6, 4.0$ Hz, 1H, CH_2OBoc), 4.30 (dd, $J=7.6, 4.0$ Hz, 1H, CH_2OBoc), 5.26 (dm, $J=12.0$ Hz, 1H, H-3), 6.41 (td, $J=9.6, 2.4$ Hz, 1H, H-2), 6.44-6.46 (m, 1H, H-5), 6.72 (dd, $J=9.6, 2.8$ Hz, 1H, H-3), 7.29 (dd, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (td, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.50 (dd, $J=6.8, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.11 (dd, $J=6.8, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.9 (C-6), 27.6 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 31.68 (C-14), 52.2 (C-5), 54.3 (C-3), 63.9 (CH_2OBoc), 82.4 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 84.9 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 113.9 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.6

(CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 128.4 (C_{AR}), 131.0 (C-15), 132.3 (C_{AR}), 133.5 (C-3), 136.8 (C_{AR}), 149.8 (CO₂tBu), 153.1 (CO₂tBu), 193.1 (NCS).



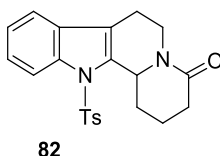
81

12-(tert-Butoxycarbonyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizine (81)

NaH (552 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 13.8 mmol) was washed with anhydrous hexane, and a solution of lactam **80** (2.2 g, 9.2 mmol) in anhydrous DMF (20 ml) was added dropwise at 0 °C under an argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 1 h, and a solution of di-*tert*-butyl dicarbonate (4.0 g, 18.4 mmol) in anhydrous DMF (10 ml) was added via cannula. After 20h of stirring at room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave the N_{ind}-Boc protected derivative (3.12 g, 100%) as a white foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.41-46 (m, 1H), 1.69 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.89-1.95 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 1H), 2.59-2.68 (m, 2H), 2.70-2.79 (m, 2H), 2.81-2.84 (m, 1H), 5.08-5.17 (m, 2H), 7.23-7.33 (m, 2H, H_{AR}), 7.43-7.45 (m, 1H, H_{AR}), 8.06 (m, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (CH₂), 21.5 (CH₂), 28.1 [(CH₃)₃C], 30.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 39.0 (CH₂), 56.0 (CH), 84.2 [(CH₃)₃C], 115.4 (CH), 118.2 (CH), 122.9 (CH), 124.5 (CH), 128.5 (C_{AR}), 135.1 (C_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 150.1 (C_{AR}), 169.8 (NCO).



4-Oxo-12-(*p*-toluenesulfonyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (**82**)

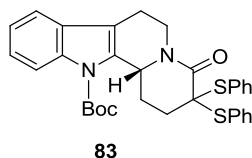
NaH (230 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 5.76 mmol) was washed with anhydrous hexane, and a DMF solution (30 ml) of lactam **80** (917 mg, 3.84 mmol) was added dropwise at 0 °C under argon atmosphere. The mixture was stirred for 1h, and a solution of TsCl (1.489 g, 7.68 mmol) in DMF (15 ml) was added via cannula. The resulting solution was stirred at room temperature for 1h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl. The resulting solution was extracted with Et₂O, and the combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave the tosyl-protected lactam **82** (950 mg, 63% yield) as a white foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1635 (NCO), 1367 (SO₂).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₂H₂₃N₂O₃S + H⁺]: 395.1424, found 395.1414.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.45-1.55 (m, 1H, H-1), 1.92-1.99 (m, 2H, H-2), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.38-2.48 (m, 1H, H-1), 2.52-2.67 (m, 4H, 2H-3, 2H-7), 3.11 (dd, *J*=12.8, 1.6 Hz, 1H, H-6), 5.04 (dm, *J*=10.4 Hz, 1H, H-6), 5.13 (dt, *J*=10.4, 12.8 Hz, 1H, H-12b), 7.07 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.21-7.33 (m, 3H, H_{AR}), 7.43 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 8.10 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 19.7 (C-2), 21.5 (CH₃), 22.0 (C-7), 32.0 (C-1), 32.2 (C-3), 38.7 (C-6), 56.4 (C-12b), 116.6 (CH_{AR}), 118.7 (CH_{AR}), 124.1 (C_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 125.2 (CH_{AR}), 126.5 (2CH_{AR}), 129.3 (2CH_{AR}), 130.6 (C_{AR}), 133.0 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 138.4 (C_{AR}), 144.9 (C_{AR}), 169.8 (NCO).



(3R)-12-(tert-Butoxycarbonyl)-4-oxo-3,3-bis(phenylthio)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-a]quinolizine (83)

Operating as described for compound **27a**, from a solution of compound **81** (2.84 g, 8.37 mmol) in anhydrous THF (150 ml), lithium bis(trimethylsilyl)amide (34 ml of a 1 M solution in THF, 33.48 mmol), and of PhSSO₂Ph (8.37 g, 33.48 mmol) in THF (20 ml), compound **83** was obtained (4.157 mg, 89% yield) as a yellow foam.

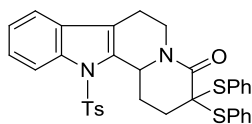
IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1727 (C=O), 1640 (NCO), 692 (S-C).

HMRS calcd for [C₃₂H₃₂N₂O₃S₂ + H⁺]: 557.1927, found 557.1932.

[α]_D = +76 (c = 1.45, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.56 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.85 (tdd, *J*=13.2, 10.4, 3.2 Hz, 1H, H-1), 1.96 (ddd, *J*=15.2, 4.4, 3.6 Hz, 1H, H-2), 2.15 (ddd, *J*=15.2, 4.4, 3.6 Hz, 1H, H-2), 2.34 (dq, *J*=13.2, 4.0 Hz, 1H, H-1), 2.67-2.79 (m, 3H, 2H-7, H-6), 4.86 (dm, *J*=10.4 Hz, 1H, H-12b), 5.04 (m, 1H, H-6), 7.26-7.35 (m, 8H, H_{AR}), 7.45 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.61 (dd, *J*=7.6, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.65 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}), 8.01 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (C-7), 26.8 (C-1), 28.2 [(CH₃)₃C], 32.1 (C-2), 40.2 (C-6), 56.2 (C-12b), 66.3 (C-3), 84.3 [C(CH₃)₃], 115.7 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 118.5 (C_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 128.5 (C_{AR}), 128.7 (2CH_{AR}), 128.8 (2CH_{AR}), 129.3 (CH_{AR}), 129.6 (CH_{AR}), 130.9 (C_{AR}), 132.2 (2C_{AR}), 135.2 (C_{AR}), 136.2 (2CH_{AR}), 137.1 (2CH_{AR}), 150.0 (CO₂*t*Bu), 167.1 (NCO).



84

4-Oxo-3,3-bis(phenylthio)-12-(*p*-toluensulfonyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (84)

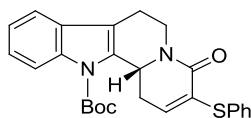
Operating as described for compound **27a**, from a solution of compound **82** (950 mg, 2.42 mmol) in anhydrous THF (40 ml), lithium bis(trimethylsilyl)amide (0.67 ml of a 1 M solution in THF, 9.67 mmol), and of PhSSO₂Ph (2.417 g, 9.67 mmol) in THF (10 ml), compound **84** was obtained (1.2 g, 81% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1642 (NCO), 1368 (SO₂), 691 (S-C).

HMRS (ESI) calcd for [C₃₄H₃₀N₂O₃S₃ + H⁺]: 611.1491, found 611.1471.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *g*-HSQC): δ 1.91 (ddd, *J*=13.2, 10.4, 2.8 Hz, 1H, H-2), 2.00 (dt, *J*=10.4, 3.2 Hz, 1H, H-1), 2.20-2.25 (m, 1H, H-1), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.50-2.69 (m, 3H, 2H-7, H-6), 2.81 (dq, *J*=13.2, 3.6 Hz, 1H, H-2), 4.78 (dm, *J*=7.6 Hz, 1H, H-12b), 5.00 (m, 1H, H-6), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.24-7.41 (m, 11H, H_{AR}), 7.66 (t, *J*=8.0 Hz, 4H, H_{AR}), 8.06 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 21.9 (C-7), 28.5 (C-2), 32.6 (C-1), 40.0 (C-6), 56.5 (C-12b), 66.3 (C-3), 116.5 (CH_{AR}), 118.7 (CH_{AR}), 124.1 (C_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 125.3 (CH_{AR}), 126.5 (2CH_{AR}), 128.6 (2CH_{AR}), 128.7 (2CH_{AR}), 129.7 (2CH_{AR}), 129.9 (C_{AR}), 130.4 (C_{AR}), 130.9 (C_{AR}), 132.1 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 135.4 (C_{AR}), 136.5 (2CH_{AR}), 137.1 (2CH_{AR}), 138.4 (C_{AR}), 144.9 (C_{AR}), 167.3 (NCO).



85

(3R)-12-(tert-Butoxycarbonyl)-4-oxo-3-(phenylthio)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (85)

Operating as described for compound **28a**, from a solution of compound **83** (2.7 g, 4.85 mmol) in CH₂Cl₂ (30 ml), *m*-CPBA (1.195 g, technical grade 70%, 4.85 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml), compound **85** was obtained (1.694 g, 78% yield) as a yellow foam.

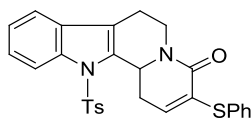
$[\alpha]_D = +286$ ($c = 0.6$, CHCl₃)

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1727 (C=O), 1646 (NCO), 733 (S-C).

HMRS calcd for [C₂₆H₂₆N₂O₃S + H⁺]: 447.1737, found 447.1743.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.65 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.13 (ddd, $J=16.8, 13.2, 2.4$ Hz, 1H, H-1), 2.72-2.99 (m, 4H, 2H-7, H-1, H-6), 5.07 (ddd, $J=12.8, 4.4, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 5.24 (dm, $J=13.2$ Hz, 1H, H-12b), 5.95 (dd, $J=7.2, 2.4$ Hz, 1H, H-2), 7.25-7.33 (m, 2H, H_{AR}), 7.36-7.42 (m, 3H, H_{AR}), 7.47 (dd, $J=6.8, 1.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.52-7.55 (m, 2H, H_{AR}), 8.04 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.6 (C-7), 28.2 [C(CH₃)₃], 32.3 (C-1), 38.4 (C-6), 53.4 (C-12b), 84.6 [C(CH₃)₃], 115.8 (CH_{AR}), 118.1 (C_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 128.5 (C-3), 128.6 (CH_{AR}), 129.5 (2CH_{AR}), 130.6 (C-2), 131.8 (C_{AR}), 133.9 (C_{AR}), 134.8 (2CH_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 150.0 (CO₂*t*Bu), 162.8 (NCO).



86

4-Oxo-3-(phenylthio)-12-(*p*-toluenesulfonyl)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (86)

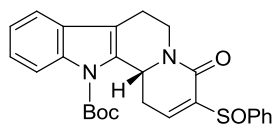
Operating as described for compound **28a**, from a solution of compound **84** (1.5 g, 2.46 mmol) in CH₂Cl₂ (35 ml), *m*-CPBA (606 mg, technical grade 70%, 2.46 mmol) in CH₂Cl₂ (15 ml), compound **86** was obtained (1.081 g, 88% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1645 (NCO), 1369 (SO₂), 664 (S-C).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₈H₂₄N₂O₃S₂ + H⁺]: 501.1301, found 501.1295.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 2.19 (ddd, *J*=15.6, 13.2, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.67-2.79 (m, 3H, H-6, 2H-7), 3.35 (ddd, *J*=15.6, 7.2, 4.0 Hz, 1H, H-1), 5.04 (dt, *J*=12.4, 3.2 Hz, 1H, H-6), 5.17 (dm, *J*=13.2 Hz, 1H, H-12b), 5.97 (dd, *J*=7.2, 2.4 Hz, 1H, H-2), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.26 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.33 (t, *J*=6.8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.40 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.56 (dd, *J*=7.6, 2.0 Hz, 2H, H_{AR}), 8.11 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 21.9 (C-7), 33.6 (C-1), 38.2 (C-6), 53.4 (C-12b), 116.3 (CH_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 123.4 (C_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 125.5 (2CH_{AR}), 126.5 (2CH_{AR}), 128.9 (CH_{AR}), 129.5 (2CH_{AR}), 129.6 (2CH_{AR}), 130.1 (C_{AR}), 130.8 (C-2), 131.2 (C_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 134.3 (C_{AR}), 134.4 (C_{AR}), 135.0 (2CH_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 145.1 (C_{AR}), 162.9 (NCO).



87

(3R)-12-(tert-Butoxycarbonyl)-4-oxo-3-(phenylsulfinyl)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (87)

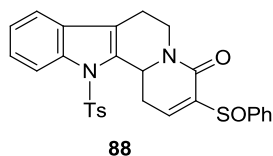
Operating as described for compound **29a**, from a solution of compound **85** (1.41 g, 3.15 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml), *m*-CPBA (777 mg, technical grade 70%, 3.15 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), compound **87** was obtained (1.42 mg, 97% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1726 (C=O), 1656 (NCO), 1045 (SO).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₆H₂₆N₂O₄S + H⁺]: 463.1686, found 463.1694.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.68 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.69 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.29 (ddd, *J*=17.2, 12.0, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.35 (ddd, *J*=18.0, 12.8, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.67-2.92 (m, 6H, H-7, H-6), 3.37 (ddd, *J*=18.0, 6.0, 3.2 Hz, 1H, H-1), 3.40 (ddd, *J*=17.2, 7.2, 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.84 (, m, 2H, H-6), 5.15 (dm, *J*=12.8 Hz, 1H, H-12b), 5.34 (dm, *J*=12.0 Hz, 1H, H-12b), 7.25-7.35 (m, 4H, H_{AR}), 7.42 (dd, *J*=7.2, 2.4 Hz, 1H, H-2), 7.45-7.50 (m, 8H, H_{AR}), 7.54 (dd, *J*=7.2, 2.0 Hz, 1H, H-2), 7.83-7.88 (m, 4H, H_{AR}), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃, selected resonances): δ 21.4 (C-7), 28.2 [C(CH₃)₃], 31.5 (C-1), 32.0 (C-1), 37.7 (C-6), 37.8 (C-6), 52.6 (C-12b), 53.6 (C-12b), 84.8 [C(CH₃)₃], 84.9 [C(CH₃)₃], 115.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 125.7 (CH_{AR}), 125.8 (CH_{AR}), 128.3 (C_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 129.2 (CH_{AR}), 131.2 (CH_{AR}), 131.3 (CH_{AR}), 133.6 (C_{AR}), 133.7 (C_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 138.1 (C-2), 138.6 (C-2), 150.1 (CO₂*t*Bu), 160.9 (NCO).



4-Oxo-3-(phenylsulfinyl)-12-(*p*-toluensulfonyl)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (88)

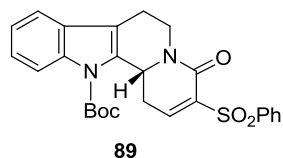
Operating as described for compound **29a**, from a solution of compound **86** (1.08 g, 2.16 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml), *m*-CPBA (533 mg, technical grade 70%, 2.16 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), compound **88** was obtained (851 mg, 76% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1658 (NCO), 1369 (SO₂).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₈H₂₄N₂O₄S₂ + H⁺]: 517.125, found 517.1246.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.35 (ddd, *J*=18.0, 14.0, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.43 (ddd, *J*=18.0, 12.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 2.58-2.74 (m, 6H), 3.77 (ddd, *J*=18.0, 6.8, 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.84 (ddd, *J*=18.0, 6.8, 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.82-4.90 (m, 2H, H-6), 5.10 (dd, *J*=12.8, 3.6 Hz, 1H, H-12b), 5.24 (d, *J*=13.2 Hz, 1H, H-12b), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.23 (m, 8H, H_{AR}), 7.30-7.62 (m, 8H, 7H_{AR}, H-2), 7.86-7.91 (m, 4H, H_{AR}), 8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 21.6 (C-7), 21.7 (CH₃, C-7), 32.9 (C-1), 33.3 (C-1), 37.5 (C-6), 37.6 (C-6), 52.6 (C-12b), 53.6 (C-12b), 116.2 (CH_{AR}), 116.4 (CH_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 123.4 (C_{AR}), 123.5 (C_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 125.7 (2CH_{AR}), 125.9 (2CH_{AR}), 126.0 (CH_{AR}), 126.5 (CH_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.6 (CH_{AR}), 131.2 (CH_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 133.2 (C_{AR}), 133.6 (2C_{AR}), 138.1 (CH_{AR}), 138.2 (CH_{AR}), 138.9 (C_{AR}), 139.5 (C_{AR}), 140.8 (C_{AR}), 141.0 (C_{AR}), 145.1 (C_{AR}), 145.2 (C_{AR}), 160.7 (NCO), 161.2 (NCO).



(3R)-12-(tert-Butoxycarbonyl)-4-oxo-3-(phenylsulfonyl)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (89)

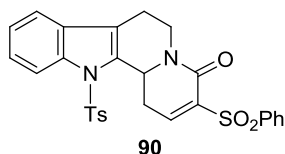
Operating as described for compound **30a**, from a solution of compound **87** (1.42 g, 3.06 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml), *m*-CPBA (755 mg, technical grade 70%, 3.06 mmol) in CH₂Cl₂ (10 ml), compound **89** was obtained (1.32 g, 90% yield) as a yellow foam, which was used in the next step without purification.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1727 (C=O), 1658 (NCO), 1310, 1142 (SO₂).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₆H₂₆N₂O₅S + H⁺]: 479.1635, found 469.1635.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.70 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.34 (ddd, *J*=18.0, 13.2, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.65-2.70 (m, 1H, H-7), 2.78-2.70 (m, 2H, H-7, H-6), 3.41 (ddd, *J*=18.0, 7.2, 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.90 (dd, *J*=12.4, 2.8 Hz, 1H, H-6), 5.32 (dm, *J*=13.2 Hz, 1H, H-12b), 7.27 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (td, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.55 (t, *J*=6.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.60 (d, *J*=6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 8.01 (dd, *J*=7.2, 2.0 Hz, 1H, H-2), 8.03 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 8.10 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (C-7), 28.2 [C(CH₃)₃], 31.9 (C-1), 37.9 (C-6), 52.6 (C-12b), 85.2 [C(CH₃)₃], 115.9 (CH_{AR}), 118.2 (C_{AR}), 118.5 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 128.3 (C_{AR}), 128.7 (2CH_{AR}), 129.1 (2CH_{AR}), 132.8 (C_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 137.8 (C_{AR}), 140.0 (C_{AR}), 148.3 (C-2), 150.0 (CO₂*t*Bu), 159.0 (NCO).



4-Oxo-3-(phenylsulfinyl)-12-(*p*-toluensulfonyl)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (90)

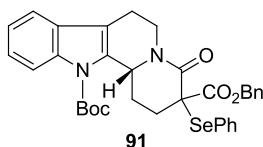
Operating as described for compound **30a**, from a solution of compound **88** (756 mg, 1.51 mmol) in CH₂Cl₂ (25 ml), *m*-CPBA (373 mg, technical grade 70%, 1.51 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), compound **90** was obtained (779 mg, 97% yield) as a yellow foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1658 (NCO), 1369 (SO₂).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₈H₂₄N₂O₄S₂ + H⁺]: 517.125, found 517.1246.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 2.26 (s, 3H, CH₃), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.35 (ddd, *J*=18.0, 14.0, 2.4 Hz, 1H, H-1), 2.43 (ddd, *J*=18.0, 12.8, 2.0 Hz, 1H, H-1), 2.58-2.74 (m, 6H), 3.77 (ddd, *J*=18.0, 6.8, 4.4 Hz, 1H, H-1), 3.84 (ddd, *J*=18.0, 6.8, 4.0 Hz, 1H, H-1), 4.82-4.90 (m, 2H, H-6), 5.10 (dd, *J*=12.8, 3.6 Hz, 1H, H-12b), 5.24 (d, *J*=13.2 Hz, 1H, H-12b), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.09 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.23 (m, 8H, H_{AR}), 7.30-7.62 (m, 8H, 7H_{AR}, H-2), 7.86-7.91 (m, 4H, H_{AR}), 8.11 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 8.15 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 21.6 (C-7), 21.7 (CH₃, C-7), 32.9 (C-1), 33.3 (C-1), 37.5 (C-6), 37.6 (C-6), 52.6 (C-12b), 53.6 (C-12b), 116.2 (CH_{AR}), 116.4 (CH_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 123.4 (C_{AR}), 123.5 (C_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 125.7 (2CH_{AR}), 125.9 (2CH_{AR}), 126.0 (CH_{AR}), 126.5 (CH_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.6 (CH_{AR}), 131.2 (CH_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 133.2 (C_{AR}), 133.6 (2C_{AR}), 138.1 (CH_{AR}), 138.2 (CH_{AR}), 138.9 (C_{AR}), 139.5 (C_{AR}), 140.8 (C_{AR}), 141.0 (C_{AR}), 145.1 (C_{AR}), 145.2 (C_{AR}), 160.7 (NCO), 161.2 (NCO).

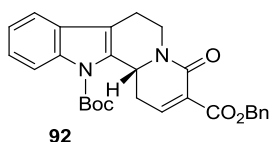


3-(Benzyloxycarbonyl)-12-(tert-butoxycarbonyl)-4-oxo-3-(phenylselenanyl)-1,2,3,4,6,7,12,12b-octahydroindolo[2,3-*a*]-quinolizine (91)

Operating as described for compound **25**, from a solution of compound **81** (630 mg, 1.86 mmol) in dry THF (30 ml), lithium bis(trimethylsilyl)amide (4.09 ml of a 1 M solution in THF, 4.09 mmol), benzyl chloroformate (292 μ L, 1.86 mmol) and PhSeCl (545 mg, 2.79 mmol), compound **91** was obtained (900 mg, 78% yield) as a yellow foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.28-1.34 (m, 2H, H-1), 1.62 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.63 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.97-2.01 (m, 1H, H-2), 2.14-2.17 (m, 2H, H-2), 2.27-2.34 (m, 1H, H-2), 2.39-2.44 (m, 1H, H-1), 2.56-2.51 (m, 1H, H-1), 2.67-2.71 (m, 4H, H-7), 2.74-2.88 (m, 2H, H-6), 4.94 (dm, *J*=10.4 Hz, 1H, H-12b), 5.03 (d, *J*=12.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 5.07-5.14 (m, 2H, H-6, H-12b), 5.17 (dm, *J*=11.6 Hz, 1H, H-6), 5.23-5.32 (m, 2H, CH₂C₆H₅), 7.26-7.39 (m, 5H, H_{AR}), 7.43-7.50 (m, 4H, 3H_{AR}), 8.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (C-7), 27.0, 27.4, (C-1) 29.6, 31.4 (C-2), 39.9, 40.1 (C-6), 53.4 (C-3), 54.3 (C-12b), 55.8 (C-3), 56.4 (C-12b), 67.2, 67.4 (CH₂O), 84.1, 84.2 [(CH₃)₃C], 115.2, 115.3 (2CH_{AR}), 118.0-118.4 (2CH_{AR}, 2C_{AR}), 122.8, 124.5 (2CH_{AR}), 126.7, 126.9 (2CH_{AR}), 127.5-129.2 (CH_{AR}), 134.2-136.5 (C_{AR}), 138.1, 138.2 (2C-2), 149.7, 150.0 (COOtBu), 165.9, 166.2 (COOBn), 170.2, 170.8 (NCO).



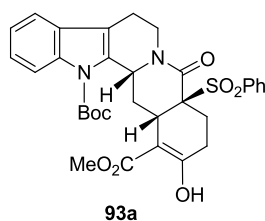
3-(Benzyloxycarbonyl)-12-(*tert*-butoxycarbonyl)-4-oxo-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (92)

Operating as described for compound **26**, from a solution of compound **91** (280 mg, 0.44 mmol) in CH₂Cl₂ (50 ml), H₂O₂ (95 μl, 3.08 mmol) and pyridine (45 μl, 0.53 mmol), compound **92** was obtained (191 mg, 92% yield) as a yellow foam.

HRMS (ESI) calcd for [C₂₃H₂₀N₂O₈ + H⁺]: 373.1547, found: 373.1550.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, *g*-HSQC): δ 1.68 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.23 (dd, *J*=16.4, 14.0 Hz, 1H, H-1), 2.73-2.78 (m, 1H, H-7), 2.84-2.92 (m, 2H, H-7, H-6), 3.16 (dq, *J*=16.4, 3.2 Hz, 1H, H-1), 5.11 (dd, *J*=12.0, 3.6 Hz, H-6), 5.26-5.31 (m, 3H, CH₂Ph, H-12b), 7.26-7.39 (m, 5H, H_{AR}), 7.43-7.50 (m, 4H, 3H_{AR}, H-2), 8.06 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (C-7), 28.1 [(CH₃)₃C], 31.8 (C-1), 37.6 (C-6), 52.4 (C-12b), 66.7 (CH₂Ph), 84.6 [(CH₃)₃C], 115.7 (CH_{AR}), 117.9 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.7 (C_{AR}), 128.0 (2CH_{AR}), 128.1 (CH_{AR}), 128.3 (CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 129.3 (C-3), 133.3 (C_{AR}), 135.6 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 145.5 (C-2), 149.9 (CO₂*t*Bu), 161.1 (CO₂Bn), 164.0 (NCO).



Double Michael adduct 93a

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method B**, unsaturated lactam **89** (200 mg, 0.42 mmol) in anhydrous THF (2 ml), Nazarov reagent **17** (168 mg, 0.84 mmol) and DBU (63 μl, 0.42 mmol) in anhydrous THF (1 ml), compound **93a** was obtained (152 mg, 60% yield).

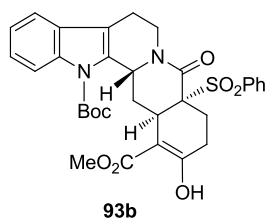
$[\alpha]_D = +122$ ($c = 0.28$, CHCl_3)

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1707 (C=O), 1643 (NCO).

HMRS calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_8\text{S} + \text{H}^+]$: 607.2109, found 607.2129.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.18-1.24 (m, 1H, H-14), 1.72 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.17-2.28 (m, 2H, H-19, H-18), 2.49 (dt, $J=16.0$, 7.2 Hz, 1H, H-19), 2.62-2.71 (m, 3H, H-18, 2H-6), 2.74-2.80 (m, 1H, H-5), 3.00 (dm, $J=13.2$ Hz, 1H, H-14), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 3.98 (dd, $J=12.0$, 3.6 Hz, 1H, H-15), 4.81 (dm, $J=12.0$ Hz, 1H, H-5), 5.32 (dd, $J=10.4$, 2.0 Hz, 1H, H-3), 7.23 (td, $J=7.6$, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, $J=7.6$, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.56 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.66 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.96 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.97 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 12.3 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.3 (C-6), 25.6 (C-19), 25.9 (C-18), 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 31.4 (C-15), 37.0 (C-14), 40.5 (C-5), 52.0 (OCH_3), 54.5 (C-3), 72.5 (C-20), 84.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 99.1 (C-16), 115.9 (CH_{AR}), 118.2 (C_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 128.4 (2CH_{AR}), 128.5 (C_{AR}), 130.6 (2CH_{AR}), 134.0 (CH_{AR}), 134.4 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 150.2 (CO_2tBu), 165.5 (CO_2Me), 172.2 (C-17), 172.6 (NCO).



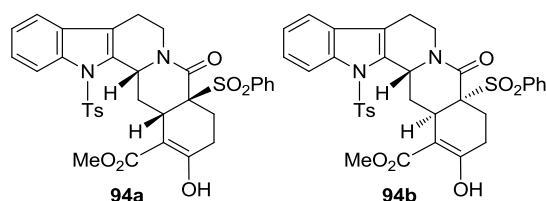
Double Michael adduct **93b**

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **89** (150 mg, 0.31 mmol) in anhydrous DCM (55 ml), Nazarov reagent **17** (188 mg, 0.94 mmol) and Cs_2CO_3 (606 mg, 1.86 mmol) in anhydrous DCM (5 ml), compounds **93a** and **93b** were obtained (**93a/93b** ratio 1:1, 156 mg, 83% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.69 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.88-1.97 (m, H, H-19), 2.09-2.26 (m, 1H, H-18), 2.29-2.37 (m, 1H, H-19), 2.45-2.51 (m, 1H, H-18), 2.63-2.86 (m, 3H, 2H-6, H-5), 3.07 (dt, $J=14.4$, 2.8 Hz, 1H, H-14), 3.89 (s, 3H, OCH_3), 4.21 (br. s, 1H, H-15), 5.02 (d, $J=12.0$

Hz, 1H, H-5), 5.09 (dd, $J=11.2$, 1H, H-3), 7.10-7.69 (m, 7H, H_{AR}), 7.86 (m, 2H, H_{AR}), 12.39 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (C-6), 25.6 (C-19), 28.2 (C-18), 28.3 [(CH₃)₃C], 31.4 (C-14), 31.6 (C-15), 40.3 (C-5), 52.1 (OCH₃), 52.8 (C-3), 71.8 (C-20), 84.4 [C(CH₃)₃], 97.6 (C-16), 116.0 (CH_{AR}), 118.3 (C_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 128.2 (2CH_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 131.1 (2CH_{AR}), 133.8 (CH_{AR}), 135.2 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 150.3 (CO₂tBu), 164.6 (CO₂Me), 171.9 (C-17), 172.4 (NCO).



Double Michael adduct **94a** and **94b**

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **90** (350 mg, 0.66 mmol) in anhydrous DCM (120 ml), Nazarov reagent **17** (395 g, 1.97 mmol) and Cs₂CO₃ (1.29 g, 3.96 mmol) in anhydrous DCM (10 ml), compounds **94a** and **94b** were obtained (**94a/94b** ratio 1:7, 290 mg, 67% yield).

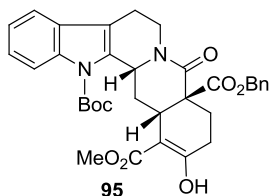
IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1732 (C=O), 1643 (NCO), 1367 (SO₂).

HMRS calcd for [C₃₄H₃₂N₂O₈S₂ + H⁺]: 661.1673, found 661.1658.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.92 (td, $J=12.8$, 3.6 Hz, 1H, H-19), 2.18-2.30 (m, 3H, H-19, 2H-18), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.48 (ddd, $J=14.0$, 11.6, 3.6 Hz, 1H, H-14), 2.60-2.66 (m, 2H, H-6, H-5), 2.75 (m, 1H, H-6), 2.47 (dt, $J=14.0$, 2.8 Hz, 1H, H-14), 3.95 (s, 3H, CH₃O), 4.23 (br. s, 1H, H-15), 4.92 (dd, $J=11.6$, 2.8 Hz, 1H, H-3), 5.05 (dd, $J=12.2$, 2.8 Hz, 1H, H-5), 7.06 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.24 (td, $J=6.4$, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28-7.32 (m, 2H, H_{AR}), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.53 (t, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.64 (tt, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.88 (dd, $J=8.4$, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}), 8.03 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 22.0 (C-6), 26.1 (C-18), 28.5 (C-19), 30.4 (C-15), 33.0 (C-14), 39.8 (C-5), 52.1 [OCH₃], 52.7 (C-3), 71.9 (C-20), 97.6 (C-16), 116.3 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 125.3 (C_{AR}), 126.5 (2CH_{AR}), 128.2 (2CH_{AR}), 129.4 (2CH_{AR}), 130.3 (C_{AR}),

131.1 (2CH_{AR}), 132.5 (C_{AR}), 133.9 (CH_{AR}), 135.0 (C_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 138.3 (C_{AR}), 144.8 (C_{AR}), 164.4 (CO₂Me), 172.0 (NCO, C-17).



