



UNIVERSITAT DE  
BARCELONA

## Estudis exploratoris en la síntesi dels alcaloides indòlics pericina (subincanadina E) i quebrachamina emprant una estratègia unificada

Magdalena Valldosera Juárez

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

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

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



UNIVERSITAT DE BARCELONA



FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

**ESTUDIS EXPLORATORIS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES  
INDÒLICS PERICINA (SUBINCANADINA E) I QUEBRACHAMINA  
EMPRANT UNA ESTRATÈGIA UNIFICADA**

**MAGDALENA VALLDOSERA JUÁREZ**

**2015**





UNIVERSITAT DE BARCELONA



**FACULTAT DE FARMÀCIA**

**DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA**

Programa de Doctorat: Química Orgànica Experimental i Industrial

**ESTUDIS EXPLORATORIS EN LA SÍNTESI DELS ALCALOIDES  
INDÒLICS PERICINA (SUBINCANADINA E) I QUEBRACHAMINA  
EMPRANT UNA ESTRATÈGIA UNIFICADA**

Memòria presentada per Magdalena Valldosera Juárez  
per optar al títol de Doctor per la Universitat de Barcelona

Dirigida per:

Dr. Daniel Solé Arjó

Dr. Tomas Roca Estrem

Magdalena Valldosera Juárez

Barcelona, 2015



El treball experimental recollit en aquesta memòria es va dur a terme al Laboratori de Química Orgànica de la Facultat de Farmàcia de la Universitat de Barcelona sota la direcció del Dr. Daniel Solé Arjó i del Dr. Tomàs Roca Estrem en el període comprés entre setembre de 2011 i octubre de 2014.

Aquest treball ha estat finançat pel MINECO-FEDER (Espanya, CTQ2012-31391).



---

<b>1. INTRODUCCIÓ: CONTEXTUALITZACIÓ I OBJECTIUS DE LA TESI DOCTORAL</b>	<b>9</b>
1.1. Introducció	11
1.2. Estudis relacionats	13
1.3. Objectius de la Tesi Doctoral	18
<b>2. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE LA PERICINA (SUBINCANADINA E)</b>	<b>21</b>
2.1. Introducció	23
2.1.1. L'alcaloide monoterpènic pericina o subincanadina E	23
2.1.2. Aplicació de l'estratègia RCM-Heck per la síntesi de la pericina	27
2.2. Síntesi dels azonino[5,4- <i>b</i> ]indoles	30
2.3. Estudis per al tancament del sistema tetracíclic mitjançant una ciclació de Heck	44
<b>3. SÍNTESI D'AZONINO[5,4-<i>b</i>]INDOLES 5-SUBSTITUÏTS COM A INTERMEDIIS POTENCIALS EN LA SÍNTESI DE LA QUEBRACHAMINA</b>	<b>55</b>
3.1. Introducció	57
3.2. Estudi de la reacció de metàtesi de diens (RCM) per a la construcció dels azoninoindoles P	59
3.3. Aplicació de la reacció de metàtesi intramolecular d'enins (RCEYM)	61
<b>4. CONCLUSIONS</b>	<b>89</b>
<b>5. PART EXPERIMENTAL I ESPECTRES</b>	<b>93</b>
<b>6. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>129</b>





# **1. INTRODUCCIÓ: CONTEXTUALITZACIÓ I OBJECTIUS DE LA TESI DOCTORAL**

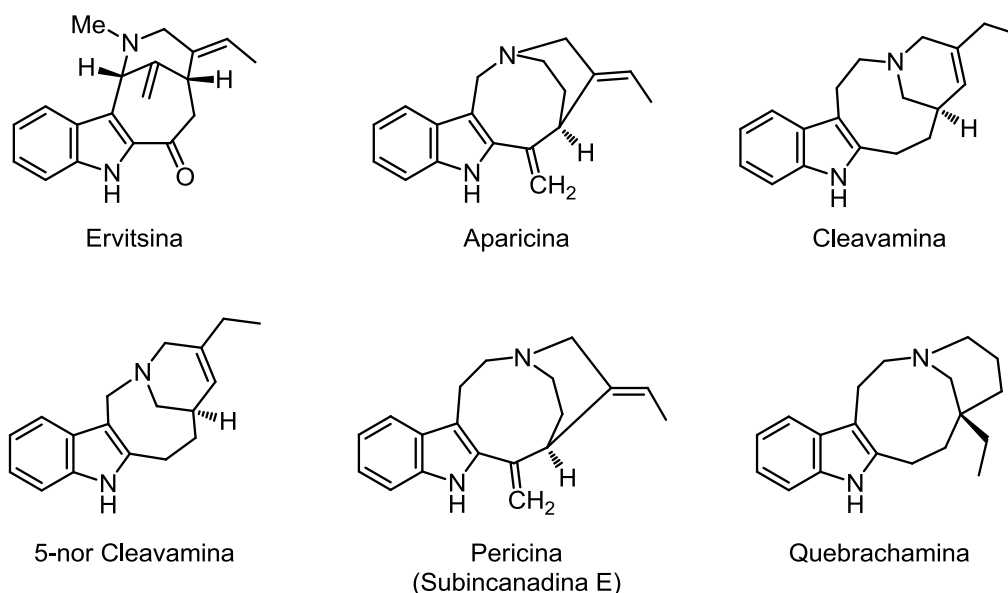


## 1.1. Introducció

El nucli indòlic forma part de l'estructura de molts compostos biològicament actius i ocupa una posició important en sistemes heterocíclics medicinalment rellevants.<sup>1,2</sup> Per aquesta raó, la síntesi de derivats indòlics amb diferents patrons de substitució ha representat un objectiu sintètic àmpliament estudiat, fet que ha suposat el desenvolupament de diferents mètodes de síntesi ben establerts.<sup>3,4</sup>

La ubiqüitat de l'indole a la natura és conseqüència de la seva presència a l'aminoàcid triptòfan, del qual en deriven els anomenats "alcaloides indòlics", un ampli grup de productes naturals de complexitat estructural molt variada, sovint proveïts de notables propietats biològiques.<sup>5</sup>

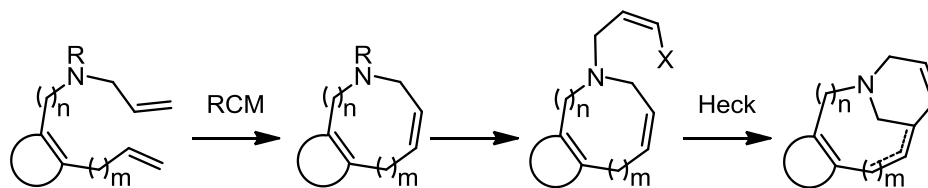
Diversos alcaloides indòlics que pertanyen a famílies biogenètiques diferents (per exemple, l'aparcina, la cleavamina o la pericina, Figura 1.1) es caracteritzen per presentar estructures tetracícliques amb pont constituïdes per un anell mitjà fusionat amb l'indole (7 baules a l'ervitsina, 8 a l'aparcina i 5-nor cleavamina, i 9 a la cleavamina, pericina i quebrachamina) i una piperidina 3-substituïda.



**Figura 1. 1**

L'interès del nostre grup de recerca en la síntesi d'alcaloides indòlics portà a investigar l'accés a aquests sistemes tetracíclics emprant una estratègia unificada que

implica la combinació de dues reaccions d'eficàcia reconeguda en la formació d'enllaços C-C: una reacció de metàtesi intramolecular d'alquens<sup>6-9</sup> (*ring-closing metathesis*, RCM) i una ciclació de Heck<sup>10,11</sup> d'un halur vinílic. Segons aquesta estratègia, la formació del sistema cíclic amb pont tindria lloc mitjançant una reacció de Heck intramolecular que aprofitaria la funcionalització originada en la reacció de metàtesi (Esquema 1.1).



Esquema 1. 1

Així, en concret, la reacció de RCM d'un diè indòlic permetria el tancament de l'anell mitjà central (anell C) d'aquests alcaloides per formació de l'enllaç *a* representat a les estructures de l'aparicina o de la cleavamina (Figura 1.2). Posteriorment, una ciclació de Heck d'un halur vinílic *exocíclic* (formació de l'enllaç *b*) o *endocíclic* (formació de l'enllaç *c*) completaria l'esquelet tetracíclic, instal·lant al mateix temps els substituents *E*-etilidè o etil presents a l'anell de piperidina.

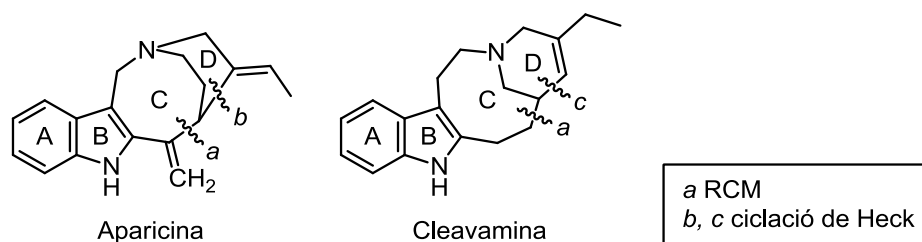
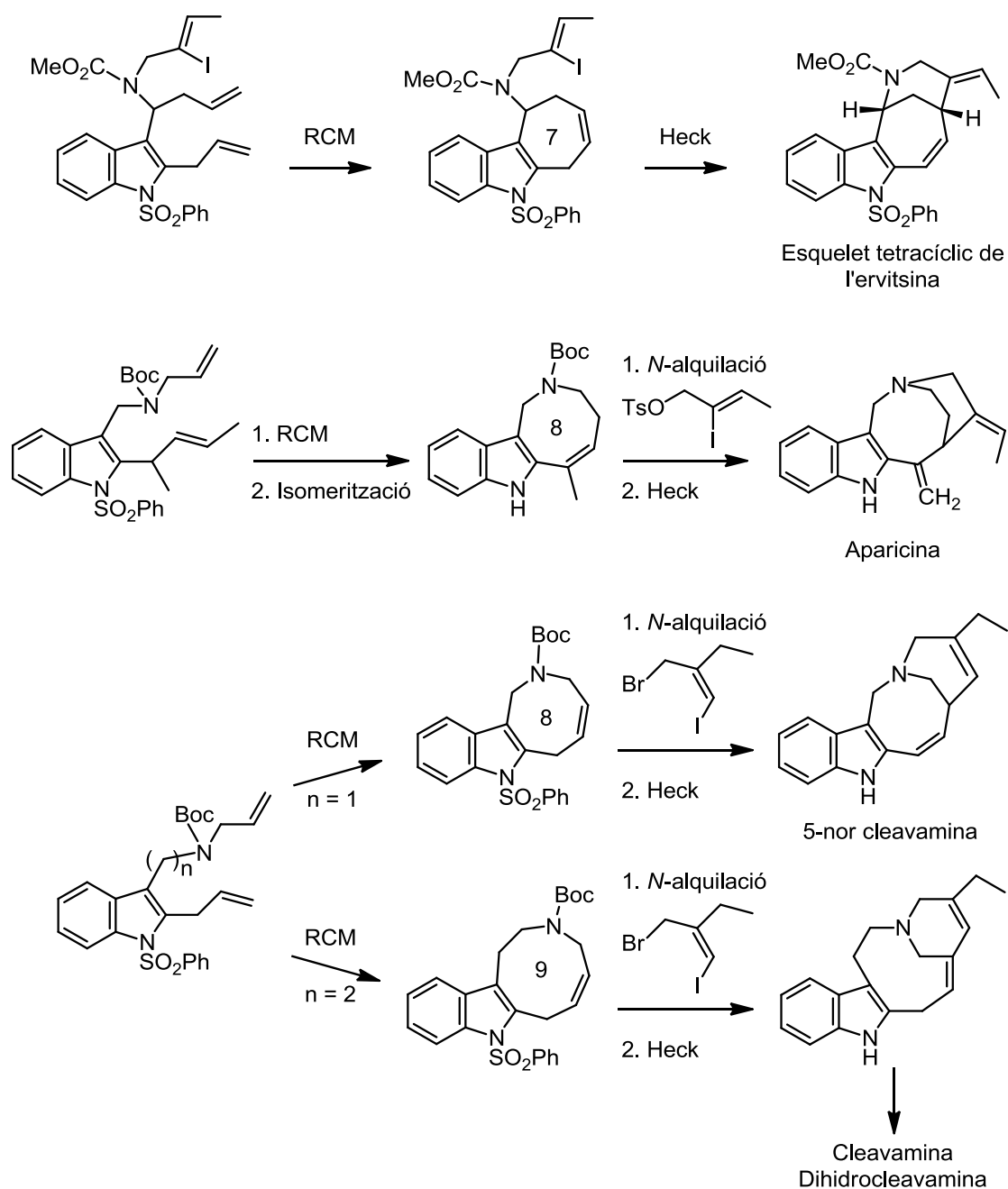


Figura 1. 2

A l'esquema 1.2 es detallen aquestes seqüències de reaccions, les quals finalment possibilitaren la construcció dels sistemes tetracíclics de l'ervitsina<sup>12,13</sup> i la 5-nor cleavamina,<sup>14</sup> i el desenvolupament de la síntesi total de l'aparicina<sup>15,16</sup> i les cleavamines.<sup>14,17</sup>

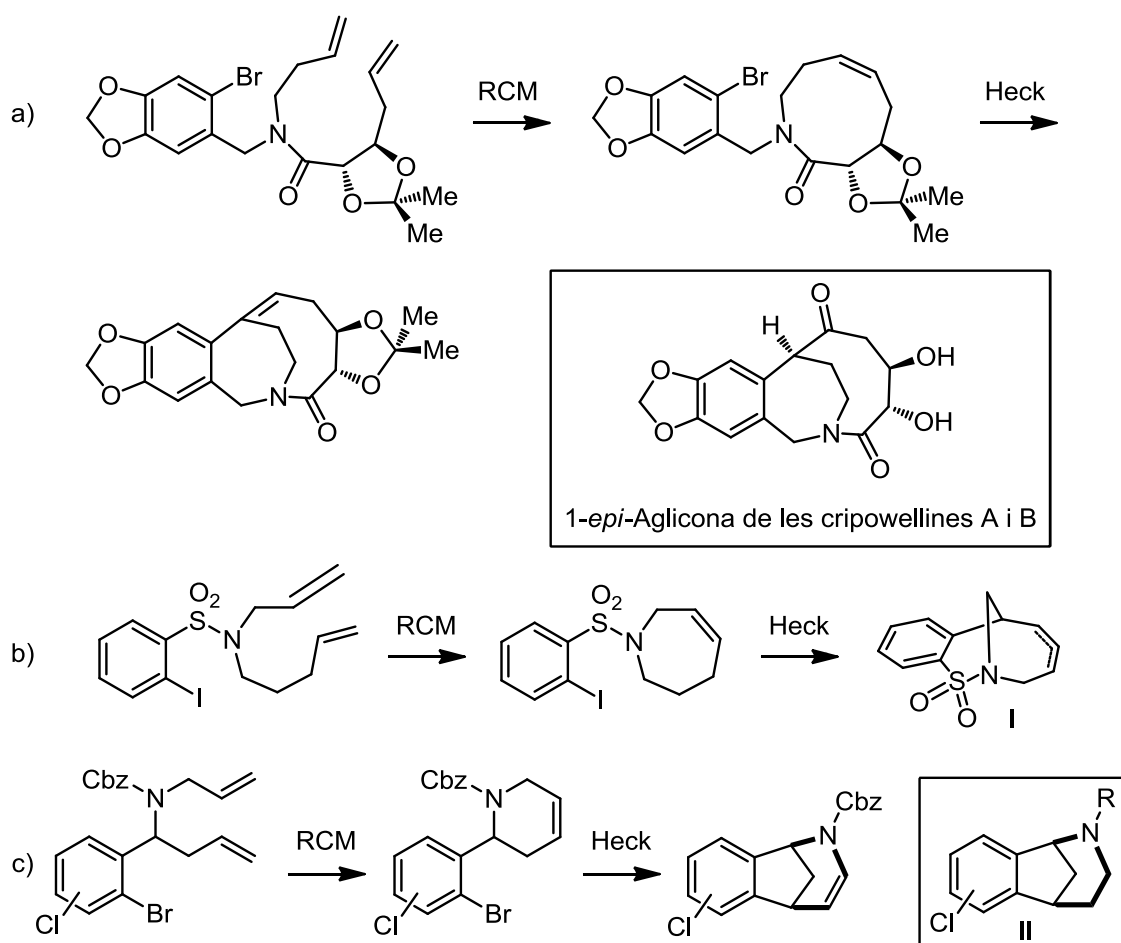


Esquema 1. 2

## 1.2. Estudis relacionats

A la Literatura es poden trobar diversos exemples de síntesis d'estructures policíclics amb pont que aprofiten la combinació d'una reacció de RCM i una ciclació de Heck. Com es veurà a continuació, la majoria dels exemples fan referència a acoblaments de Heck entre halurs arílics i alquens, sent minoritaris els casos que impliquen la participació d'halurs vinílics.