Double Michael adduct **95**

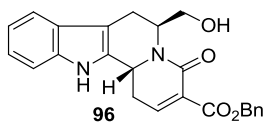
Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **92** (120 mg, 0.25 mmol) in anhydrous DCM (45 ml), Nazarov reagent **17** (150 mg, 0.75 mmol) and Cs₂CO₃ (488 mg, 1.50 mmol) in anhydrous DCM (6 ml), compound **95** was obtained (106 mg, 71% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1729, 1645 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₄H₃₆N₂O₆ + Na⁺]: 601.2544, found: 601.2535.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.40 (t, *J*=12.0 Hz, 1H, H-14), 1.69 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.82 (ddd, *J*=14.0, 11.6, 7.2 Hz, 1H, H-18), 2.19 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H-19), 2.25 (d, *J*=7.2 Hz, 1H, H-19), 2.61 (dd, *J*=14.0, 8.4 Hz, 1H, H-18), 2.71 (m, 2H, H-6), 2.80 (m, 1H, H-5), 2.89 (dm, *J*=14.0 Hz, 1H, H-14), 3.69 (dd, *J*=12.4, 2.4 Hz, 1H, H-15), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 5.09 (m, 1H, H-5), 5.10 (d, *J*=12.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 5.31 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, H-3), 5.34 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 7.31 (m, 7H, H_{AR}), 7.43 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.95 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 12.31 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (C-6), 24.5 (C-18), 26.2 (C-19), 28.1 [(CH₃)₃C], 32.9 (C-15), 34.0 (C-14), 39.7 (C-5), 51.7 (CH₃O), 53.6 (C-20), 55.7 (C-3), 66.9 (CH₂C₆H₅), 84.2 [(CH₃)₃C], 98.0 (C-16), 110.0 (C_{AR}), 115.5 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 127.7-128.4 (C-*o*, *m*, *p* C₆H₅), 128.6 (C_{AR}), 135.0 (C_{AR}), 135.9 (C-*i* C₆H₅), 136.7 (C_{AR}), 150.3 (COO), 168.8, 170.9, 172.0, 173.1 (2COO, NCO, C-17).

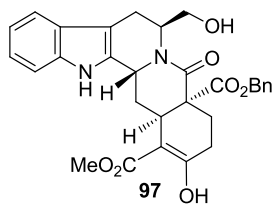


(6*S*,12*bR*)-3-(Benzyloxycarbonyl)-6-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,4,6,7,12,12*b*-hexahydroindolo[2,3-*a*]quinolizine (96)

TFA (5 ml) was added to a solution of unsaturated lactam **26** (98 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (5 ml), and the resulting solution was stirred at room temperature for 2h. Saturated aqueous solution of Na₂CO₃ was added, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1% TEA in 1:9 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave unsaturated lactam **96** (60 mg, 94% yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 2.42 (m, 1H, H-1), 2.81-2.98 (m, 3H, H-1, 2H-7), 3.48 (br. s, 1H, CH₂OH), 3.58 (br. s, 1H, CH₂OH), 4.82 (d, *J*=13.6 Hz, 1H, H-12*b*), 5.23 (s, 2H, CH₂C₆H₅), 5.34 (br. s, 1H, H-6), 7.13-7.38 (m, 9H, H_{AR}), 8.55 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (C-6), 31.5 (C-14), 48.6 (C-3), 49.0 (C-5), 62.7 (CH₂OH), 67.0 (CH₂C₆H₅), 106.4 (C_{AR}), 111.2 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 119.8 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 126.7 (C_{AR}), 128.2-128.6 (3CH_{AR}), 129.3 (C-3), 130.6 (C_{AR}), 135.5 (C_{AR}), 136.8 (C_{AR}), 145.4 (C-2), 162.7, 164.1 (CO₂Bn, NCO).



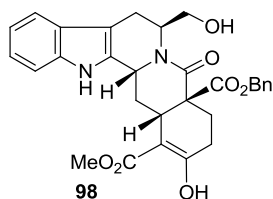
Double Michael adduct 97

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **96** (26 mg, 0.065 mmol) in anhydrous DCM (10 ml), Nazarov reagent **17** (39 mg, 0.19 mmol) and Cs₂CO₃ (127 mg, 0.39 mmol) in anhydrous DCM (3

ml), compound **97** was obtained (16 mg, 47% yield). Minor amounts of the 15,20-epimer were detected.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 2.04 (m, 1H, H-18), 2.21 (m, 1H, H-14), 2.35 (m, 1H, H-14), 2.45 (m, 3H, H-18, H-19), 2.62 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-6), 2.99 (m, 1H, H-6), 3.36 (m, 1H, H-15), 3.65 (m, 2H, CH_2OH), 3.84 (s, 3H, CH_3O), 4.70 (m, 1H, H-3), 5.01 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.13 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.48 (m, 1H, H-5), 7.06-3.34 (m, 8H, H_{AR}), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.95 (s, 1H, NH), 12.22 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.4 (C-6), 26.3, 26.4 (C-18, C-19), 30.1 (C-14), 32.9 (C-15), 46.9 (C-3), 50.0 (C-5), 51.9 (CH_3O), 54.6 (C-20), 61.6 (CH_2OH), 66.9 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 96.9 (C-16), 107.9 (C_{AR}), 110.9 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.2-128.3 (5CH_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 131.4 (C_{AR}), 135.3 (C_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 169.4, 171.6, 171.7, 175.0 (2COO , NCO, C-17).



Compound 98

TFA (2 ml) was added to a solution of lactam **66** (70 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml), and the resulting solution was stirred at room temperature for 2h. Saturated aqueous solution of Na_2CO_3 was added, and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1% TEA in 1:9 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave lactam **98** (37 mg, 70% yield).

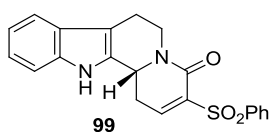
IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1737, 1649, 1616 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_7 + \text{H}^+]$: 531.2126, found: 531.2121.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.72 (dd, $J=12.4$, 12.4 Hz, 1H, H-14), 1.90 (ddd, $J=18.8$, 11.2, 8.0 Hz, 1H, H-19), 2.29 (dd, $J=19.6$, 7.2 Hz, 1H, H-18), 2.61 (m, 2H, H-14, H-18), 2.71 (d, $J=16.4$ Hz, 1H, H-6), 2.88 (ddd, $J=18.8$, 11.2, 8.0 Hz, 1H, H-19), 2.98 (ddd, $J=16.4$, 6.4, 2.4 Hz, 1H, H-6), 3.60-3.85 (m, 3H, CH_2OH , H-15), 3.82 (s, 3H, CH_3O), 4.94 (dm, $J=9.6$ Hz, 1H, H-3), 5.20 (s, 2H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 5.46 (m, 1H, H-5), 7.13 (td, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (td,

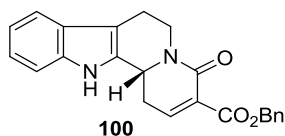
$J=7.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29-7.34 (m, 6H, H_{AR}), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.89 (s, 1H, NH), 12.32 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 21.2 (C-6), 24.5 (C-18), 26.3 (C-19), 32.8 (C-15), 33.5 (C-14), 49.2 (C-5), 50.0 (C-3), 52.0 (CH_3O), 54.9 (C-20), 62.4 (CH_2OH), 67.1 ($CH_2C_6H_5$), 97.6 (C-16), 106.7 (C_{AR}), 110.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 126.9 (C_{AR}), 127.9 ($2CH_{AR}$), 128.2 (CH_{AR}), 128.5 ($2CH_{AR}$), 130.9 (C_{AR}), 135.7 (C_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 170.6, 171.7, 173.4 ($2COO$, NCO, C-17).



4-Oxo-3-(phenylsulfonyl)-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (99)

TFA (2.3 ml) was added to a solution of unsaturated lactam **89** (290 mg, 0.60 mmol) in CH_2Cl_2 (2.3 ml), and the resulting solution was stirred at 0 °C for 6h. Saturated aqueous solution of Na_2CO_3 was added, and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting unsaturated lactam **99** was used without further purification and characterization due to its tendency to degradation.



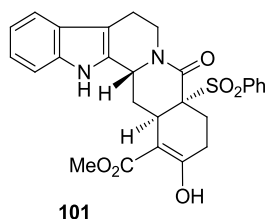
3-(Benzyloxycarbonyl)-4-oxo-1,4,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3-a]quinolizine (100)

TFA (8 ml) was added to a solution of unsaturated lactam **92** (200 mg, 0.42 mmol) in CH_2Cl_2 (16 ml), and the resulting solution was stirred at 0 °C for 6h. A saturated aqueous solution of Na_2CO_3 was added, and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic

extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave unsaturated lactam **100** (110 mg, 70% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , *g*-HSQC): δ 2.44-2.57 (m, 1H, H-1), 2.81-2.96 (m, 4H, 2H-7, H-1, H-6), 4.89 (m, 1H, H-12b), 5.10 (m, H-6), 5.29 (s, 2H, CH_2Ph), 7.12-7.24 (m, 2H, H_{AR}), 7.32-7.45 (m, 7H, 6H_{AR} , H-2), 7.54 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.76 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , selected resonances): δ 20.8 (C-7), 31.8 (C-1), 38.8 (C-6), 55.3 (C-12b), 67.0 (CH_2Ph), 110.9 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 120.1 (CH_{AR}), 122.6 (CH_{AR}), 128.3 (2CH_{AR}), 128.6 (2CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 134.7 (C-3), 135.6 (C_{AR}), 143.5 (C_{AR}), 145.5 (C-2).

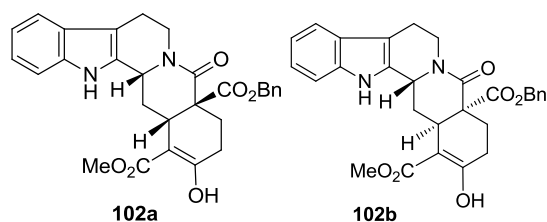


Double Michael adduct **101**

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **99** (87 mg, 0.23 mmol) in anhydrous DCM (4 ml), Nazarov reagent **17** (138 mg, 0.69 mmol) and Cs_2CO_3 (450 mg, 1.38 mmol) in anhydrous DCM (1 ml), compound **101** was obtained (35 mg, 30% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.90-1.98 (m, 1H, H-18), 2.13-2.19 (m, 2H, H-19), 2.23-2.28 (m, 2H, H-18, H-19), 2.69-2.87 (m, 5H, 2H-14, 2H-6, H-5), 3.95 (s, 3H, OCH_3), 4.22 (br. s, 1H, H-15), 4.64 (dd, $J=12.0, 8.0$ Hz, 1H, H-35), 4.98-5.02 (m, 1H, H-5), 7.10-7.22 (m, 3H, H_{AR}), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.50 (t, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.63 (t, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (br. s, 1H, NH), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 2H, H_{AR}), 12.38 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 20.9 (C-6), 26.3 (C-19), 28.6 (C-18), 30.2 (C-15), 30.7 (C-14), 41.1 (C-5), 50.6 (C-3), 52.2 (OCH_3), 71.6 (C-20), 97.1 (C-16), 110.0 (C_{AR}), 111.0 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 126.9 (C_{AR}), 128.3 (2CH_{AR}), 128.6 (C_{AR}), 128.9 (2CH_{AR}), 132.1 (C_{AR}), 134.0 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 163.7 (CO_2Me), 171.8 (C-17), 173.7 (NCO).



Double Michael adducts **102a** and **102b**

Operating as described in the **general procedure for the double Michael addition reactions**, using **Method A**, unsaturated lactam **100** (50 mg, 0.13 mmol) in anhydrous DCM (20 ml), Nazarov reagent **17** (78 mg, 0.39 mmol) and Cs₂CO₃ (261 g, 0.80 mmol) in anhydrous DCM (6 ml), compounds **102a** and **102b** were obtained (ratio 1:5, 32 mg, 50% yield).

Compound **102b**

HRMS (ESI) calcd for [C₂₉H₂₈N₂O₆ + H⁺]: 501.2020, found: 501.2013.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 2.25-2.41 (m, 5H, 2H-14, H-18, 2H-19), 2.61-2.69 (m, 1H, H-18), 2.91-2.98 (m, 2H, H-6, H-5), 3.31-3.37 (m, 1H, H-15), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 4.77-4.82 (m, 1H, H-3), 4.87-5.02 (m, 1H, CH₂C₆H₅, H-5), 5.11 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 6.95-7.04 (m, 4H, H_{AR}), 7.08-7.27 (m, 3H, H_{AR}), 7.30-7.39 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.50-7.53 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.77 (br. s, 1H, NH), 12.19 (s, 1H, OH).

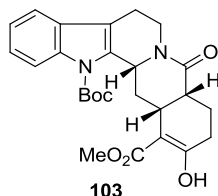
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.9 (C-6), 25.1 (C-19), 26.4 (C-18), 29.7 (C-14), 32.3 (C-15), 42.6 (C-5), 51.9 (CH₃O), 52.6 (C-3), 54.2 (C-20), 66.8 (CH₂C₆H₅), 97.3 (C-16), 110.7 (C_{AR}), 110.9 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.1 (2CH_{AR}), 127.4 (C_{AR}), 127.7 (CH_{AR}), 128.2 (2CH_{AR}), 132.5 (C_{AR}), 135.3 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.3 (CO₂Me), 171.1 (CO₂Bn), 171.6 (C-17), 174.0 (NCO).

Compound **102b**

HRMS (ESI) calcd for [C₂₉H₂₈N₂O₆ + H⁺]: 501.2020, found: 501.2035.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, enol form): δ 1.63-1.66 (m, 1H, H-14), 1.82-1.90 (m, 1H, H-19), 2.26 (d, *J*=19.6, 7.6 Hz, 1H, H-18), 2.57-2.65 (m, 2H, H-19, H-14), 2.77-2.96 (m, 4H, H-18, 2H-6, H-5), 3.69 (dd, *J*=11.2, 2.8 Hz, 1H, H-15), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.96 (dm, *J*=11.2 Hz, 1H, H-3), 5.07 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 5.09-5.13 (m, 1H, H-5), 5.33 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, CH₂C₆H₅), 7.13 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.26-7.34 (m, 6H, H_{AR}), 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.89 (br. s, 1H, NH), 12.28 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 20.9 (C-6), 24.1 (C-19), 26.2 (C-18), 32.5 (C-15), 33.6 (C-14), 40.5 (C-5), 51.9 (CH_3O), 53.5 (C-3), 53.6 (C-20), 67.1 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 97.7 (C-16), 109.4 (C_{AR}), 110.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 126.7 (C_{AR}), 127.8 (2CH_{AR}), 128.1 (CH_{AR}), 128.4 (2CH_{AR}), 132.4 (C_{AR}), 135.8 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 168.5 (CO_2Bn), 170.7 (CO_2Me), 171.7 (NCO), 173.4 (C-17).



Compound 103

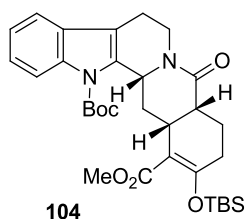
Operating as described for compound **53a** (reaction time 2h), from a solution of adduct **93a** (151 mg, 0.25 mmol) in anhydrous MeOH (30 ml), Na_2HPO_4 (1.77 g, 12.5 mmol), and sodium amalgam (1.04 g of a 5% Na-Hg, 6.25 mmol), compound **103** was obtained (83 mg, 72% yield) as a white foam.

$[\alpha]_{\text{D}} = +117$ ($c = 0.25$, CHCl_3)

HMRS calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6 + \text{H}^+]$: 467.2177, found 467.2185.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.36 (q, $J=12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.70 (masked, 1H, H-19), 1.71 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.20-2.24 (m, 1H, H-19), 2.30 (dd, $J=17.6$, 4.4 Hz, 1H, H-18), 2.40-2.49 (m, 1H, H-18), 2.59-2.67 (m, 1H, H-20), 2.69-2.89 (m, 4H, 2H-6, H-14, H-5), 3.07 (dm, $J=10.4$ Hz, 1H, H-15), 5.14 (dm, $J=12.0$ Hz, 1H, H-5), 5.21 (dm, $J=12.4$ Hz, 1H, H-3), 7.24 (td, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.43 (d, $J=6.7$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 12.41 (s, 1H, OH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.8 (C-6), 22.7 (C-19), 28.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 28.9 (C-18), 29.6 (C-15), 32.6 (C-14), 39.3 (C-5), 40.8 (C-20), 51.7 (OCH_3), 55.9 (C-3), 84.0 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 99.1 (C-16), 115.4 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 118.4 (C_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 135.6 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 150.3 (CO_2tBu), 171.6 (CO_2Me), 172.6 (C-17), 173.3 (NCO).



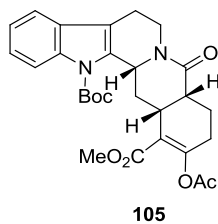
Compound 104

NaH (2 mg, 95% purity, 0.078 mmol) was added to a solution of enol **103** (30 mg, 0.065 mmol) in dry DCM (1 ml) and the solution was stirred at room temperature for 3h. Then TBSTf (15 μ l, 0.065 mmol) was added and the mixture was stirred for additional 2h. Then saturated solution of NH_4Cl was added and the organic layer was separated, washed with brine dried over MgSO_4 and concentrated at reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded the silyl ether **104** (29 mg, 77% yield).

HMRS calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si} + \text{H}^+]$: 581.3041, found 581.3041.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 0.19 (d, $J=4.0$ Hz, 6H, CH_3), 0.93 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.36 (q, $J=12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.68 (masked, 1H, H-19), 1.68 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.14-2.24 (m, 2H, H-18, H-19), 2.29-2.37 (m, 1H, H-18), 2.59 (dm, $J=13.2$ Hz, 1H, H-20), 2.62-2.74 (m, 3H, H-14, 2H-6), 2.82-2.89 (m, 1H, H-15), 3.74 (s, 3H, CH_3O), 5.11-5.15 (m, 2H, H-3, H-5), 7.24 (td, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, $J=7.2$, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.42 (d, $J=6.7$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 3.8 (CH_3Si), 21.8 (C-6), 23.7 (C-19), 25.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 27.9 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 31.7 (C-18), 31.9 (C-15), 32.6 (C-14), 39.2 (C-5), 40.6 (C-20), 51.2 (OCH_3), 55.9 (C-3), 84.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 110.6 (CH_{AR}), 115.4 (CH_{AR}), 118.2 (C_{AR} , C-16), 122.9 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 128.5 (C_{AR}), 135.1 (C_{AR}), 137.1 (C_{AR}), 150.2 (CO_2tBu), 159.4 (C-17), 167.8 (CO_2Me), 171.6 (C-17), 173.3 (NCO).

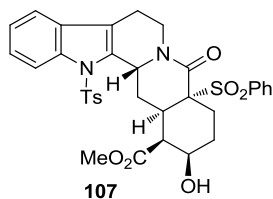


Compound 105

NaH (4 mg, 95% purity, 0.15 mmol) was added to a solution of enol **103** (60 mg, 0.13 mmol) in dry DME (2 ml) and the solution was stirred at room temperature for 3h. Then AcCl (15 mg, 0.13 mmol) was added and the mixture was stirred for additional 2h. Then saturated solution of NH₄Cl was added and the organic layer was separated, washed with brine dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded the acetylated enol **105** (62 mg, 94% yield).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.45 (q, *J*=12.4 Hz, 1H, H-14), 1.68 (masked, 1H, H-19), 1.68 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.72-1.77 (m, 1H, H-19), 2.17 (s, 3H, CH₃), 2.23-2.29 (m, 2H, H-18, H-19), 2.36-2.44 (m, 1H, H-18), 2.66-2.79 (m, 4H, 2H-6, H-15, H-20), 2.83-2.89 (m, 1H, H-5), 3.30 (m, 1H, H-14), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 5.11-5.15 (m, 2H, H-5), 5.16-5.22 (m, 1H, H-5), 7.24 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.42 (d, *J*=6.7 Hz, 1H, H_{AR}), 8.00 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.8 (CH₃), 21.7 (C-6), 23.1 (C-19), 27.9 [(CH₃)₃C], 28.9 (C-18), 31.9 (C-14), 32.3 (C-15), 39.3 (C-5), 40.1 (C-20), 51.8 (OCH₃), 55.9 (C-3), 84.4 [(CH₃)₃C], 115.4 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 118.4 (C_{AR}), 118.8 (C-16), 122.9 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 128.5 (C_{AR}), 134.9 (C_{AR}), 136.8 (C_{AR}), 150.2 (CO₂tBu), 156.9 (CO₂Me), 165.2 (CO₂Me), 168.2 (C-17), 171.1 (NCO).



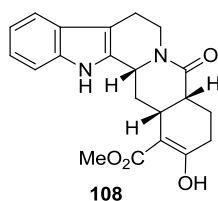
Compound 107

TiCl₄ (450 μl of a 1 M solution in DCM) was added at –78 °C to a solution of the β-ketoester **94** (100 mg, 0.15 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.5 ml) and the solution was stirred for 15 minutes at this temperature. The BH₃·Py complex (60 μl of a ~8M solution) in CH₂Cl₂ (500 μl) was slowly added. After 15 min 1N HCl (1 ml) was added and the reaction was warmed to room temperature. The organic layer was separated, washed with brine dried over MgSO₄ and concentrated at reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded the alcohol **107** (43 mg, 43% yield). Minor amounts of starting material were also recovered.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1707 (C=O), 1643 (NCO).

HMRS (ESI) calcd for [C₃₄H₃₄N₂O₈S₂ + H⁺]: 663.1829, found 663.1815.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, NOESY): δ 1.21-1.30 (m, 1H, H-19), 1.51-1.63 (m, 1H, H-18), 1.89-1.96 (m, 1H, H-19), 2.11 (dm, *J*=12.8 Hz, 1H, H-18), 2.28 (s, 3H, CH₃), 2.54 (dm, *J*=16.0 Hz, 1H, H-6), 2.65-2.76 (m, 3H, H-16, H-5, H-14), 2.80 (m, 1H, H-6), 3.08 (ddd *J*=15.2, 5.2, 3.2 Hz, 1H, H-14), 3.17-3.23 (m, 1H, H-15), 3.87 (masked, m, 1H, H-17), 3.91 (s, 3H, CH₃O), 5.11 (dd, *J*=12.4, 3.6 Hz, 1H, H-5), 5.35-5.36 (m, 1H, H-3), 7.06 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.22-7.31 (m, 3H, H_{AR}), 7.40 (d, *j*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.46 (t, *J*=7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.57 (t, *J*=6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, H_{AR}), 8.09 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}).



Compound 108

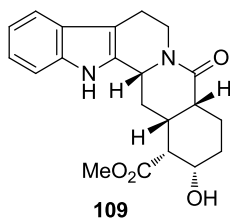
MeONa (290 mg, 5.37 mmol) was added to a solution of compound **141** (83 mg, 0.18 mmol) in dry MeOH (15 ml). The mixture was stirred overnight at 50 °C. Then saturated solution of NH₄Cl was added and the MeOH was removed under reduced pressure. The organic compound was extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated. The residue was purified by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) to afford the pure deprotected compound **142** (63 mg, 95% yield).

$[\alpha]_D = -9.6$ ($c = 1.15$, CHCl₃)

HMRS (ESI) calcd for [C₂₁H₂₂N₂O₄+ H⁺]: 367.1652, found 367.1655.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.36 (q, $J=12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.63-1.74 (m, 2H, H-19, H-14), 2.20-2.28 (m, 1H, H-19), 2.33 (dd, $J=18.8, 5.6$ Hz, 1H, H-18), 2.46 (ddd, $J=18.8, 12.0, 6.4$ Hz, 1H, H-18), 2.57-2.64 (m, 2H, H-14, H-20), 2.76-2.90 (m, 3H, 2H-6, H-5), 3.06 (dd, $J=11.6, 4.4$ Hz, 1H, H-15), 3.88 (s, 3H, OCH₃), 4.85 (d, $J=9.6$ Hz, 1H, H-3), 5.16 (d, $J=8.4$ Hz, 1H, H-5), 7.12 (t, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.50 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.98 (br. s, 1H, NH), 12.39 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.9 (C-6), 22.5 (C-19), 29.0 (C-18), 29.4 (C-15), 31.5 (C-14), 40.0 (C-5), 41.0 (C-20), 51.8 (OCH₃), 53.9 (C-3), 99.8 (C-16), 109.4 (C_{AR}), 110.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 126.8 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 171.2 (C-17), 172.3 (CO₂Me), 173.7 (NCO).



Compound 109

NaBH₄ (2.6 mg, 0.069 mmol) was added at 5 °C under an inert atmosphere to a solution of the above *N*_{ind}-H derivative **108** (25 mg, 0.069 mmol) in anhydrous MeOH (3 ml), and the resulting mixture was stirred at this temperature overnight. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded compound **109** as the mayor isomer (15 mg, 59% yield). Minor amount of a mixture of other isomers were also isolated.

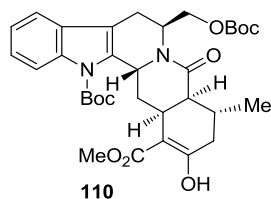
[α]_D = +66 (*c* = 0.3, CHCl₃)

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1729 (C=O), 1613 (NCO).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₁H₂₄N₂O₄ + H⁺]: 369.1809, found 369.1810.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.51 (tdd, *J*=14.0, 4.4, 2.8 Hz, 1H, H-18), 1.83 (qd, *J*=12.8, 3.6 Hz, 1H, H-19), 1.88-1.92 (m, 1H, H-19), 1.97 (dq, *J*=14.0, 2.8 Hz, 1H, H-18), 2.16 (dm, *J*=12.8, 12.0 Hz, 1H, H-14), 2.49 (dd, *J*=13.2, 12.8 Hz, 1H, H-14), 2.57-2.62 (m, 1H, H-20), 2.57-2.62 (m, 1H, H-20), 2.64 (dd, *J*=5.2, 2.4 Hz, 1H, H-16), 2.65-2.71 (m, 1H, H-15), 2.74-2.86 (m, 2H, 2H-6, H-5), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 4.33 (d, *J*=2.9 Hz, 1H, H-17), 4.67 (dd, *J*=12.4, 5.2 Hz, 1H, H-3), 5.14 (d, *J*=9.2 Hz, 1H, H-5), 7.11 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (td, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.98 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.1 (C-19), 20.9 (C-6), 28.6 (C-14), 31.2 (C-18), 31.9 (C-15), 40.0 (C-5), 43.7 (C-20), 47.9 (C-16), 52.2 (OCH₃), 54.5 (C-3), 65.3 (C-17), 109.3 (C_{AR}), 110.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 126.7 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 171.4 (CO₂Me), 174.7 (NCO).



Compound 110

Operating as described for compound **53a** (reaction time 2h), from a solution of adduct **63** (100 mg, 0.13 mmol) in anhydrous MeOH (6 ml), Na₂HPO₄ (910 mg, 6.40 mmol), and sodium amalgam (715 mg of a 5% Na-Hg, 3.20 mmol), compound **110** was obtained (70 mg, 84% yield) as a white foam.

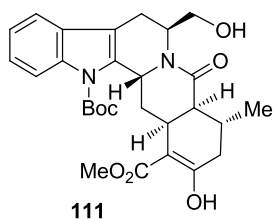
IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1731 (C=O), 1648 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₃H₄₂N₂O₉ + H⁺]: 611.2963, found: 611.2959.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC, 3:1 enol-keto mixture): δ 1.07 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃ keto), 1.09 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃ enol), 1.42 [s, 9H, (CH₃)₃C keto], 1.43 [s, 9H, (CH₃)₃C enol], 1.67 [s, 9H, (CH₃)₃C enol], 1.68 [s, 9H, (CH₃)₃C keto], 1.72 (dm, *J*=13.2 Hz, 2H, H-14 keto and enol), 1.98 (dd, *J*=18.0, 4.4 Hz, 1H, H-18 enol), 2.16 (dd, *J*=18.0, 4.4 Hz, 1H, H-18 keto), 2.52 (m, 2H, H-20 keto and enol), 2.59 (ddd, *J*=18.0, 5.6, 1.2 Hz, 1H, H-18 enol), 2.63 (dd, *J*=18.0, 5.2 Hz, 1H, H-18 keto), 2.73 (dm, *J*=16.4 Hz, 1H, H-6 enol), 2.73 (masked, 3H, H-19 enol, H-6 keto, H-14 keto), 2.90 (dt, *J*=13.2, 4.4, 4.4 Hz, 1H, H-14 enol), 2.96 (ddd, *J*=16.4, 6.4, 2.4 Hz, 1H, H-6 enol), 3.03 (ddd, *J*=16.4, 6.4, 2.4 Hz, 1H, H-6 keto), 3.08 (m, 2H, H-15 keto and enol), 3.30 (m, 1H, H-19 keto), 3.70 (dd, *J*=12.0, 4.4 Hz, 1H, H-16 keto), 3.81 (s, 3H, CH₃O enol), 3.88 (s, 3H, CH₃O keto), 3.93 (dd, *J*=10.8, 8.8 Hz, 1H, CH₂O enol), 4.08 (dd, *J*=10.8, 6.4 Hz, 1H, CH₂O enol), 4.14 (masked, 1H, CH₂O keto), 4.20 (dd, *J*=10.8, 5.6 Hz, 1H, CH₂O keto), 5.06 (dm, *J*=9.2 Hz, 1H, H-3 enol), 5.28 (dm, *J*=9.2 Hz, 1H, H-3 keto), 5.70 (m, 1H, H-5 enol), 5.86 (m, 1H, H-5 keto), 7.23-7.32 (m, 4H, H_{AR} keto and enol), 7.42 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, H_{AR} keto and enol), 7.98 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR} keto and enol), 12.3 (s, 1H, OH enol).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.1 (CH₃ enol), 18.7 (CH₃ keto), 21.1 (C-6 keto), 21.9 (C-6 enol), 27.5 (C-15 enol), 27.6 [(CH₃)₃C keto and enol], 28.1 (C-19 enol), 28.2 [(CH₃)₃C keto], 28.3 [(CH₃)₃C enol], 31.2 (C-14 keto), 31.5 (C-15 keto), 32.4 (C-19 keto), 33.9 (C-18 enol), 34.2 (C-14 enol), 44.4 (C-18 keto), 44.8 (C-5 enol), 44.9 (C-5 keto), 47.2 (C-20 keto), 47.4 (C-20 enol), 48.1 (C-3 keto), 48.5 (C-3 enol), 51.7 (CH₃O enol), 52.1 (CH₃O keto), 57.1 (C-16 keto), 64.2 (CH₂O keto), 64.9 (CH₂O enol), 82.2 [(CH₃)₃C enol], 82.4 [(CH₃)₃C keto], 84.2 [(CH₃)₃C enol], 84.6

[(CH₃)₃C keto], 97.9 (C-16 enol), 114.5 (C_{AR} enol), 114.8 (C_{AR}), 115.5 (CH_{AR} keto), 115.9 (CH_{AR} enol), 118.1 (CH_{AR} enol), 118.2 (CH_{AR} keto), 122.9 (CH_{AR} enol), 123.0 (CH_{AR} keto), 124.5 (CH_{AR} enol), 124.7 (CH_{AR} keto), 128.7 (C_{AR} keto), 128.9 (C_{AR} enol), 133.7 (C_{AR} keto), 134.4 (C_{AR} enol), 136.6 (C_{AR} keto and enol), 149.9 (COO enol), 150.3 (COO keto), 153.1 (COO keto), 153.2 (COO enol), 169.2-172.5 (NCO keto and enol, COO keto and enol, C-17 enol), 205.4 (CO keto).



Compound 111

TFA (140 μ l, 30 mmol) was added to a solution of compound **110** (40 mg, 0.06 mmol) in dichloromethane (3 ml) and the resulting mixture was stirred for 30 minutes. The solution was then quenched with a saturated solution of NaHCO₃, extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) afforded deprotected compound **111** (30 mg, 92% yield) as a white solid.

Enol form (major)

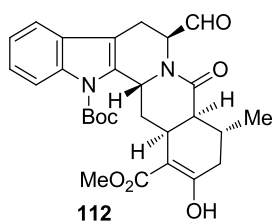
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.09 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.67 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.78 (m, 1H, H-14), 1.99 (dd, *J* = 18.0, 5.2 Hz, 1H, H-18), 2.51 (dd, *J* = 18.0, 5.6 Hz, 1H, H-18), 2.53 (m, 1H, H-20), 2.72 (masked, 1H, H-19), 2.75 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, H-6), 2.78 (m, 1H, H-15), 2.81 (dt, *J* = 14.4, 4.0, 4.0 Hz, 1H, H-14), 2.92 (ddd, *J* = 16.8, 6.8, 2.8 Hz, 1H, H-6), 3.57 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.61 (dd, *J* = 11.2, 6.4 Hz, 1H, CH₂OH), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 5.10 (dd, *J* = 8.8, 1.6 Hz, 1H, H-3), 5.47 (m, 1H, H-5), 7.23-7.32 (m, 2H, H_{AR}), 7.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 12.2 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (CH₃), 21.4 (C-6), 27.6 (C-19), 27.8 (C-15), 28.3 [(CH₃)₃C], 34.4 (C-18), 34.4 (C-14), 47.6 (C-20), 48.5 (C-5), 48.4 (C-3), 51.7 (CH₃O), 61.4 (CH₂O), 84.2 [(CH₃)₃C], 98.5 (C-17), 114.6 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 134.3 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 149.9 (CO₂*t*-Bu), 169.2-173.4 (2CO, C-16).

Keto form (minor)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.67 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.78 (m, 1H, H-14), 2.15 (dd, $J = 14.0, 3.2$ Hz, 1H, H-18), 2.48 (m, 1H, H-20), 2.59 (dd, $J = 14.0, 6.0$ Hz, 1H, H-18), 2.65-2.71 (m, 2H, H-6, H-14), 2.96 (ddd, $J = 16.4, 6.4, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.07 (m, 1H, H-15), 3.27 (m, 1H, H-19), 3.66-3.73 (m, 2H, CH_2OH), 3.76 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, H-16), 3.87 (s, 3H, CH_3O), 5.30 (dm, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 5.62 (m, 1H, H-5), 7.11 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (m, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 18.8 (CH_3), 21.9 (C-6), 28.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 31.1 (C-19), 31.7 (C-14), 32.5 (C-15), 44.6 (C-18), 47.3 (C-20), 48.0 (C-3), 48.5 (C-5), 52.2 (CH_3O), 57.2 (C-16), 61.4 (CH_2O), 82.5 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 115.0 (C_{AR}), 115.5 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 133.7 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 150.3 ($\text{CO}_2t\text{-Bu}$), 169.2-173.4 (2CO), 205.5 (CO).



Compound 112

DMP (182 mg, 0.43 mmol) was added to a solution of compound **111** (230 mg, 0.43 mmol) in DCM (15 ml). The resulting mixture was stirred for 1h. Saturated aqueous solution of NaHCO_3 was added and the resulting mixture was extracted with DCM. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure, to give aldehyde **112** which was used in the next step without purification (98% yield).

Enol form (major)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.13 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.65 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.77 (ddd, $J = 13.6, 10.4, 6.0$ Hz, 1H, H-14), 2.06 (dd, $J = 18.0, 4.4$ Hz, 1H, H-18), 2.55 (dt, $J = 18.0, 4.4, 4.4$ Hz, 1H, H-18), 2.56 (m, 1H, H-20), 2.72 (m, 1H, H-19), 2.80 (dt, $J = 13.7, 3.6, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 3.00 (dt, $J = 16.4, 6.4, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.12 (m, 1H, H-15), 3.36 (d, $J = 16.4$ Hz, 1H, H-6), 3.79 (s, 3H, CH_3O), 5.28 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 5.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-5), 7.24-

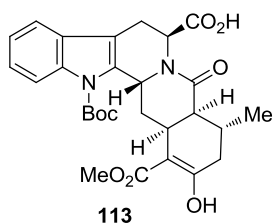
7.32 (m, 2H, H_{AR}), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 9.44 (CHO), 12.3 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (CH₃), 20.2 (C-6), 27.7 (C-15), 27.9 (C-19), 28.1 [(CH₃)₃C], 34.5 (C-18), 34.7 (C-14), 47.6 (C-20), 49.8 (C-3), 51.6 (CH₃O), 56.6 (C-5), 84.4 [(CH₃)₃C], 98.5 (C-17), 114.5 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 128.2 (C_{AR}), 134.9 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 149.6 (CO-Boc), 162.6 (C-16), 172.0-172.8 (2CO), 198.5 (CHO).

Keto form (minor)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.66 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.71 (m, 1H, H-14), 2.20 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H, H-18), 2.48 (m, 1H, H-20), 2.56 (m, 1H, H-20); 2.63 (dd, *J* = 14.0, 5.6 Hz, 1H, H-18), 2.71 (masked, 1H, H-14), 3.06-3.15 (m 2H, H-6, H-15), 3.28 (m, 1H, H-19), 3.39 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H, H-6), 3.84 (dm, *J* = 11.6 Hz, H-16), 3.88 (s, 3H, CH₃O), 5.48 (dm, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-3), 6.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, H-5), 7.24-7.32 (m, 2H, H_{AR}), 7.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 9.52 (s, 1H, CHO).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.8 (CH₃), 19.6 (C-6), 28.1 [(CH₃)₃C], 31.1 (C-19), 32.2 (C-14), 32.4 (C-15), 44.6 (C-18), 47.2 (C-20), 49.6 (C-3), 52.2 (CH₃O), 56.8 (C-5), 57.2 (C-16), 84.7 [(CH₃)₃C], 114.9 (C_{AR}), 115.6 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 128.0 (C_{AR}), 134.3 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 149.9 (CO-Boc), 172.0-172.8 (2CO), 198.4 (CHO), 204.9 (CO).



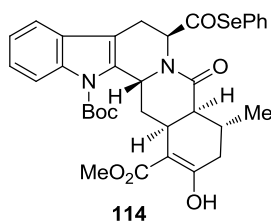
Compound 113

A solution of NaClO₂ (512 mg, 4.53 mmol) and NaH₂PO₄ (490 mg, 4.08 mmol) in H₂O (20 ml) was added to a solution of aldehyde **112** (304 mg, 0.60 mmol) in *t*-BuOH (12 ml), 1-methylcyclohexene (4 ml) and CH₃CN (5 ml) at 0°C. The solution was stirred at room temperature for 2h. Then was added water and the organic layer was extracted with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and

concentrated under reduced pressure, to give the acid **113** which was used in the next step without purification.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.64 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 1.76 (m, 1H, H-14), 2.00 (dd, $J = 18.0, 5.6$ Hz, 1H, H-18), 2.50 (dd, $J = 18.0, 5.2$ Hz, 1H, H-18), 2.55 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-20), 2.65 (m, 1H, H-19), 2.72 (dt, $J = 14.0, 4.0, 4.0$ Hz, 1H, H-14), 2.94 (ddd, $J = 16.0, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, H-6), 3.10 (m, 1H, H-15), 3.39 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 5.33 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 6.03 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-5), 7.26 (m, 2H, H_{AR}), 7.44 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.96 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 12.3 (s, 1H, OH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 18.2 (CH_3), 22.6 (C-6), 27.7 (C-15), 28.0 (C-19), 28.2 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 34.7 (C-18), 35.1 (C-14), 47.6 (C-20), 49.5 (C-3), 49.7 (C-5), 51.6 (CH_3O), 84.3 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 98.8 (C-17), 114.8 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 128.4 (C_{AR}), 134.4 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 149.8 (CO-Boc), 172.1-174.7 (3CO, C-16).



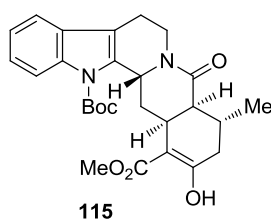
Compound 114

$(\text{PhSe})_2$ (318 mg, 1.02 mmol) in CH_2Cl_2 (2 ml) and *n* Bu_3P (445 μl , 1.8 mmol) were added at 0°C to a solution of above acid crude **113** (316 mg, 0.60 mmol) in CH_2Cl_2 (20 ml). The solution was refluxed overnight. After this time water was added and the solution was extracted with DCM. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) afforded compound **114** (278 mg, 70% overall yield from compound **111**).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.16 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.68 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.71 (ddd, $J=13.6, 8.0, 4.8$ Hz, 1H, H-14), 2.10 (dd, $J=18.4, 4.0$ Hz, 1H, H-18), 2.63 (t, $J=6.0$ Hz, 1H, H-20), 2.78 (ddd, $J=18.4, 5.6, 1.2$ Hz, 1H, H-18), 2.90 (ddd, $J=16.0, 5.2, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.91 (masked, 1H, H-19), 3.04 (dt, $J=13.6, 4.8$ Hz, 1H, H-14), 3.16 (dt, $J=10.8, 4.8$ Hz, 1H, H-15), 3.48

(d, $J=16.0$ Hz, 1H, H-6), 3.85 (s, 3H, CH₃O), 5.53 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H-3), 6.17 (dd, $J=6.0, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 7.20-7.40 (m, 8H, H_{AR}), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, H_{AR}), 12.3 (br. s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.3 (CH₃), 22.3 (C-6), 27.4 (C-15), 28.3 (C-19), 28.2 [(CH₃)₃C], 34.2 (C-18), 34.7 (C-14), 47.5 (C-20), 50.5 (C-3), 51.8 (CH₃O₂C), 60.3 (C-5), 82.0 [(CH₃)₃C], 91.8 (C-17), 115.2 (C_{AR}), 115.9 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 125.3 (C_{AR}), 128.6 (C_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 129.2 (C_{AR}), 134.5 (C_{AR}), 136.0 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 147.8 (CO), 172.2-173.2 (2CO), 200.1 (CO-Se).



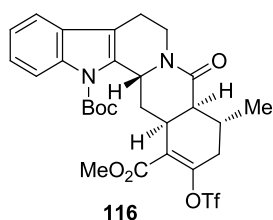
Compound 115

AIBN (6 mg, 0.03 mmol) was added to a solution of selenide compound **114** (190 mg, 0.28 mmol) in benzene (10 ml). The solution was heated to reflux temperature and then a solution of Bu₃SnH (122 mg, 0.42 mmol) in benzene (2 ml) was slowly added (30 minutes). The solution was refluxed for 1h and then the solvent was evaporated. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) gave compound **115** (120 mg, 89% yield).

$[\alpha]_D = +270$ ($c = 0.37$, CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.08 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.67 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.81 (ddd, $J=12.4, 9.2, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 1.98 (dd, $J=18.4, 4.4$ Hz, 1H, H-18), 2.39 (m, 1H, H-20), 2.44 (dd, $J=18.4, 5.6$ Hz, 1H, H-18), 2.64 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, H-6), 2.69 (m, 1H, H-19), 2.78 (dd, $J=14.0, 11.6$ Hz, 1H, H-5), 2.83 (dd, $J=12.4, 9.2$ Hz, 1H, H-14), 2.89 (d, $J=13.6$ Hz, 1H, H-6), 2.92 (m, 1H, H-15), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 5.00 (dd, $J=14.0, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 5.06 (m, 1H, H-3), 7.22-7.32 (m, 2H, H_{AR}), 7.43 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.98 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 12.30 (s, 1H, OH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.2 (CH₃), 21.4 (C-6), 27.4 (C-19), 27.5 (C-15), 28.2 [(CH₃)₃C], 32.7 (C-14), 34.2 (C-18), 40.4 (C-5), 47.0 (C-20), 51.7 (CH₃O), 53.1 (C-3), 83.9 [(CH₃)₃C], 97.8 (C-17), 115.6 (C_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 122.8 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 128.9 (C_{AR}), 135.9 (C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 150.0 (CO-Boc), 168.9 (C-16), 171.1, 172.3 (2CO).



Compound 116

NaH (18 mg, 0.70 mmol) was added to a solution of ketoester **115** (280 mg, 0.59 mmol), in DME (1.5 ml) at rt. After 3h at room temperature, PhNTf₂ (210 mg, 0.59 mmol) was added in one portion. After 2h the mixture was poured into saturated NH₄Cl solution and extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated and the residue purified by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc). To afford the corresponding vinyl triflate **116** (250 mg, 70% yield).

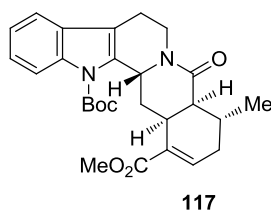
$[\alpha]_D = +206$ ($c = 0.7$, CHCl₃)

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1725 (C=O), 1628 (NCO), 626 (CF₃).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₈H₃₁F₃N₂O₈S + H⁺]: 613.1826, found 613.1820.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.09 (d, $J=7.2$ Hz, 3H, CH₃), 1.58 (ddd, $J=13.6, 11.2, 3.2$ Hz, 1H, H-18), 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.98 (dd, $J=18.0, 1.2$ Hz, 1H, H-14), 2.48 (dd, $J=6.4, 3.2$ Hz, 1H, H-20), 2.62-2.85 (m, 4H, H-14, 2H-6, H-5), 2.98-3.05 (m, 2H, H-18, H-19), 3.32 (m, 1H, H-15), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 5.06-5.09 (m, 2H, H-3, H-5), 7.23 (td, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (td, $J=7.6, 1.2$, 1H, H_{AR}), 7.42 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.89 (d, $J=8.8$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 17.6 (CH₃), 21.6 (C-6), 28.2 [(CH₃)₃C], 28.3 (C-19), 30.1 (C-15), 31.3 (C-18), 31.8 (C-14), 39.6 (C-5), 45.3 (C-20), 52.3 (OCH₃), 55.8 (C-3), 84.3 [(CH₃)₃C], 115.5 (CH_{AR}), 118.3 (CF₃, CH_{AR}), 119.6 (C_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 123.5 (C-16), 124.5 (CH_{AR}), 128.7 (C_{AR}), 135.3 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 150.3 (C-17), 150.5 (CO₂tBu), 164.2 (CO₂Me), 169.0 (NCO).

**Compound 117**

Bu₃SnH (129 μl, 0.48 mmol) was added dropwise over 20 minutes to a solution of vinyl triflate **116** (248 mg, 0.40 mmol), LiCl (50 mg, 1.2 mmol), and Pd(PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) in THF (1.5 ml) at rt. The mixture was heated to 50 °C and stirred for 3h, then diluted with Et₂O, washed with 10% KF and brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated and the residue purified by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) to afford unsaturated ester **117** (170 mg, 86% yield).

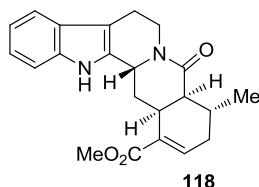
[α]_D = + 290 (*c* = 0.82, CHCl₃)

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1727 (C=O), 1630 (NCO), 737 (CH=C).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₇H₃₂N₂O₅ + H⁺]: 465.2384, found 465.2381.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.02 (d, *J*=7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.58-1.68 (m, 1H, H-14), 1.70 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.92 (dm, *J*=19.2 Hz, 1H, H-18), 2.32 (dq, *J*=19.2, 2.8 Hz, 1H, H-18), 2.51 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, H-20), 2.65-2.79 (m, 4H, 2H-6, H-5, H-19), 2.97 (td, *J*=13.6, 3.2 Hz, 1H, H-14), 3.08 (br. s, 1H, H-15), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 5.02 (dd, *J*=10.4, 2.8 Hz, 1H, H-3), 5.08 (dt, *J*=8.0, 2.8 Hz, 1H, H-5), 7.00 (br. d, *J*=6.0 Hz, 1H, H-17), 7.23 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (td, *J*=7.2, 1.2, 1H, H_{AR}), 7.42 (td, *J*=6.4, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 18.1 (CH₃), 21.6 (C-6), 27.6 (C-19), 28.1 [(CH₃)₃C], 28.3 (C-15), 29.4 (C-18), 32.2 (C-14), 39.4 (C-5), 46.5 (C-20), 51.6 (OCH₃), 52.4 (C-3), 84.1 [(CH₃)₃C], 115.5 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 118.4 (C-16), 122.8 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 128.8 (C_{AR}), 130.6 (C_{AR}), 135.9 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 139.8 (C-17), 150.1 (CO₂*t*Bu), 167.2 (CO₂Me), 170.9 (NCO).



Compound 118

Operating as described for compound **108**, from a solution of compound **117** (70 mg, 0.15 mmol) in anhydrous MeOH (15 ml), MeONa (204 mg, 3.79 mmol), compound **118** was obtained (30 mg, 69% yield).

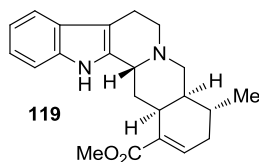
$[\alpha]_D = +143$ ($c = 0.85$, CHCl_3)

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1727 (C=O), 1630 (NCO), 737 (CH=C).

HMRS (ESI) calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 365.1860, found 365.1865.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.07 (d, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.93 (dt, $J=19.6, 4.4$ Hz, 1H, H-18), 2.05-2.18 (m, 1H, H-14), 2.34-2.38 (m, 1H, H-20), 2.41 (dm, $J=19.6$ Hz, 1H, H-18), 2.51-2.55 (m, 1H, H-19), 2.68-2.75 (m, 2H, H-6, H-14), 2.88 (td, $J=12.0, 3.6$ Hz, 1H, H-5), 2.95-2.99 (m, 2H, H-15, H-6), 3.79 (s, 3H, OCH_3), 4.66 (m, 1H, H-3), 5.00 (dd, $J=12.8, 4.8$ Hz, 1H, H-5), 7.07 (m, 1H, H-17), 7.10 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.17 (td, $J=6.8, 1.2$, 1H, H_{AR}), 7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.47 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.19 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 18.7 (CH_3), 20.6 (C-6), 26.9 (C-19), 29.2 (C-15), 30.2 (C-14), 32.1 (C-18), 41.6 (C-5), 47.0 (C-20), 51.7 (OCH_3), 52.4 (C-3), 110.1 (C_{AR}), 111.1 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 119.7 (CH_{AR}), 122.0 (CH_{AR}), 127.1 (C_{AR}), 129.6 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 136.2 (C-16), 142.0 (C-17), 167.1 (CO_2Me), 170.5 (NCO).



17a-carbaakuamigina (**119**)

Alane (600 μ l of a solution 0.5 M in THF, 0.33 mmol) was added at -22 $^{\circ}$ C to a solution of compound **118** (30 mg, 0.083 mmol), in THF (1.5 ml). The resulting mixture was stirred at -22 $^{\circ}$ C for 10 minutes, then MeOH (0.5 ml) was added and the mixture was warmed to room temperature. Then the mixture was filtered through a pad of neutral alumina by using EtOAc as the eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure and the resulting residue was purified by flash chromatography (CH_2Cl_2 to CH_2Cl_2 -MeOH=99:1) to afford compound **119** (11 mg, 38% yield).

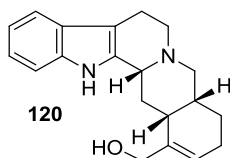
$[\alpha]_D = +80$ ($c = 0.15$, CHCl_3)

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1719 (C=O), 1629 (NCO), 775 (CH=C).

HMRS (ESI) calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}^+]$: 351.2067, found 351.2070.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.60 (masked, 1H, H-14), 1.86 (dm, $J=20.0$ Hz, 1H, H-14), 2.20 (masked, 1H, H-14), 2.42 (dt, $J=20.0, 4.4, 4.4$ Hz, 1H, H-18), 2.55-2.65 (m, 3H, H-6, H-19, H-20), 2.72 (m, 1H, H-15), 2.86 (dm, $J=10.8$ Hz, 1H, H-6), 2.98-3.14 (m, 4H, H-5, H-21), 3.19 (m, 1H, H-3), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 6.93 (t, $J=2.8$ Hz, 1H, H-17), 7.09 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.15 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.39 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.05 (br.s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 19.0 (CH_3), 20.6 (C-6), 27.4 (C-19), 29.3 (C-15), 30.1 (C-14), 30.9 (C-20), 35.3 (C-18), 51.6 (CH_3O), 53.4, 54.8 (C-5, C-21), 56.0 (C-3), 108.0 (C_{AR}), 111.2 (CH_{AR}), 117.0 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 121.2 (CH_{AR}), 126.2 (C_{AR}), 127.8 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 136.2 (C-16), 140.2 (C-17), 170.3 (CO_2Me).



Compound 120

DIBAL-H (411 μ L of a solution 1M in THF) was added at -78 °C to a solution of compound **142** (40 mg, 0.11 mmol) in dry THF (220 μ L). The mixture was stirred at this temperature for 30 minutes then LiAlH₄ (42 mg, 1.1 mmol) was added at 0°C and the mixture was heated to reflux temperature overnight. Then the reaction was quenched at 0°C with saturated solution of NaHCO₃ and the organic compound was extracted with EtOAc. The organic extract was dried over MgSO₄ and the solvent was removed at reduced pressure. Flash chromatography (CH₂Cl₂ to 99:1 CH₂Cl₂-MeOH) afforded compound **120** as a white solid (30 mg, 88%).

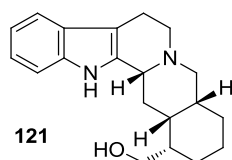
mp: 116–118 °C

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 3853 (OH), 2919 (=CH).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₀H₂₄N₂O + H⁺]: 309.1961, found 309.1962.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.53-1.70 (m, 3H, 2H-19, H-14), 1.83 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, H-20), 2.04-2.17 (m, 2H, H-18), 2.26 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, H-14), 2.45 (dt, *J*=12.4, 5.2 Hz, 1H, H-15), 2.52-2.57 (m, 1H, H-5), 2.66-2.72 (m, 2H, H-6, H-21), 2.88-3.04 (m, 3H, H-6, H-5, H-21), 3.22 (d, *J*=10.4 Hz, 1H, H-3), 4.08 (d, *J*=12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.19 (d, *J*=12.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 5.68 (br. s 1H, H-17), 7.07 (td, *J*=8.4, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (C-6), 23.3 (C-19), 25.8 (C-18), 32.4 (C-14), 34.4 (C-20), 35.6 (C-15), 53.6 (C-5), 60.3 (C-3), 61.5 (C-21), 66.1 (CH₂Ph), 110.8 (CH_{AR}), 118.0 (CH_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 121.2 (CH_{AR}), 125.2 (C-17), 127.4 (C_{AR}), 135.1 (C_{AR}), 136.0 (C_{AR}), 140.5 (C_{AR}).



Compound 121

Step 1: 10% Pd/C (20 mg) was added to a solution of compound **142** (40 mg, 0.11 mmol) in MeOH (2 ml). The mixture was stirred under H₂ atmosphere at room temperature for 18h. The solution was then filtered and the solvent evaporated to afford the dihydroester which is employed in the second step without any further purification.

Step 2: LiAlH₄ (43 mg, 1.14 mmol) was added at 0 °C to a solution of the dihydroester in dry THF (5 ml). The mixture was heated to reflux temperature and stirred overnight. Then the reaction was quenched at 0°C with saturated solution of NaHCO₃ and the organic compound was extracted with EtOAc. The organic extract was dried over MgSO₄ and the solvent was removed at reduced pressure. Flash chromatography (CH₂Cl₂ to 99:1 CH₂Cl₂-MeOH) afforded compound **121** as a white solid (15 mg, 44% yield).

mp: 150–153 °C

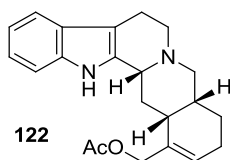
HMRS (ESI) calcd for [C₂₀H₂₆N₂O + H⁺]: 311.2118, found 311.2115.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.05 (td, *J*=12.8, 4.0 Hz, 1H, H-17), 1.24-1.33 (m, 2H, H-18, H-17), 1.43 (dd, *J*=14.0, 11.6 Hz, 1H, H-19), 1.64-1.70 (m, 3H, 2H-14, H-20), 1.75-1.79 (m, 2H, H-18, H-20), 1.95 (qd, *J*=13.2, 4.0 Hz, 1H, H-19), 2.13 (br. d, 1H, H-15), 2.45-2.50 (m, 1H, H-5), 2.55 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, H-21), 2.67 (dd, *J*=14.4, 4.8 Hz, 1H, H-6), 2.81 (d, *J*=11.2 Hz, 1H, H-21), 2.91-2.98 (m, 2H, H-5, H-6), 3.12 (br. d, *J*=10.4 Hz, 1H, H-3), 3.60 (d, *J*=7.6 Hz, 2H, CH₂OH), 7.07 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.97 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.8 (C-6), 23.5 (C-17), 25.2 (C-14), 25.9 (C-18), 26.5 (C-19), 35.9 (C-15), 37.3 (C-20), 43.4 (C-16), 53.5 (C-15), 60.4 (C-3), 62.0 (C-21), 65.4 (CH₂OH), 108.1 (C_{AR}), 110.8 (CH_{AR}), 118.0 (CH_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 121.1 (CH_{AR}), 127.4 (C_{AR}), 135.5 (C_{AR}), 136.0 (C_{AR}).

¹H-NMR (400 MHz, TFA-*d*, COSY, *g*-HSQC): δ 0.94 (q, *J*=9.2 Hz, 1H, H-17), 1.32 (m, 1H, H-19), 1.39 (d, *J*=13.2 Hz, 1H, H-17), 1.49 (m, 2H, 2H-18), 1.79 (d, *J*=13.2 Hz, H-19), 1.85-1.91 (m, 2H, H-14, H-16), 2.02 (br. s, 1H, H-20), 2.38 (d, *J*=10.8 Hz, H-15), 2.51 (d, *J*=14.4 Hz, H-14), 2.88 (d, *J*=16.4 Hz, H-6), 3.14 (m, 1H, H-6), 3.25 (m, 1H, H-5), 3.37-3.43 (m, 2H, 2H-21), 3.60-3.80 (m,

3H, CH₂OH, H-5), 4.20 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, H-3), 6.98 (t, *J*=7.6 Hz, H_{AR}), 7.09 (m, H_{AR}), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, H_{AR}), 7.28 (m, H_{AR}).



Compound 122

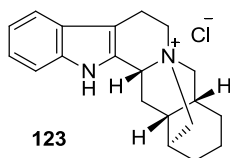
Compound **120** (30 mg, 0.10 mmol) was acetylated in Ac₂O (2.5 ml) with catalytic dimethylaminopyridine (5 mg) for 12h. An aqueous solution of NaHCO₃ (6 ml) and CH₂Cl₂ (10 ml) were added and the system was stirred for 2h. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (twice), the combined organic layers were dried (MgSO₄) and concentrated under reduced pressure to give compound **122** (12 mg, 90% yield).

mp: 78–80 °C

HMRS (ESI) calcd for [C₂₂H₂₆N₂O₂ + H⁺]: 351.2067, found 351.2070.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.51-1.61 (m, 2H, H-19, H-14), 1.86 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, H-20), 1.99-2.04 (m, 2H, H-18, H-19), 2.10-2.13 (m, 4H, H-18, C₃), 2.22 (d, *J*=13.2 Hz, 1H, H-14), 2.99-32.31 (m, 1H, H-15), 2.56 (ddd, *J*=15.6, 11.2, 4.8 Hz, 1H, H-21), 2.68-2.73 (m, 2H, H-5, H-6), 2.96-3.03 (m, 2H, H-5, H-6), 3.03-3.10 (m, 1H, H-21), 3.25 (d, *J*=10.8 Hz, 1H, H-3), 4.39 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, CH₂OAc), 4.79 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, CH₂OAc), 5.78 (br. s, 1H, H-17), 7.07 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 8.01 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (C-18), 21.4 (C-6), 23.0 (C-19), 25.8 (CH₃), 31.6 (C-14), 34.1 (C-20), 35.3 (C-15), 53.4 (C-21), 60.2 (C-3), 61.0 (C-5), 66.4 (CH₂OAc), 108.2 (C_{AR}), 110.8 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 119.4 (CH_{AR}), 121.4 (CH_{AR}), 127.3 (C_{AR}), 128.1 (C-17), 135.4 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 171.3 (CO).



Compound 123

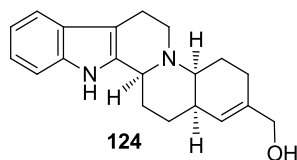
TsCl (17.5 mg, 0.09 mmol), in dry pyridine (500 μ l), was added to a solution of dihydronitrazine (10 mg, 0.03 mmol) in pyridine (1.5 ml). The mixture was stirred at 5 $^{\circ}$ C for 7 days. After this time the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (99:1 CH₂Cl₂-MeOH) providing the desired salt **123** (10 mg, 68% yield).

mp: 224–229 $^{\circ}$ C

HMRS (ESI) calcd for [C₂₀H₂₅N₂ + H⁺]: 294.2091, found 294.2077.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, COSY, *g*-HSQC): δ 1.06 (qd, *J*=12.8, 2.8 Hz, 1H, H-18), 1.41 (qt, *J*=12.8, 3.6 Hz, 1H, H-17), 1.57 (d, *J*=13.2 Hz, 2H, H-18, H-19), 1.78-1.89 (m, 4H, H-14, H-19, H-17, H-16), 2.07 (d, *J*=12.0 Hz, 1H, H-20), 2.34 (s, 3H, CH₃), 2.41-2.48 (m, 2H, H-14, H-15), 3.02 (dd, *J*=16.0, 4.8 Hz, 1H, H-6), 3.28-3.32 (m, masked, 1H, H-6), 3.45-3.64 (m, 5H, H-5, 2H-21, 2CH₂OH), 3.75 (dd, *J*=12.4, 6.4 Hz, 1H, H-5), 4.53 (d, *J*=12.4 Hz, 1H, H-3), 7.08-7.10 (m, 1H, H_{AR}), 7.16-7.19 (m, 3H, H_{AR}), 7.37-7.39 (m, 1H, H_{AR}), 7.47-7.48 (m, 1H, H_{AR}), 7.66 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ 18.5 (C-6), 19.9 (CH₃), 22.1 (C-14), 22.9 (C-18), 24.9 (C-19), 25.3 (C-17), 34.2 (C-15), 35.4 (C-20), 42.5 (C-16), 53.6 (C-5), 59.4 (C-21), 62.1 (C-3), 63.7 (CH₂OH), 105.6 (C_{AR}), 111.1 (CH_{AR}), 117.6 (CH_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 125.5 (2CH_{AR}), 126.0 (C_{AR}), 128.0 (C_{AR}), 128.4 (2CH_{AR}), 137.1 (C_{AR}), 140.3 (C_{AR}).



(2a*R*,6a*S*,14b*S*)-4-(Hydroxymethyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1*H*-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (124)

First step: Thiophenol (125 μ l, 2.25 mmol) and cold TFA (1.40 ml) were added at 0 °C to compound **139** (30 mg, 0.045 mmol), and the mixture was stirred for 2h. The solution was poured into a cold saturated solution of NaHCO₃, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (4:1 hexane–EtOAc) afforded the deprotected indole derivative (22 mg, 90%).