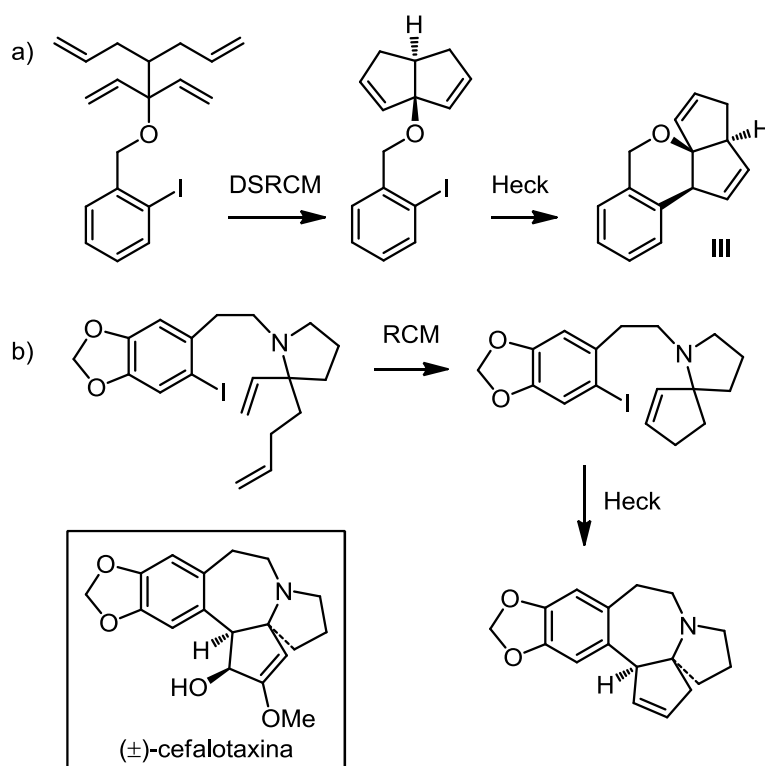
A l'esquema 1.3 es detalla l'aplicació de la metodologia de doble anulació a la síntesi d'estructures nitrogenades, com ara la 1-*epi*-Aglicona de les cripowellines A i B<sup>18-24</sup> (a) i la sulfonamida **I**<sup>20</sup> (b). D'altra banda, la combinació de les dues reaccions també s'ha aplicat en l'elaboració d'una llibreria de compostos amb esquelet de benzonormorfà **II**<sup>25</sup> (c).



Esquema 1.3

Aquesta estratègia també ha resultat útil per la construcció d'estructures policícliques fusionades. En concret, Lautens *i col.* mitjançant l'aplicació d'una doble reacció de metàtesi intramolecular diastereoselectiva (DSRCM),<sup>26</sup> seguida d'una ciclació de Heck asimètrica, aconseguixen formar els tres centres quirals contigus de l'èter tetracíclic **III**<sup>27</sup> (Esquema 1.4, a). Cal destacar també la síntesi formal de la cefalotaxina de Huang *i col.*<sup>28-30</sup> (b), on es construeix l'esquelet pentacíclic de

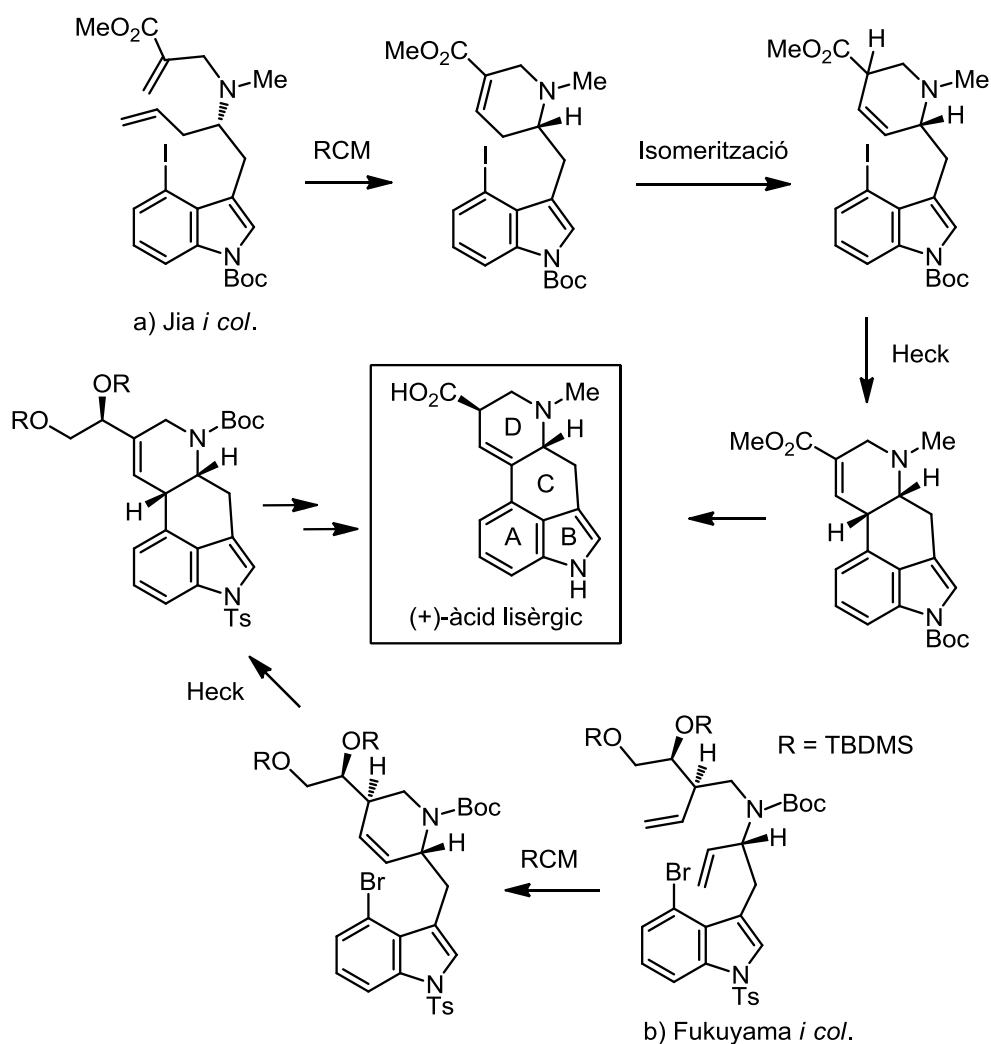
l'alcaloide a través d'una reacció de Heck intramolecular sobre el compost espirànic format mitjançant una reacció de RCM.



Esquema 1. 4

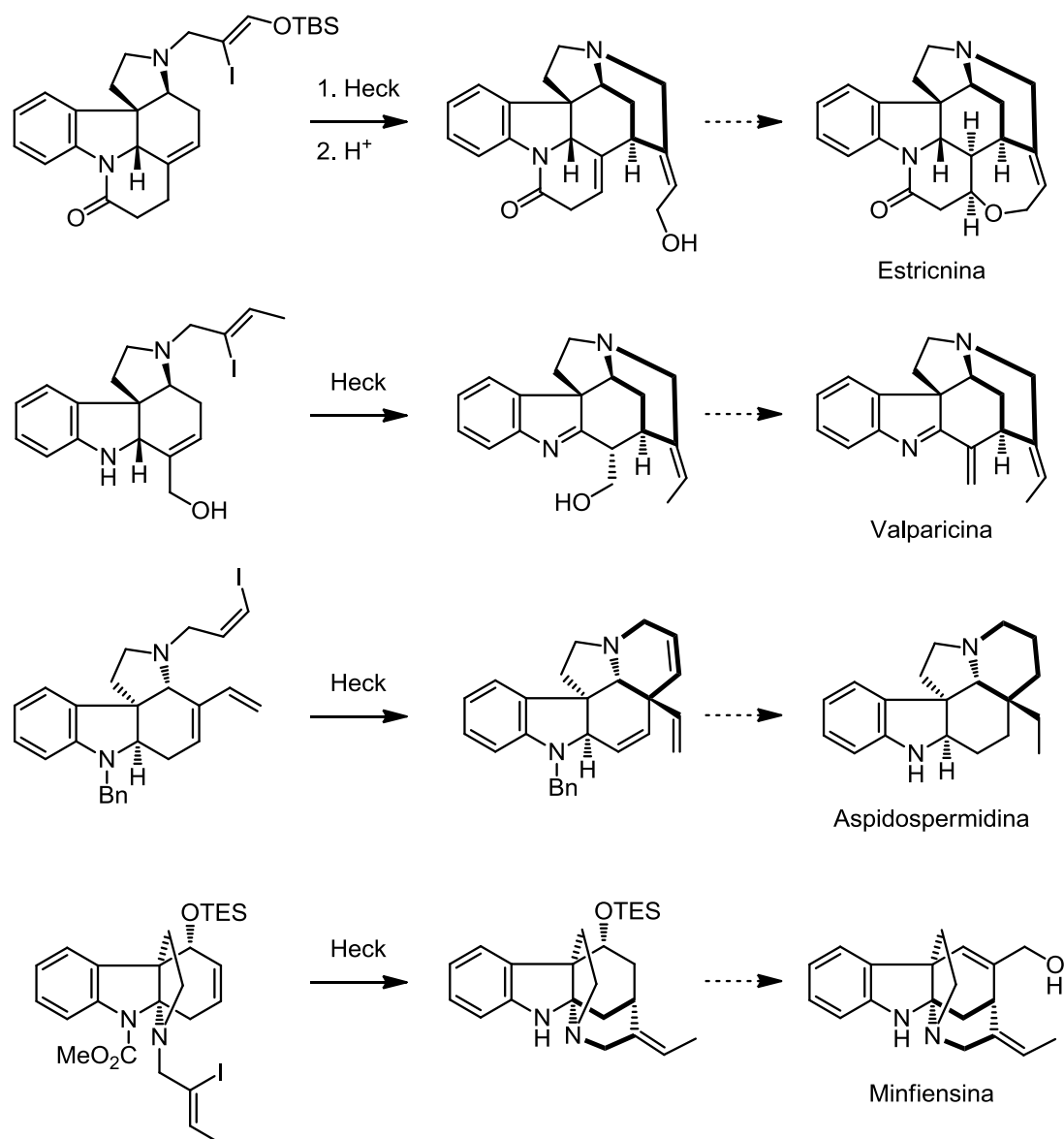
Pel que fa a la seva aplicació en alcaloides indòlics, a més de les síntesis dutes a terme en el nostre grup, tant Jia *i col.*<sup>31,32</sup> com Fukuyama *i col.*<sup>33</sup> han utilitzat l'estratègia de doble anulació per la síntesi de l'àcid lisèrgic (a i b, Esquema 1.5). Així, en ambdós casos, una reacció de RCM possibilita el tancament de l'anell de piperidina D. Seguidament, l'esquelet tetracíclic de l'alcaloide es completa mitjançant una reacció intramolecular de Heck entre el 4-haloindole i el doble enllaç de l'anell D.





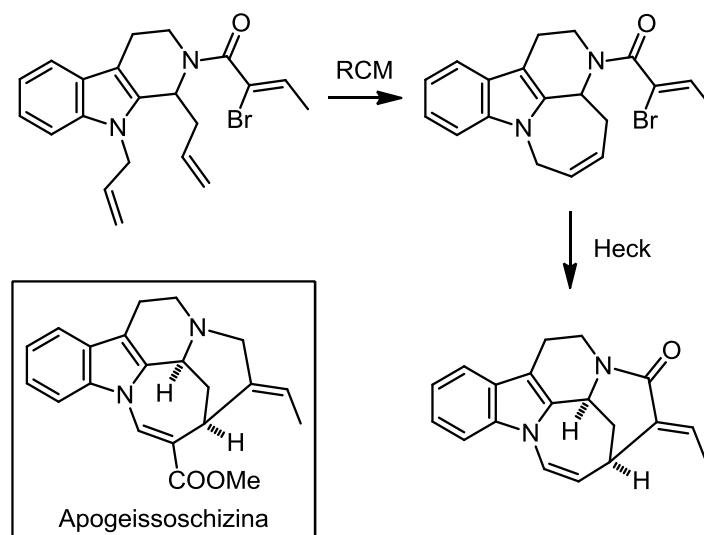
Esquema 1.5

Aquests exemples, com la majoria dels exemples descrits en la literatura de la reacció de Heck, fan referència a acoblaments d'alquens amb halurs arílics. Tot i això, la ciclació intramolecular de Heck entre un halur vinílic i un ciclohexè substituït, ha demostrat ser una eina útil per la construcció del sistema amb pont d'alguns alcaloides indòlics de les famílies *Strychnos*<sup>34-36</sup> i *Kopsia*<sup>37</sup> tals com, l'esticnina<sup>38-42</sup>, la valparicina<sup>42</sup> i la minfiensina,<sup>43</sup> així com del sistema pentacíclic dels alcaloides *Aspidosperma*<sup>44-46</sup> (per exemple, l'aspidospermidina<sup>47</sup>) (Esquema 1.6).