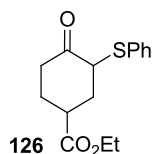
Second step: TBAF (55 μ l, 0.055 mmol) was added at 0 °C to a solution of the above deprotected indole derivative (15 mg, 0.028 mmol) in THF (2.8 ml). The mixture was stirred for 4 h, and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue afforded pentacyclic alcohol **124** (7 mg, 85% yield).

mp: 241–242 °C

HMRS (ESI) calcd for [C₂₀H₂₅N₂O+H⁺]: 309.1961, found 309.1954.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD, COSY, *g*-HSQC): δ 1.31-1.34 (m, 1H, H-1), 1.58 (dd, *J*=11.6, 6.0 Hz, 1H, H-5), 1.69 (td, *J*=12.8, 4.4 Hz, 1H, H-2), 1.87-1.95 (m, 2H, H-6, H-2), 2.16-2.20 (m, 2H, H-5), 2.38-2.42 (m, 2H, H-8, H-6), 2.60 (s br, 1H, H-2a), 2.73 (s br, 1H, H-6a), 2.77 (m, 1H, H-9), 2.88-2.96 (m, 1H, H-9), 3.44 (s br, 1H, H-14b), 3.61-3.65 (m, 1H, H-8), 3.92 (s, 2H, CH₂OH), 5.39 (m, 1H, H-3), 6.96 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.03 (td, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (td, *J*=12.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.37 (td, *J*=12.0 Hz, 1H, H_{AR}).

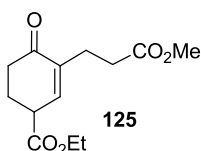
¹³C-NMR (100.6 MHz, CD₃OD): δ 22.1 (C-5), 22.6 (C-9), 26.9 (C-1), 27.1 (C-6), 30.7 (C-2), 37.3 (C-2a), 47.4 (C-8 masked), 60.9 (C-6a), 62.4 (C-14b), 67.7 (CH₂OH), 108.2 (CH_{AR}), 112.0 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 119.8 (CH_{AR}), 122.1 (C_{AR}), 127.2 (C-3), 134.0 (C_{AR}), 135.4 (C_{AR}), 138.2 (C_{AR}), 140.0 (C_{AR}).



Ethyl 4-oxo-3-(phenylthio)cyclohexanecarboxylate (**126**)

LDA (4.41 ml, 8.82 mmol of a 2 M solution in THF/heptane/ethylbenzene) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of commercial ethyl 4-oxocyclohexanecarboxylate (1.5 g, 8.82 mmol) in anhydrous THF (90 ml), and the solution was stirred for 30 min. Then, PhSSO₂Ph (2.21 g, 8.82 mmol) in THF (10 ml) was added, and the resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 40 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (50 ml), and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to afford ethyl 4-oxo-3-(phenylthio)cyclohexanecarboxylate **126**, which was used in the next step without purification.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 1.27 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.93-2.02 (m, 1H), 2.25-2.29 (m, 1H), 2.31-2.38 (m, 1H), 2.39-2.43 (m, 2H), 2.98-3.03 (m, 1H), 3.04-3.11 (m, 1H), 3.89 (td, $J=4.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J=8.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=6.8$ Hz, 1H).



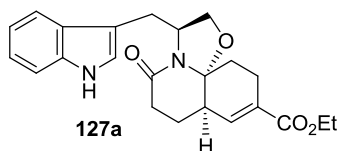
Methyl 3-(ethoxycarbonyl)-6-oxocyclohexene-1-propionate (**125**)

First step: A solution of *m*-CPBA (2.17 g, 70% technical grade, 8.82 mmol) in CH₂Cl₂ (20 ml) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ to a solution of the above phenylthio derivative **126** (2.46 g, 8.82 mmol) in CH₂Cl₂ (180 ml). After 5 min, the reaction was quenched with the addition of saturated aqueous Na₂S₂O₃. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography of the residue (4:1 hexane–EtOAc) afforded the sulfonyl derivative (2.38 g, 60% yield from compound **126**) as a complex mixture of diastereoisomers.

Second step: A solution of DBU (374 mg, 2.45 mmol) in DMF (5 ml) was added at $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, under an inert atmosphere, to a solution of the above sulfonyl derivatives **126** (720 mg, 2.45 mmol) in DMF (15 ml), acrylate (211 mg, 2.45 mmol) in DMF (5 ml) was then added to the mixture, and the reaction was allowed to reach $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 1.5h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (20 ml), and the resulting mixture was extracted with Et_2O . The organic layer was dried and filtered, and the filtrate was stirred at room temperature for 20h. After this time, the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (hexane to 95:5 hexane–EtOAc) afforded oxoester **125** (375 mg, 60% yield).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.28 (t, $J=7.1$ Hz, 3H, CH_2CH_3), 2.12–2.23 (m, 1H, H-4'), 2.30–2.41 (m, 2H, H-2, H-4'), 2.44–2.49 (m, 2H, H-3), 2.53–2.61 (m, 3H, H-2, H-5'), 3.36–3.42 (m, 1H, H-3'), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.21 (q, $J=7.1$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 6.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1H, H-2').

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.1 (CH_2CH_3), 25.4 (C-3), 25.7 (C-4'), 32.8 (C-5'), 36.6 (C-2), 42.0 (C-3'), 51.5 (OCH₃), 61.3 (CH_2CH_3), 132.6 (C-1'), 142.3 (C-2'), 171.8 (CO), 173.3 (CO_2Et), 197.8 (CO).



Ethyl (3*S*,7*aR*,11*aR*)-3-(3-indolylmethyl)-5-oxo-2,3,5,6,7,7*a*,10,11-octahydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline-9-carboxylate (127a**)**

Isobutyrric acid (105 μl , 1.13 mmol) was added to a solution of tryptophanol (97 mg, 0.51 mmol) and the oxoester **125** (100 mg, 0.39 mmol) in toluene (8 ml). The mixture was stirred at the reflux temperature for 24h, with azeotropic elimination of water produced by a Dean-Stark system. The resulting mixture was cooled and concentrated. The residue was dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO_3 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give a foam. Flash chromatography (from 1:1 to 1:2 hexane–EtOAc) afforded lactam **127a** (109 mg, 71% yield) and lactam **127b** (19 mg, 17% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 3303 (NH), 1714 (C=O), 1629 (NCO).

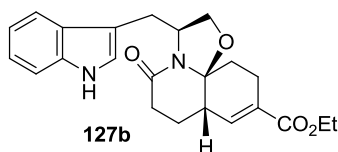
HMRS (ESI) calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}^+]$: 395.1965 found: 395.1978

Elemental analysis calcd (%) for $C_{23}H_{26}N_2O_4 \cdot 1/2 H_2O$: C 68.47, H 6.74, N 6.94 Found: C 68.42, H 6.60, N 6.59.

$[\alpha]_D = +20.2$ ($c = 1.0$, $CHCl_3$)

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, g -HSQC): δ 1.28 (t, $J=7.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.56-1.68 (m, 2H, H-7, H-11), 1.95 (dm, $J=14.0$ Hz, 1H, H-7), 2.05-2.10 (m, 1H, H-11), 2.25-2.30 (m, 1H, H-7a), 2.33-2.39 (m, 1H, H-10), 2.43-2.52 (m, 2H, H-10, H-6), 2.63 (dd, $J=18.4, 6.4$ Hz, 1H, H-6), 2.89 (dd, $J=14.0, 10.4$ Hz, 1H, CH_2CHN), 3.62 (ddd, $J=14.0, 10.4, 0.8$ Hz, 1H, CH_2CHN), 3.81 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1H, H-2), 4.19 (q, $J=7.5$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.67 (ddd, $J=10.4, 8.0, 3.4$ Hz, 1H, H-3), 6.84 (dd, $J=5.0, 2.0$ Hz, 1H, H-8), 7.01 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.34 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.40 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 (CH_2CH_3), 22.6 (C-10), 25.5 (C-7), 26.3 (C-11), 30.2 (CH_2CHN), 31.0 (C-6), 40.6 (C-7a), 56.2 (C-3), 60.6 (CH_2CH_3), 68.2 (C-2), 92.6 (C-11a), 111.1 (CH_{AR}), 111.6 (C_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.0 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 127.5 (C_{AR}), 129.6 (C-9), 136.2 (C_{AR}), 137.7 (C-8), 166.5 (CO_2Et), 169.4 (C-5).



Ethyl (3S,7aS,11aS)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-3-indolylmethyl]-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,10,11-octahydrooxazolo[2,3-j]quinoline-9-carboxylate (127b)

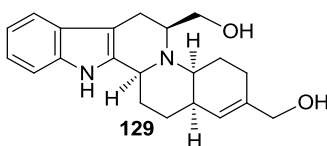
$[\alpha]_D = -40.8$ ($c = 0.8$, $CHCl_3$)

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 3297 (NH), 1706 (C=O), 1628 (NCO).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, g -HSQC): δ 1.28 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.53-1.63 (m, 2H, H-7, H-11), 2.02 (dd, $J=14.0, 6.0$ Hz, 1H, H-7), 2.11-2.20 (m, 1H, H-11), 2.31-2.39 (m, 2H, H-7a, H-10), 2.48-2.51 (m, 3H, H-10, H-6), 2.76 (dd, $J=14.0, 9.6$ Hz, 1H, CH_2CHN), 3.79 (dd, $J=14.0, 2.0$ Hz, 1H, CH_2CHN), 3.97 (m, 2H, H-2), 4.18 (q, $J=7.2$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.42 (ddd, $J=12.0, 5.0, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 6.90 (dd, $J=5.0, 2.4$ Hz, 1H, H-8), 7.04 (d, $J=2.4$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (td, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1H,

H_{AR}), 7.20 (td, $J=7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, $J=7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.07 (s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $CDCl_3$): δ 14.2 (CH_2CH_3), 22.8 (C-10), 25.7 (C-7), 26.3 (C-11), 26.6 (CH_2CHN), 30.1 (C-6), 39.8 (C-7a), 56.5 (C-3), 60.6 (CH_2CH_3), 67.4 (C-2), 92.7 (C-11a), 111.0 (CH_{AR}), 112.4 (C_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 129.2 (C-9), 136.1 (C_{AR}), 138.8 (C-8), 166.6 (CO_2Et), 168.1 (C-5).



(2aR,6aS,8S,14bS)-4,8-Bis(hydroxymethyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (129)

$POCl_3$ (1.12 ml, 12.16 mmol) was added to a solution of lactam **127a** (600 mg, 1.52 mmol) in toluene (20 ml), and the solution was stirred at 100 °C for 1.5h. The solvent was evaporated, and dry methanol (30 ml) was added to the residue. $NaBH_4$ (173 mg, 4.57 mmol) was slowly added at 0 °C to the solution, and the mixture was stirred, allowing it to reach room temperature (about 1.5h). The reaction was quenched by addition of saturated aqueous $NaHCO_3$. The methanol was evaporated, and the aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. $LiAlH_4$ (866 mg, 23 mmol) was added to a solution of the resulting residue in anhydrous THF (25 ml), and the mixture was stirred at reflux for 3h. The reaction was quenched at 0 °C with water (866 μ l), and 10% aqueous $NaOH$ (866 μ l) and then water (2.5 ml) were added. The resulting suspension was dried with $MgSO_4$, filtered, and concentrated. Flash chromatography of the resulting oil (9:1 CH_2Cl_2 :MeOH) afforded pentacyclic compound **129** as a light yellow foam (308 mg, 60% yield).

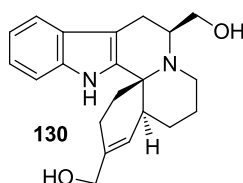
IR (film) ν (cm^{-1}): 3402 (OH, NH).

HRMS (ESI-TOF) calcd for [$C_{21}H_{27}N_2O_2$ H^+]: 339.2067; Found 339.2064.

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$, COSY, *g*-HSQC): δ 1.14 (qd, $J=12.8, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 1.40 (qd, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1H, H-2), 1.67 (m, 2H, H-2, H-6), 1.78 (dd, $J=17.2, 4.0$ Hz, 1H, H-5), 1.91 (m, 1H, H-5), 2.12 (m, 1H, H-1), 2.35 (m, 2H, H-1, H-2a), 2.80 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 2H, H-9), 3.27 (ddd, $J=12.8,$

4.8, 2.4 Hz, 1H, H-6a), 3.51 (m, 1H, H-8), 3.82 (s, 2H, CH₂OH), 3.86 (dd, $J=11.6, 6.4$ Hz, 1H, CH₂OH), 4.04 (dd, $J=11.6, 7.6$ Hz, 1H, CH₂OH), 4.27 (brs, 1H, H-14b), 5.55 (d, $J=4.0$ Hz, 1H, H-3), 6.99 (td, $J=7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.06 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.37 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 24.2 (C-6), 25.1 (C-2), 26.5 (C-9), 27.1 (C-1), 27.3 (C-5), 37.6 (C-2a), 53.8 (C-14b), 55.9 (C-6a), 62.9 (C-8), 64.3 (CH₂OH), 66.7 (CH₂OH), 108.5 (C_{AR}), 112.0 (CH_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 119.7 (CH_{AR}), 121.7 (CH_{AR}), 127.1 (C-3), 128.9 (C_{AR}), 137.5, 137.8 (2C_{Ar}, C-4).



(9S,4aS,15bR)-3,9-Bis(hydroxymethyl)-1,2,4a,5,6,7,9,10-octahydrobenz[*j*]indolo[2,3-*a*]quinolizidine (130)

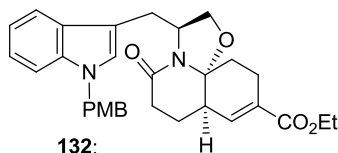
Operating as in the above cyclization of lactam **127a**, from the minor isomer **127b** (180 mg, 0.35 mmol) in toluene (5.0 ml) and POCl₃ (257 μ l, 2.79 mmol), then NaBH₄ (40 mg, 1.05 mmol) in anhydrous methanol (7.0 ml), and finally LiAlH₄ (200 mg, 5.25 mmol) in THF (6 ml), compound **130** (77 mg, 65% yield) was obtained after column chromatography (9:1 CH₂Cl₂:MeOH).

IR (film) ν (cm⁻¹): 3405 (OH, NH).

HRMS (ESI-TOF) calcd for [C₂₁H₂₇N₂O₂ + H⁺]: 339.2067; Found 339.2066.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.40 (dm, $J=12.4$ Hz, 1H, H-6), 1.51 (dt, $J=14.4, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 1.58 (dm, $J=12.4$ Hz, 1H, H-5), 1.60 (m, 1H, H-6), 1.79 (m, 1H, H-1), 2.01 (dm, $J=16.0$ Hz, 1H, H-2), 2.25 (dm, $J=16.0$ Hz, 1H, H-2), 2.30 (ddd, $J=13.2, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, H-1), 2.38 (td, $J=12.0, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 2.51 (dd, $J=15.6, 4.0$ Hz, 1H, H-10), 2.63 (dd, $J=15.6, 10.4$ Hz, 1H, H-10), 2.73 (m, 1H, H-7), 2.84 (brs, 1H, H-4a), 3.64 (d, $J=5.2$ Hz, 1H, CH₂OH), 3.75–3.79 (m, 2H, H-9, CH₂OH), 4.12 (s, 2H, CH₂OH), 7.10 (td, $J=7.2, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (td, $J=7.2, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 19.3 (C-10), 21.1 (C-6), 22.6 (C-2), 27.4 (C-5), 34.6 (C-1), 38.7 (C-4a, C-7), 54.0 (C-9), 56.5 (C-15b), 61.2 (CH_2OH), 66.5 (CH_2OH), 107.1 (C_{AR}), 110.9 (CH_{AR}), 118.0 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 121.5 (CH_{AR}), 125.0 (C-4), 127.4 (C_{AR}), 135.4 (C_{AR}), 137.9 (C_{AR}), 138.5 (C-3).



Ethyl (3S,7aR,11aR)-3-[1-(4-methoxybenzyl)-3-indolylmethyl]-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,10,11-octahydrooxazolo[2,3-j]quinoline-9-carboxylate (132)

Under nitrogen atmosphere, compound **127a** (195 mg, 0.49 mmol) was added to a suspension of NaH (18 mg, 0.74 mmol) in dry DMF (5 ml) at 0 °C. After being stirred for 30 minutes, 4-methoxybenzyl chloride (80 μl , 0.59 mmol) was added and the resulting mixture was stirred at 0 °C for 1h. After the neutralization with saturated aqueous NH_4Cl , the solution was extracted with Et_2O three times. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 , filtered, and the solvent was evaporated. Flash chromatography of the residue (4:1 hexane:EtOAc) provides the pure product **132** (170 mg, 67% yield).

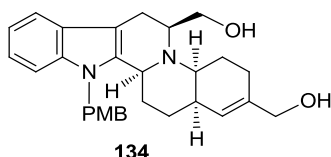
IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1707 (C=O), 1643 (NCO).

HMRS (ESI) calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{H}^+]$: 515.2540, found 515.2545.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.28 (t, $J=6.8$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1.53-1.57 (m, 2H, H-11, H-7), 1.84 (dd, $J=14.0, 5.6$ Hz, 1H, H-11), 2.04-2.10 (m, 1H, H-7), 2.25-2.29 (m, 1H, H-7a), 2.29-2.34 (m, 1H, H-10), 2.39 (m, 1H, H-10), 2.46 (ddd, $J=18.8, 11.6, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.62 (dd, $J=18.8, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 2.93 (dd, $J=14.4, 4.0$ Hz, 1H, CH_2CHN), 3.56 (dd, $J=14.4, 3.2$ Hz, 1H, CH_2CHN), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (t, $J=8.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.00 (t, $J=8.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.18 (q, $J=6.8$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.64 (ddd, $J=11.2, 8.0, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.20 (s, 2H, CH_2PMP), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 3H, H_{AR} , H-8), 6.93 (s, 1H, H-2 indol), 7.06 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.12 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (t, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.78 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 14.2 (CH_3CH_2), 22.6 (C-10), 25.6 (C-7), 26.2 (C-11), 29.9 (CH_2CHN), 30.9 (C-6), 40.6 (C-7a), 49.3 (CH_2PMP), 55.2 (CH_3O), 56.3 (C-3), 60.5 (CH_3CH_2), 68.0 (CH_2O), 92.6 (C-11a), 109.6 (CH_{AR}), 110.8 (C_{AR}), 114.1 (CH_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 121.9

(CH_{AR}), 126.0 (CH_{AR}), 128.2 (CH_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 129.6 (C_{AR}), 130.0 (C-9), 136.5 (C_{AR}), 137.7 (C-8), 159.1 (C_{AR}), 166.5 (CO₂), 169.3 (NCO).



(2aR,6aS,8S,14bS)-4,8-Bis(hydroxymethyl)-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (134)

POCl₃ (3.420 ml, 37.28 mmol) was added to a solution of the lactam **132** (2.040 g, 4.66 mmol), in toluene (58 ml). The solution was stirred at 100 °C for 1.5h. Then the solvent was evaporated and dry methanol (92 ml) was added to the residue. NaBH₄ (540 mg of a 96% powder, 13.98 mmol) was slowly added to the solution at 0 °C and the mixture was stirred leaving the temperature rise to room temperature (about 1.5h). The reaction was quenched by addition of a saturated solution of NaHCO₃, the methanol was evaporated and the residue was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. LiAlH₄ (1.77 g, 46.6 mmol) was added to a solution of the resulting residue in THF (90 ml) and the mixture was stirred at reflux temperature for 3h. The reaction was quenched at 0 °C with water (1.8 ml), 10% aqueous NaOH (1.8 ml) and then water (5.4 ml). The residue was dried over MgSO₄ and filtered. Flash chromatography (99:1 CH₂Cl₂:MeOH) afforded the pure product **134** as light yellow foam (1.454 g, 68% yield).

mp: 118.8-121.7 °C

[α]_D = -34.0 (c = 0.4, CHCl₃)

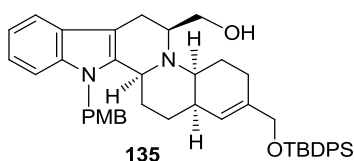
IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 3428 (OH).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₉H₃₄N₂O₃ + H⁺]: 459.2642, found 459.2628.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.26-1.41 (m, 2H, H-6, H-2), 1.60-1.70 (m, 2H, H-2, H-6), 1.81 (dd, *J*=14.4, 3.2 Hz, 1H, H-5), 1.87-2.02 (m, 1H, H-1), 2.19-2.25 (m, 1H, H-1), 2.39 (m, 1H, H-2a), 2.78-2.82 (m, 2H, H-9), 3.31 (ddd, *J*=12.0, 5.2, 3.2 Hz, 1H, H-6a), 3.53 (tt, *J*=8.8, 6.4 Hz, 1H, H-8), 3.75 (s, CH₃O), 3.75-3.81 (dd, *J*=11.2, 5.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.90 (s, 2H, CH₂OH-all), 3.87-3.95 (dd, *J*=12.0, 5.2 Hz, 1H, CH₂OH), 4.22 (t, *J*=5.2 Hz, 1H, H-14b), 5.25 (d, *J*=17.2 Hz, 1H,

CH_2PMP), 5.43 (d, $J=17.2$ Hz, 1H, CH_2PMP), 5.48 (d, $J=3.2$ Hz, 1H, H-3), 6.78 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.11 (td, $J=7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.15 (td, $J=6.8, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.23 (d, $J=8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.47 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 24.8 (C-6), 25.0 (C-2), 25.2 (C-9), 26.2 (C-5), 27.1 (C-1), 36.2 (C-2a), 47.5 (CH_2PMP), 53.0 (C-6a), 54.5 (C-14b), 55.2 (CH_3O), 61.0 (C-8), 62.5 (CH_2OH), 66.6 (CH_2OH), 109.3 (CH_{AR}), 110.0 (C_{AR}), 114.2 (CH_{AR}), 117.8 (CH_{AR}), 119.4 (CH_{AR}), 121.5 (CH_{AR}), 126.4 (C-3), 126.6 (CH_{AR}), 126.9 (C_{AR}), 130.1 (C_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 137.9 (C_{AR}), 158.7 (C_{AR}).



(2aR,6aS,8S,14bS)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-(hydroxymethyl)-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (135)

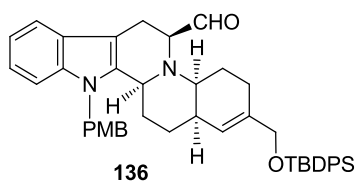
Imidazol (32 mg, 0.48 mmol) and TBDPSCI (191 μl , 0.72 mmol) were added at 0 °C to a solution of the alcohol **134** (220 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (25 ml). The solution was stirred for 15 minutes at this temperature, then NH_4Cl was added and the organic product was extracted with CH_2Cl_2 , dried over MgSO_4 and the solvent was evaporated. Flash chromatography (99:1 CH_2Cl_2 : MeOH) afforded the pure product **135** as yellow foam (207 mg, 62% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 1109 (CO_{Si}).

HMRS (ESI) calcd for [$\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} + \text{H}^+$]: 697.3820, found 697.3807.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC): δ 1.02 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.26-1.37 (m, 2H, H-6, H-2), 1.60-1.66 (m, 2H, H-6, H-2), 1.80-1.83 (m, 1H, H-5), 1.93-2.04 (m, 1H, H-1), 2.25-2.29 (m, 1H, H-1), 2.39 (m, 1H, H-2a), 2.79-2.82 (m, 2H, H-9), 3.31 (dm, $J=12.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.53-3.57 (m, 1H, H-8), 3.73 (s, CH_3O), 3.81 (dd, $J=10.8, 4.8$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.94 (s, 2H, CH_2OH -all), 3.91-3.96 (m, 1H, CH_2OH), 4.26 (m, 1H, H-14b), 5.27 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, CH_2PMP), 5.45 (d, $J=17.6$ Hz, 1H, CH_2PMP), 5.48 (m, 1H, H-3), 6.79 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.11 (td, $J=7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (td, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.24 (d, $J=7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.31-7.41 (m, 6H, H_{AR}), 7.47 (d, $J=6.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.60-7.64 (m, 4H, H_{AR}).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 24.7 (C-6), 24.8 (C-2), 25.2 (C-9), 26.1 (C-5), 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.1 (C-1), 36.3 (C-2a), 47.5 (CH_2PMP), 53.0 (C-6a), 54.6 (C-14b), 55.2 (CH_3O), 61.3 (C-8), 62.4 (CH_2OH), 67.1 (CH_2OH), 109.3 (CH_{AR}), 110.0 (C_{AR}), 114.2 (CH_{AR}), 117.8 (CH_{AR}), 119.4 (CH_{AR}), 121.5 (CH_{AR}), 125.1 (C-3), 126.6 (CH_{AR}), 126.9 (C_{AR}), 130.1 (C_{AR}), 133.7 (C_{AR}), 133.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 137.9 (C_{AR}), 158.7 (C_{AR}).



(2aR,6aS,8S,14bS)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-formyl-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (136)

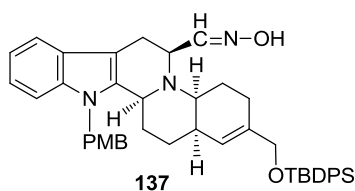
To a solution of the alcohol **135** (190 mg, 0.27 mmol), in CH_3CN (6 ml), was added 4Å powdered sieves (376 mg), NMO (115 mg, 0.96 mmol). TPAP (19 mg, 0.054 mmol) was added in one portion and the resulting mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. Then the solvent was evaporated and the dark solution was recovered with CH_2Cl_2 and filtered through a short pad of silica using CH_2Cl_2 as eluent. Evaporation of the solvent gave the aldehyde **136** (95 mg, 50 % yield) which was used without further purification.

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 2959 (CHO), 1110 (COSi).

HMRS (ESI) calcd for [$\text{C}_{45}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} + \text{H}^+$]: 695.3663, found 695.3636.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.03 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 2.47 (s, 1H, H-2a), 3.23 (d, $J=15.2$ Hz, 1H, H-9), 3.04 (ddd, $J=15.2, 5.6, 2.0$ Hz, 1H, H-9), 3.74 (s, 3H, CH_3OPMP), 3.97 (m, 1H, H-8), 4.08 (s, 2H, CH_2OSi), 4.18 (d, $J=10.8$ Hz, 1H, H-14b), 4.27 (m, 1H, H-8), 5.14 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, CH_2PMP), 5.23 (d, $J=16.8$ Hz, 1H, CH_2PMP), 5.27 (s, 1H, H-3), 9.66 (s, 1H, CHO).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 23.3 (C-9), 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.4 (C-1), 35.9 (C-2a), 47.2 (CH_2PMP), 55.2 (CH_3O), 55.8 (C-14b), 59.8 (C-8), 67.8 (CH_2OSi), 107.1 (CH_{AR}), 110.0 (C_{AR}), 114.1 (CH_{AR}), 117.9 (CH_{AR}), 119.4 (CH_{AR}), 121.4 (CH_{AR}), 124.3 (C-3), 127.0 (CH_{AR}), 127.5 (C_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 135.4 (C_{AR}), 135.5 (C_{AR}), 137.1 (C_{AR}), 137.9 (C_{AR}), 158.7 (C_{AR}), 205.6 (CHO).



(2aR,6aS,8S,14bS)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-[(hydroxyimino)methyl]-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1*H*-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (137)

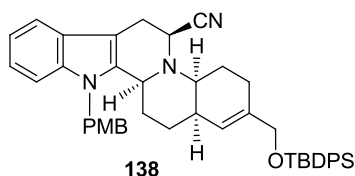
NH₂OH·HCl (42 mg, 0.59 mmol), was added to a solution of the aldehyde **136** (75 mg, 0.11 mmol) in pyridine (250 μl) and ethanol (250 μl). The mixture was refluxed for 2h and then the solvent was removed at reduced pressure. A 0.2 N aqueous solution of H₂SO₄ (2 ml) was added and the mixture was stirred for 10 minutes. The organic compound was extracted with EtOAc, washed with a 2N aqueous solution of NaOH and dried over MgSO₄. The solvent was removed under reduced pressure to afford oxime **137** as a mixture of E/Z isomers (42 mg, 54% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 2926 (OH), 1110 (COSi).

HMRS (ESI) calcd for [C₄₅H₅₂N₃O₃Si + H⁺]: 710.3772, found 710.3762.

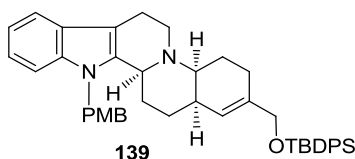
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC): δ 1.02 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.48-1.1.52 (m, 2H, H-, H-5, H-2), 1.64-1.67 (m, 3H, H-6, H-2, H-1), 1.91 (m, 1H, H-5), 2.00 (m, 1H, H-1), 2.32 (d, *J*=14 Hz, 1H, H-6), 2.46 (m, 1H, H-2a), 2.79 (d, *J*=15.2 Hz, 2H, H-9), 3.06 (br s, 1H, H-6a), 3.16 (ddd, *J*=15.2, 5.2, 2.0 Hz, 1H, H-9), 3.68 (d, *J*=10.4 Hz, 1H, H-14b), 3.75 (s, CH₃O), 4.08 (s, 2H, CH₂OSi), 4.15 (m, 1H, H-8), 5.17 (d, *J*=17.2 Hz, 1H, CH₂PMP), 5.29 (m, 1H, H-3), 5.30 (d, *J*=17.2 Hz, 1H, CH₂PMP), 6.80 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 6.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.09 (d, *J*=4.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28-7.36 (m, 7H, H_{AR}), 7.33 (m, 1H, CHNOH), 7.48 (m, 1H, H_{AR}), 7.64-7.68 (m, 4H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 19.3 (C-6), 21.2 (C-2), 26.6 (C-9), 26.8 [C(CH₃)₃], 29.7 (C-1), 2937 (C-5), 36.0 (C-2a), 47.4 (CH₂PMP), 50.0 (C-8), 55.2 (CH₃O), 55.4 (C-6a), 55.6 (C-14b), 67.5 (CH₂OSi), 107.0 (C_{AR}), 109.8 (CH_{AR}), 114.1 (CH_{AR}), 118.0 (CH_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 121.4 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 127.0 (CH_{AR}), 127.2 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 127.6 (CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.7 (C_{AR}), 133.9 (C_{AR}), 134.0 (C_{AR}), 135.4 (CH_{AR}), 135.5 (CH_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 137.5 (C_{AR}), 138.3 (C_{AR}), 151.2 (CHNOH), 158.8 (C_{AR}).



(2aR,6aS,8S,14bS)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-14-(4-methoxybenzyl)-8-(cyano)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[f]indolo[2,3-a]quinolizine (138)

The Burgess reagent was added in three portions (3 x 30 mg) to a solution of the oximes **137** (88 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1.250 ml) over a period of 2h. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 additional hours. Then water was added and the organic product was extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated under reduced pressure to afford the crude product **138** which was used without any further purification.



(2aR,6aS,14bS)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[f]indolo[2,3-a]quinolizine (139)

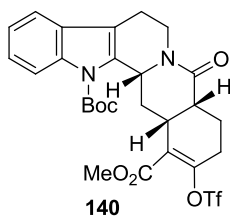
AcOH (17 μl) was added to a solution of NaBH₃CN (28 mg, 0.45 mmol) in CH₃CN (120 μl) and the solution was stirred at room temperature for 30 minutes. Then a solution of the nitrile (88 mg, 0.075 mmol) in CH₃CN (115 μl) was added and the resulting solution was stirred at room temperature for 9h. Then CH₂Cl₂ and a 4N aqueous solution of NaOH were added and the organic product was extracted with CH₂Cl₂, washed with brine, dried over MgSO₄ and the solvent was removed under reduced pressure to afford the crude compound (35 mg, 70% yield from compound **137**).