Esquema 1. 6

En aquest sentit, cal ressaltar la síntesi de Rawal *i col.*<sup>48</sup> de l'esquelet de l'apogeissoschizina mitjançant l'estratègia de doble anulació heterocíclica RCM-ciclació de Heck. En primer lloc, es formà l'azepinoindole a través d'una RCM d'un diè d'una tetrahidro-β-carbolina i, per últim, una ciclació de Heck d'un halur vinílic sobre l'anell de cicloheptè permeté la formació del sistema pentacíclic (Esquema 1.7).



Esquema 1. 7

### 1.3. Objectius de la Tesi Doctoral

En la present Tesi Doctoral ens proposarem avaluar les possibilitats sintètiques de l'estratègia de doble anulació RCM-Heck, prèviament utilitzada amb èxit per a la síntesi dels alcaloides aparicina i cleavamina, per a la construcció d'altres estructures indòliques tetracíclics amb pont, com ara les presents als alcaloides pericina (subincanadina E) i quebrachamina (Figura 1.3).

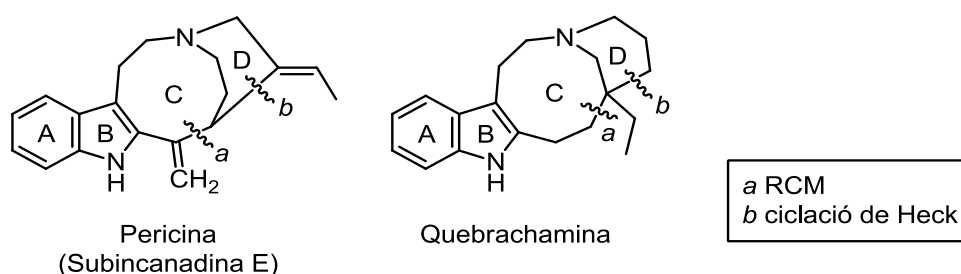
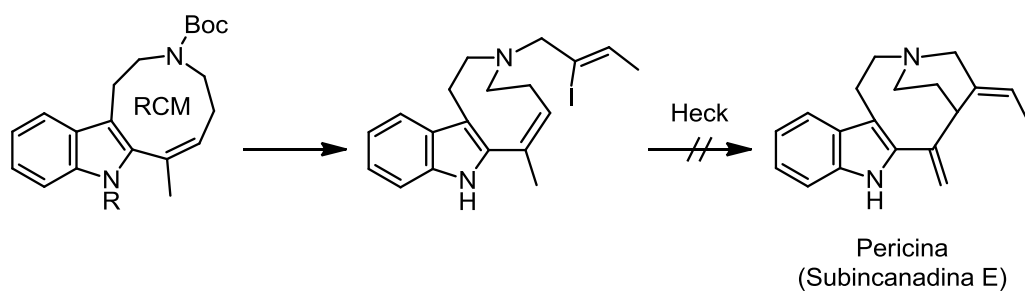


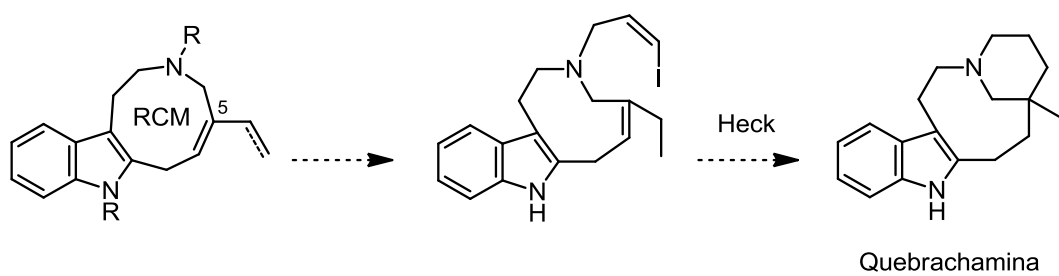
Figura 1. 3

Al Capítol 2 es detallen els nostres esforços per establir una nova aproximació sintètica a l'alcaloide pericina basada en aquests conceptes. Com es detallarà, després d'haver desenvolupat una ruta basada en reaccions de RCM de diens indòlics per accedir a estructures tricíclics que incorporen l'anell central de 9 baules, s'ha perseguit sense èxit la ciclació de Heck que hauria completat l'esquelet de l'alcaloide (Esquema 1.8).



**Esquema 1. 8**

Al Capítol 3 es descriu la construcció d'estructures tricíclics d'azonino[5,4-*b*]indole substituïdes a la posició 5, com a intermedis potencials en la síntesi de l'alcaloide quebrachamina (Esquema 1.9). Aquest estudi sintètic ha implicat avaluar l'ús de reaccions de RCM, tant de diens com d'enins indòlics.



**Esquema 1. 9**



## **2. APROXIMACIÓ A LA SÍNTESI DE LA PERICINA (SUBINCANADINA E)**



## 2.1. Introducció

### 2.1.1. L'alcaloide monoterpènic pericina o subincanadina E

La pericina és un alcaloide indòlic monoterpènic que va ser aïllat per primera vegada per Arens *i col.* al 1982 de la *Picralima nitida*<sup>49</sup> i posteriorment, vint anys més tard, per Kobayashi *i col.*, els quals l'anomenaren subincanadina E en aïllar-lo de l'*Aspidosperma subincanum*.<sup>50</sup> Aquest alcaloide presenta activitat com a agonista opiaci (IC<sub>50</sub>: 0.6 µMol/l) i citotoxicitat *in vitro* contra cèl·lules L1210 del limfoma murí (IC<sub>50</sub>: 0.3 µg/ml) i cèl·lules KB del carcinoma epidermoide humà (IC<sub>50</sub>: 4.4 µg/ml).

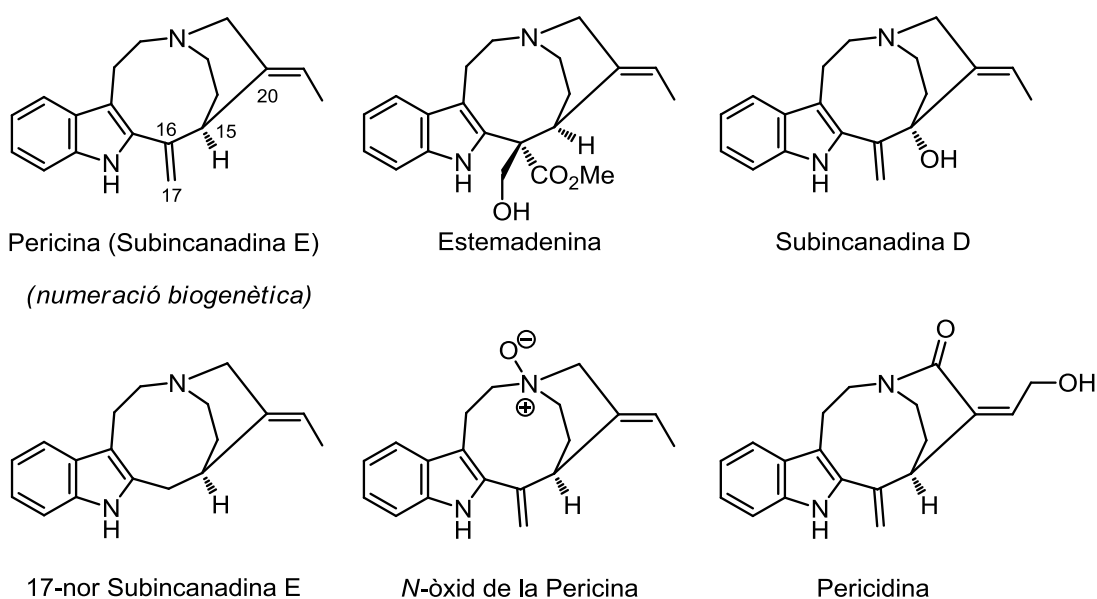


Figura 2. 1

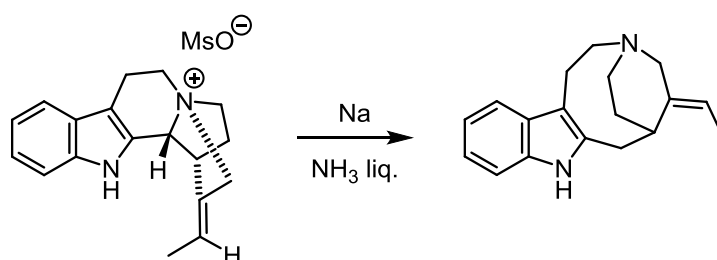
La pericina presenta l'esquelet tetracíclic amb pont característic de l'alcaloide biogenèticament important estemadenina<sup>51</sup> (Figura 2.1), *i.e.* un sistema d'1-azabiclo[5.2.2]undecà fusionat amb el nucli indòlic, i dos substituents alquilidè exocíclics (20*E*-etilidè i el menys comú 16-metilè). Altres alcaloides estructuralment relacionats amb la pericina són la subincanadina D (el seu 15-hidroxi derivat) també aïllada de l'*Aspidosperma subincanum*,<sup>50</sup> la 17-nor subincanadina E, aïllada de *Aspidosperma ulei*,<sup>52</sup> i el *N*-òxid de la pericina<sup>53</sup> i la pericidina,<sup>54</sup> ambdós aïllats de la *Kopsia arborea*.

Des del punt de vista sintètic, els sistemes tetracíclics del tipus estemadenina varen rebre la seva màxima atenció fa trenta anys, pel seu paper com a intermedis en síntesis clàssiques dels alcaloides de la família *Strychnos*. L'accés a les estructures



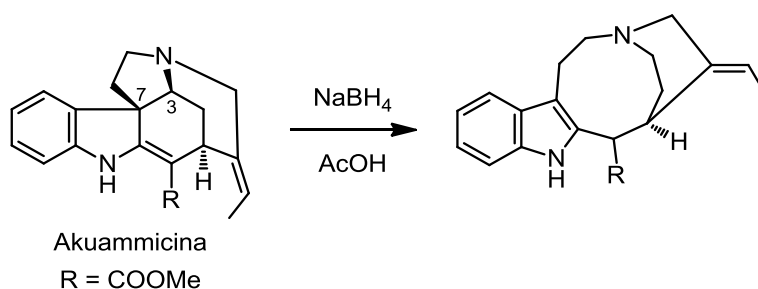
policíclics amb el nucli d'azonino[5,4-*b*]indole s'ha realitzat tradicionalment de manera indirecta per expansió d'anell a partir de dos anells més petits. A continuació es comenten breument els exemples més representatius d'aquest tipus d'aproximació:

- Obertura reductiva d'una sal d'amoni quaternari amb sodi i amoníac líquid<sup>55</sup> (Esquema 2.1):



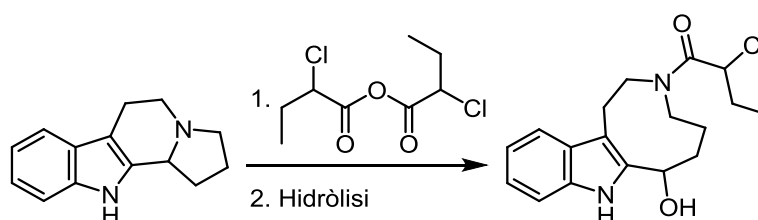
Esquema 2. 1

- Reducció d'un derivat pentacíclic amb esquelet de tipus *Strychnos* (*i.e.* akuammicina) (trencament de l'enllaç C-3–C-7) amb borhidruir sòdic i àcid acètic<sup>56</sup> (Esquema 2.2):



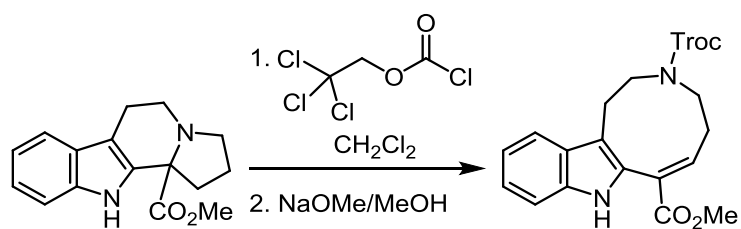
Esquema 2. 2

- Obertura d'un sistema tetracíclic de tipus indolizino[8,7-*b*]indole amb anhidrid 2,2'-diclorobutíric, seguida d'hidròlisi amb una dissolució alcalina diluïda<sup>57</sup> (Esquema 2.3):



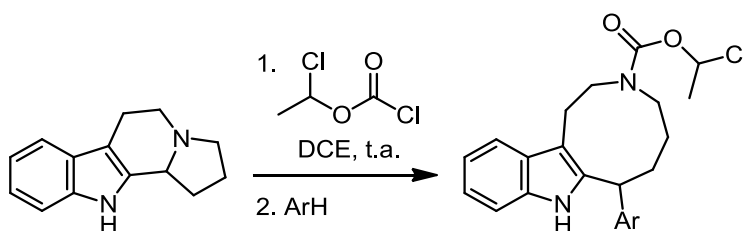
Esquema 2. 3

- Fragmentació induïda per difosgè d'un ester amb estructura d'indolizino[8,7-*b*]indole, seguida de tractament amb metòxid de sodi en metanol<sup>58</sup> (Esquema 2.4):



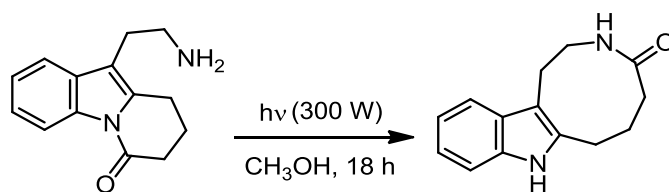
Esquema 2. 4

- Fragmentació induïda per cloroformat de 1-cloroetil, seguida d'inserció d'un arè activat (ArH)<sup>59,60</sup> (Esquema 2.5):



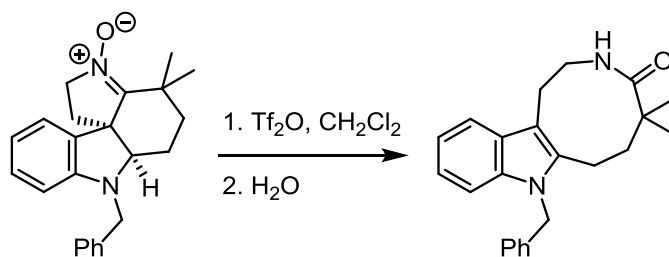
Esquema 2. 5

- Obertura d'un 1-acilindole i engrandiment de l'anell per fotòlisi<sup>61</sup> (Esquema 2.6):



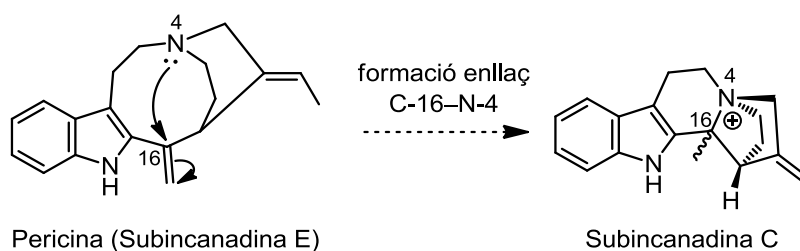
Esquema 2. 6

- Fragmentació d'una nitrona triflada<sup>62</sup> (Esquema 2.7):



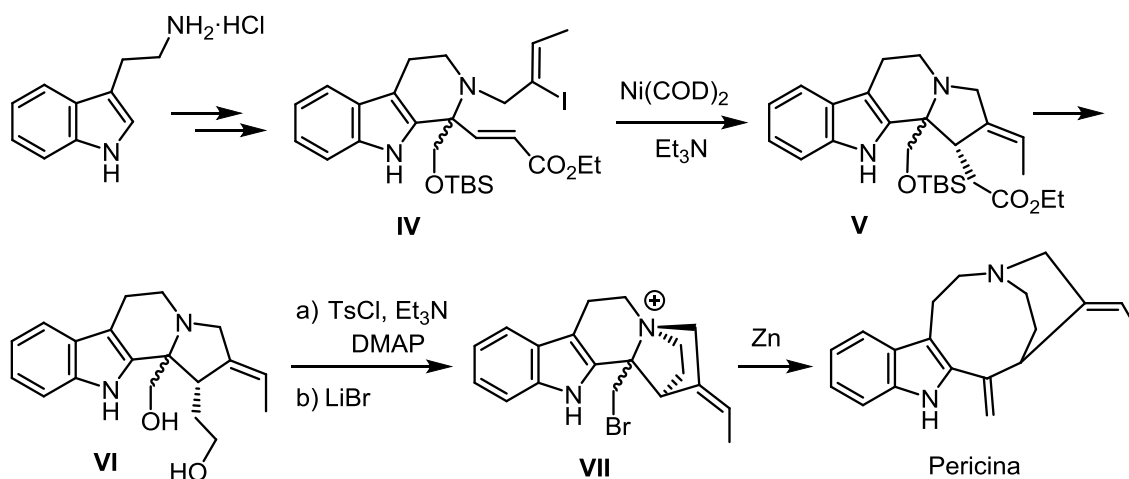
Esquema 2. 7

Des de llavors, la síntesi d'aquest tipus d'estructures fou poc explorada fins que recentment, durant el transcurs d'aquesta tesi doctoral, el grup de Zhai *i col.* presentà la primera síntesi total de la pericina.<sup>63</sup> Inspirat per la possible relació biogenètica il·lustrada per Kobayashi entre la subincanadina C i la pericina<sup>50</sup> (Esquema 2.8) i aprofitant l'experiència obtinguda durant les seves síntesis de la subincanadina C,<sup>64</sup> la subincanadina F<sup>65</sup> i del sistema pentacíclic de la subincanadina B,<sup>66</sup> Zhai desenvolupà la que fins al moment és l'única síntesi total de la pericina (Esquema 2.9).



Esquema 2. 8

L'intermedi tetracíclic clau **V** es construeix mitjançant una addició de Michael intramolecular catalitzada per  $\text{Ni}(\text{COD})_2$  a partir del iodur vínic **IV**.



Esquema 2. 9

A partir de **V** es prepara el diol **VI** i, seguidament, una seqüència de doble bromació seguida d'una substitució nucleofílica intramolecular proporciona la sal d'amoni quaternari **VII**. Finalment, una fragmentació radicalària promoguda per Zn a partir de l'intermedi **VII** (l'equivalent a la ruptura de l'enllaç C-16–N-4 de l'Esquema

2.8) proporcionà l'alcaloide pericina. En aquesta darrera etapa es genera l'anell de 9 baules (el sistema d'1-azabiclo[5.2.2]undecà) i s'incorpora el metilè exocíclic que caracteritza l'alcaloide. La seqüència sintètica transcorre amb un total de 10 passos i amb un rendiment global del 23% des de la triptamina.

### 2.1.2. Aplicació de l'estratègia RCM-Heck per la síntesi de la pericina

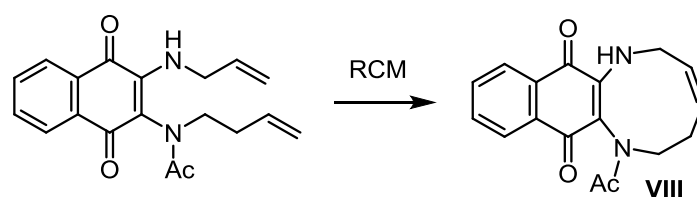
Com s'ha comentat anteriorment, la majoria de les estratègies utilitzades per a la formació d'azonino[5,4-*b*]indoles involucren un intermedi tensionat que per fragmentació d'un enllaç proporciona l'anell de 9 baules desitjat. Encara que existeixen alguns casos puntuals on s'aconsegueix formar l'anell de 9 baules de manera directa per ciclació,<sup>67-69</sup> el desenvolupament de noves metodologies sintètiques que permetin l'obtenció d'aquest sistema azapolicíclic de manera eficient i general segueix sent de gran interès.

En aquest sentit, cal comentar que la construcció directa de carbocicles i azacicles de mida mitjana (anells de 8-11 baules) a partir de precursors acíclics és especialment difícil ja que la ciclació està desafavorida tant per factors entàlpics (interaccions transannulars en el estat de transició) com entròpics (probabilitat de que els extrems de les cadenes es trobin).<sup>70-73</sup> Tant és així, que el repte que suposa aquest tipus de transformació ha despertat un notable interès durant els últims anys.

Des de mitjans dels anys 90, han aparegut una gran varietat d'aplicacions de la reacció de metàtesis intramolecular d'olefines, fins a tal punt que, avui en dia, la reacció de RCM constitueix un procés rutinari per a la construcció de molècules insaturades que suposen un desafiament sintètic i que, d'una altra manera, són sovint molt difícils de sintetitzar. Això ha estat possible fonamentalment gràcies als avenços dels darrers anys en el disseny de nous catalitzadors que combinen una excel·lent activitat amb una ampla tolerància de grups funcionals.

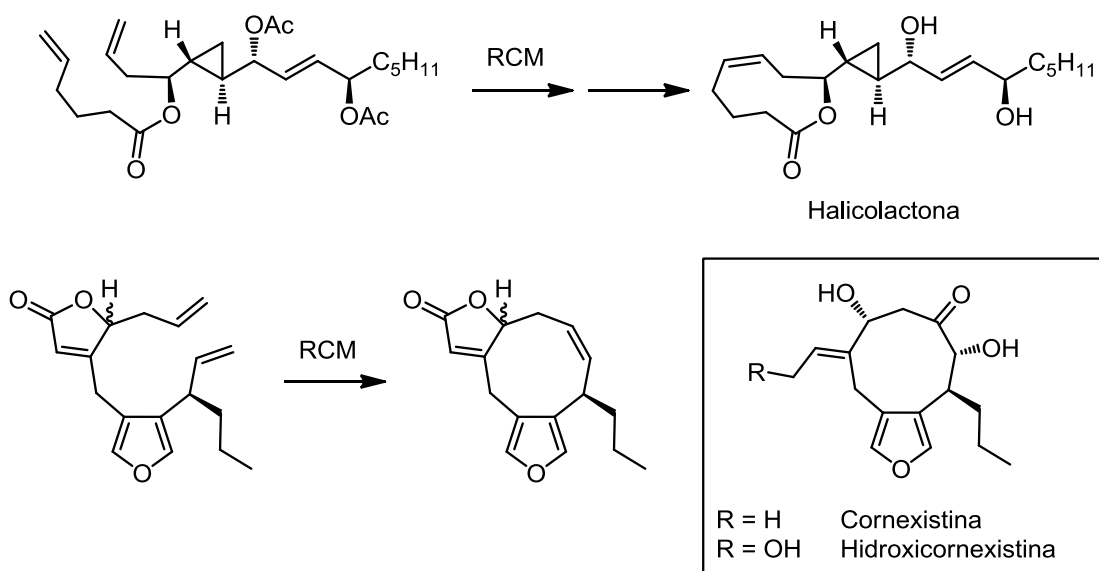
Tot i aquesta evolució, la construcció directa d'azacicles mitjans i, en concret, azacicles de 9 baules mitjançant RCM és molt menys freqüent en la literatura que la dels seus homòlegs més petits. En molts casos, per facilitar la ciclació desitjada cal introduir algun tipus de restricció conformacional en el substrat diènic. Així per

exemple, en la síntesi de la naftodiazoninodiona **VIII**, el sistema bicíclic preexistent limita la flexibilitat del substrat i afavoreix la RCM<sup>74</sup> (Esquema 2.10).



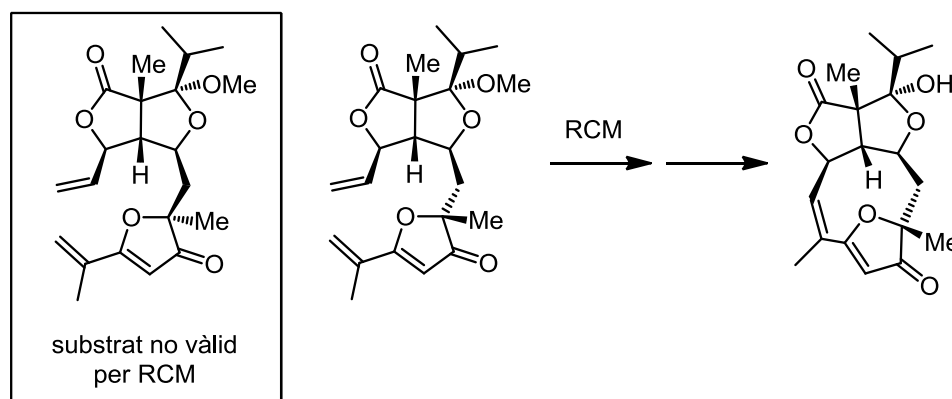
Esquema 2. 10

Pel que fa a la formació d'anells de 9 baules mitjançant RCM en el context de la síntesi de productes naturals són remarcables les síntesis de la halicolactona<sup>75,76</sup> i de les cornexistines.<sup>77,78</sup> Ambdues aproximacions impliquen la instal·lació d'un doble enllaç disubstituint en l'etapa de metàtesi (Esquema 2.11).



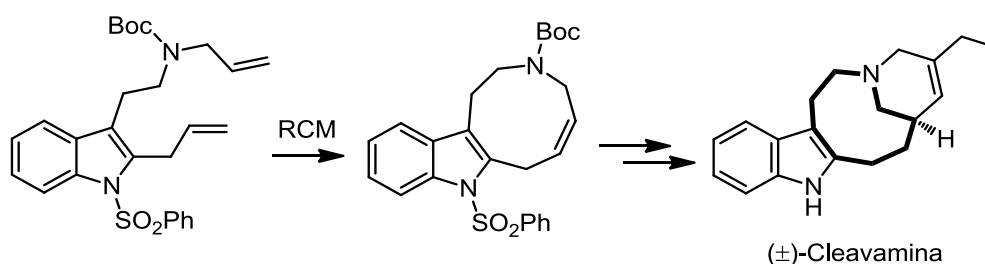
Esquema 2. 11

La formació d'un doble enllaç trisubstituit, encara que és més difícil, també és possible, com s'il·lustra en la síntesi de la (+)-eremantolida **A**<sup>79</sup> (Esquema 2.12). En aquest cas l'èxit de la reacció de RCM depèn de subtils factors estructurals. Així, només un dels diferents epímers del substrat de partida estudiats en la reacció de RCM experimentà la ciclació de manera satisfactòria.



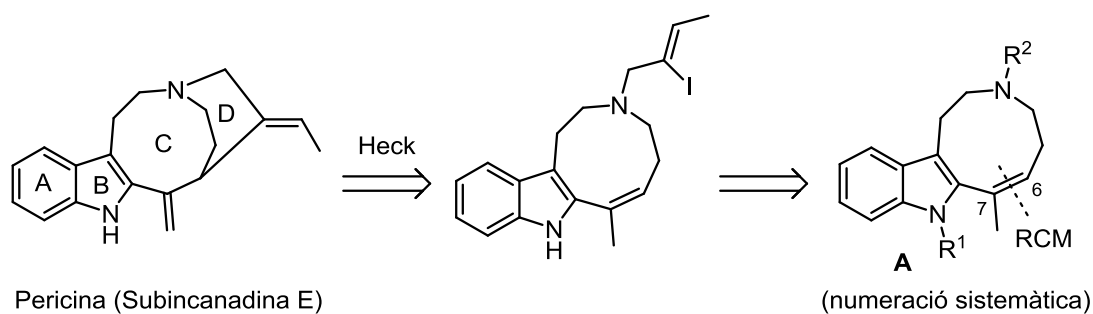
Esquema 2.12

Finalment, cal destacar que l'aplicació de la reacció de RCM per a la construcció d'azonino[5,4-*b*]indoles ha estat utilitzada pel nostre grup d'investigació en la síntesi total de l'alcaloide cleavamina (Esquema 2.13).<sup>14,17</sup>



Esquema 2.13

Amb aquests precedents, tal com ja s'ha comentat al capítol anterior, com a primer objectiu d'aquesta Tesi Doctoral ens plantejarem adaptar la metodologia de doble anulació heterocíclica RCM-ciclació de Heck a la síntesi de l'alcaloide pericina (subincanadina E) (Esquema 2.14).