HMRS (ESI) calcd for [C₄₄H₅₀N₂O₂Si+H⁺]: 667.3714, found 667.3711.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.06 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.56 (td, *J*=11.6, 4.8 Hz), 1.62-1.72 (m, 3H, 2H-2, H-6), 1.88-1.92 (m, 2H, H-1, H-5), 2.11 (t, *J*=14.8 Hz, 1H, H-5), 2.22-2.28 (m, 2H, H-6, H-8), 2.48 (s br, 1H, H-2a), 2.70-2.76 (m, 2H, H-9, H-6a), 2.88 (m, 1H, H-9), 3.40-3.47

(m, 2H, H-8, H-14b), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 4.11 (s, 2H, CH₂OSi), 5.18 (d, *J*=17.2 Hz, 1H, CH₂PMP), 5.30 (d, *J*=17.2 Hz, 1H, CH₂PMP), 5.33 (m, 1H, H-3), 6.80 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H_{AR}), 6.88 (d, *J*=8.8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.06-7.10 (m, 3H, H_{AR}), 7.29-7.37 (m, 8H, H_{AR}), 7.51-7.53 (m, 1H, H_{AR}), 7.48 (m, 1H, H_{AR}), 7.67-7.70 (m, 2H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.3 (C-5), 23.1 (C-9), 26.8 [C(CH₃)₃], 27.1 (C-6), 28.5 (C-1), 30.2 (C-2), 36.0 (C-2a), 46.3 (C-8), 47.6 (CH₂PMP), 55.2 (CH₃O), 58.6 (C-6a), 59.9 (C-14b), 67.5 (CH₂OSi), 109.7 (CH_{AR}), 114.0 (CH_{AR}), 118.0 (CH_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 121.1 (CH_{AR}), 124.6 (C-3), 127.0 (CH_{AR}), 127.1 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.9 (C_{AR}), 133.9 (C_{AR}), 134.0 (C_{AR}), 135.4 (CH_{AR}), 135.5 (CH_{AR}), 137.7 (C_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 158.6 (C_{AR}).



Compound 140

Operating as described for compound **116**, from a solution of compound **103** (258 mg, 0.56 mmol) in anhydrous DME (1.4 ml), NaH (17 mg, 0.67 mmol) and PhNTf₂ (200 mg, 0.56 mmol), compound **140** was obtained (270 mg, 81% yield) as a white foam.

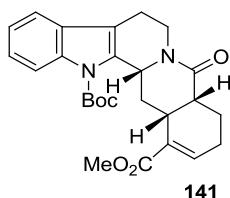
IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1728 (C=O), 1641 (NCO), 1138 (CF₃).

HMRS (ESI) calcd for [C₅₄H₅₈F₆N₄O₁₆S₂ + H⁺]: 1197.3266, found 1197.3252.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.42 (q, *J*=10.8 Hz, 1H, H-14), 1.69 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.73-1.82 (m, 1H, H-19), 2.37 (dm, *J*=13.6 Hz, 1H, H-19), 2.44 (dd, *J*=17.2, 5.6 Hz, 1H, H-18), 2.56 (dddd, *J*=17.2, 9.2, 4.4, 2.0 Hz, 1H, H-18), 2.65-2.70 (m, 1H, H-20), 2.71-2.74 (m, 2H, H-6), 2.78 (br. s, 1H, H-14), 2.84-2.91 (m, 1H, H-5), 3.38 (m, 1H, H-15), 3.84 (s, 3H, CH₃O), 5.12 (dt, *J*=11.6, 3.2 Hz, 1H, H-5), 5.20 (dm, *J*=10.8 Hz, 1H, H-3), 7.25 (td, *J*=7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, *J*=7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.43 (d, *J*=7.6, 1H, H_{AR}), 8.02 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.7 (C-6), 23.6 (C-19), 28.0 [(CH₃)₃C], 28.2 (C-18), 32.1 (C-14), 33.1 (C-15), 39.3 (C-5), 39.4 (C-20), 52.3 (OCH₃), 55.6 (C-3), 84.7 [(CH₃)₃C], 115.5 (CH_{AR}), 118.3

(CH_{AR}), 118.6 (C-16, CF₃), 123.1 (CH_{AR}), 124.3 (C_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 128.4 (C_{AR}), 134.3 (C_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 150.2 (CO₂tBu), 152.5 (C-17), 164.4 (CO₂Me), 170.1 (NCO).



Compound 141

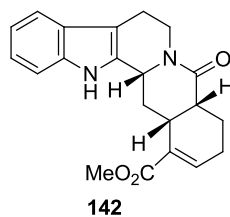
Operating as described for compound **117**, from a solution of compound **140** (270 mg, 0.45 mmol) in anhydrous THF (1.4 ml), Bu₃SnH (145 μl), LiCl (56 mg, 1.35 mmol) and Pd(PPh₃)₄ (10 mg, 0.009 mmol), compound **141** was obtained (165 mg, 82% yield) as a white foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1728 (C=O), 1641 (NCO).

HMRS calcd for [C₂₆H₃₀N₂O₅ + H⁺]: 451.2227, found 451.2236.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.36 (ddd, *J*=12.8, 11.2, 3.6 Hz, 1H, H-14), 1.52 (tt, *J*=13.2, 8.4 Hz, 1H, H-19), 1.71 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.18 (dm, *J*=12.8 Hz, 1H, H-19), 2.29 (m, 2H, 2H-18), 2.63 (dt, *J*=13.2, 4.8 Hz, 1H, H-20), 2.67-2.79 (m, 2H, H-6), 2.83-2.90 (m, 2H, H-14, H-5), 3.12 (dd, *J*=11.2, 4.8 Hz, 1H, H-15), 5.15 (dm, *J*=10.8 Hz, 1H, H-5), 5.20 (dm, *J*=10.8 Hz, 1H, H-3), 7.07 (t, *J*=3.6 Hz, 1H, H-17), 7.24 (td, *J*=6.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (td, *J*=7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.43 (dd, *J*=7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 8.04 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.8 (C-6), 22.5 (C-19), 25.7 (C-18), 27.9 [(CH₃)₃C], 30.8 (C-15), 32.3 (C-14), 39.3 (C-5), 40.6 (C-20), 51.7 (CH₃O), 55.9 (C-3), 84.6 [(CH₃)₃C], 115.4 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 118.4 (C_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 128.5 (C_{AR}), 131.2 (C-16), 135.2 (C_{AR}), 137.1 (C_{AR}), 141.0 (C-17), 150.2 (CO₂tBu), 166.9 (CO₂Me), 171.9 (NCO).



Compound 142

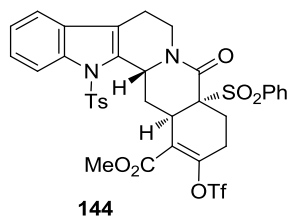
Operating as described for compound **108**, from a solution of compound **141** (10 mg, 0.022 mmol) in anhydrous MeOH (5 ml), MeONa (18 mg, 0.33 mmol), compound **142** was obtained (7 mg, 91% yield).

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1707 (C=O), 1643 (NCO).

HMRS (ESI) calcd for [C₂₁H₂₂N₂O₃ + H⁺]: 351.1703, found 351.1701.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.56 (tt, *J*=13.2, 8.4 Hz, 1H, H-19), 1.65 (q, *J*=12.4 Hz, 1H, H-14), 2.19-2.23 (m, 1H, H-19), 2.31-2.34 (m, 2H, H-18), 2.63 (dt, *J*=13.2, 4.8 Hz, 1H, H-20), 2.68 (dm, *J*=12.4 Hz, 1H, H-14), 2.76-2.93 (m, 3H, 2H-6, H-5), 3.10 (dm, *J*=10.8 Hz, 1H, H-15), 3.80 (s, 3H, CH₃O), 4.89 (dm, *J*=11.2 Hz, 1H, H-3), 5.18 (dm, *J*=12.4 Hz, 1H, H-5), 7.12 (td, *J*=6.4, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.14 (masked, 1H, H-17), 7.18 (td, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.50 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.05 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.0 (C-6), 22.3 (C-19), 25.9 (C-18), 30.8 (C-15), 31.8 (C-14), 40.0 (C-5), 40.8 (C-20), 51.8 (OCH₃), 53.9 (C-3), 109.3 (C-16), 110.9 (CH_{AR}), 118.4 (CH_{AR}), 119.8 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 126.7 (C_{AR}), 130.6 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 141.8 (CH=), 167.0 (CO₂Me), 171.5 (NCO).



Compound 144

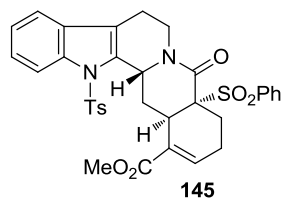
Operating as described for compound **116**, from a solution of compound **94** (100 mg, 0.15 mmol) in anhydrous DME (400 μ l), NaH (5 mg, 0.18 mmol) and PhNTf₂ (54 mg, 0.15 mmol), compound **144** was obtained (85 mg, 72% yield) as a white foam.

IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1732 (C=O), 1641 (NCO), 1138 (CF₃).

HMRS (ESI) calcd for [C₃₅H₃₁F₃N₂O₁₀S₃ + H⁺]: 793.1166, found 793.1154.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.91-1.96 (m, 1H, H-18), 2.25-2.31 (m, 3H, 2H-10, H-18), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.49-2.55 (m, 2H, H-6, H-5), 2.67 (ddd, *J*=14.8, 11.6, 3.6 Hz, 1H, H-14), 2.70-2.75 (m, 1H, H-6), 3.40 (dt, *J*=14.8, 4.0 Hz, 1H, H-14), 4.01 (s, 3H, CH₃O), 4.38 (br. s, 1H, H-15), 4.94-5.01 (m, 2H, H-3, H-5), 7.04 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.28 (d, *J*=6.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.34-7.38 (m, 1H, H_{AR}), 7.40 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.53 (t, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.65 (t, *J*=7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.88 (d, *J*=8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 8.20 (d, *J*=8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 22.0 (C-6), 25.8 (C-19), 28.9 (C-18), 30.8 (C-14), 33.9 (C-15), 40.1 (C-5), 52.9 (OCH₃), 53.7 (C-3), 70.2 (C-20), 117.0 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 124.5 (C_{AR}), 118.6 (CF₃), 124.8 (CH_{AR}), 124.9 (C_{AR}), 125.6 (CH_{AR}), 124.3 (C_{AR}), 126.6 (2CH_{AR}), 128.5 (2CH_{AR}), 129.4 (2CH_{AR}), 130.5 (C_{AR}), 131.1 (2CH_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 134.2 (C_{AR}), 134.3 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 138.7 (C_{AR}), 144.9 (C-16), 150.7 (C-17), 162.8 (CO₂Me), 163.0 (NCO).



Compound 145

Step 1: NaBH₄ (35 mg, 0.8 mmol) was added in small portions to a solution of compound **94** (160 mg, 0.24 mmol) in THF:MeOH 50:1 (3.5 ml) at 0 °C. The mixture was stirred overnight at 0 °C, then saturated solution of NaHCO₃ was added, and the organic compound was extracted with EtOAc. The organic layer was dried over MgSO₄, concentrated and the residue purified by flash chromatography (EtOAc:Hexane = 1:9) to afford a mixture of alcohols.

Step 2: DMAP (4 mg, 0.03 mmol), Et₃N (105 μg, 0.76 mmol) and MsCl (35 μg, 0.45 mmol) were added at 0 °C to a solution of the mixture of alcohols previously obtained in CH₂Cl₂ (5 ml). The mixture was stirred for 10 minutes at 0 °C and 4h at room temperature. The water (5 ml) was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried over MgSO₄ and the solvent was evaporated at reduced pressure to afford a mixture of diastereomeric mesylate.

Step 3: The mixture of mesylate was dissolved in dry benzene and refluxed for 6h. Then the solvent was evaporated and the residue was purified by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc), to afford compound **145** (87 mg, 56% yield).

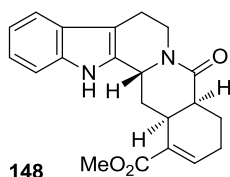
IR (ATR Pike) ν (cm⁻¹): 1718 (C=O), 1643 (NCO).

HMRS (ESI) calcd for [C₃₄H₃₂N₂O₇S₂ + H⁺]: 645.1724, found 645.1718.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.75 (td, *J*=12.0, 4.8 Hz, 1H, H-18), 1.97-2.07 (m, 1H, H-19), 2.22 (dm, *J*=12.0 Hz, 1H, H-18), 2.26-2.29 (m, 1H, H-19), 2.27 (s, 3H, CH₃), 2.54-2.64 (m, 3H, H-14, H-6, H-5), 2.75 (dd, *J*=12.0, 2.8 Hz, 1H, H-6), 3.45 (dt, *J*=14.4, 3.2 Hz, 1H, H-14), 3.91 (s, 3H, CH₃O), 4.19 (m, 1H, H-15), 4.88 (dm, *J*=11.6 Hz, 1H, H-3), 5.05 (dd, *J*=12.4, 2.8 Hz, 1H, H-5), 7.05 (d, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.13 (d, *J*=6.4 Hz, 1H, H-17), 7.24 (td, *J*=6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, *J*=6.8, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.38 (d, *J*=7.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.52 (t, *J*=8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.63 (t, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.88 (d, *J*=6.8 Hz, 2H, H_{AR}), 8.05 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.5 (CH₃), 22.1 (C-6), 22.5 (C-19), 28.7 (C-18), 31.5 (C-14), 32.2 (C-15), 39.9 (C-5), 52.2 (CH₃O), 53.3 (C-3), 71.9 (C-20), 116.4 (CH_{AR}), 118.6 (CH_{AR}), 124.2 (C_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 125.3 (CH_{AR}), 126.5 (CH_{AR}), 128.2 (CH_{AR}), 129.3 (CH_{AR}), 130.3 (C_{AR}), 131.1 (CH_{AR}),

131.4 (C_{AR}), 133.4 (C_{AR}), 133.9 (CH_{AR}), 135.0 (C_{AR}), 136.8 (C_{AR}), 138.5 (C_{AR}), 139.9 (C-17), 144.7 (C-16), 164.2 (CO₂Me), 166.9 (NCO).

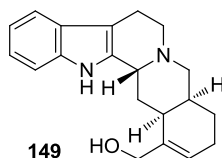


Compound 148

Na₂HPO₄ (426 mg, 3 mmol) and sodium amalgam (350 mg, 1.55 mmol) were added at -78°C under an inert atmosphere to a solution of compound **145** (40 mg, 0.06 mmol) in anhydrous methanol (5 mL), and the mixture was stirred for 8 h. The solution was filtered, and water was added at low temperature (0°C) to the resulting methanolic solution. The methanol was evaporated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded compound **148** (15 mg, 71% yield) as a white foam.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.95-2.01 (m, 2H, H-19), 2.26-2.33 (m, 2H, H-18), 2.234-2.45 (m, 2H, H-14), 2.55 (ddd, *J*=14.4, 10.0, 5.1 Hz, 1H, H-20), 2.72 (dd, *J*=16.8, 2.0 Hz, 1H, H-6), 2.84-2.88 (m, 1H, H-15), 2.93-3.08 (m, 2H, H-5, H-6), 3.78 (s, 3H, CH₃O), 4.76-4.78 (m, 1H, H-5), 5.00-5.04 (m, 1H, H-3), 7.09-7.14 (m, 2H, H_{AR}, H-17), 7.16 (dd, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.40 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.47 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.27 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 20.9 (C-6), 22.1 (C-19), 25.1 (C-18), 28.8 (C-14), 30.0 (C-15), 41.2 (C-20), 42.4 (C-5), 51.8 (CH₃O), 53.4 (C-3), 104.2 (C_{AR}), 110.5 (C_{AR}), 111.4 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 119.8 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 127.4 (C_{AR}), 130.4 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 142.4 (C-17), 167.1 (CO₂Me), 171.8 (NCO).



Compound 149

Operating as described for compound **120**, from a solution of compound **148** (14 mg, 0.04 mmol) in anhydrous THF (100 μ l), DIBAL (96 μ l of a solution 1M in THF) and LiAlH_4 (15 mg, 0.4 mmol), compound **149** was obtained (10 mg, 81% yield) as a white foam.

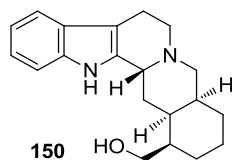
mp: 123–125 $^{\circ}\text{C}$

IR (ATR Pike) ν (cm^{-1}): 3752 (OH), 2923 (=CH).

HMRS (ESI) calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O} + \text{H}^+]$: 309.1961, found 309.1969.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, *g*-HSQC): δ 1.69 (m, 2H, H-19), 1.81 (m, 1H, H-14), 2.06 (m, 2H, H-18), 2.27 (br. s, 1H, H-20), 2.49-2.50 (m, 2H, H-21, H-14), 2.61 (m, 1H, H-5), 2.66 (m, 2H, H-15, H-6), 2.78 (m, 1H, H-21), 3.02-3.05 (m, 2H, H-6, H-5), 3.26 (m, 1H, H-3), 4.11 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.27 (d, $J=12.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 5.79 (br. s, 1H, H-17), 7.05-7.14 (m, 2H, H_{AR}), 7.29 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (d, $J=7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.08 (br. s, 1H, NH).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3): δ 21.4 (C-6), 22.1 (C-18), 25.2 (C-19), 31.3 (C-14), 33.4 (C-20), 33.8 (C-15), 53.0 (C-5), 55.2 (C-21), 55.5 (C-3), 66.6 (CH_2OH), 108.4 (C_{AR}), 110.8 (CH_{AR}), 118.0 (CH_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 121.2 (CH_{AR}), 126.2 (C_{AR}), 127.0 (C-17), 127.5 (C_{AR}), 128.3 (C_{AR}), 136.0 (H-16).



Compound 150

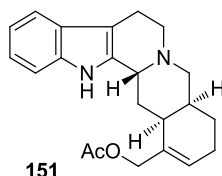
Step 1: 10% Pd/C (10 mg) was added to a solution of compound **148** (21 mg, 0.06 mmol) in MeOH (2 ml). The mixture was stirred under H₂ atmosphere at room temperature for 18h. The solution was then filtered, the solvent evaporated to afford the dihydroester compound which is purified by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) to provide the dihydro ester which is employed in the second step without any further purification.

Step 2: LiAlH₄ (22 mg, 0.56 mmol) was added at 0 °C to a solution of dihydroester in anhydrous THF (4 ml). The mixture was heated to reflux temperature and stirred overnight. Then the reaction was quenched at 0°C with saturated solution of NaHCO₃ and the organic compound was extracted with EtOAc. The organic extract was dried over MgSO₄ and the solvent was removed at reduced pressure. Flash chromatography (99:1 MeOH-CH₂Cl₂) afforded compound **150** as a white solid (6 mg, 32% yield).

mp: 182–184 °C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, *g*-HSQC): δ 1.12 (td, *J*=13.2, 4.0 Hz, 1H, H-17), 1.23-1.70 (m, 5H, H-18, H-17, H-19, 2H-14), 1.75-2.13 (m, 6H, H-18, H-20, H-19, H-15, 2H-6), 2.46 (d, *J*=11.5, 1.6Hz, 1H, H-21), 2.54 (dd, *J*=16.0, 5.2 Hz, 1H, H-5), 2.96-3.01 (m, 1H, H-21), 3.18-3.28 (m, 1H, H-5), 3.49-3.71 (m, 2H, CH₂OH), 4.50 (br. s, 1H, H-3), 7.04-7.14 (m, 2H, H_{AR}), 7.32 (d, *J*=8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.46 (d, *J*=7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (br. s, 1H, NH).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃): δ 21.1 (C-6), 23.2 (C-17), 25.5 (C-14), 25.9 (C-18), 29.5 (C-19), 29.7 (C-15), 36.6 (C-20), 42.4 (C-16), 50.7 (C-21), 51.2 (C-5), 54.1 (C-3), 65.1 (CH₂OH), 107.6 (C_{AR}), 111.0 (CH_{AR}), 117.9 (CH_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 121.1 (CH_{AR}), 127.8 (C_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 133.2 (C_{AR}).



Compound 151

Compound **149** (10 mg, 0.03 mmol) was acetylated in Ac_2O (75 μl) with catalytic dimethylaminopyridine (1.5 mg) for 12h. An aqueous solution of NaHCO_3 (2 ml) and CH_2Cl_2 (4 ml) were added and the system was stirred for 2h. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (twice), the combined organic layers were dried over MgSO_4 and concentrated under reduced pressure to give a residue which was purified (1:99 MeOH- CH_2Cl_2) to provide compound **151** (8 mg, 76% yield).

mp: 113–116 °C

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, CDCl_3 , selected resonances): δ 1.99-2.22 (m, 4H, 2H-18, H-19, H-14), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.26-2.33 (m, 1H, H-6), 2.50-2.55 (m, 1H, H-21), 2.68 (m, 1H, H-15), 2.88-2.90 (m, 2H, H-5, H-6), 2.98-3.04 (m, 1H, H-21), 3.12-3.15 (m, 1H, H-3), 4.29 (br. d, $J=12.4$ Hz, 1H, CH_2OAc), 5.17 (br. d, $J=12.4$ Hz, 1H, CH_2OAc), 5.87 (br. s, 1H, H-17), 7.13-7.15 (m, 2H, H_{AR}), 7.36-7.39 (m, 2H, H_{AR}), 7.47 (s, 1H, H_{AR}), 8.21 (br. s, 1H, NH).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3 , selected resonances): δ 14.2 (CH_3), 21.3 (C-6), 22.6 (C-19), 25.6 (C-18), 31.6 (C-14), 31.9 (C-20), 33.1 (C-15), 52.3 (C-21), 55.1 (C-3), 66.8 (C-5), 67.9 (CH_2OAc), 110.9 (CH_{AR}), 117.9 (CH_{AR}), 130.2 (C-17), 135.4 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 148.8 (C-16).

Anexo: Publicaciones

FULL PAPER

DOI: 10.1002/ejoc.201100294

Stereocontrolled Generation of Benzo[*a*]- and Indolo[2,3-*a*]quinolizidines from (*S*)-Tryptophanol and (*S*)-(3,4-Dimethoxyphenyl)alaninol-Derived Lactams

Maria Pérez,^[a] Federica Arioli,^[a] Gianna Rigacci,^[a] Maria M. M. Santos,^[b]
 Arantxa Gómez-Esqué,^[a] Carmen Escolano,^[a] Pedro Florindo,^[a] Carlos Ramos,^[a]
 Joan Bosch,^[a] and Mercedes Amat*^[a]

Keywords: Nitrogen heterocycles / Alkaloids / Cyclization / Isomerization / Lactams

The stereochemical outcome of Pictet–Spengler cyclizations of (*S*)-tryptophanol and (*S*)-(3,4-dimethoxyphenyl)alaninol-derived lactams is discussed. When using HCl the respective *trans*-H-6/H-12b (or H-11b) indolo[2,3-*a*]- or benzo[*a*]quinolizidines are stereoselectively formed, whereas BF₃·Et₂O-pro-

motated cyclizations lead to *trans*-H-6/H-11b benzo[*a*]quinolizidines but *cis*-H-6/H-12b indolo[2,3-*a*]quinolizidines. The intermediacy of an oxazolium salt in the latter process is demonstrated.

Introduction

Among the great number of naturally occurring compounds that incorporate an embedded quinolizidine unit, those arising biogenetically from tryptamine or dopamine and the monoterpene secologanin constitute one of the most important classes of alkaloids (Figure 1).^[1] The indolo[2,3-*a*]quinolizidine derivatives display a great array of structural diversity whereas benzo[*a*]quinolizidines are represented by a more limited number of members. These natural products, and non-natural derivatives thereof, have historically received a great deal of attention for their biological activity and as synthetic targets.^[2]

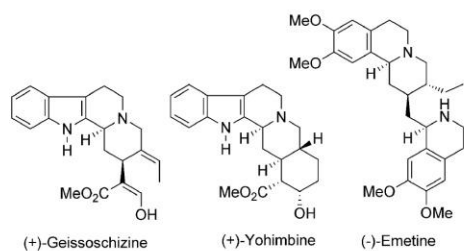
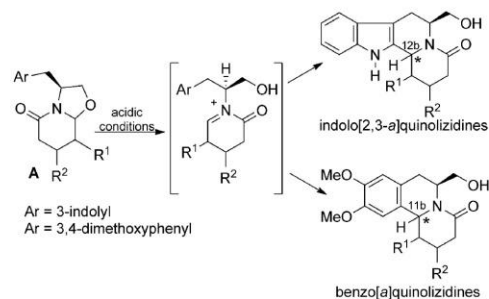


Figure 1. Indolo[2,3-*a*]- and benzo[*a*]quinolizidine alkaloids.

[a] Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy and Institute of Biomedicine (IBUB), University of Barcelona, Av. Joan XXIII, s/n, 08028 Barcelona, Spain
 Fax: +34-934024540
 E-mail: amat@ub.edu

[b] Research Institute for Medicines and Pharmaceutical Sciences (iMed.UL), Faculty of Pharmacy, University of Lisbon, Av. Prof. Gama Pinto, 1649-003 Lisbon, Portugal

Pictet–Spengler cyclizations involving highly reactive electrophilic *N*-acyliminium ions have been frequently used for the efficient synthesis of indolo[2,3-*a*]- and benzo[*a*]quinolizidine alkaloids.^[3] However, in many cases, only modest selectivity is observed in the configurations at C-12b or C-11b stereocenters generated in the reaction. In previous work^[4] we reported a synthetic procedure for the enantioselective preparation of indolo[2,3-*a*]quinolizidines and benzo[*a*]quinolizidines from a variety of chiral substituted bicyclic lactams^[5] (A, Scheme 1), which are generated by a cyclocondensation reaction of (*S*)-tryptophanol or (*S*)-dimethoxyphenylalaninol with racemic or prochiral δ -oxo ester derivatives. Treatment of these lactams under acidic conditions causes the cleavage of the oxazolidine C–O bond affording acyliminium ions that undergo stereoselective Pictet–Spengler reactions.



Scheme 1. Indolo[2,3-*a*]- and benzo[*a*]quinolizidines from chiral lactams.

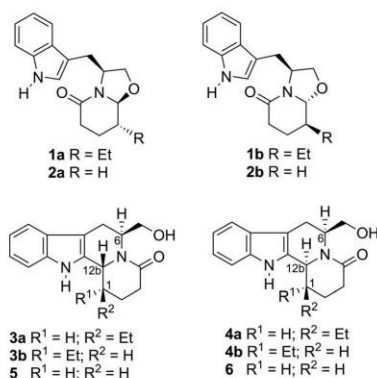
The aim of this communication is to disclose new insights into the factors controlling the stereoselective genera-

tion of indolo[2,3-*a*]quinolizidines and benzo[*a*]quinolizidines by Pictet–Spengler cyclization of *N*-acyliminium salts generated from (*S*)-tryptophan or (*S*)-(3,4-dimethoxyphenyl)alaninol-derived lactams **A** under acidic conditions.

Results and Discussion

We have previously reported^[4] that treatment of ethyl-substituted indole-lactam **1a** with diluted HCl at room temp. stereoselectively affords *trans*-H-6/H-12b indoloquinolizidine **3a** along with trace amounts of C-12b diastereomer **4a** (Table 1, Entry 1). However, the use of BF₃·Et₂O to promote the above cyclization resulted in a modification of the stereochemical course of the reaction, leading to *cis*-H-6/H-12b isomer **4a** as the major product (Table 1, Entry 2). On the other hand, cyclization of the diastereomeric lactam **1b** in HCl resulted in a very stereoselective transformation, furnishing *trans*-H-6/H-12b indoloquinolizidine **3b** and trace amounts of **4b**, whereas in BF₃·Et₂O a more equitable mixture of C-12b diastereomers **3b** and **4b** was formed (Table 1, Entries 3 and 4).

Table 1. Acid-catalyzed cyclization of (*S*)-tryptophan-derived lactams to indolo[2,3-*a*]quinolizidines.



Entry	Lactam	Acid	Product	Ratio	Yield ^[a] [%]
1	1a	HCl ^[b]	3a/4a	>95:5 ^[c]	93
2	1a	BF ₃ ·Et ₂ O ^[d]	3a/4a	18:82	74
3	1b	HCl ^[b]	3b/4b	>95:5	86
4	1b	BF ₃ ·Et ₂ O ^[d]	3b/4b	65:35	79
5	2a ^[e]	HCl ^[b]	5/6	>95:5	95
6	2a	BF ₃ ·Et ₂ O ^[d]	5/6	10:90	80

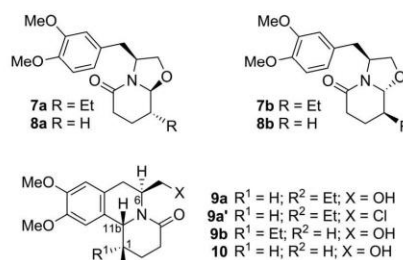
[a] Isolated yield. [b] The lactam was dissolved in a 0.5 M solution of HCl in EtOH and stirred at room temp. for 24 h. [c] Ratio determined by GC-MS. [d] A solution of the lactam in CH₂Cl₂ containing 3.0 equiv. of BF₃·Et₂O was refluxed for 24 h and the resulting mixture was treated at room temp. with a suspension of KOH in CH₂Cl₂. [e] The same result was observed starting from a mixture of isomers **2a** and **2b**.

To ascertain the influence of the ethyl substituent of **1a** on the stereoselectivity of the above reactions we treated deethyl lactam **2a** with HCl and BF₃·Et₂O (Table 1, En-

tries 5 and 6). The results paralleled those obtained with lactam **1a**. Under the former acidic conditions, *trans*-H-6/H-12b indoloquinolizidine **5** was formed as the only isomer detectable by spectroscopic methods, in accordance with the results reported by Allin and co-workers.^[6] When BF₃·Et₂O was used in the reaction, the corresponding *cis*-H-6/H-12b isomer **6** was stereoselectively isolated (**5/6** ratio, 10:90).

On the other hand, when (*S*)-(dimethoxyphenyl)alaninol-derived lactam **7a**, bearing an ethyl substituent, was treated with HCl under the above reaction conditions (0.5 M in EtOH, room temp., 24 h), cyclization to benzo[*a*]quinolizidine **9a** took place in very low yield (ca. 4%), the main process being an isomerization of the two stereocenters on the piperidone ring leading to a 1:3 mixture of **7a** and **7b**, respectively. However, raising the temperature to 50 °C and using a more concentrated solution of HCl in MeOH (1.8 M) brought about the desired cyclization (Table 2, Entry 1) with a very high stereoselectivity.^[7] Only *trans*-H-6/H-11b isomer **9a** and its chloro derivative **9a'** were isolated. Moreover, using BF₃·Et₂O in the Pictet–Spengler reaction of lactam **7a** (Table 2, Entry 2) did not modify the stereochemical result observed for the HCl-induced cyclization, and isomer **9a** was again isolated as a single stereoisomer. Only when lactam **7a** was treated with 10 equiv. of TFA in MeCN at 90 °C were minor amounts of the C-1 diastereomer **9b** formed (Table 2, Entry 3). Surprisingly, treatment of lactam **7b** with HCl at 50 °C afforded the *trans*-H-6/H-11b quinolizidines **9a** and **9a'** (ca. 1:1 mixture), implying that epimerization of the stereocenter bearing the ethyl substituent has occurred (Table 2, Entry 4).^[7] It is worth mentioning that Allin and co-workers^[8] had described previously that treatment of a mixture of the unsub-

Table 2. Acid-catalyzed cyclization of (*S*)-(dimethoxyphenyl)alaninol-derived lactams to benzo[*a*]quinolizidines.