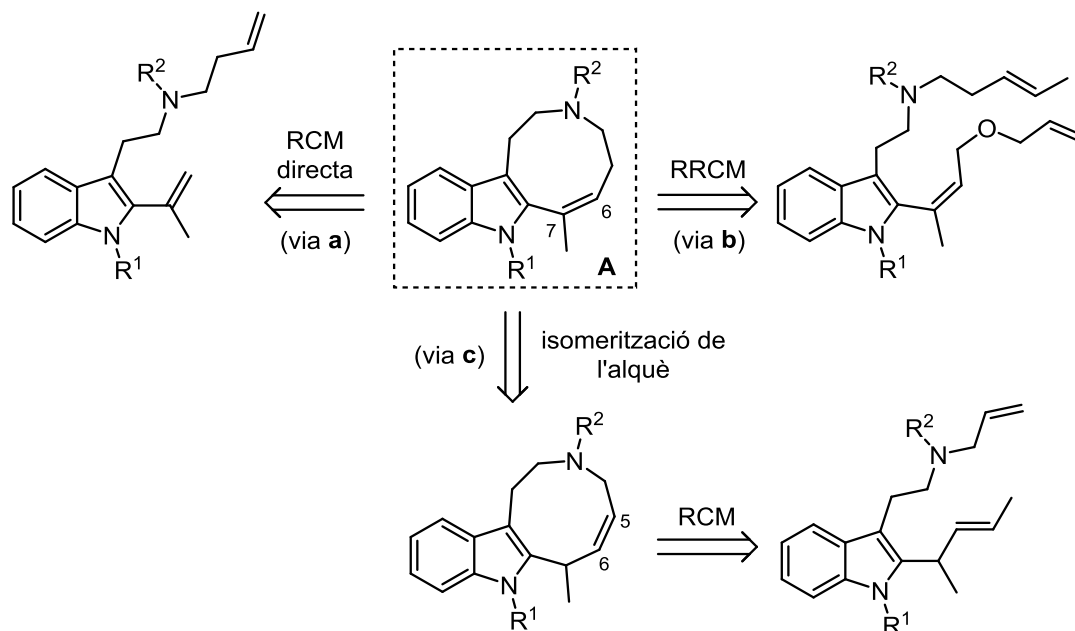


Esquema 2.14

Així, de manera anàloga al que havíem fet en les nostres síntesis de l'aparicina<sup>15,16</sup> i les cleavamines,<sup>14,17</sup> el sistema d'azonino[5,4-*b*]indole **A** es formaria mitjançant tècniques de RCM a partir de precursors diènics indòlics. Posteriorment, després de realitzar les manipulacions necessàries, una reacció de Heck intramolecular d'un halur vinílic sobre l'agrupació de 2-vinilindole permetria completar l'esquelet tetracíclic per tancament de l'anell de piperidina, incorporant al mateix temps el substituent *E*-etilidè i generant l'agrupació metilè en l'etapa de  $\beta$ -eliminació.

## 2.2. Síntesi dels azonino[5,4-*b*]indoles

L'experiència que havíem adquirit prèviament en el grup amb les síntesis de l'aparicina i de les cleavamines ens va fer pensar que les restriccions conformacionals que imposa l'anell d'indole podrien facilitar, també ara, la reacció de RCM per generar el sistema d'azoninoindole substituït amb un metil. Malgrat tot, conscients de que la formació d'un anell de 9 baules amb un doble enllaç trisubstituït i conjugat amb l'anell indòlic, mitjançant RCM constitueix un repte considerable, dissenyàrem tres aproximacions alternatives per accedir a l'intermedi **A** (Esquema 2.15).

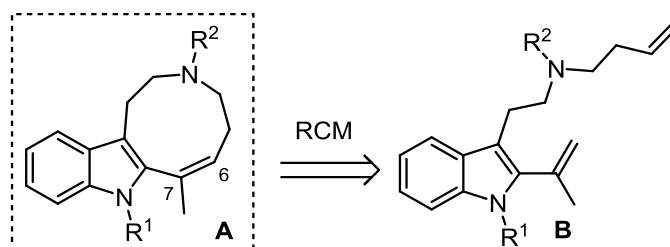


Esquema 2.15

Així, com a primera aproximació s'ideà la construcció de l'intermedi **A** mitjançant una RCM directa a partir d'un diè adequat (via a). Alternativament **A** també

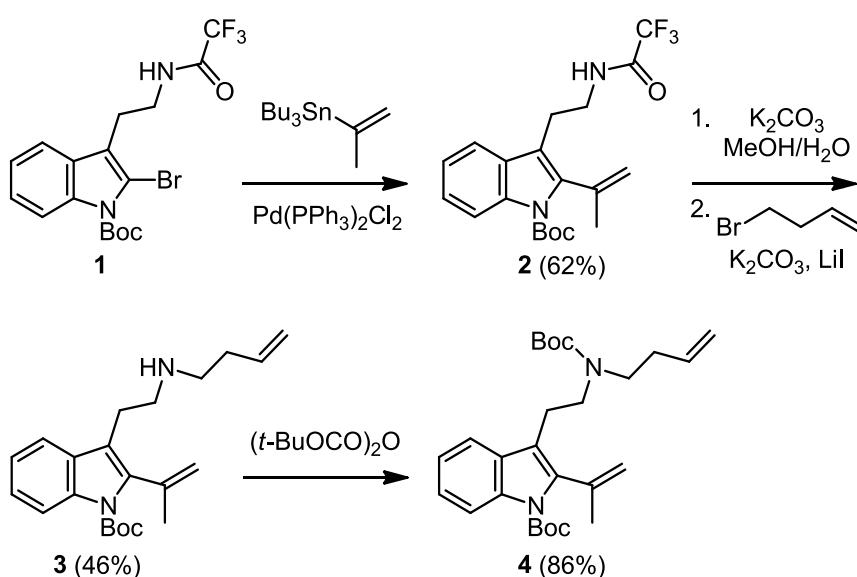
es podria preparar mitjançant una reacció de metàtesi indirecta utilitzant l'estratègia anomenada *Relay Ring-Closing Metathesis* (RRCM)<sup>80</sup> (via **b**). Finalment, també es podria accedir al sistema d'azonino[5,4-*b*]indole desitjat mitjançant una reacció de RCM que deixés el doble enllaç entre els carbonis C-5 i C-6, una posició estèricament més favorable, i seguidament recol·locant el doble enllaç a la posició C-6–C-7 a través d'una etapa d'isomerització (via **c**).

En primer lloc, s'abordà la construcció dels azoninoindoles d'estructura general **A** de manera directa mitjançant una reacció de metàtesi intramolecular d'un diè de tipus **B** (via **a**) (Esquema 2.16).



Esquema 2. 16

Per tal de desenvolupar la via **a** s'escollí el precursor diènic **4** (Esquema 2.17). La RCM a partir d'aquest diè hauria de proporcionar un azonino[5,4-*b*]indole amb el doble enllaç entre les posicions C-6–C-7.



Esquema 2. 17



El diè **4** es preparà a partir de la 2-bromotriptamina **1**,<sup>81</sup> descrita a la literatura química, mitjançant una seqüència de 3 etapes amb un rendiment global del 25%. Així, un acoblament de Stille de la 2-bromotriptamina **1** amb el tributil(prop-1-en-2-il)estannà<sup>82</sup> proporcionà l'indole **2**. L'eliminació del grup trifluoroacetil, seguida de l'alquilació amb 4-bromo-1-buté i de la protecció de l'amina secundària resultant **3** amb el grup Boc conduí al diè **4**.

La reacció de metàtesi del diè **4** s'assajà utilitzant diferents catalitzadors de ruteni (els catalitzadors de Grubbs de primera i segona generació **G-1** i **G-2**, i el catalitzador Hoveyda-Grubbs de segona generació **HG-2**, Figura 2.2) i dissolvents ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  i toluè). Els resultats més significatius d'aquests estudis es recullen a la Taula 2.1.

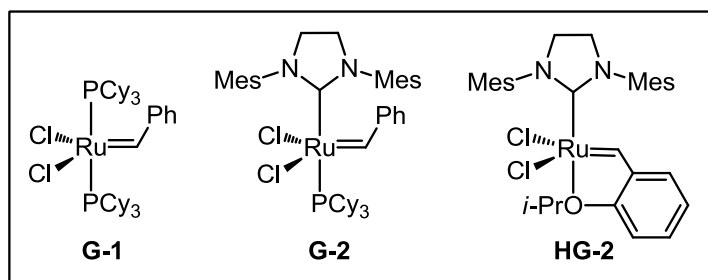
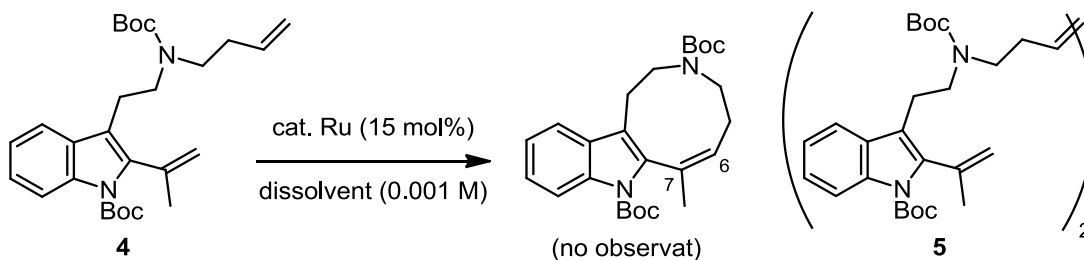


Figura 2. 2

Taula 2. 1 Reacció de RCM del diè **4**.

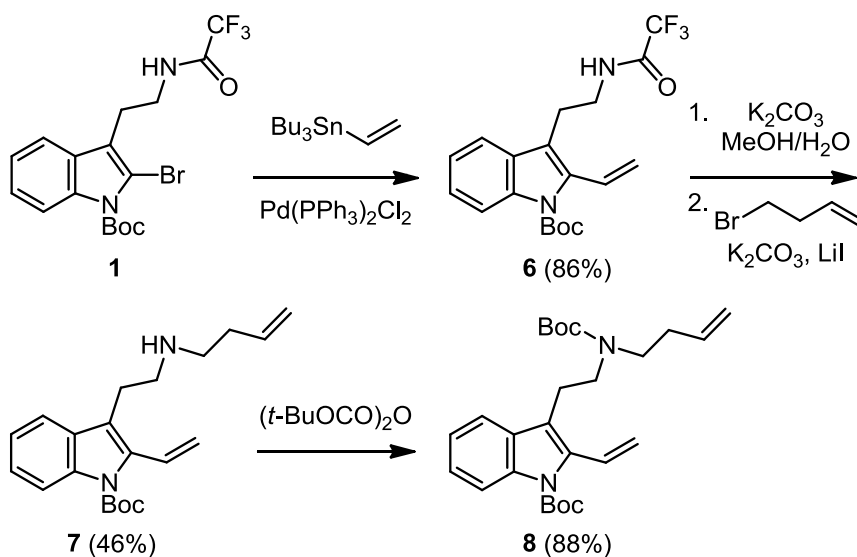


Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	Rendiment <sup>a</sup> <b>5</b>
1	<b>G-1</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, 22 h	43%
2	<b>G-2</b>	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (20 mol %), 6 h	51%
3	<b>HG-2</b>	toluè, reflux, 17 h	60%

<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

Desafortunadament, en cap dels assaigs realitzats s'observà la formació del tricicle desitjat. En tots els casos, tot i treballar en condicions de gran dilució [0.001 M], s'aïllà el dímer **5**, que resulta d'una reacció de metàtesi intermolecular del substrat diènic. El rendiment més gran de **5** (60%) s'obtingué fent reaccionar **4** amb un 15 mol% del catalitzador **HG-2** a reflux de toluè durant 17 h (entrada 3).

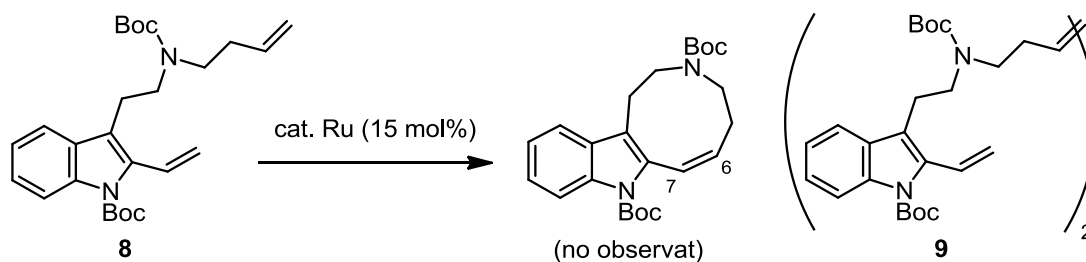
Aquests resultats s'atribuïren a la presència d'un alquè disubstituit geminal en el substrat de partida de la RCM. Per tal de veure si la utilització d'un 2-vinilindole menys impedit permetria generar un sistema d'azonino[5,4-*b*]indole amb el doble enllaç metatètic localitzat entre les posicions C-6–C-7, es preparà el diè **8**, que no posseeix el metil sobre el doble enllaç (Esquema 2.18). El diè **8** es preparà de manera anàloga al diè **4**, a partir de la 2-bromotriptamina **1**. Així, la reacció de Stille de **1** amb el tributil(vinil)estannà proporcionà el vinilindole **6**, que es convertí en l'amina secundària **7** per desprotecció seguida d'alquilació amb 4-bromo-1-buté. Finalment, la reacció de l'amina **7** amb dicarbonat de *tert*-butil proporcionà el diè **8** amb un rendiment del 34% a partir del bromoderivat **1**.



Esquema 2. 18

Els assaigs de la reacció de RCM del diè **8** tampoc permeteren l'obtenció de l'anell de 9 baules desitjat. Novament s'aïllà el dímer **9** (35-55%, Taula 2.2) juntament, en alguns casos, amb quantitats variables del producte de partida (entrades 1 i 2).

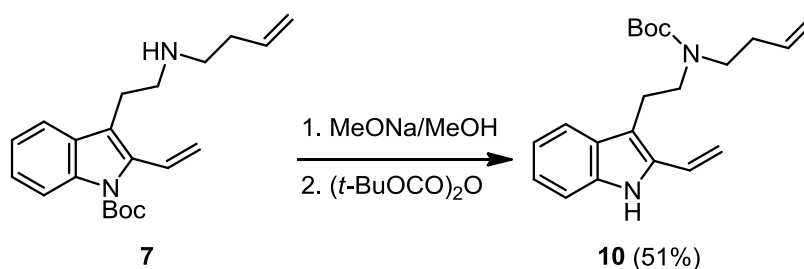
Taula 2. 2 Reacció de RCM del diè **8**.



Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	<sup>1</sup> H-RMN mescla de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>G-2</b>	toluè [0.001 M], reflux 24 h	<b>8:9 (1:1)</b>	<b>9 (35%)</b>
2	<b>HG-2</b>	toluè [0.001 M], 60 °C 24 h	<b>8:9 (1:1.5)</b>	<b>9 (40%)</b>
3	<b>HG-2</b>	toluè [0.001 M], reflux 24 h	-	<b>9 (55%)</b>

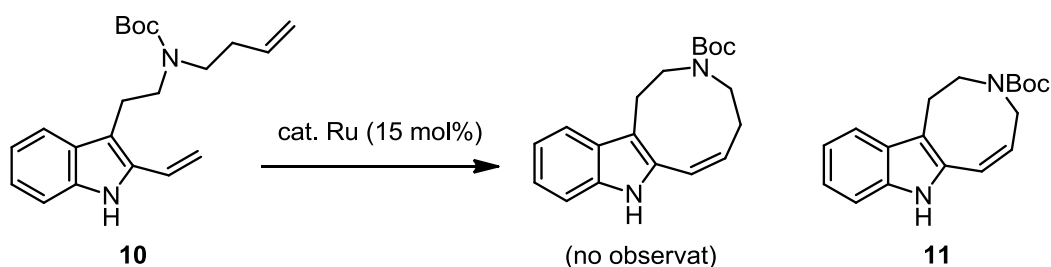
<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

Arribats en aquest punt decidírem avaluar la possibilitat de dur a terme la reacció de RCM a partir del diè **10**, que no posseeix el voluminós grup protector Boc sobre el nitrogen de l'indole (Esquema 2.19). El tractament de l'amina secundària **7** amb metòxid de sodi a reflux de metanol, seguit de reacció amb dicarbonat de *tert*-butil proporcionà l'indole **10** amb un 51% de rendiment.