Entry	Lactam	Acid	Product	Product ratio	Yield ^[a] [%]
1	7a	HCl ^[b]	9a/9a'	63:37	80
2	7a	BF ₃ ·Et ₂ O ^[c]	9a	–	70
3	7a	TFA ^[d]	9a/9b	81:19	73
4	7b	HCl ^[b]	9a/9a'	50:50	70
5	8a + 8b	TiCl ₄ ^[e]	10	–	68

[a] Isolated yield. [b] The lactam was dissolved in a 1.8 M solution of HCl in MeOH and stirred at 50 °C for 24 h. [c] A solution of the lactam in CH₂Cl₂ containing 3.0 equiv. of BF₃·Et₂O was refluxed for 24 h. [d] A solution of the lactam in MeCN containing 10 equiv. of TFA was heated at 90 °C for 26 h. [e] Ref.^[8]

FULL PAPER

M. Amat et al.

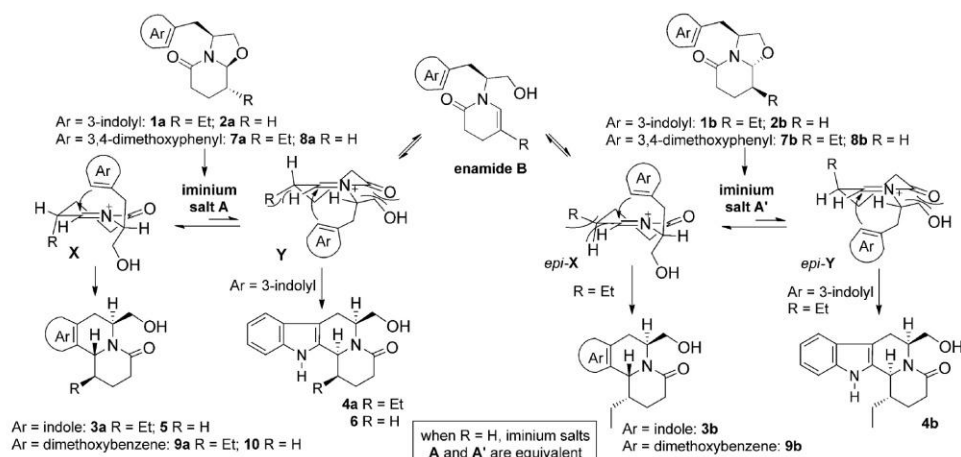
stituted lactams **8a** and **8b** with TiCl_4 gives the *trans*-C-6/C-11b benzo[*a*]quinolizidine **10** as a single isomer (Table 2, Entry 5).

In summary, under the influence of HCl or $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (*S*)-tryptophan-derived lactams undergo Pictet–Spengler cyclization to give either *trans*- or *cis*-H-6/H-12b isomers, respectively, of the corresponding indolo[2,3-*a*]quinolizidine. In contrast, (*S*)-(dimethoxyphenyl)alaninol-derived lactams selectively afford benzo[*a*]quinolizidines with a *trans*-H-6/H-11b relative configuration. However, in this case, an isomerization of the C-1 stereocenter bearing the ethyl substituent can occur under the more drastic conditions required for the cyclization.

There is evidence that Pictet–Spengler reactions of acyliminium ions on benzenoid derivatives provide benzo[*a*]quinolizidines, which are configurationally stable under the acidic conditions of the cyclization.^[9] Consequently, observed *trans*-H-6/H-11b benzo[*a*]quinolizidine **10** is the kinetically controlled product in the cyclization of unsubstituted lactam **8a**. On the other hand, it is known that isomerization of the C-12b stereocenter in indolo[2,3-*a*]quinolizidines can take place under acidic conditions,^[10,11] which in certain cases can result in a modification of the stereochemical outcome of the Pictet–Spengler cyclization. However, as expected from the mechanistic standpoint, under the mild conditions used in the HCl cyclization of the unsubstituted lactam **2a**, the kinetic *trans*-H-6/H-12 indolo[2,3-*a*]quinolizidine **5** was obtained.^[12]

The stereochemical course of the Pictet–Spengler cyclization of **2a** and **8a** can be rationalized by considering that the reaction takes place faster from conformation **X** of iminium salt **A** than from the disfavoured conformation **Y**, which presents severe $A^{(1,3)}$ strain between the hydroxymethyl substituent and the lactam carbonyl group (Scheme 2). For the ethyl-substituted lactams, in the HCl

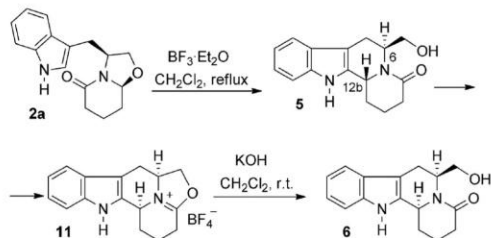
cyclization of diastereomeric indole derivatives **1a** and **1b**, or in the cyclizations of dimethoxyphenyl lactam **7a** with either HCl or $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, compounds with a *trans*-relative configuration between the hydrogen of the generated stereocenter and H-6 are stereoselectively formed (see Tables 1 and 2). Therefore, the hydroxymethyl substituent plays a decisive role as a stereocontrol element in determining this relative stereochemistry.^[13] The inversion of configuration observed for the C-1 stereocenter in HCl-catalyzed cyclization of lactam **7b**, which does not occur from **1b**, could be accounted for by considering the lower reactivity of the dimethoxyphenyl group compared with the indole ring. Thus, under the more drastic conditions required for the cyclization of **7b**, the corresponding iminium salt **A'** equilibrates with its diastereomeric iminium salt **A** through enamide **B**. In this way, the cyclization can take place from the more stable conformation **X**, which is free of the $A^{(1,3)}$ interactions present in any of the two reactive conformations (*epi*-**X** and *epi*-**Y**) of iminium salt **A'**. As shown in Scheme 2, in the chairlike conformation **X** required for the stereoelectronically^[14] controlled axial attack of the aromatic ring on the electrophilic carbon of the acyliminium ion, the ethyl substituent is in a pseudoaxial position, thus avoiding the $A^{(1,3)}$ interactions between the pseudo-equatorial ethyl and the vicinal C–H bond of the iminium function present in conformation *epi*-**X** of the iminium salt **A'**. Moreover, in conformation **X** the aromatic ring approaches the electrophilic carbon from the opposite face with respect to the ethyl substituent. Only under the harsh conditions used in the TFA cyclization of **7a** are minor amounts of the C-ethyl diastereomer **9b** observed. In the indole series cyclization takes place faster than equilibration of the diastereomeric iminium salts **A** and **A'**. As a consequence, the stereogenic center next to the ethyl substituent of lactams **1a** and **1b** remains unaffected.



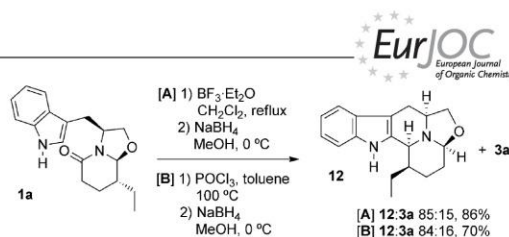
Scheme 2. Stereochemical outcome of *N*-acyliminium cyclizations.

The most intriguing issue was the different stereochemical outcome when $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (CH_2Cl_2 , reflux) was used in the cyclization of indole lactams **1a** and **2a**, stereoselectively giving the respective *cis*-H-6/H-12b isomers **4a** and **6**. In contrast, under the same conditions the dimethoxyphenyl lactam **7a** furnishes *trans*-H-6/H-11b benzo[*a*]quinolizidine **9a** as the only isomer. The occurrence of a direct equilibration of the kinetic *trans*-H-6/H-12b indoloquinolizidines **3a** or **5** to the *cis* isomers **4a** or **6**, respectively, under the acidic conditions of the reaction was discarded when the C-12b diastereomeric indoloquinolizidines **5** and **6** were independently treated with TFA at room temp. In both cases, the trifluoroacetate ester of the *trans*-H-6/H-12b isomer **5** was isolated as the sole product, thus indicating that the *trans*-indoloquinolizidine **5** is not only the kinetic product of the Pictet–Spengler reaction but also the thermodynamically more stable isomer. Similarly, a chelation-controlled conformational change of iminium salt **A** from **X** to **Y**, induced by the use of a coordinating Lewis acid such as $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, was also discarded since this mechanism should also operate in the cyclization of dimethoxybenzene lactam **7a** under the same conditions.

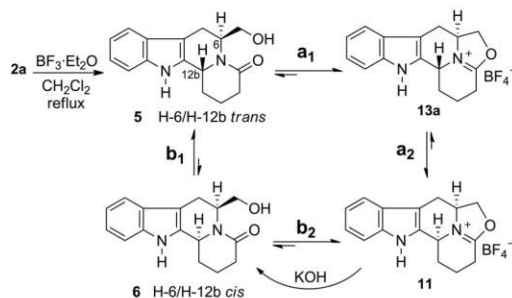
A careful examination of the $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ -induced cyclization of **2a**, by monitoring the course of the reaction by TLC, revealed that at short reaction times (60 min) only *trans* isomer **5** was formed, thus confirming that this is the kinetic product regardless of the acid used in the reaction. At longer reaction times (> 20 h) a very polar compound, which could be isolated and identified as oxazolium salt **11**,^[15] was generated (Scheme 3). Minor amounts of *trans* isomer **5** (**5/11** ratio, 1:9) remained unmodified. Subsequent treatment of oxazolium salt **11** with KOH afforded the *cis*-indoloquinolizidine **6**. Oxazolium salt **11** was also formed when *trans* isomer **5** was treated with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ under the above mentioned reaction conditions for 24 h.

Scheme 3. Cyclization of lactam **2a** with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

The formation of salt **11** is in agreement with previous results observed when ethyl-substituted lactam **1a** was treated with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ^[4] or POCl_3 ,^[16] and the resulting mixtures were treated with NaBH_4 (Scheme 4). In both cases compound **12** and minor amounts of unreduced *trans*-H-6/H-12b lactam **3a** were isolated. Pentacyclic derivative **12**, formally resulting from the partial reduction of the carbonyl lactam of *cis*-H-6/H-12b indoloquinolizidine **4a**, would be formed by NaBH_4 reduction of an intermediate oxazolium salt analogous to **11**.

Scheme 4. Cyclization of lactam **1a** with $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ or POCl_3 , followed by NaBH_4 reduction.

At this point, it was evident that the isomerisation of the thermodynamically more stable *trans*-indoloquinolizidine **5** to *cis* isomer **6** takes place through an intermediate oxazolium salt **11**. However, two possible pathways can be envisaged (Scheme 5) for this transformation. Compound **5**, under the influence of an appropriate reagent ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ or POCl_3), could generate *trans*-oxazolium salt **13a** (step **a**₁), which would equilibrate to *cis* isomer **11** (step **a**₂). Alternatively, at long reaction times under acidic conditions, the minor amounts of compound **6** present in the mixture (step **b**₁) would generate the oxazolium salt **11** (step **b**₂), which would be the driving force for equilibration of **5** to the thermodynamically less stable isomer **6**.

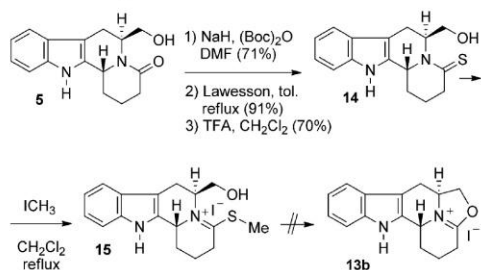
Scheme 5. Possible mechanism for the isomerization of *trans*-indoloquinolizidine **5** to the *cis* isomer.

In order to ascertain which of the two possibilities was the operating mechanism, we tried to generate oxazolium salt **13b** by a procedure that did not involve acidic conditions. It has been described that treatment of *N*-(hydroxyethyl)-2-thioperidone derivatives with an excess of iodomethane generates a (methylsulfanyl)iminium salt that undergoes an intramolecular addition of the hydroxy group followed by elimination of methanethiol to give a hexahydro-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-4-ylum iodide.^[17] Accordingly, required thioamide **14** was prepared from lactam **5** using Lawesson's reagent on the previously *N*- and *O*-protected^[18] Boc derivative (Scheme 6). However, when a solution of compound **14** in CH_2Cl_2 was treated with a large excess of iodomethane and the mixture was refluxed for 20 h, the expected oxazolium salt **13b** was not observed. Only (methylsulfanyl)iminium salt **15** and lactam **5** (ca. 20%), resulting from hydrolysis of **15**, were recovered. This result could be attributed to the inappropriate geometric alignment of the hydroxymethyl substituent and the electrophilic

FULL PAPER

M. Amat et al.

C atom of the (methylsulfonyl)iminium salt in a *trans*-H-6/H-12b-configured derivative such as **15**, which prevents the generation of cyclic salt **13b**.



Scheme 6. Attempted formation of a *trans*-oxazolinium salt.

On the other hand, all attempts to prepare the thioamide of the corresponding *cis*-indoloquinolizidine **6** resulted in failure, probably due to the close proximity of the hydroxymethyl group and the lactam carbonyl in this isomer.

The above results suggest that formation of the oxazolinium salt **11** from the *trans* isomer **5** takes place after isomerization of the C-12b stereocenter via *cis* isomer **6** (step **b**₁, Scheme 5).^[19] In agreement with this proposal no oxazolinium derivatives are formed upon BF₃·Et₂O treatment of dimethoxyphenyl lactam **7a**, since the configurational stability of C-11b in benzo[*a*]quinolizidine derivatives precludes the isomerization of the resulting *trans*-H-6/H-11b benzo[*a*]quinolizidine **9a** to its corresponding *cis* isomer.

Conclusions

Readily available (*S*)-tryptophan and (*S*)-(1,2-dimethoxyphenyl)alaninol-derived bicyclic lactams constitute excellent precursors for the enantioselective generation of indolo[2,3-*a*] and benzo[*a*]quinolizidines. In this work, we have defined reaction conditions for the C-12b diastereodivergent preparation of indolo[2,3-*a*]quinolizidines and have also demonstrated that the isomerisation of the kinetic *trans*-H-6/H-12b isomer to the thermodynamically less stable *cis*-H-6/H-12b isomer with BF₃·Et₂O involves the formation of an intermediate oxazolinium salt. On the other hand, the diastereoconvergent formation of C-1 ethyl-substituted benzo[*a*]quinolizidines from diastereomeric (*S*)-(1,2-dimethoxyphenyl)alaninol-derived bicyclic lactams is also reported.

Experimental Section

Treatment of Compound 2a with BF₃·Et₂O: An excess of BF₃·Et₂O (10 equiv.) was added to a solution of compound **2a** (60 mg, 0.22 mmol) in CH₂Cl₂/MeOH (4.4 mL, 10:1). The resulting solution was refluxed for 24 h and then neutralized with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂/MeOH (9:1), and the combined organic extracts were dried and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (98:2 CH₂Cl₂/MeOH) afforded oxazolinium salt **11** (62 mg,

83%) and the *trans*-indoloquinolizidine **5** (6 mg, 10%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 1.76 (dddd, *J* = 14.0, 14.0, 11.2, 3.2 Hz, 1 H, 1-H), 2.06 (m, 1 H, 2-H), 2.22 (dm, *J* = 14.0 Hz, 1 H, 2-H), 2.77 (ddd, *J* = 14.0, 7.6, 4.0 Hz, 1 H, 1-H), 2.86 (m, 1 H, 3-H), 2.94 (dm, *J* = 6.0 Hz, 1 H, 3-H), 3.03 (ddd, *J* = 14.8, 10.8, 2.4 Hz, 1 H, 7-H), 3.39 (ddd, *J* = 14.8, 5.6, 0.8 Hz, 1 H, 7-H), 4.79 (m, 1 H, 6-H), 4.92 (dd, *J* = 10.0, 7.6 Hz, 1 H, CH₂O), 5.22 (dm, *J* = 11.2 Hz, 1 H, 12b-H), 5.30 (t, *J* = 10.0 Hz, 1 H, CH₂O), 7.06 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 9-H), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 10-H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 11-H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, 8-H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 17.9 (C-2), 24.3 (C-3), 27.4 (C-7), 28.6 (C-1), 55.1 (C-12b), 59.2 (C-6), 79.0 (CH₂O), 105.8 (C_{AR}), 112.4 (CH_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 120.7 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 127.3 (C_{AR}), 130.5 (C_{AR}), 138.7 (C_{AR}), 177.4 (NCO) ppm. MS: *m/z* (%) = 253 (14) [M⁺], 252 (69), 251 (18), 210 (3), 184 (4), 183 (9), 182 (12), 181 (9), 180 (6), 169 (14), 168 (18), 167 (16), 157 (15), 156 (100), 155 (9), 154 (14), 140 (3), 130 (6), 129 (18), 128 (13). HRMS (ESI): calcd. for C₁₆H₁₇N₂O 253.1335; found 253.1335.

(6*S*,12*bS*)-6-(Hydroxymethyl)-4-oxo-1,2,3,6,7,12*b*-hexahydro-12*H*-indolo[2,3-*a*]quinolizidine (6**):** To a solution of compound **11** (16 mg, 0.06 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2 mL) was added under an argon atmosphere KOH (14 mg, 0.25 mmol), and the suspension was stirred for 24 h at room temp. The resulting mixture was washed with water, dried and concentrated. Flash chromatography (98:2 CH₂Cl₂/MeOH) gave compound **6** (10 mg, 80% yield). M.p. 205–207 °C. [*α*]_D²⁵ = –32.8 (*c* = 0.25, CHCl₃). ¹H NMR (400 MHz, DMSO): δ = 1.63 (m, 2 H, 1-H, 2-H), 1.87 (m, 1 H, 1-H), 2.18 (ddd, *J* = 15.6, 5.2, 3.6 Hz, 1 H, 3-H), 2.48 (masked, 2 H, 2-H, 3-H), 2.66 (ddd, *J* = 15.0, 4.8, 1.2 Hz, 1 H, 7-H), 3.10 (dd, *J* = 15.0, 4.4 Hz, 1 H, 7-H), 4.36 (masked, 2 H, CH₂O), 4.25 (m, 1 H, 6-H), 4.78 (dm, *J* = 9.2 Hz, 1 H, 12b-H), 4.87 (t, *J* = 5.63 Hz, 1 H, OH), 6.96 (td, *J* = 8.4, 8.4, 1.2 Hz, 1 H, ArH), 7.04 (td, *J* = 8.4, 8.4, 1.2 Hz, 1 H, ArH), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H, ArH), 10.92 (s, 1 H, N-H) ppm. ¹³C NMR (400 MHz, DMSO): δ = 18.0 (C-1), 21.1 (C-7), 27.9 (C-2), 32.5 (C-3), 52.7 (C-12b), 55.1 (C-6), 61.8 (CH₂O), 106.5 (C_{AR}), 111.6 (CH_{AR}), 118.1 (CH_{AR}), 119.0 (CH_{AR}), 121.2 (CH_{AR}), 127.2 (C_{AR}), 133.8 (C_{AR}), 136.7 (C_{AR}), 172.3 (NCO) ppm. IR (neat): ν̄ = 3300 (OH, NH), 1734 (C=O) cm⁻¹. HRMS (ESI): calcd. for C₁₆H₁₈N₂O₂ [M + H]⁺ 271.1442; found 271.1441.

Acknowledgments

We dedicate this work to Professors Rita H. de Rossi and Julio César Podestá for their contributions to the development of Organic Chemistry in Argentina. Financial support from the Spanish Ministerio de Ciencia e Innovación (MICINN) (project CTQ2009-07021/BQU), from the Portuguese Fundação para a Ciência e a Tecnologia (FCT) (project PTDC/QUI-QUI/111664/2009), and from the Spanish-Portuguese Integrated Action (AIB2010PT-00324 and E-07/11) is gratefully acknowledged. Thanks are also due to the AGAUR (Generalitat de Catalunya) for grant 2009-SGR-1111, MICINN for a fellowship to C. R., and the Leonardo da Vinci Programme (Unipharma Graduates-5) for a mobility grant to G. R.

- [1] J. Stöckigt, M. Ruppert, in: *Comprehensive Natural Products* (Eds.: D. Barton, K. Nakanishi), Elsevier, New York, **1999**, vol. 4, p. 109–138.
- [2] a) R. T. Brown, in: *Indole and Biogenetically Related Alkaloids* (Eds.: J. D. Phillipson, M. H. Zenk), Academic Press, London, **1980**, chapter 9; b) N. Neuss, in: *Indole and Biogenetically Related Alkaloids* (Eds.: J. D. Phillipson, M. H. Zenk), Academic

- Press, London, 1980, chapter 17; c) R. T. Brown, in: *Indoles – The Monoterpenoid Indole Alkaloids* (Ed.: J. E. Saxton), in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Eds.: A. Weissberger, E. C. Taylor), Wiley, New York, 1983, vol. 25, part 4, chapter 3; d) R. T. Brown, in: *The Chemistry and Biology of Isoquinoline Alkaloids* (Eds.: J. D. Phillipson, M. F. Roberts, M. H. Zenk), Springer-Verlag, Berlin, 1985, p. 204–212; e) P. Dewick, in: *Medicinal Natural Products – A Biosynthetic Approach*, Wiley, Chichester, 2002; f) M. Lounasmaa, A. Tolvanen, in: *Monoterpenoid Indole Alkaloids* (Ed.: J. E. Saxton), in: *The Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Ed.: E. C. Taylor), Wiley, Chichester, 1994, vol. 25, part 4, chapter 3.
- [3] a) B. E. Maryanoff, H.-C. Zhang, J. H. Cohen, I. J. Turchi, C. A. Maryanoff, *Chem. Rev.* 2004, 104, 1431–1628; b) J. Royer, M. Bonin, L. Micouin, *Chem. Rev.* 2004, 104, 2311–2352; c) W. N. Speckamp, M. J. Moolenaar, *Tetrahedron* 2000, 56, 3817–3856.
- [4] M. Amat, M. M. Santos, O. Bassas, N. Llor, C. Escolano, A. Gómez-Esqué, E. Molins, S. M. Allin, V. McKee, J. Bosch, *J. Org. Chem.* 2007, 72, 5193–5201.
- [5] For reviews about the use of chiral lactams as enantiomeric scaffolds, see: a) D. Romo, A. I. Meyers, *Tetrahedron* 1991, 47, 9503–9569; b) A. I. Meyers, G. P. Brengel, *Chem. Commun.* 1997, 1–8; c) M. D. Groaning, A. I. Meyers, *Tetrahedron* 2000, 56, 9843–9873; d) M. Amat, M. Pérez, J. Bosch, *Synlett* 2011, 143–160.
- [6] S. M. Allin, C. I. Thomas, K. Doyle, M. R. J. Elsegood, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 357–359.
- [7] A. Gómez-Esqué, Ph. D. Thesis, 2009, University of Barcelona.
- [8] S. M. Allin, D. G. Vaidya, S. L. James, J. E. Allard, T. A. D. Smith, V. McKee, W. P. Martin, *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 3661–3663.
- [9] B. E. Maryanoff, D. F. McComsey, B. A. Duhl-Emsviler, *J. Org. Chem.* 1983, 48, 5062–5074.
- [10] For the isomerization of amide derivatives of indolo[2,3-*a*]quinolizidines and related compounds, see: a) G. Benz, H. Riesner, E. Winterfeldt, *Chem. Ber.* 1975, 108, 248–259; b) S. Takano, S. Hatakeyama, K. Ogasawara, *J. Am. Chem. Soc.* 1979, 101, 6414–6420; c) M. Node, H. Nagasawa, K. Fujii, *J. Org. Chem.* 1990, 55, 517–521; d) M. Lounasmaa, M. Berner, M. Brunner, H. Suomalainen, A. Tolvanen, *Tetrahedron* 1998, 54, 10205–10216; e) A. G. H. Wee, Q. Yu, *J. Org. Chem.* 2001, 66, 8935–8943; f) A. Tosaka, S. Ito, N. Miyazawa, M. Shibuya, K. Ogasawara, Y. Iwabuchi, *Heterocycles* 2006, 70, 153–159; g) J.-K. Chang, B.-R. Chang, Y.-H. Chuang, N.-C. Chang, *Tetrahedron* 2008, 64, 9685–9688; h) W. Zhang, J. Franzén, *Adv. Synth. Catal.* 2010, 352, 499–518.
- [11] For the isomerization of amine derivatives of indolo[2,3-*a*]quinolizidines, see: a) A. J. Gaskell, J. A. Joule, *Tetrahedron* 1967, 23, 4053–4063; b) L.-H. Zhang, A. K. Gupta, J. M. Cook, *J. Org. Chem.* 1989, 54, 4708–4712; c) M. Lounasmaa, L. Mäikki, A. Tolvanen, *Tetrahedron* 1997, 53, 5349–5356; d) M. Lounasmaa, M. Berner, A. Tolvanen, *Heterocycles* 1998, 48, 1275–1290; e) C. Lohse, R. Detterbeck, P. Acklin, H.-J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* 2002, 85, 945–961.
- [12] When isomers **5** and **6** were independently treated with HCl (0.5 M HCl, room temp., 24 h) no isomerization of the 12b stereocenter was observed.
- [13] For Pictet–Spengler cyclizations from (*S*)-tryptophan or (*S*)-tryptophanol derivatives, see: a) H. Heaney, M. O. Taha, *Tetrahedron Lett.* 2000, 41, 1993–1996; b) E. García, S. Arrasate, A. Ardeo, E. Lete, N. Sotomayor, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1511–1513; c) S. M. Allin, S. L. James, W. P. Martin, T. A. D. Smith, M. R. J. Elsegood, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1* 2001, 3029–3036; d) A. Ardeo, E. García, S. Arrasate, E. Lete, N. Sotomayor, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 8445–8448; e) S. M. Allin, C. I. Thomas, J. E. Allard, M. Dumton, M. R. J. Elsegood, M. Edgar, *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 2335–2337; f) M. M. Abdelman, J. K. Curtis, D. R. James, *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 6527–6531; g) A. S. Karpov, T. Oeser, T. J. J. Müller, *Chem. Commun.* 2004, 1502–1503; h) E. García, S. Arrasate, E. Lete, N. Sotomayor, *J. Org. Chem.* 2005, 70, 10368–10374.
- [14] P. Deslongchamps, in: *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*, Pergamon Press, Oxford, 1983, p. 221.
- [15] For a related example about the formation of oxazolium salts under the influence of BF₃·Et₂O, see: a) S. M. Allin, S. N. Gaskell, M. R. J. Elsegood, W. P. Martin, *J. Org. Chem.* 2008, 73, 6448–6451. See also: b) M. D. Ennis, R. L. Hoffman, N. B. Ghazal, D. W. Old, P. A. Mooney, *J. Org. Chem.* 1996, 61, 5813–5817.
- [16] a) A. Castro, J. Ramírez, J. Juárez, J. L. Terán, L. Orea, A. Galindo, D. Gnecco, *Heterocycles* 2007, 71, 2699–2708; b) D. Gnecco, A. M. Lumbreras, J. L. Terán, A. Galindo, J. R. Juárez, M. L. Orea, A. Castro, R. G. Enriquez, W. F. Reynolds, *Heterocycles* 2009, 78, 2589–2594.
- [17] L. F. Roa, D. Gnecco, A. Galindo, J. L. Terán, S. Bernès, *Tetrahedron: Asymmetry* 2004, 15, 847–850.
- [18] Compound **5** could not be directly converted into thioamide **14** due to its low solubility in toluene.
- [19] The lower amount of *cis*-H-6/H-12b isomer **4b** obtained in the BF₃·Et₂O-catalyzed cyclization of indole lactam **1b** could be attributed to a conformational change induced by the ethyl substituent that affects alignment of the hydroxymethyl substituent, making formation of the corresponding oxazolium salt more difficult.

Received: March 2, 2011
 Published Online: May 12, 2011

Preparation and Double Michael Addition Reactions of a Synthetic Equivalent of Nazarov Reagent

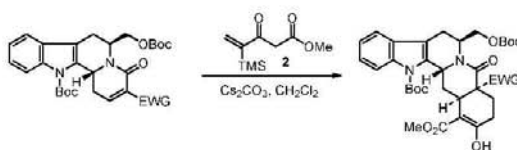
Mercedes Amat,[†] Federica Arioli,[†] Maria Pérez,[†] Elies Molins,[‡] and Joan Bosch[†]

Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, and Institute of Biomedicine (IBUB), University of Barcelona, 08028-Barcelona, Spain, and Institut de Ciència de Materials (CSIC), Campus UAB, 08193-Cerdanyola, Spain

amat@ub.edu

Received Date (will be automatically inserted after manuscript is accepted)

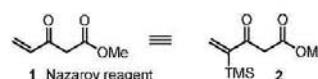
ABSTRACT



A synthetic equivalent of the Nazarov reagent, the silyl derivative **2**, able to undergo base-catalyzed double Michael addition reactions with α,β -unsaturated carbonyl compounds, has been developed. The new reagent satisfactorily reacts with unsaturated indolo[2,3-*a*]quinolizidine lactams to give pentacyclic yohimbinone-type derivatives.

The Nazarov reagent (methyl or ethyl 3-oxo-4-pentenoate)¹ is a well-known annulating agent that has been extensively used in terpene and alkaloid syntheses.² Its usefulness and synthetic versatility stem from its dense functionalization, with a nucleophilic acidic carbon in the β -keto ester moiety and an electrophilic carbon included in an α,β -unsaturated ketone fragment (Scheme 1). The Nazarov reagent (**1**) has successfully been used in a variety of Robinson-type annulations with enolizable ketones,³ β -dicarbonyl compounds,⁴ enamino esters,⁵

Scheme 1. A synthetic equivalent of the Nazarov reagent



[†] University of Barcelona.

[‡] Institut de Ciència de Materials.

(1) (a) First reported by: Nazarov, I. N.; Zavyalov, S. I. *Zh. Obshch. Khim.* **1953**, *23*, 1703; *Engl. Transl.* **1953**, *23*, 1793; *Chem. Abstr.* **1954**, 48:13667h; For improved preparations, see: (b) Zibuck, R.; Streiber, J. M. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4717–4719; (c) Zibuck, R.; Streiber, J. M. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 236–241 and references cited therein.

(2) Zibuck, R. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; Wiley: Chichester, 1995; Vol. 5, pp 3558–3559.

(3) (a) Wenkert, E.; Afonso, A.; Bredenber, J. B-S.; Kaneko, C.; Tahara, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 2038–2043; (b) Schkeryantz, J.

M.; Luly, J. R.; Coghlan, M. J. *Synlett* **1998**, 723–724; (c) Beauhaire, J.; Ducrot, P.-H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4637–4639.

(4) (a) Pelletier, S. W.; Chappel, R. L.; Prabhakar, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 2889–2895; (b) Brutcher, F. V.; Vanderwerff, W. D.; Dreikorn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 297–302; (c) Caselli, A. S.; Collins, D. J.; Stone, G. M. *Aust. J. Chem.* **1982**, *35*, 799–808; (d) Watson, A. T.; Park, W. Y.; Wiemer, D. F.; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 5102–5106; (e) Ling, T.; Chowdhury, C.; Kramer, B. A.; Vong, B. G.; Palladino, M. A.; Theodorakis, E. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8843–8853; (f) Ghosh, S.; Rivas, F.; Fischer, D.; Gonzalez, M. A.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 941–944.

(5) Gassama, A.; d'Angelo, J.; Cavé, C.; Mahuteau, J.; Riche, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3165–3169.

imines,⁶ enamines,⁷ dienamines,⁸ and (thio)imidates,⁹ in which the reagent undergoes an initial Michael addition and the resulting β -keto ester enolate acts as a nucleophile.

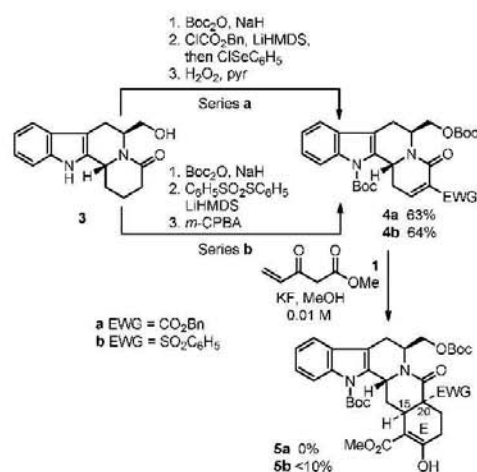
However, the instability of **1** under basic conditions¹⁰ has restricted its use in annulations with α,β -unsaturated carbonyl derivatives, in which the reagent successively acts as a Michael donor and a Michael acceptor.^{11,12} To overcome this limitation, as well as the difficulties associated with the preparation and purification of the Nazarov reagent, more stable modified reagents substituted at the olefinic carbons¹³ and suitable precursors allowing its *in situ* generation¹⁴ have been developed. In contrast with the original Nazarov reagent, the substituted reagents, extensively used by Deslongchamps, react in their enolate form, smoothly undergoing base-catalyzed double Michael addition reactions to give *cis*-decalin derivatives.¹³

In this letter we present a stable and practical synthetic equivalent of the Nazarov reagent, the silyl derivative **2**, that we have developed in the context of our studies on the use of tryptophanol-derived lactams in the enantioselective synthesis of indole alkaloids.¹⁵ We envisaged a straightforward approach to pentacyclic yohimbine-type derivatives, in which the carbocyclic E ring would be assembled by a double Michael addition of the Nazarov reagent (**1**) to unsaturated indoloquinolizidine lactams **4**. These lactams, which

incorporate an additional activating electron-withdrawing substituent, were prepared in good overall yields by conventional methods from the known lactam **3**,¹⁶ as outlined in Scheme 2.

Initial attempts to perform the annulation of the Nazarov reagent **1** with unsaturated lactam **4a** ($\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ or KF/MeOH) were unsuccessful, resulting in complete degradation of **1**. When using lactam **4b**, which bears a benzenesulfonyl activating substituent, annulation occurred to some extent, pentacycle **5b** being isolated in very low yield from the resulting complex mixture.

Scheme 2. Attempted double Michael addition with the Nazarov reagent (**1**)



(6) (a) Dodd, D. S.; Oehlschlager, A. C.; Georgopapadakou, N. H.; Polak, A.-M.; Hartman, P. G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7226–7234; (b) Nagata, K.; Sekishiro, Y.; Itoh, T. *Heterocycles* **2007**, *72*, 175–179.

(7) (a) Stork, G.; Guthikonda, R. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5109–5110; (b) Kametani, T.; Hirai, Y.; Kajiwara, M.; Takahashi, T.; Fukumoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2634–2642; (c) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Sasaki, M.; Fujita, S.; Nagami, K. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1621–1628; (d) Barrero, A. F.; Arseniyadis, S.; Quílez del Moral, J. F.; Herrador, M. M.; Rosellón, A. *Synlett* **2005**, 789–792.

(8) Kuehnc, M. E.; Muth, R. S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2701–2712.

(9) (a) Trost, B. M.; Kunz, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 7152–7157; (b) Celerier, J. P.; Eskenazi, C.; Lhommet, G.; Maitte, P. *J. Heterocycl. Chem.* **1979**, *16*, 953–955; (c) Takahata, H.; Yamabe, K.; Suzuki, T.; Yamazaki, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 4523–4526; (d) Ortuno, J. C.; Langlois, Y. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4491–4494.

(10) Benetti, S.; Carlo, S.; De Risi, C.; Pollini, G. P.; Veronese, A. C.; Zanirato, V. *Synlett* **2008**, 2609–2612.

(11) (a) For the double Michael addition of the Nazarov reagent to a nitroalkene, see: Albertini, E.; Barco, A.; Benetti, S.; Risi, C. D.; Pollini, G. P.; Romagnoli, R.; Zanirato, V. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 9297–9300; (b) However, see: Hoashi, Y.; Yabuta, T.; Yuan, P.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 365–374.

(12) For the use of the Nazarov reagent in organocatalytic asymmetric tandem Michael/Morita-Baylis-Hillman reactions, see: Cabrera, S.; Alemán, J.; Bolze, P.; Bertelsen, S.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 121–125.

(13) (a) Lavallée, J.-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5117–5118; (b) Lavallée, J.-F.; Spino, C.; Ruel, R.; Hogan, K. T.; Deslongchamps, P. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 1406–1426.

(14) (a) Ellis, J. E.; Dutcher, J. S.; Heathcock, C. H. *Synth. Commun.* **1974**, *4*, 71–77; (b) Wakselman, C.; Molines, H. *Synthesis* **1979**, 622–623; (c) Michael, J. P.; Zwane, M. I. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4755–4758. See also reference 10.

(15) (a) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gómez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; McKee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193–5201; (b) Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205–1211; (c) Pérez, M.; Arioli, F.; Rigacci, G.; Santos, M. M. M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Florindo, P.; Ramos, C.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3858–3863; (d) Amat, M.; Ramos, C.; Pérez, M.; Molins, E.; Florindo, P.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1954–1956.

In spite of these unsatisfactory results, the viability of our double Michael addition strategy was confirmed by the successful Cs_2CO_3 -mediated reaction of the more stable methyl substituted Nazarov reagent **6**¹⁷ with the above lactams **4a** and **4b** to give the respective pentacyclic derivatives **8a** and **8b** as single stereoisomers in excellent yields¹⁸ (Scheme 3). Although it was possible to stereoselectively remove the benzenesulfonyl group of **8b** with retention of the configuration,¹⁹ the presence of the methyl substituent in the carbocyclic E ring makes pentacyclic derivative **9** unsuitable for the synthesis of yohimbine-type natural products.

At this point, we decided to design a synthetic equivalent of the Nazarov reagent that would overcome the inconveniences and limitations of the original reagent

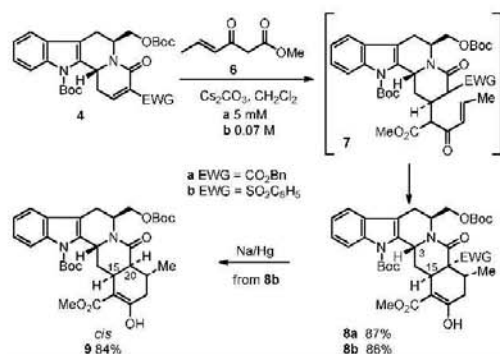
(16) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. *J. J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 357–359.

(17) Pollet, P.; Gelin, S. *Synthesis* **1978**, 142–143.

(18) When the reaction from **4b** was conducted for shorter times, mixtures of **8b** and the intermediate Michael adduct **7b** were formed.

(19) The *cis* D/E ring junction in **9** and **16** was evident from the positive NOE effect between 15-H and 20-H.

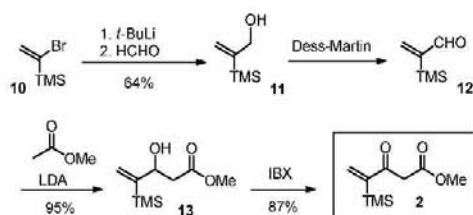
Scheme 3. Double Michael addition of methyl 3-oxo-4-hexenoate (**6**)



1. Bearing in mind that α -silylated vinyl ketones have been extensively used as surrogate vinyl ketones in annulation reactions,²⁰ we planned to prepare a Nazarov-type reagent, such as **2**, silylated at the α -position of the enone (Scheme 4). The α -trimethylsilyl group would increase the electrophilicity of the β -carbon, stabilize the α -anion formed upon Michael addition, and slow down the polymerization due to its steric bulk. Additionally, being α -ketonic in the final compound, the silyl substituent could readily be removed by nucleophiles.

The silyl derivative **2** was prepared from (1-bromovinyl)trimethylsilane (**10**) via the known²¹ allylic alcohol **11**, by a route inspired in the preparation of the Nazarov reagent **1**.^{2b,c} Dess-Martin oxidation of **11**, followed by acylation of the unstable acrolein derivative **12** with the enolate of methyl acetate, and IBX oxidation of the resulting β -hydroxy ester **13** gave **2** in 53% overall yield for the four steps. This silylated Nazarov reagent was stable in storage at -20°C under nitrogen for several months.

Scheme 4. Preparation of the new Nazarov reagent **2**

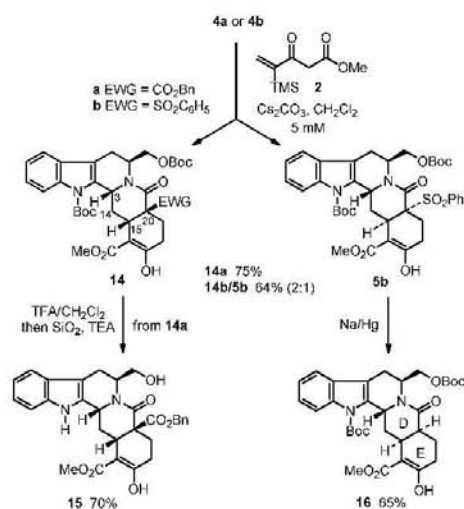


(20) Stork, G.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6152–6153.
 (21) Lipshutz, B. H.; Mollard, P.; Lindsley, C.; Chang, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1873–1876.

To our delight, reagent **2** satisfactorily reacted with unsaturated lactams **4a** and **4b** to give double Michael addition products, in which the trimethylsilyl group had undergone *in situ* protodesilylation. Thus, treatment of **4a** with **2** under the reaction conditions outlined in Scheme 5 stereoselectively led to a single pentacycle **14a** in excellent yield. A subsequent removal of the Boc protecting group provided **15**. A similar reaction from **4b** afforded a diastereoisomeric mixture of pentacycles **14b** and **5b** (2:1 ratio; 64%),²² the latter being stereoselectively converted to the epi-*allo*-yohimbine derivative **16** by reductive removal of the activating benzenesulfonyl group.¹⁹

The absolute configuration of **5b** was unambiguously established by X-ray crystallography. In turn, the 3-*H*/15-*H* *cis* relationship in the isomers **14a** and **14b** (as well as in **19**; see Scheme 6) was deduced from the positive NOE effect between these protons. Taking into account these assignments, the NMR chemical shifts of the protons and carbons at the 3- and 14-positions were of diagnostic value to assign the C-3, C-15, and C-20 relative stereochemistry of the pentacyclic derivatives reported in this work (see Tables in the Supporting Information).

Scheme 5. Double Michael addition of the Nazarov reagent equivalent **2** to unsaturated lactams **4**

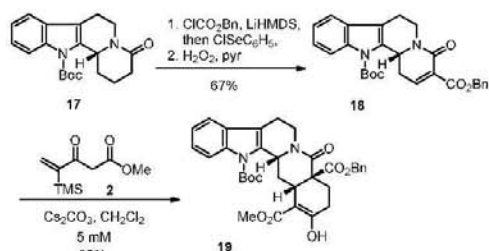


Similar satisfactory results were obtained in the reaction of the silylated Nazarov reagent **2** with unsaturated lactams **18** (Scheme 6), which lacks the *O*-Boc hydroxymethyl substituent, and **20** (Scheme 7),

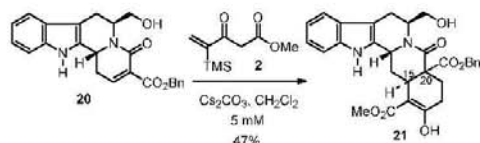
(22) When the reaction was carried out at a higher concentration (0.1 M), an inversion of the stereochemistry was observed (**5b/14b** ratio 2:1; 62% yield). There are few cases in which concentration has a dramatic effect on the stereoselectivity of a reaction: Yang, F.; Zhu, Y.; Yu, B. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7097–7099, and references cited therein.

unprotected at the hydroxy function and indole nitrogen. The former was prepared from the known saturated lactam **17**²³ as outlined in Scheme 6, whereas the latter by TFA treatment of the above lactam **4a**.

Scheme 6. Double Michael addition of the Nazarov reagent equivalent **2** to unsaturated lactam **18**



Scheme 7. Double Michael addition of the Nazarov reagent equivalent **2** to unsaturated lactam **20**



Somewhat surprisingly, whereas lactam **18** behaved like lactams **4**, stereoselectively leading to an all-*cis* pentacycle, **19**, the annulation from **20** took place with opposite facial selectivity, giving pentacycle **21** as the major product.²⁴

The stereochemical outcome of the double Michael additions deserves comment. The configuration of the C-15 stereocenter is generated in the initial attack of the Nazarov enolate, and it is known that conjugate addition to unsaturated indolo[2,3-*a*]quinolizidine lactams usually leads to *trans* 3-H/15-H derivatives, although, for steric reasons, a reversal of the facial selectivity is observed when the indole nitrogen is Boc-protected.²⁵ On the other hand, the *cis* D/E ring junction²⁶ results from the

(23) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Thomas, C. I.; Witherington, J.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1961–1964.

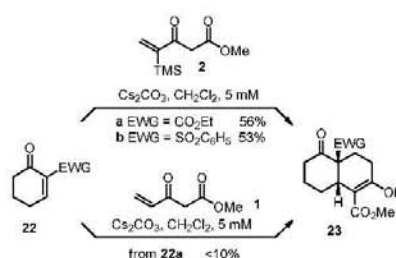
(24) Trace amounts of the 15,20-epimer were also formed.

(25) (a) Naito, T.; Miyata, O.; Nimomiya, I. *Heterocycles* **1987**, *26*, 1739–1742; (b) Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300–308; (c) Gomez-Pardo, D.; Desmaële, D.; d'Angelo, J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6633–6636; (d) Deiters, A.; Petterson, M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547–6561; See also reference 23. The *trans* 3-H/15-H stereochemistry in **8** can be rationalized by considering that the substituent at the terminal carbon of the Nazarov reagent **6** slows down cyclization, thus allowing equilibration at C-15.

stereoelectronic control during the second Michael addition.²⁷

To further illustrate the synthetic usefulness of the silylated Nazarov reagent **2** as a synthetic equivalent of the original reagent **1**, we also studied Cs₂CO₃-promoted double Michael annulations from cyclohexenones **22a** and **22b** (Scheme 8). Earlier attempts to perform the annulation of **22a** with **1** had only resulted in a very poor yield of **23a**. In contrast, the silylated derivative **2** satisfactorily gave the respective highly functionalized *cis*-decalins **23a** and **23b** in acceptable yields.

Scheme 8. Double Michael addition of the Nazarov reagent equivalent **2** to enones **22**



In summary, we have developed a synthetic equivalent of the Nazarov reagent, the silyl derivative **2**, which is able to participate in Cs₂CO₃-promoted double Michael annulations with α,β -unsaturated carbonyl compounds, avoiding the polymerization problem associated with the original Nazarov reagent. Starting from unsaturated indolo[2,3-*a*]quinolizidine lactams, this silylated Nazarov reagent allows the straightforward construction of pentacyclic yohimbine-type systems.

Acknowledgment. Financial support from the MICINN, Spain (Project CTQ2012-35250), and the AGAUR, Generalitat de Catalunya (Grant 2009-SGR-1111) is gratefully acknowledged. Thanks are also due to the MECED (Spain) for a fellowship to F.A.

Supporting Information Available. Detailed experimental procedures for all new compounds, tables with ¹H and ¹³C-NMR chemical shifts of the pentacyclic derivatives, copies of ¹H and ¹³C NMR spectra for selected compounds, and X-ray crystallographic information file (CIF) for compound **5b**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

(26) All pentacyclic derivatives prepared in this work were predominantly (or completely) enolic in solution, as expected for a *cis*-D/E ring junction in yohimbine-type systems: (a) Albright, J. D.; Goldman, L. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1107–1110; (b) Brutcher, F. V., Jr; Vanderwerff, W. D.; Dreikorn, B. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 297–302.

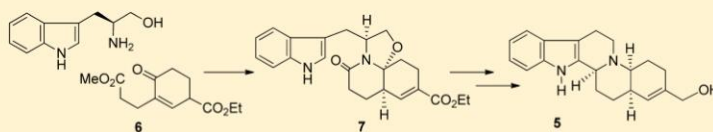
(27) Berthiaume, G.; Lavalée, J.-F.; Deslongchamps, P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *45*, 5451–5454.

Stereoselective Total Synthesis of the Putative Structure of Nitrarine

Federica Arioli, Maria Pérez, Fabiana Subrizi, Núria Llor, Joan Bosch, and Mercedes Amat*

Laboratory of Organic Chemistry, Faculty of Pharmacy, and Institute of Biomedicine (IBUB), University of Barcelona, 08028-Barcelona, Spain

Supporting Information



ABSTRACT: After the structure originally proposed for nitrarine was shown to be incorrect by total synthesis, the alternative structure 5 was recently suggested for the alkaloid on biosynthetic grounds and by comparison with the ^1H NMR data of tangutorine. The unambiguous synthesis of 5 is reported from tryptophan and ketodiester 6, via oxazoloquinolone lactam 7. However, the melting point and ^1H NMR data of 5 did not match those reported for the natural product.

Nitrarine¹ is an indole alkaloid isolated in 1985 from *Nitraria schoberi* L., collected in Kyzyl-Kum (Uzbekistan). On the basis of its mass-spectrometric fragmentation, spectroscopic UV, IR, and ^1H NMR data, chemical transformations and correlations, and degradation studies, the yohimbane-type structure 1 was assigned to nitrarine (Figure 1). Catalytic hydrogenation of nitrarine afforded dihydroni-

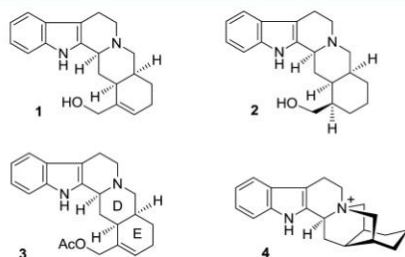


Figure 1. Structures proposed for nitrarine, dihydronitrarine, *O*-acetylnitrarine, and nitraridine.

trarine (assigned as 2), which had also been isolated from the same plant.² Some years later, two new alkaloids, *O*-acetylnitrarine³ and nitraridine,⁴ were also isolated from *Nitraria* species, and their structures were assigned as 3 and 4, respectively, mainly by chemical correlations with nitrarine and dihydronitrarine.

A pentacyclic alcohol with the structure 1 had previously been prepared⁵ by LiAlH_4 reduction of apo- α -yohimbine. However, the data reported for this alcohol 1 (obtained as the hydrochloride) did not allow the proposed structure for nitrarine (isolated as the base) to be corroborated.

Later on, three different syntheses of pentacyclic alcohol 1, either in enantiopure form^{6,7} or as a racemate,⁸ were reported. The melting point and ^1H NMR data of 1 were significantly different from those reported for nitrarine. Similarly, the melting point of synthetic 2 differed⁹ from that of the alkaloid dihydronitrarine.² Consequently, a reasonable doubt arose about the correct structure of the alkaloids of the nitrarine family.

In 2011, Poupon et al. published⁹ an excellent and comprehensive article that provides a detailed analysis of the data available for nitrarine and the above-mentioned nitrarine-related alkaloids, suggesting pentacyclic alcohol 5, a structural isomer of 1, as a possible structure for nitrarine. The proposal was based on biosynthetic considerations¹⁰ and a comparison of the physical and spectroscopic data reported for these alkaloids with those of tangutorine¹¹ and its *O*-acetyl and dihydro derivatives (Figure 2).

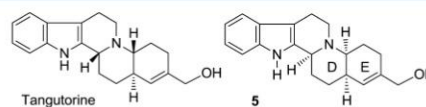


Figure 2. Structure of tangutorine and putative structure of nitrarine.

Both nitrarine and tangutorine are alkaloids isolated from *Nitraria* species (*Nitraria schoberi* and *Nitraria tangutorum*, respectively), which belong to the Nitrariaceae family, whereas yohimbine-type alkaloids have a monoterpene origin and are found in plants of the Rubiaceae, Loganiaceae, and Apocynaceae families. Moreover, the specific rotation reported for both

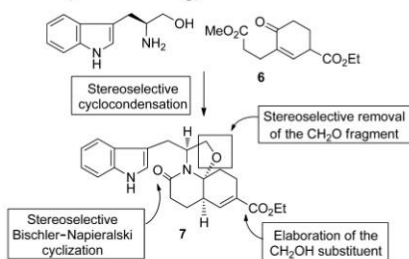
Received: June 17, 2014

Published: July 14, 2014

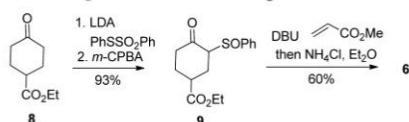
alkaloids is zero, which could be attributed to similar biosynthetic pathways that do not involve the monoterpene secologanin. On the other hand, nitrarine, tangutorine, and their *O*-acetyl derivatives each have an olefinic proton that resonates at a very similar chemical shift in their ^1H NMR spectra. Further, the melting point of these two alkaloids differs by only a few degrees Celsius. Another point of interest is that treatment of dihydronitrarine with *p*-TsCl provides the alkaloid nitraridine, which is an *N*-quaternary hexacyclic salt, thus pointing to a *cis* D/E ring junction. Taking into account all the above, Poupon proposed the tangutorine diastereoisomer **5** as a plausible structure for nitrarine.

In this communication, we report the enantioselective total synthesis of **5**. In the context of our studies on the use of tryptophan-derived lactams as enantiomeric scaffolds for the synthesis of indole alkaloids,¹² we visualized a synthetic route to this alcohol. Key steps to assemble the required pentacyclic skeleton would be a stereoselective cyclocondensation of (*S*)-tryptophan with an appropriately substituted 6-oxocyclohexenepropionate derivative **6** and a Bischler–Napieralski cyclization of the resulting oxazoloquinolone lactam **7**¹³ (Scheme 1). The synthesis would also require the subsequent removal of the hydroxymethyl substituent coming from tryptophan and the reduction of the ester function.

Scheme 1. Synthetic Strategy



The required δ -keto ester **6** was prepared in 56% overall yield from ethyl 4-oxocyclohexanecarboxylate **8**, via keto sulfoxide **9**, as outlined in Scheme 2.

Scheme 2. Preparation of the Starting δ -Keto Ester **6**

The cyclocondensation reaction of (*S*)-tryptophan with δ -keto ester **6** stereoselectively gave tricyclic lactam **7** in 71% yield.¹⁴ Starting from **7**, the closure of the central C ring was satisfactorily accomplished under classical Bischler–Napieralski reaction conditions. Without purification, treatment of the resulting hexacyclic derivative with LiAlH_4 brought about both the reductive opening of the oxazolidine ring to stereoselectively give the required *cis*-decahydroquinoline ring junction and the reduction of the ester function, leading to the pentacyclic diol derivative **10** in 60% overall yield (Scheme 3). In contrast, a similar sequence from **7** led to the

indoloquinolizidine derivative **11**, arising from an initial α -amidoalkylation reaction on the indole ring¹⁵ (Scheme 4).

The next stage of the synthesis was the removal of the hydroxymethyl substituent coming from tryptophan, which required the selective protection of the allylic hydroxy group, but unfortunately, the insolubility of diol **10** precluded its manipulation. For this reason, the indole nitrogen of **7** was protected as a *p*-methoxybenzyl derivative, and the resulting lactam **12** was converted to **13** in 68% overall yield following the above Bischler–Napieralski cyclization– LiAlH_4 reduction sequence.

Once the allylic hydroxyl group was selectively protected with the bulky *tert*-butyldiphenylsilyl group, the removal of the hydroxymethyl substituent of **14** was performed in four steps: oxidation to aldehyde **15** using tetrapropylammonium peruthenate in the presence of *N*-methylmorpholine *N*-oxide as the co-oxidant (TPAP/NMO),¹⁶ subsequent dehydration of the corresponding oxime **16** with Burgess reagent, and reductive decyanation of the resulting α -amino nitrile.

Finally, deprotection of the indole nitrogen of pentacycle **17** using TFA in the presence of PhSH as a carbocation scavenger, followed by desilylation of the alcohol function, gave the target pentacyclic alcohol **5**.

Our synthetic product **5** showed mass-spectral peaks with the same m/z as natural nitrarine.¹ However, the melting point (241–242 °C) of **5** and the chemical shift of the olefinic proton in its ^1H NMR spectrum (δ 5.86 in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$) were different from those described for the alkaloid (mp 280–281 °C; δ 5.22 in $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ¹⁷) (Figure 3).

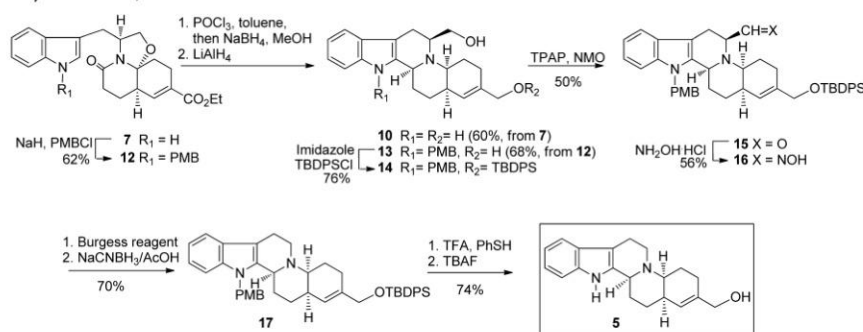
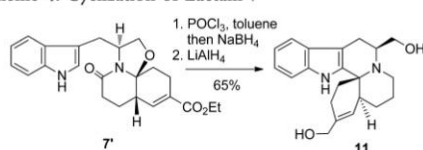
The above data made evident that the real structure of nitrarine and related alkaloids remains an unsolved question and that further synthetic efforts are needed to reach a definitive conclusion.

EXPERIMENTAL SECTION

Ethyl 4-Oxo-3-(phenylsulfonyl)cyclohexanecarboxylate (**9**).

First step: LDA (4.41 mL, 8.82 mmol) of a 2 M solution in THF/heptane/ethylbenzene) was added at -78 °C to a solution of commercial ethyl 4-oxocyclohexanecarboxylate (**8**; 1.5 g, 8.82 mmol) in dry THF (90 mL), and the solution was stirred for 30 min. Then, PhSSO_2Ph (2.21 g, 8.82 mmol) in THF (10 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 40 min. The reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl (50 mL), and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to afford ethyl 4-oxo-3-(phenylthio)cyclohexanecarboxylate, which was used in the next step without purification: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.93–2.02 (m, 1H), 2.25–2.29 (m, 1H), 2.31–2.38 (m, 1H), 2.39–2.43 (m, 2H), 2.98–3.03 (m, 1H), 3.04–3.11 (m, 1H), 3.89 (td, $J = 4.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.17 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.40 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H). **Second step:** A solution of *m*-CPBA (70%, 2.17 g, 8.82 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) was added at -78 °C to a solution of the above phenylthio derivative (2.46 g, 8.82 mmol) in CH_2Cl_2 (180 mL). After 5 min, the reaction was quenched with the addition of saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$. The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 , and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography of the residue (4:1 hexane–EtOAc) afforded the sulfonyl derivative **9** (2.38 g, 93% yield for the two steps) as a complex mixture of diastereoisomers. HRMS (ESI-TOF) m/z : $[M + H]^+$ Calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{S}$ 295.0999; Found 295.0999.

Methyl 3-(Ethoxycarbonyl)-6-oxocyclohexenepropionate (6**).** A solution of DBU (374 mg, 2.45 mmol) in DMF (5 mL) was added at -40 °C, under an inert atmosphere, to a solution of the above sulfonyl derivatives **9** (720 mg, 2.45 mmol) in DMF (15 mL),

Scheme 3. Synthesis of **5**, the Putative Structure of NitrarineScheme 4. Cyclization of Lactam **7'**

Nitrarine (natural product, ref 1)	Compound 5
mp: 280–281 °C	mp: 241–242 °C
¹ H NMR (100 MHz) In CF ₃ COOH	¹ H NMR (400 MHz) In CF ₃ COOD
=CH: multiplet, δ 5.22	=CH: broad singlet, δ 5.86

Figure 3. Melting point and ¹H NMR data of nitrarine and compound **5**.

and the resulting mixture was stirred for 20 min. A solution of methyl acrylate (211 mg, 2.45 mmol) in DMF (5 mL) was then added to the mixture, and the reaction was allowed to reach 10 °C over 1.5 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (20 mL), and the resulting mixture was extracted with Et₂O. The organic layer was dried and filtered, and the filtrate was stirred at room temperature for 20 h. After this time, the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (hexane to 9.5:0.5 hexane–EtOAc) afforded oxoester **6** (375 mg, 60%): IR (film) ν (cm⁻¹) 1678 (CO), 1736 (CO); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.30 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, CH₃), 2.12–2.23 (m, 1H, H-4'), 2.30–2.41 (m, 2H, H-2, H-4'), 2.44–2.49 (m, 2H, H-3), 2.53–2.61 (m, 3H, H-2, H-5'), 3.36–3.42 (m, 1H, H-3'), 3.66 (s, 3H, OCH₃), 4.21 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CH₃), 6.85 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-2'); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.1 (CH₃), 25.4 (C-3), 25.7 (C-4'), 32.8 (C-5'), 36.6 (C-2), 42.0 (C-3'), 51.5 (OCH₃), 61.3 (CH₂CH₃), 132.6 (C-1'), 142.3 (C-2'), 171.8 (COO), 173.3 (COO), 197.8 (CO); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₉O₅ 255.1227; Found 255.1228.

Ethyl (3*S*,7*aR*,11*aR*)-3-(3-Indolylmethyl)-5-oxo-2,3,5,6,7,7*a*,10,11-octahydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline-9-carboxylate (7**)**. Isobutyric acid (105 μ L, 1.13 mmol) was added to a solution of tryptophan (97 mg, 0.51 mmol) and oxoester **6** (100 mg, 0.39 mmol) in toluene (8 mL). The mixture was stirred at reflux for 24 h, with azeotropic elimination of water by a Dean–Stark system. The resulting mixture was cooled and concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc and washed with saturated aqueous NaHCO₃. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to give a foam. Crystallization from

EtOAc gave lactam **7** (109 mg, 71%). Evaporation of the solvent afforded the (3*S*,7*aS*,11*aS*) diastereoisomer (**7'**; 19 mg, 17%). **Lactam 7**: [α]_D²⁵ + 20.2 (c 1.0, CHCl₃); IR (film) ν (cm⁻¹) 1629 (NCO), 1714 (COO), 3303 (NH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H, CH₃), 1.56–1.68 (m, 2H, H-7, H-11), 1.95 (dm, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-7'), 2.05–2.10 (m, 1H, H-11), 2.25–2.30 (m, 1H, H-7*a*), 2.33–2.39 (m, 1H, H-10), 2.43–2.52 (m, 2H, H-6, H-10), 2.63 (dd, *J* = 18.4, 6.4 Hz, 1H, H-6), 2.89 (dd, *J* = 14.0, 10.4 Hz, 1H, CH₂-ind), 3.62 (ddd, *J* = 14.0, 3.4, 0.8 Hz, 1H, CH₂-ind), 3.81 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.01 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.19 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.67 (dtd, *J* = 10.4, 8.0, 3.4 Hz, 1H, H-3), 6.84 (dd, *J* = 5.0, 2.0 Hz, 1H, H-8), 7.01 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.12 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.20 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, ArH), 8.40 (s, 1H, NH ind); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 22.6 (C-10), 25.5 (C-7), 26.3 (C-11), 30.2 (CH₂-ind), 31.0 (C-6), 40.6 (C-7*a*), 56.2 (C-3), 60.6 (CH₂CH₃), 68.2 (C-2), 92.6 (C-11*a*), 111.1 (CHAr), 111.6 (CAr), 119.2 (CHAr), 119.5 (CHAr), 122.0 (CHAr), 122.1 (CHAr), 127.5 (CAr), 129.6 (C-9), 136.2 (CAr), 137.7 (C-8), 166.5 (CO₂), 169.4 (CO); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₇N₂O₄ 395.1965; Found 395.1978. Anal. Calcd for C₂₃H₂₆N₂O₄ · 1/2 H₂O: C 68.47; H 6.74, N 6.94. Found: C 68.42; H 6.60; N 6.59.