Esquema 2. 19

Malauradament, en els assajos de RCM realitzats a partir del diè **10** s'observà majoritàriament la descomposició del producte de partida (Taula 2.3). Sorprenentment, però, el tractament de **10** amb el catalitzador **HG-2** a reflux de toluè permeté aïllar el tricycle **11** amb un 25% de rendiment.

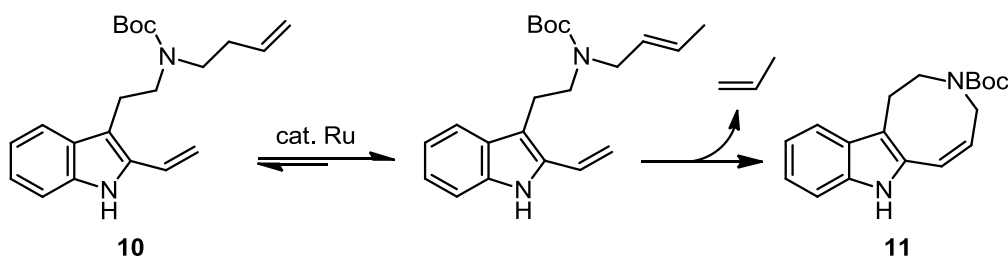
Taula 2. 3 Reacció de RCM del diè **10**.

Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], reflux 3 h	Descomposició
2	<b>HG-2</b>	toluè [0.01 M], 60 °C 1.5 h	Descomposició <sup>b</sup>
3	<b>HG-2</b>	toluè [0.01 M], reflux 1.5 h	<b>11</b> (25%) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

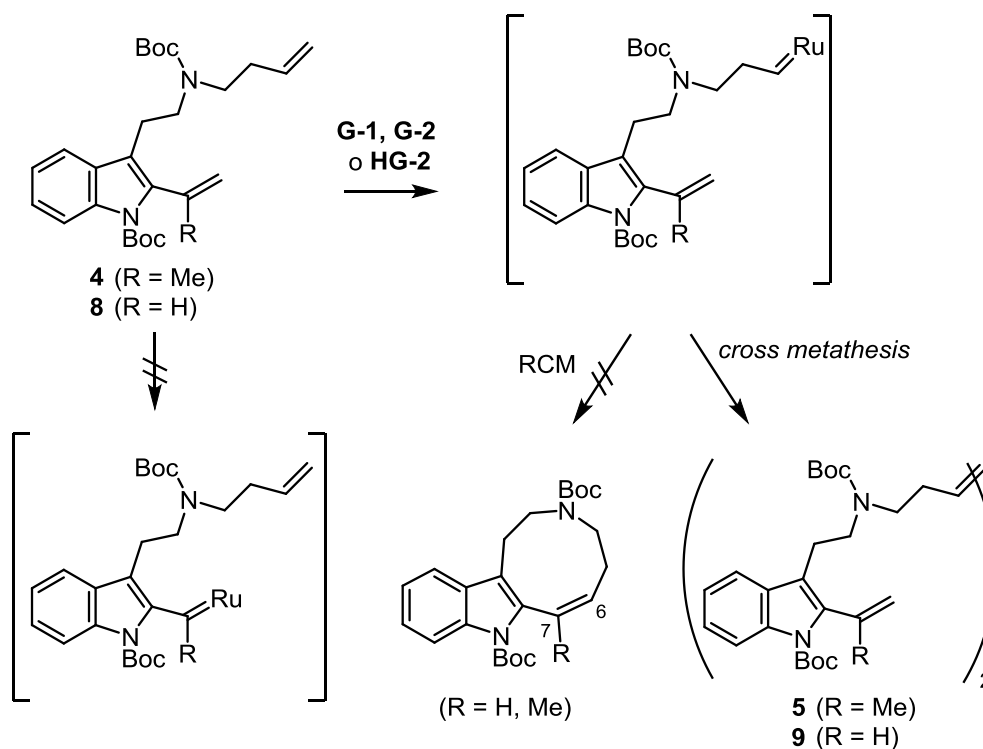
<sup>b</sup> S'observaren traces (< 10%) d'un compost que no es va poder caracteritzar completament però que semblà ser el producte de dimerització.

La formació d'**11** és el resultat d'una reacció competitiva d'isomerització del doble enllaç terminal homoal·lílic promoguda pel propi catalitzador de Ru, seguida de la reacció de RCM amb alliberament de propè (Esquema 2.20). L'addició de benzoquinona<sup>83</sup> al medi de reacció, per tal d'evitar la reacció d'isomerització, no suposà cap canvi en el resultat de la reacció de metàtesi.



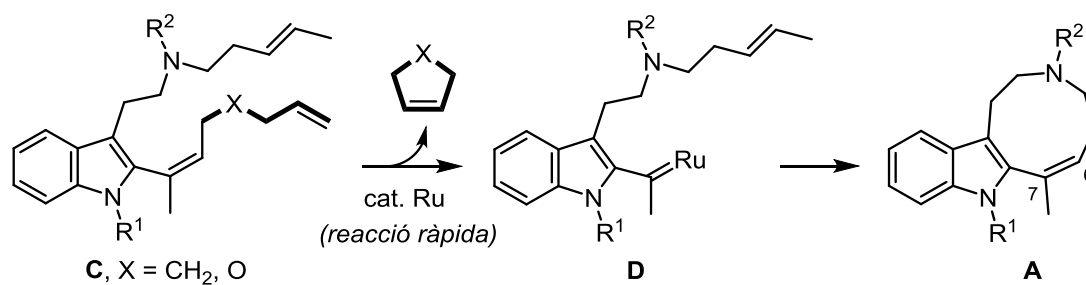
Esquema 2. 20

En les reaccions de metàtesi directa que acabem de comentar el catalitzador de ruteni reacciona inicialment amb el doble enllaç de la cadena de tipus homoal·lílic tant per la seva millor accessibilitat estèrica com per la seva major riquesa electrònica en front a l'altre doble enllaç conjugat amb l'anell d'indole. Els intermedis de tipus carbè de ruteni així generats a partir dels diens **4** i **8** reaccionen preferentment en un procés de metàtesi intermolecular (*cross metathesis*), fent inviable la reacció de RCM (Esquema 2.21).



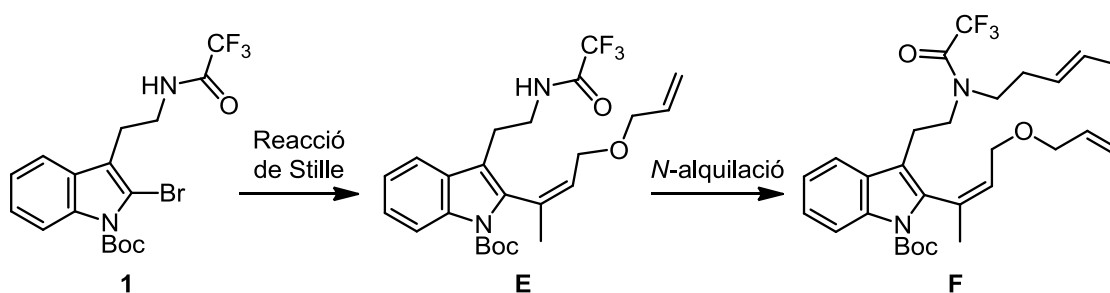
Esquema 2. 21

Aquests resultats posaven de manifest la impossibilitat d'obtenir el sistema d'azonino[5,4-*b*]indole **A** mitjançant una reacció de metàtesi directa. Per tant, es feia palesa la necessitat de canviar l'estratègia sintètica per accedir a l'anell de 9 baules desitjat. Per tal de provocar la formació selectiva de l'intermedi de tipus carbè de ruteni a partir del doble enllaç de l'agrupació de 2-vinilindole decidírem explorar l'estratègia anomenada *Relay Ring-Closing Metathesis* (RRCM).<sup>80</sup> Aquesta modificació de la reacció de RCM suposa utilitzar un substrat tal com **C** que incorpora un fragment olefínic de caràcter temporal més accessible i més reactiu que el de l'agrupació de 2-vinilindole i el de la posició homoal·lílica (Esquema 2.22, marcat en negreta), de manera que facilitaria la iniciació del cycle catalític a partir d'ell. La formació metatètica molt favorable d'un anell de 5 baules deixaria exposat el catalitzador de ruteni en la posició estèricament més impedida. Finalment, a partir de l'intermedi d'alquilidè-ruteni **D** es completaria la reacció de RCM desitjada per obtenir l'azonino[4,5-*b*]indole **A**.



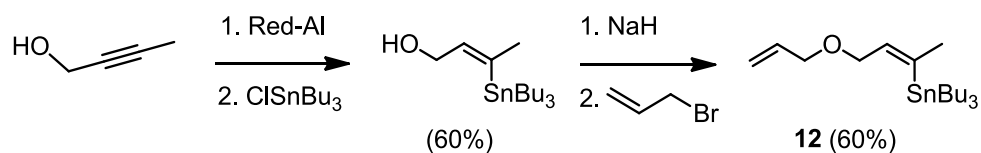
Esquema 2.22

Per assolir aquest objectiu ens proposarem estudiar la reacció de RRCM a partir del precursor diènic **F** que incorpora com a element estructural temporal una cadena d'al·liloximetil. Aquest substrat ens semblà fàcilment accessible a partir de la trifluoroacetamida **1** mitjançant una seqüència de dues etapes: primer una reacció de Stille i a continuació l'alquilació del nitrogen de la trifluoroacetamida (Esquema 2.23).



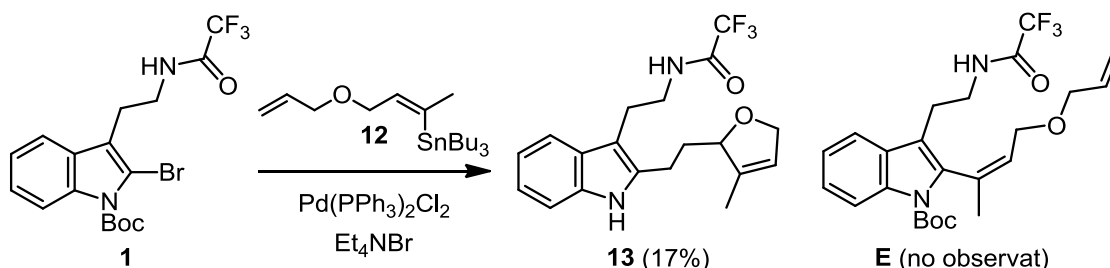
Esquema 2.23

La síntesi del diè **E** s'abordà mitjançant una reacció de Stille de la 2-bromotriptamina **1** amb l'estannà **12**. L'estannà **12** es preparà a partir del 2-butín-1-ol (Esquema 2.24). Així, l'addició de Red-Al a l'alquí proporcionà un intermedi vinilalumini, que es va atrapar amb clorur de tributilestany per donar el (Z)-3-(tributilestannil)-2-buten-1-ol.<sup>84</sup> Finalment, l'alquilació d'aquest alcohol amb bromur d'al·lil proporcionà l'estannà **12** amb un 36% de rendiment global.



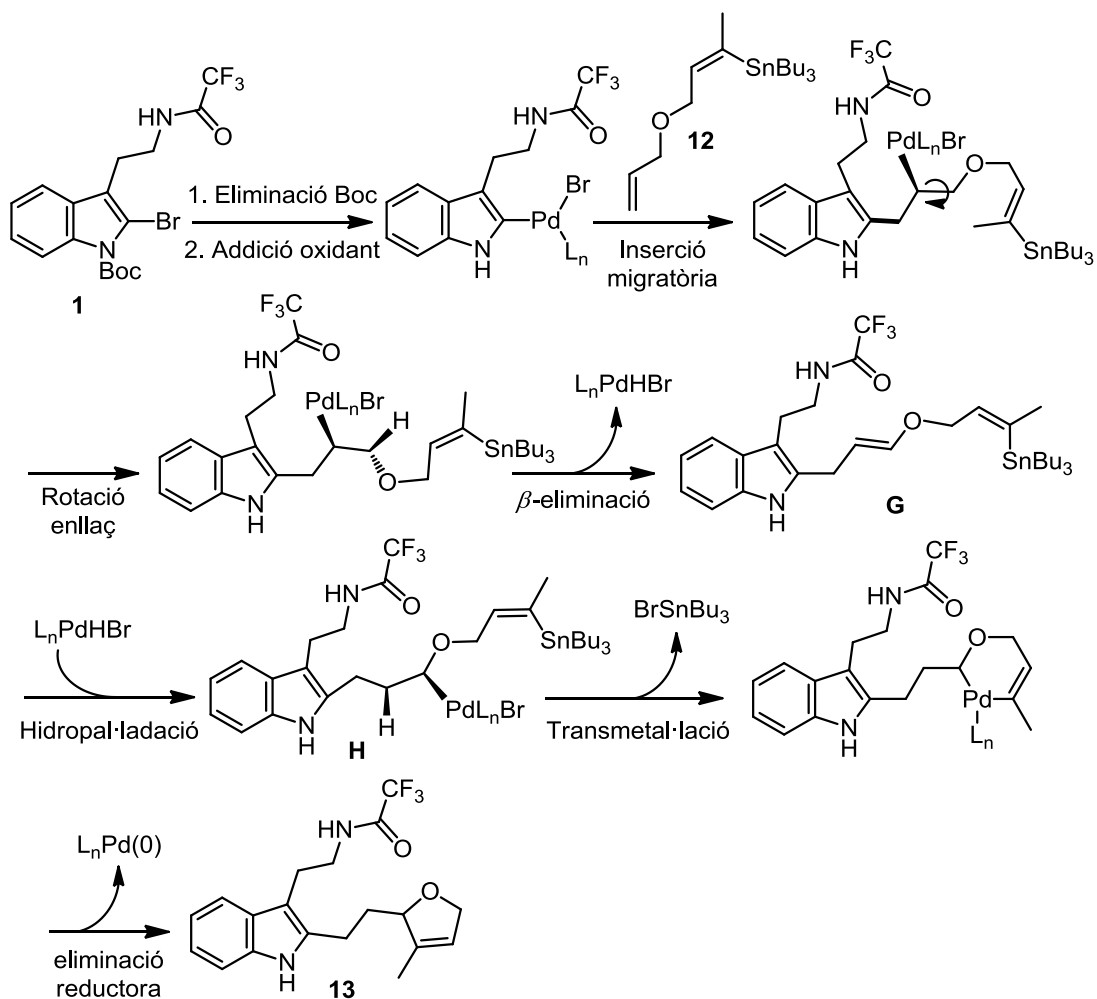
Esquema 2.24

Malauradament, el tractament del 2-bromoindole **1** amb **12** en les condicions de la reacció de Stille, enlloc de donar el producte desitjat **E**, proporciona **13** (17%) juntament amb traces del producte de partida desproveït del grup protector Boc (Esquema 2.25).



Esquema 2.25

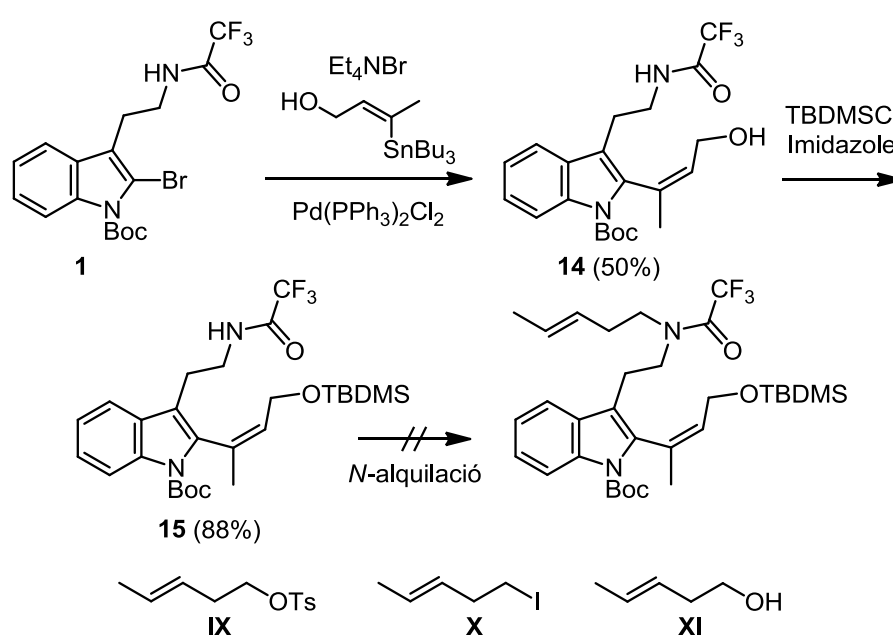
La seqüència de reaccions que expliquen la formació de **13** queda recollida a l'Esquema 2.26.



Esquema 2.26

L'aïllament de producte de partida desprotegit suggereix que previsiblement la pèrdua del grup protector Boc ha tingut lloc a l'inici de la reacció. A continuació, enlloc de produir-se la reacció de Stille desitjada, tindria lloc una reacció de Heck que proporcionaria l'èter **G**. A partir d'aquest intermedi, l'addició de l'hidrur de pal·ladi al doble enllaç proporcionaria l'espècie d'alquil Pd(II) **H**, que ara si que experimentaria la reacció de Stille amb l'agrupació de vinilestannà per proporcionar **13**.

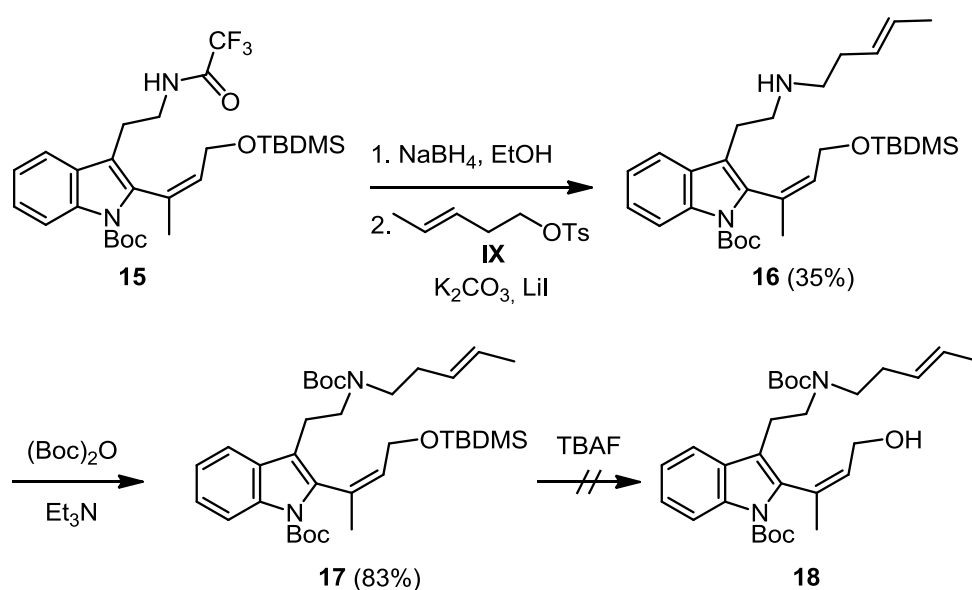
A la vista del resultat obtingut en la reacció de Stille amb l'estannà **12** es decidí assajar la reacció amb un estannà de cadena més curta desproveït de l'alquè terminal, per evitar una reacció de Heck competitiva. Tal com esperàvem, l'acoblament de Stille de la 2-bromotriptamina **1** amb el (*Z*)-3-(tributilestannil)-2-buten-1-ol ens permeté obtenir l'alcohol **14**, que seguidament es protegí per reacció amb clorur de *tert*-butildimetilsilil per donar el sililèter **15** amb un 44% de rendiment per a les dues etapes (Esquema 2.27). El següent pas, la *N*-alquilació de la trifluoroacetamida **15**, es va assajar emprant com a agent alquilant el tosilat **IX**<sup>85</sup> i el iodur **X**<sup>86</sup>, com a dissolvents DMF, CH<sub>3</sub>CN i THF, i com a bases NaH i K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> en presència de Bu<sub>4</sub>NBr. Desafortunadament, en tots els casos es recuperà el producte de partida inalterat. Com a alternativa, també es tractà l'amida **15** amb l'alcohol **XI**<sup>85</sup> en les condicions de la reacció de Mitsunobu (DEAD, Ph<sub>3</sub>P, THF o ADDP, Bu<sub>3</sub>P, THF), però malauradament tampoc es pogué aïllar el producte d'alquilació desitjat.



Esquema 2.27

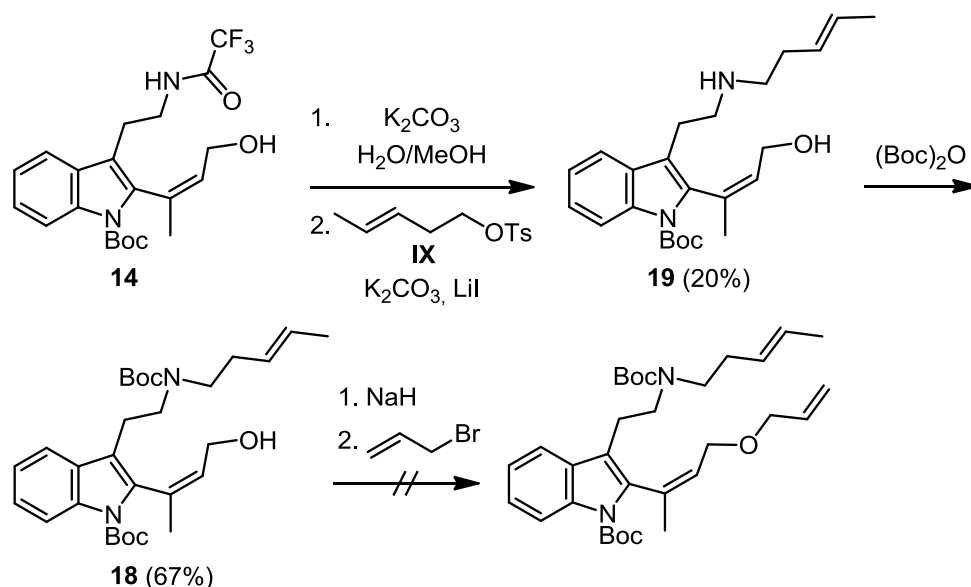


En aquest punt, es decidí eliminar el grup protector trifluoroacetat que semblava impossibilitar la reacció de *N*-alquilació. Així, el tractament de **15** amb borhidrur de sodi en el sí d'etanol<sup>87,88</sup> proporcionà l'amina primària corresponent que es va alquilar directament per reacció amb el tosilat **IX** (Esquema 2.28). Seguidament es protegí el nitrogen de l'amina en forma de carbamat de *tert*-butil (29% per als tres passos). Malauradament, en aquest cas tampoc vàrem ser capaços de provocar la desprotecció de l'èter sililat per obtenir l'alcohol desitjat **18**.



Esquema 2.28

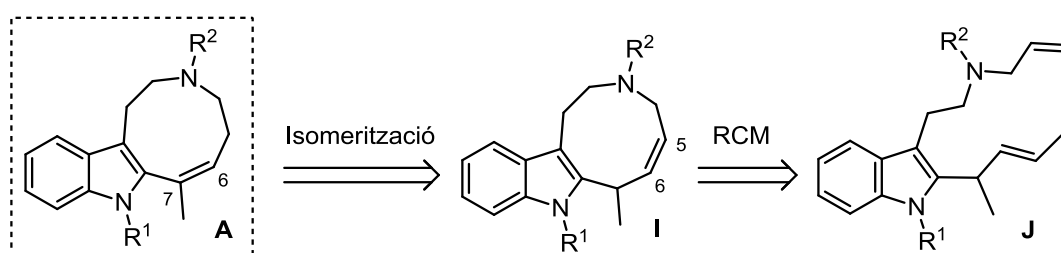
Com tant el grup protector trifluoroacetat com el *tert*-butildimetilsilil ens impediéu seguir endavant amb la nostra síntesi, s'optà per intentar obtenir l'alcohol **18** a partir de la trifluoroacetamida **14**, sense protegir l'alcohol primari (Esquema 2.29). Per tant, **14** es sotmeté a tractament bàsic per hidrolitzar la trifluoroacetamida, i l'amina primària resultant s'alquilà amb el tosilat **IX** (20% rendiment en les dues reaccions). Finalment, l'alcohol **18** s'obtingué (67%) per tractament de **19** amb  $\text{Boc}_2\text{O}$ . Desafortunadament, el tractament de **18** amb bromur d'al·lil en les condicions prèviament assajades per a l'alquilació de l'alcohol a l'esquema 2.24 tampoc permetéu obtenir el triè desitjat.



Esquema 2. 29

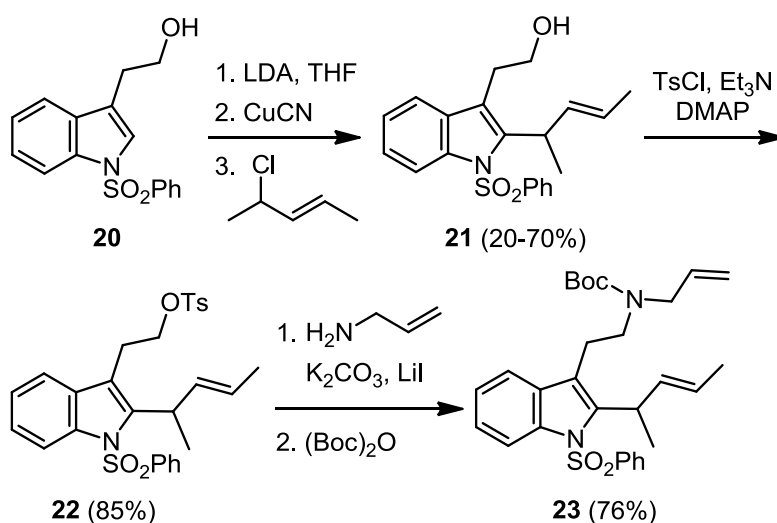
En aquest punt de la Tesi Doctoral, les complicacions que havien fet impossible l'obtenció dels triens sobre els quals havíem d'assajar la RRCM, juntament amb el fet de que de manera paral·lela havíem aconseguit accedir a l'azoninoindole d'estructura general **A** mitjançant una altra estratègia, ens portaren a abandonar definitivament l'aproximació sintètica proposada a la via **b**.

De fet l'experiència que havíem adquirit al nostre grup amb els estudis encaminats a la síntesi de l'aparicina ja ens feia pensar que el problema de la construcció dels azonino[5,4-*b*]indoles amb un doble enllaç trisubstituit entre les posicions C-6–C-7 (**A**, Esquema 2.30) podria solucionar-se emprant una estratègia indirecta. Així, una reacció de RCM a partir d'un diè indòlic del tipus **J** proporcionaria el sistema tricíclic **I** amb un doble enllaç entre les posicions C-5–C-6 menys impedit des del punt de vista estèric i, per tant, més accessible. A continuació, una etapa addicional d'isomerització permetria recol·locar el doble enllaç entre els carbonis C-6–C-7, accedint al sistema d'azonino[5,4-*b*]indole **A** desitjat.

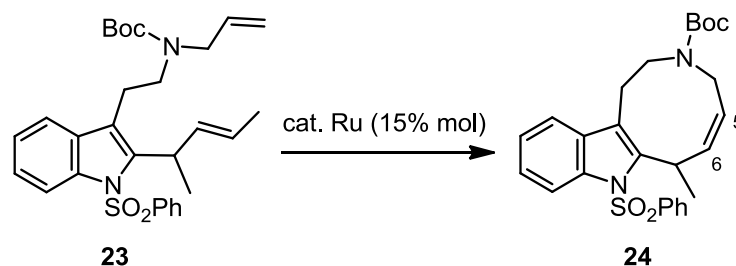


Esquema 2. 30

El diè **23**, requerit per realitzar la nova reacció de RCM, s'obtingué incorporant les cadenes alqueníliques pertinents a partir del triptofol **20**<sup>89</sup> (Esquema 2.31). Així, el tractament de **20** amb un excés de LDA i CuCN, seguit de la reacció de l'organocuprat intermedi amb (*E*)-4-cloro-2-pentè<sup>90</sup> proporcionà l'indole **21**. Aquesta reacció resultà difícilment reproduïble, obtenint-se rendiments que oscil·len entre el 20 i el 70%. La reacció de **21** amb clorur de *p*-toluensulfonil proporcionà el tosilat **22**. Finalment, la reacció del **22** amb al·lilamina, seguida de la protecció de l'amina secundària resultant amb (BOC)<sub>2</sub>O proporcionà el diè **23**.