Lactam 7': [α]_D²⁵ - 40.8 (c 0.8, CHCl₃); IR (film) ν (cm⁻¹) 1628 (NCO), 1706 (COO), 3297 (NH); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.53–1.63 (m, 2H, H-7, H-11), 2.02 (dd, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H, H-7'), 2.11–2.20 (m, 1H, H-11), 2.31–2.39 (m, 2H, H-7*a*, H-10), 2.48–2.51 (m, 3H, H-6, H-10), 2.76 (dd, *J* = 14.0, 9.6 Hz, 1H, CH₂-ind), 3.79 (dd, *J* = 14.0, 2.0 Hz, 1H, CH₂-ind), 3.97 (m, 2H, H-2), 4.18 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂CH₃), 4.42 (m, 1H, H-3), 6.90 (dd, *J* = 5.0, 2.4 Hz, 1H, H-8), 7.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, ArH), 7.13 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.20 (td, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 1H, ArH), 7.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 8.07 (s, 1H, NH ind); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 14.2 (CH₃), 22.8 (C-10), 25.7 (C-7), 26.3 (C-11), 26.6 (CH₂-ind), 30.1 (C-6), 39.8 (C-7*a*), 56.5 (C-3), 60.6 (CH₂CH₃), 67.4 (C-2), 92.7 (C-11*a*), 111.0 (CHAr), 112.4 (CAr), 119.3 (CHAr), 119.6 (CHAr), 122.2 (CHAr), 122.3 (CHAr), 127.7 (CAr), 129.2 (C-9), 136.1 (CAr), 138.8 (C-8), 166.6 (CO₂), 168.1 (CO); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₂₃H₂₇N₂O₄ 395.1965; Found 395.1971.

(2*aR*,6*aS*,8*S*,14*bS*)-4,8-Bis(hydroxymethyl)-2,2*a*,5,6,6*a*,8,9,14*b*-octahydro-1*H*-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (10**)**. POCl₃ (1.12 mL, 12.16 mmol) was added to a solution of lactam **7** (600 mg, 1.52 mmol) in toluene (20 mL), and the solution was stirred at 100 °C for 1.5 h. The solvent was evaporated, and dry methanol (30 mL) was added to the residue. NaBH₄ (173 mg, 4.57 mmol) was slowly added at 0 °C to the solution, and the mixture was stirred, allowing it to reach room temperature (about 1.5 h). The reaction was quenched by addition of saturated aqueous NaHCO₃. The methanol was evaporated, and the aqueous solution was extracted

with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. LiAlH_4 (866 mg, 23 mmol) was added to a solution of the resulting residue in anhydrous THF (25 mL), and the mixture was stirred at reflux for 3 h. The reaction was quenched at 0 °C with water (866 μL), and 10% aqueous NaOH (866 μL) and then water (2.5 mL) were added. The resulting suspension was dried with MgSO_4 , filtered, and concentrated. Flash chromatography of the resulting oil (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH) afforded pentacyclic compound **10** as a light yellow foam (308 mg, 60%): IR (film) ν (cm^{-1}) 3402 (OH, NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 1.14 (qd, $J = 12.8, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 1.40 (qd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H, H-2), 1.67 (m, 2H, H-2, H-6), 1.78 (dd, $J = 17.2, 4.0$ Hz, 1H, H-5), 1.91 (m, 1H, H-5), 2.12 (m, 1H, H-1), 2.35 (m, 2H, H-1, H-2a), 2.80 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 2H, H-9), 3.27 (dq, $J = 12.8, 2.4$ Hz, 1H, H-6a), 3.51 (m, 1H, H-8), 3.82 (s, 2H, CH_2OH), 3.86 (dd, $J = 11.6, 6.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.04 (dd, $J = 11.6, 7.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.27 (brs, 1H, H-14b), 5.55 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, H-3), 6.99 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.06 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 24.2 (C-6), 25.1 (C-2), 26.5 (C-9), 27.1 (C-1), 27.3 (C-5), 37.6 (C-2a), 53.8 (C-14b), 55.9 (C-6a), 62.9 (C-8), 64.3 (CH_2OH), 66.7 (CH_2OH), 108.5 (CAr), 112.0 (CHAr), 118.3 (CHAr), 119.7 (CHAr), 121.7 (CHAr), 127.1 (C-3), 128.9 (CAr), 137.5 and 137.8 (2CAr, C-4); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 339.2067; Found 339.2064.

(9S,4aS,15bR)-3,9-Bis(hydroxymethyl)-1,2,4a,5,6,7,9,10-octahydrobenz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (11). Operating as in the above cyclization of lactam **7**, from the minor isomer **7'** (180 mg, 0.35 mmol) in toluene (5.0 mL) and POCl_3 (257 μL , 2.79 mmol), then NaBH_4 (40 mg, 1.05 mmol) in anhydrous methanol (7.0 mL), and finally LiAlH_4 (200 mg, 5.25 mmol) in THF (6 mL), compound **11** (77 mg, 65%) was obtained after column chromatography (9:1 CH_2Cl_2 -MeOH): IR (film) ν (cm^{-1}) 3405 (OH, NH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 1.40 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-6), 1.51 (dt, $J = 14.4, 4.4$ Hz, 1H, H-5), 1.58 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-5), 1.60 (m, 1H, H-6), 1.79 (m, 1H, H-1), 2.01 (dm, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 2.25 (dm, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-2), 2.30 (ddd, $J = 13.2, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, H-1), 2.38 (td, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 2.51 (dd, $J = 15.6, 4.0$ Hz, 1H, H-10), 2.63 (dd, $J = 15.6, 10.4$ Hz, 1H, H-10), 2.73 (m, 1H, H-7), 2.84 (brs, 1H, H-4a), 3.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.75–3.79 (m, 2H, H-9, CH_2OH), 4.12 (s, 2H, CH_2OH), 7.10 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.16 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, ArH), 7.33 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 19.3 (C-10), 21.1 (C-6), 22.6 (C-2), 27.4 (C-5), 34.6 (C-1), 38.7 (C-4a, C-7), 54.0 (C-9), 56.5 (C-15b), 61.2 (CH_2OH), 66.5 (CH_2OH), 107.1 (CAr), 110.9 (CHAr), 118.0 (CHAr), 119.5 (CHAr), 121.5 (CHAr), 125.0 (C-4), 127.4 (CAr), 135.4 (CAr), 137.9 (CAr), 138.5 (C-3); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_2$ 339.2067; Found 339.2066.

Ethyl (3S,7aR,11aR)-3-[1-(4-Methoxybenzyl)-3-indolylmethyl]-5-oxo-2,3,5,6,7,7a,10,11-octahydrooxazolo[2,3-*f*]quinoline-9-carboxylate (12). Lactam **7** (195 mg, 0.49 mmol) was added at 0 °C under a nitrogen atmosphere to a suspension of NaH (60% dispersion in mineral oil, 18 mg, 0.74 mmol) in dry DMF (5 mL), and the resulting mixture was stirred for 30 min. 4-Methoxybenzyl chloride (80 μL , 0.59 mmol) was added, and the stirring was continued at 0 °C for 1 h. After neutralization with saturated aqueous NH_4Cl , the mixture was extracted three times with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography of the residue (4:1 hexane-EtOAc) provided lactam **12** (170 mg, 67%): IR (film) ν (cm^{-1}) 1643 (NCO), 1707 (COO); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 1.28 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.53–1.57 (m, 2H, H-7, H-11), 1.84 (dd, $J = 14.0, 5.6$ Hz, 1H, H-11), 2.04–2.10 (m, 1H, H-7), 2.25–2.29 (m, 1H, H-7a), 2.29–2.34 (m, 1H, H-10), 2.39 (m, 1H, H-10), 2.46 (ddd, $J = 18.8, 11.6, 7.2$ Hz, 1H, H-6), 2.62 (dd, $J = 18.8, 5.2$ Hz, 1H, H-6), 2.93 (dd, $J = 14.4, 4.0$ Hz, 1H, CH_2 -ind), 3.56 (dd, $J = 14.4, 3.2$ Hz, 1H, CH_2 -ind), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.00 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, CH_2O), 4.18 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H, CH_2CH_3), 4.64 (ddd, $J = 11.2, 8.0, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 5.20 (s, 2H, NCH_2), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 3H, H-8, ArH), 6.93 (s, 1H, H-2 ind),

7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.12 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.19 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 14.2 (CH_3), 22.6 (C-10), 25.6 (C-7), 26.2 (C-11), 29.9 (CH_2 -ind), 30.9 (C-6), 40.6 (C-7a), 49.3 (NCH_2), 55.2 (CH_3O), 56.3 (C-3), 60.5 (CH_2CH_2), 68.0 (CH_2O), 92.6 (C-11a), 109.6 (CHAr), 110.8 (CAr), 114.1 (CHAr), 119.3 (CHAr), 119.5 (CHAr), 121.9 (CHAr), 126.0 (CHAr), 128.2 (CHAr), 129.4 (CAr), 129.6 (CAr), 130.0 (C-9), 136.5 (CAr), 137.7 (C-8), 159.1 (CAr), 166.5 (CO_2), 169.3 (CO); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ 515.2540; Found 515.2545.

(2aR,6aS,8S,14bS)-4-Bis(hydroxymethyl)-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (13). Operating as in the preparation of compound **10**, from lactam **12** (2.04 g, 4.66 mmol) in toluene (58 mL) and POCl_3 (3.4 mL, 37.3 mmol), then NaBH_4 (540 mg, 5.40 mmol) in anhydrous methanol (92 mL), and finally LiAlH_4 (1.77 g, 46.6 mmol) in THF (90 mL), pentacyclic diol **13** (1.45 g, 68%) was obtained after purification by column chromatography (99:1 CH_2Cl_2 -MeOH): mp: 119–122 °C; $[\alpha]_D^{25} = -34.0$ (c 0.4, CHCl_3); IR (film) ν (cm^{-1}) 3428 (OH); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 1.26–1.41 (m, 2H, H-2, H-6), 1.60–1.70 (m, 2H, H-2, H-6), 1.81 (dd, $J = 14.4, 3.2$ Hz, 1H, H-5), 1.87–2.02 (m, 2H, H-1, H-2), 2.19–2.25 (m, 1H, H-1), 2.39 (m, 1H, H-2a), 2.78–2.82 (m, 2H, H-9), 3.31 (ddd, $J = 12.0, 5.2, 3.2$ Hz, 1H, H-6a), 3.53 (tt, $J = 8.8, 6.4$ Hz, 1H, H-8), 3.75 (s, 3H, CH_3O), 3.75–3.81 (dd, $J = 11.2, 5.2$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.90 (s, 2H, CH_2OH), 3.87–3.95 (dd, $J = 12.0, 5.2$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.22 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H, H-14b), 5.25 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCH_2), 5.43 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H, NCH_2), 5.48 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-3), 6.78 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.83 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.11 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (td, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 24.8 (C-6), 25.0 (C-2), 25.2 (C-9), 26.2 (C-5), 27.1 (C-1), 36.2 (C-2a), 47.5 (NCH_2), 53.0 (C-6a), 54.5 (C-14b), 55.2 (CH_3O), 61.0 (C-8), 62.5 (CH_2OH), 66.6 (CH_2OH), 109.3 (CHAr), 110.0 (CAr), 114.2 (CHAr), 117.8 (CHAr), 119.4 (CHAr), 121.5 (CHAr), 126.4 (C-3), 126.6 (CHAr), 126.9, 130.1, and 136.9 (C-4, 2CAr), 137.9 (CAr), 158.7 (CAr); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_5$ 459.2642; Found 459.2628.

(2aR,6aS,8S,14bS)-4-[(*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-(hydroxymethyl)-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1H-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (14). Imidazole (32 mg, 0.48 mmol) and *tert*-butyldiphenylsilyl chloride (191 μL , 0.72 mmol) were added at 0 °C to a solution of diol **13** (220 mg, 0.48 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL). The solution was stirred for 15 min at this temperature. Then, saturated aqueous NH_4Cl was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (99:1 CH_2Cl_2 -MeOH) of the residue afforded alcohol **14** as a yellow foam (254 mg, 76%): IR (film) ν (cm^{-1}) 3428 (OH), 1109 (OSi); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, g -HSQC) δ 1.02 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.26–1.37 (m, 2H, H-2, H-6), 1.60–1.66 (m, 2H, H-2, H-6), 1.80–1.83 (m, 2H, H-5), 1.93–2.04 (m, 1H, H-1), 2.25–2.29 (m, 1H, H-1), 2.39 (m, 1H, H-2a), 2.79–2.82 (m, 2H, H-9), 3.31 (dm, $J = 12.0$ Hz, 1H, H-6a), 3.53–3.57 (m, 1H, H-8), 3.73 (s, 3H, CH_3O), 3.81 (dd, $J = 10.8, 4.8$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.94 (s, 2H, CH_2OSi), 3.91–3.96 (m, 1H, CH_2OH), 4.26 (m, 1H, H-14b), 5.27 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, NCH_2), 5.45 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, NCH_2), 5.48 (m, 1H, H-3), 6.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, ArH), 7.11 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.16 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, ArH), 7.24 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.31–7.41 (m, 6H, ArH), 7.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, ArH), 7.60–7.64 (m, 4H, ArH); ^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 19.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 24.7 and 24.8 (C-6, C-2), 25.2 (C-9), 26.1 (C-5), 26.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.1 (C-1), 36.3 (C-2a), 47.5 (NCH_2), 53.0 (C-6a), 54.6 (C-14b), 55.2 (CH_3O), 61.3 (C-8), 62.4 (CH_2OH), 67.1 (CH_2OSi), 109.3 (CHAr), 110.0 (CAr), 114.2 (CHAr), 117.8 (CHAr), 119.4 (CHAr), 121.5 (CHAr), 125.1 (C-3), 126.6 (CHAr), 126.9 (CAr), 130.1 (CAr), 133.7 (CAr), 133.7 (CAr), 136.2 (C-4, CAr), 137.9 (CAr), 158.7 (CAr); HRMS (ESI-TOF) m/z : $[\text{M} + \text{H}]^+$ Calcd for $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{N}_5\text{O}_5\text{Si}$ 697.3820; Found 697.3807.

(2aR,6aS,8S,14bS)-4-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-formyl-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1*H*-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (15). 4 Å powdered sieves (376 mg) and NMO (115 mg, 0.96 mmol) were added at room temperature under an inert atmosphere to a solution of alcohol 14 (190 mg, 0.27 mmol) in CH₂CN (6 mL). Tetrapropylammonium perruthenate (19 mg, 0.054 mmol) was then added in one portion, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 30 min. The solvent was evaporated, and the dark residue was dissolved in CH₂Cl₂. The solution was filtered through a short pad of silica using CH₂Cl₂ as the eluent. The filtrate was concentrated to give aldehyde 15 (95 mg, 50%), which was used in the next step without purification: IR (film) ν (cm⁻¹) 1656 (CHO), 1110 (OSi); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.03 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.49 (qd, *J* = 12.8, 4.0 Hz, 1H, H-1), 1.65–1.79 (m, 3H, H-2, H-6), 1.83 (dm, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-1), 1.93–1.96 (m, 2H, H-5), 2.14 (m, 1H, H-6), 2.47 (s, 1H, H-2a), 3.04 (ddd, *J* = 15.2, 5.6, 2.0 Hz, 1H, H-9), 3.23 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-9), 3.73 (m, 1H, H-6a), 3.74 (s, 3H, CH₃O), 3.97 (m, 1H, H-8), 4.08 (s, 2H, CH₂OSi), 4.18 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-14b), 5.14 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, NCH₂), 5.23 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H, NCH₂), 5.27 (s, 1H, H-3), 6.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.03 (m, 1H, ArH), 7.06–7.09 (m, 2H, ArH), 7.24–7.34 (m, 6H, ArH), 7.51 (m, 1H, ArH), 7.64–7.68 (m, 4H, ArH), 9.66 (s, 1H, CHO); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.2 [C(CH₃)₃], 21.3 (C-5), 23.3 (C-9), 26.8 [C(CH₃)₃, C-6], 29.4 (C-1), 30.6 (C-2), 35.9 (C-2a), 47.2 (NCH₂), 55.2 (CH₃O), 55.3 (C-6a), 55.6 (C-14b), 59.8 (C-8), 67.6 (CH₂OSi), 107.1 (CAr), 110.0 (CHAr), 114.1 (CHAr), 117.9 (CHAr), 119.4 (CHAr), 121.4 (CHAr), 124.3 (C-3), 126.7 (CAr), 127.0 (CHAr), 127.5 (CHAr), 129.5 (CHAr), 135.4 (CAr), 135.5 (CAr), 137.1 (CAr), 137.8 (C-4), 137.9 (CAr), 158.7 (CAr), 205.6 (CHO); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₄₅H₅₁N₃O₅Si 695.3663; Found 695.3636.

(2aR,6aS,8S,14bS)-4-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-8-[[hydroxymethyl]methyl]-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1*H*-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (16). NH₂OH·HCl (42 mg, 0.59 mmol) was added to a solution of aldehyde 15 (75 mg, 0.11 mmol) in pyridine (250 μ L) and ethanol (250 μ L). The mixture was heated at reflux for 2 h, and then the solvent was removed under reduced pressure. Aqueous H₂SO₄ (0.2 N, 2 mL) was added, and the mixture was stirred for 10 min and extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with 2 N aqueous NaOH, dried, filtered, and concentrated to afford oximes 16 (44 mg, 56%): Major isomer: IR (film) ν (cm⁻¹) 1110 (OSi); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.02 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.48–1.52 (m, 2H, H-2, H-5), 1.64–1.67 (m, 3H, H-1, H-2, H-6), 1.91 (m, 1H, H-5), 2.00 (m, 1H, H-1), 2.32 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-6), 2.46 (m, 1H, H-2a), 2.79 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-9), 3.06 (brs, 1H, H-6a), 3.16 (ddd, *J* = 15.2, 5.2, 2.0 Hz, 1H, H-9), 3.68 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-14b), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 4.08 (s, 2H, CH₂OSi), 4.15 (m, 1H, H-8), 5.17 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, NCH₂), 5.29 (m, 1H, H-3), 5.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, NCH₂), 6.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 7.09 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H, ArH), 7.28–7.36 (m, 7H, ArH), 7.33 (m, 1H, CHNOH), 7.48 (m, 1H, ArH), 7.64–7.68 (m, 4H, ArH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.3 [C(CH₃)₃], 21.2 (C-2), 26.6 (C-9), 26.8 [C(CH₃)₃, C-6], 29.7 (C-1), 29.7 (C-5), 36.0 (C-2a), 47.4 (NCH₂), 50.0 (C-8), 55.2 (CH₃O), 55.4 (C-6a), 55.6 (C-14b), 67.5 (CH₂OSi), 107.0 (CAr), 109.8 (CHAr), 114.1 (CHAr), 118.0 (CHAr), 119.3 (CHAr), 121.4 (CHAr), 124.2 (C-3), 127.0 (CHAr), 127.2 (CHAr), 127.5 (CHAr), 127.6 (CHAr), 129.5 (CHAr), 129.7 (CAr), 133.9 (CAr), 134.0 (CAr), 135.4 (CHAr), 135.5 (CHAr), 136.7 (CAr), 137.5 (C-4), 138.3 (CAr), 151.2 (CHNOH), 158.8 (CAr); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₄₅H₅₂N₃O₅Si 710.3772; Found 710.3762. Minor isomer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC, selected resonances) δ 1.02 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.35 (dm, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-6), 2.43 (m, 1H, H-2a), 2.89 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-9), 2.96 (brs, 1H, H-6a), 3.10 (m, 1H, H-9), 3.65 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-14b), 3.75 (s, 3H, CH₃O), 4.08 (s, 2H, CH₂OSi), 4.82 (m, 1H, H-8), 5.18 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, NCH₂), 5.27 (m, 1H, H-3), 5.33 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, NCH₂), 6.76 (m, 1H, CHNOH), 6.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, ArH), 6.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H,

ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 7.28–7.36 (m, 7H, ArH), 7.48 (m, 1H, ArH), 7.64–7.68 (m, 4H, ArH).

(2aR,6aS,14bS)-4-[[*tert*-Butyldiphenylsilyloxy)methyl]-14-(4-methoxybenzyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1*H*-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (17). First step: Burgess reagent was added in three portions (3 \times 30 mg) to a solution of oximes 16 (88 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (1.25 mL) over a period of 2 h. The resulting solution was stirred at room temperature for 2 h. Water was then added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated to afford the corresponding cyano derivative, which was used in the next step without purification. Second step: AcOH (17 μ L) was added to a solution of NaBH₃CN (28 mg, 0.45 mmol) in CH₂CN (120 μ L), and the solution was stirred at room temperature for 30 min. Then, a solution of the above cyano compound (88 mg, 0.075 mmol) in CH₂CN (115 μ L) was added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 9 h. CH₂Cl₂ and 4 N aqueous NaOH were then added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography of the residue (9:1 hexane–EtOAc) afforded compound 17 (35 mg, 70%, two steps): IR (film) ν (cm⁻¹) 1111 (OSi); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.06 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.56 (td, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H, H-1), 1.62–1.72 (m, 3H, H-2, H-6), 1.88–1.92 (m, 2H, H-1, H-5), 2.11 (t, *J* = 14.8 Hz, 1H, H-5), 2.22–2.28 (m, 2H, H-6, H-8), 2.48 (brs, 1H, H-2a), 2.70–2.76 (m, 2H, H-6a, H-9), 2.88 (m, 1H, H-9), 3.40–3.47 (m, 2H, H-8, H-14b), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 4.11 (s, 2H, CH₂OSi), 5.18 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, NCH₂), 5.30 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H, NCH₂), 5.33 (m, 1H, H-3), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 6.88 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, ArH), 7.06–7.10 (m, 3H, ArH), 7.29–7.37 (m, 7H, ArH), 7.51–7.53 (m, 1H, ArH), 7.48 (m, 1H, ArH), 7.67–7.70 (m, 2H, ArH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.3 [C(CH₃)₃], 21.3 (C-5), 23.1 (C-9), 26.8 [C(CH₃)₃], 27.1 (C-6), 28.5 (C-1), 30.2 (C-2), 36.0 (C-2a), 46.3 (C-8), 47.6 (NCH₂), 55.2 (CH₃O), 58.6 (C-6a), 59.9 (C-14b), 67.5 (CH₂OSi), 109.7 (CHAr), 114.0 (CHAr), 118.0 (CHAr), 119.2 (CHAr), 121.1 (CHAr), 124.6 (C-3), 127.0 (CHAr), 127.1 (CHAr), 127.5 (CHAr), 129.0 (CAr), 129.5 (CHAr), 129.5 (CHAr), 129.9 (CAr), 133.9 (CAr), 134.0 (CAr), 135.4 (CHAr), 135.5 (CHAr), 137.7 (CAr), 137.9 (C-4), 138.1 (CAr), 158.6 (CAr); HRMS (ESI-TOF) *m/z*: [M + H]⁺ Calcd for C₄₅H₅₁N₃O₅Si 667.3714; Found 667.3711.

(2aR,6aS,14bS)-4-((Hydroxymethyl)-2,2a,5,6,6a,8,9,14b-octahydro-1*H*-benz[*f*]indolo[2,3-*a*]quinolizine (5). First step: Thiophenol (125 μ L, 2.25 mmol) and cold TFA (1.40 mL) were added at 0 °C to compound 17 (30 mg, 0.045 mmol), and the mixture was stirred for 2 h. The solution was poured into a cold saturated solution of NaHCO₃, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (4:1 hexane–EtOAc) afforded the deprotected indole derivative (22 mg, 90%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, g-HSQC) δ 1.01 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.57–1.69 (m, 2H, H-1), 1.82 (m, 3H, H-2, H-5, H-6), 2.05 (m, 1H, H-5), 2.28 (m, 2H, H-6, H-8), 2.55 (brs, 1H, H-2a), 2.65 (brs, 1H, H-6a), 2.70 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H-9), 2.82 (m, 1H, H-9), 3.35 (brd, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-14b), 3.47 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H, H-8), 4.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂OSi), 4.09 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, CH₂OSi), 5.38 (m, 1H, H-3), 7.07–7.20 (m, 6H, ArH), 7.27–7.32 (m, 4H, ArH), 7.62–7.67 (m, 4H, ArH), 7.69 (brs, 1H, NH); ¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 19.3 [C(CH₃)₃], 20.8 (C-5), 22.6 (C-9), 26.8 [C(CH₃)₃], 26.9 and 27.1 (C-6, C-1), 30.1 (C-2), 36.3 (C-2a), 47.4 (C-8), 58.0 (C-6a), 59.8 (C-14b), 67.3 (CH₂OSi), 108.7 (CAr), 110.7 (CHAr), 118.0 (CHAr), 119.3 (CHAr), 121.1 (CHAr), 123.9 (C-3), 127.4 (CHAr), 127.5 (CHAr), 129.4 (CHAr), 129.5 (CHAr), 133.8 (CAr), 134.0 (CAr), 135.4 (CHAr), 135.5 (CHAr), 136.0 (CAr), 137.9 (C-4). Second step: TBAF (55 μ L, 0.055 mmol) was added at 0 °C to a solution of the above deprotected indole derivative (15 mg, 0.028 mmol) in THF (2.8 mL). The mixture was stirred for 4 h, and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue afforded pentacyclic alcohol 5 (7 mg, 85%): mp: 241–242 °C; ¹H NMR (500 MHz, CD₃OD, g-HSQC) δ 1.33 (m, 1H, H-1), 1.56–1.64 (m, 1H, H-2), 1.72 (td, *J* = 14.0, 6.0 Hz, 1H, H-6), 1.86–1.96 (m, 2H, H-1, H-5), 2.16–2.22 (m, 2H, H-2,

H-5), 2.40 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-6), 2.46 (m, 1H, H-8), 2.62 (brs, 1H, H-2a), 2.77 (dd, $J = 16.0, 4.0$ Hz, 1H, H-9), 2.82 (brs, 1H, H-6a), 2.93 (dm, $J = 16.0$ Hz, 1H, H-9), 3.56 (brs, 1H, H-14b), 3.68 (m, 1H, H-8), 3.92 (s, 2H, CH₂OH), 5.39 (brs, 1H, H-3), 6.95 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.03 (td, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, ArH), 7.27 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.37 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH); when the spectrum was recorded in CF₃CO₂D (400 MHz), the olefinic proton appeared at δ 5.86 as a broad singlet; ¹³C NMR (125.0 MHz, CD₃OD) δ 22.1 (C-5), 22.5 (C-9), 26.9 and 27.3 (C-2, C-6), 30.7 (C-1), 37.3 (C-2a), 48.8 (C-8), 60.8 (C-6a), 62.4 (C-14b), 67.7 (CH₂OH), 108.2 (CAr), 111.9 (CHAr), 118.6 (CHAr), 119.8 (CHAr), 122.0 (CHAr), 127.2 (C-3), 128.3 (CAr), 136.0 (CAr), 138.1 (CAr), 139.9 (C-4); m/z (%) 308 (91, M⁺), 307 (100, [M - 1]⁺), 291 (44), 277 (17), 223 (15), 197 (24), 184 (36), 171 (29), 170 (58), 169 (68), 156 (21), 144 (31); HRMS (ESI-TOF) m/z : [M + H]⁺ Calcd for C₂₆H₂₅N₂O 309.1961; Found 309.1954.

■ ASSOCIATED CONTENT

● Supporting Information

Copies of ¹H and ¹³C NMR spectra of compounds 5, 7, 7', and 10–17, and a table with mass-spectral fragmentations of natural nitaraine and compound 5. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

*E-mail: amat@ub.edu.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from the MINECO, Spain (Project CTQ2012-35250) is gratefully acknowledged. Thanks are also due to the MECED (Spain) for a fellowship to F.A.

■ REFERENCES

- (1) Ibragimov, A. A.; Yunusov, S. Y. *Chem. Nat. Compd.* **1985**, *21*, 502–509.
- (2) Ibragimov, A. A.; Yunusov, S. Y. *Chem. Nat. Compd.* **1985**, *21*, 510–512.
- (3) Tulyaganov, T. S.; Kozimova, N. M. *Chem. Nat. Compd.* **2005**, *41*, 578–579.
- (4) Tulyaganov, T. S.; Allaberdiev, F. Kh. *Chem. Nat. Compd.* **2002**, *38*, 602–604.
- (5) Albright, J. D.; Mitsche, L. A.; Goldman, L. J. *Heterocyclic Compd.* **1970**, *7*, 623–627.
- (6) Takano, S.; Samizu, K.; Sugihara, T.; Satoh, S.; Ogasawara, K. *Chem. Lett.* **1989**, 1777–1780.
- (7) Sakagami, H.; Ogasawara, K. *Heterocycles* **2001**, *54*, 43–47.
- (8) (a) Yamaguchi, R.; Hamasaki, T.; Sasaki, T.; Kozima, S.; Takaya, H. *Synlett* **1991**, 719–720. (b) Yamaguchi, R.; Hamasaki, T.; Sasaki, T.; Ohta, T.; Utimoto, K.; Kozima, S.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1136–1143.
- (9) Salame, R.; Gravel, E.; Poupon, E. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6453–6456.
- (10) For a review, see: Gravel, E.; Poupon, E. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 32–56.
- (11) Isolation: Duan, J.-A.; Williams, I. D.; Che, C.-T.; Zhou, R.-H.; Zhao, S.-X. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2593–2596.
- (12) (a) For a review, see: Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett* **2011**, 143–160. (b) Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205–1211. (c) Amat, M.; Ramos, C.; Pérez, M.; Molins, E.; Florindo, P.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 1954–1956.
- (13) For preliminary and related studies, see: Amat, M.; Navío, L.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 210–213.

(14) Minor amounts (17%) of a second *cis*-diastereoisomer, 7', were also isolated.

(15) For similar α -amidoalkylation reactions from (*S*)-tryptophanol-derived lactams lacking the substituent at the aminal carbon under Bischler–Napieralski conditions, see ref 12b.

(16) This oxidation proved to be difficult, and other methods (Swern, Dess–Martin, IBX) were unsatisfactory. For a review on TPAP as a catalytic oxidant, see: Ley, S. V.; Norman, J.; Griffith, W. P.; Marsden, S. P. *Synthesis* **1994**, 639–666.

(17) Unfortunately, this is the only NMR data reported¹ for the natural product.