Els assaigs inicials per dur a terme el tancament metatètic de l'anell a partir del diè **23** amb el catalitzador **G-1** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a reflux (entrada 1, Taula 2.4) i amb el catalitzador **G-2** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a 39 °C (entrada 2) només permeteren aïllar el material de partida inalterat. Sortosament, quan **23** es tractà amb **G-2** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la temperatura de reflux (entrada 4) s'obtingué l'azoninoindole desitjat **24** amb un rendiment del 40%. La incorporació d'isoporopòxid de titani (20 mol%) per tal de prevenir la possible quelació del catalitzador amb el grup carbamat del substrat de la RCM<sup>91,92</sup> només aconseguí millorar lleugerament el rendiment de la reacció (entrada 6). En canvi, el tractament de **23** amb el catalitzador **HG-2** en toluè a reflux permeté obtenir **24** amb un 71% de rendiment (entrada 7). Cal destacar que l'addició de 1,4-benzoquinona al medi de reacció no proporcionà cap millora en el rendiment d'obtenció de **24** (entrades 5 i 8).

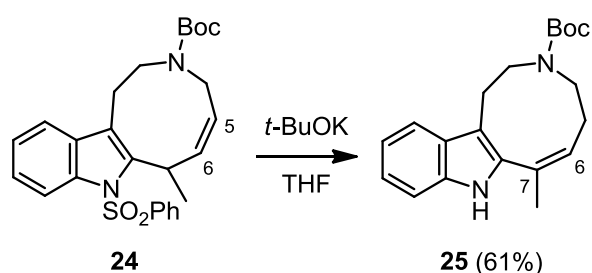
Taula 2. 4 Reacció de RCM del diè **23**.

Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>G-1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 24 h	<b>23</b> <sup>b</sup>
2	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], 39 °C, 24 h	<b>23</b> <sup>b</sup>
3	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], 39 °C, 72 h	<b>23</b> <sup>b</sup>
4	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 24 h	<b>24</b> (40%)
5	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], 1,4-benzoquinona (30 mol%), reflux, 24 h	<b>24</b> (40%)
6	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> (20 mol%), reflux, 24 h	<b>24</b> (50%)
7	<b>HG-2</b>	toluè [0.001 M], reflux, 24 h	<b>24</b> (71%)
8	<b>HG-2</b>	toluè [0.001 M], 1,4-benzoquinona (30 mol%) reflux, 24 h	<b>24</b> (70%)

<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

<sup>b</sup> Rendiment no quantificat.

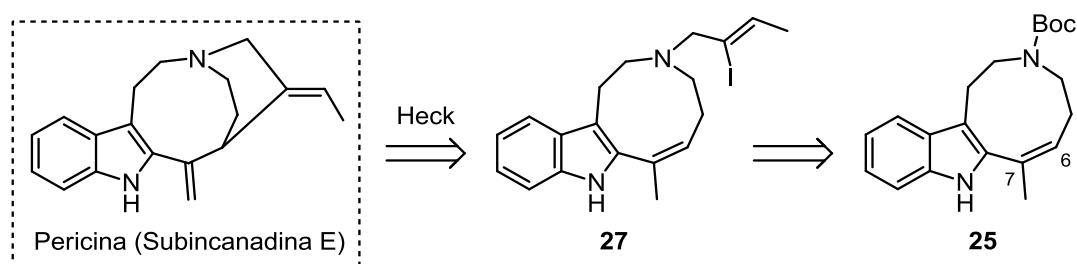
Un cop tinguérem l'azoninoindole **24**, ens centràrem en el pas d'isomerització del doble enllaç de la posició 5-6 a la posició més substituïda 6-7. Com era d'esperar, tenint en compte la nostra experiència prèvia en la síntesi de l'aparcina,<sup>15,16</sup> el tractament de **24** amb *tert*-butòxid de potassi permeté realitzar simultàniament l'eliminació del grup fenilsulfonil i la isomerització del doble enllaç per donar el vinilindole **25** amb un 61% de rendiment (Esquema 2.32).



Esquema 2. 32

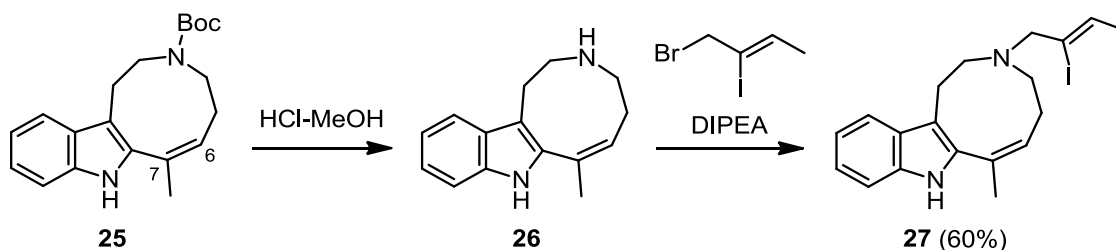
### 2.3. Estudis per al tancament del sistema tetracíclic mitjançant una ciclació de Heck

Un cop tinguérem l'azonino[5,4-*b*]indole **25**, el següent pas per completar l'esquelet de la pericina era la formació de l'anell de piperidina amb incorporació simultània dels substituents etilidè i metilè (Esquema 2.33). Per tant, ens disposàrem a estudiar l'últim pas de la síntesi: la crítica reacció de Heck.



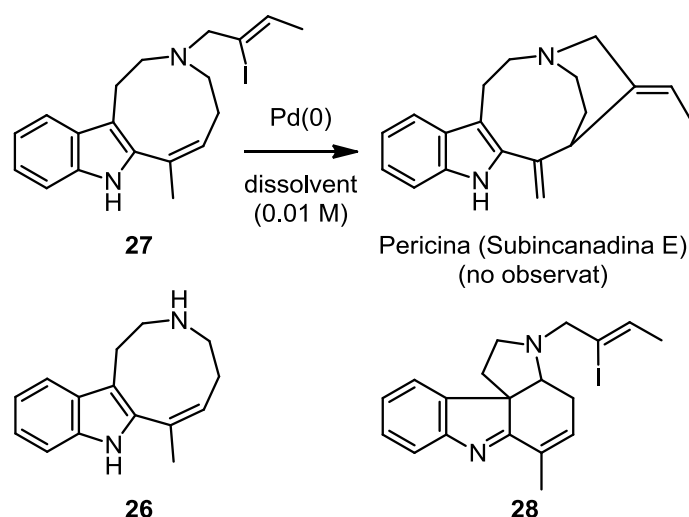
Esquema 2. 33

La introducció de la cadena d'halur vinílic sobre el nitrogen no suposà cap problema. Així, després de la desprotecció de **25** en condicions àcides suaus (1.2 M HCl en MeOH a temperatura ambient) s'obtingué l'amina **26**, que per alquilació amb (*Z*)-1-bromo-2-iodo-2-buté<sup>93</sup> proporcionà **27** amb un rendiment global del 60% per a les dues etapes sintètiques (Esquema 2.34).



Esquema 2. 34

Per tal d'estudiar la reacció de Heck del iodur vinílic **27** escollírem diferents condicions de reacció que prèviament havíem emprat de manera satisfactòria per dur a terme reaccions de Heck a partir de substrats relacionats. Malauradament, en cap dels assajos realitzats s'observà el tancament de l'anell de piperidina desitjat. Els resultats més significatius es recullen a la Taula 2.5.

Taula 2. 5 Estudi de la reacció de Heck del iodur vinílic **27**.

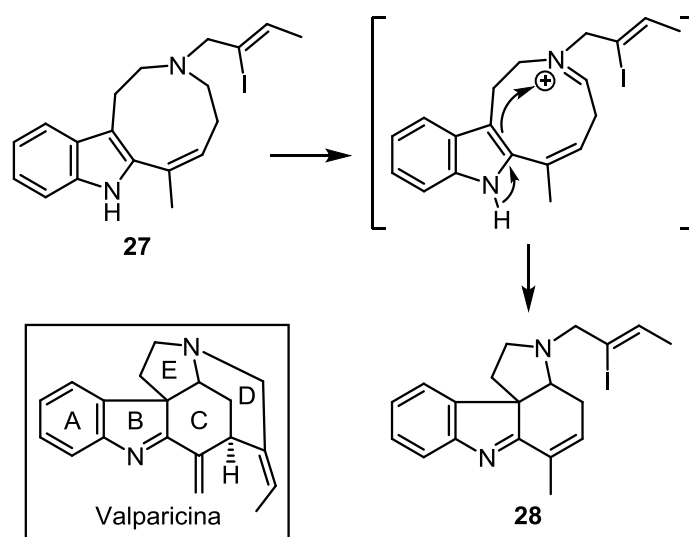
Entrada	Condicions de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (10 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 equiv.), proton sponge (0.3 equiv.), xantphos (0.2 equiv.), toluè, reflux, 24 h	Descomposició
2	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (10 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 equiv.), xantphos (0.2 equiv.), toluè/Et <sub>3</sub> N (1:1), 80 °C, 24 h	Descomposició
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (20 mol%), PPh <sub>3</sub> (0.6 equiv.), Et <sub>3</sub> N (2 equiv.), CH <sub>3</sub> CN, reflux, 30 min	<b>26</b> (50%)
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), Ag <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2 equiv.), toluè/Et <sub>3</sub> N (1:1), 80 °C, 5 h	<b>27</b> (62%)
5	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 equiv.), proton sponge (0.3 equiv.), toluè, reflux, 24 h	<b>27</b> (45%), <b>28</b> (20%)

<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

Així, quan s'utilitzà Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> en combinació amb la fosfina bidentada xantphos (entrades 1 i 2), condicions emprades en la síntesi de les cleavamines,<sup>14,17</sup> s'observà una extensa descomposició del producte de partida. En canvi, sota les condicions de reacció polars que havia utilitzat Rawal<sup>34</sup> per ciclacions similars (entrada 3) s'observà majoritàriament la desalquilació de l'amina terciària de partida. D'altra banda, quan s'aplicaren condicions catòniques (entrades 4), condicions que foren favorables en la síntesi de l'aparcina,<sup>15,16</sup> es recuperà part del producte de partida inalterat.

Finalment, quan es tractà **27** amb Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en presència de "proton sponge" en toluè a reflux (entrada 5) s'obtingueren quantitats significatives de l'indolenina **28** (20%), juntament amb el producte de partida. La formació de **28** s'interpretà

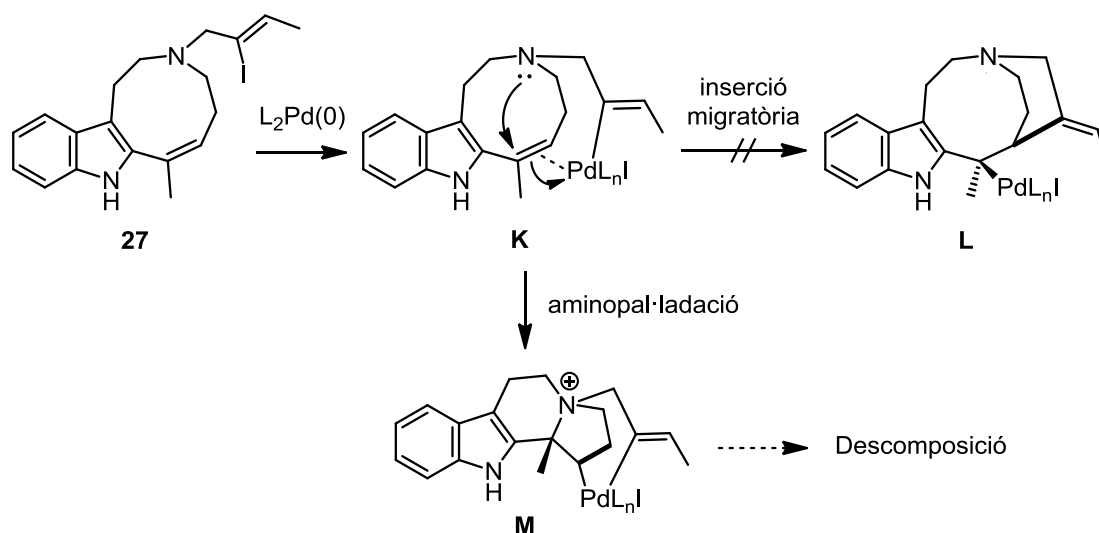
considerant que l'amina terciària **27** experimentaria una oxidació per donar un catió imini intermedi ( Esquema 2.35), i que a continuació es produiria una ciclació transannular per la posició 3 de l'indole que proporcionaria directament **28**. La indolenina **28** posseïx el sistema tetracíclic ABCE de l'alcaloide valparicina, un producte biogenèticament relacionat amb la pericina a través del seu *N*-òxid.<sup>i</sup>



Esquema 2. 35

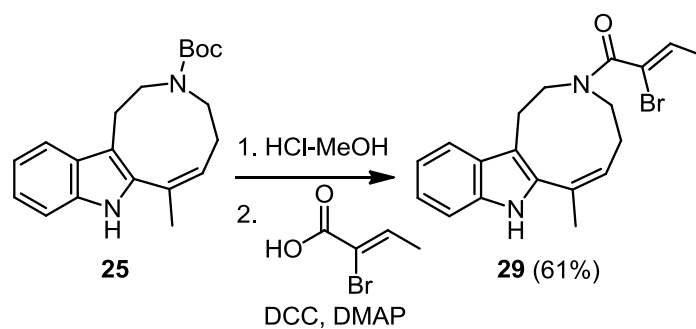
D'altra banda, l'extensa descomposició i pèrdua de massa observada en la majoria dels intents de ciclació de Heck a partir del iodur vinílic **27**, es pot interpretar considerant que el complex  $\pi$ -Pd(II) **K** (Esquema 2.36), que es forma després de l'etapa d'addició oxidant, en lloc d'experimentar una inserció migratòria per donar l'intermedi  $\sigma$ -alquilpal·ladi **L**, que permetria obtenir el producte de la reacció de Heck, experimenta una aminopal·ladació intramolecular.<sup>94-96</sup> Aquest procés donaria lloc a una espècie d'amoní quaternari com l'indolizina **M**, que evolucionaria per donar productes no aïllats durant el tractament final de reacció.

<sup>i</sup> De fet, la pericina s'ha convertit en l'alcaloide valparicina *in vitro*.<sup>121</sup>



Amb aquests resultats i amb la intenció de tenir un substrat més resistent per a la reacció de Heck intramolecular es decidí preparar l'amida **29** (Esquema 2.37). Esperàvem que la funció amida pogués minimitzar les reaccions secundàries que acabem de comentar, encara que érem conscients que també augmentaria la tensió en l'estat de transició de la reacció de Heck, dificultant-la. No obstant la presència d'una agrupació de lactam en el producte natural pericidina (Figura 2.1) suggeria que el tancament de Heck no tenia per què ser forçosament impossible.

El tractament del carbamat **25** amb àcid diluït, seguit d'acilació de l'amina secundària formada amb àcid (*Z*)-2-bromobutenoic<sup>97</sup> en presència de DCC proporcionà l'amida **29** amb un 61% de rendiment.

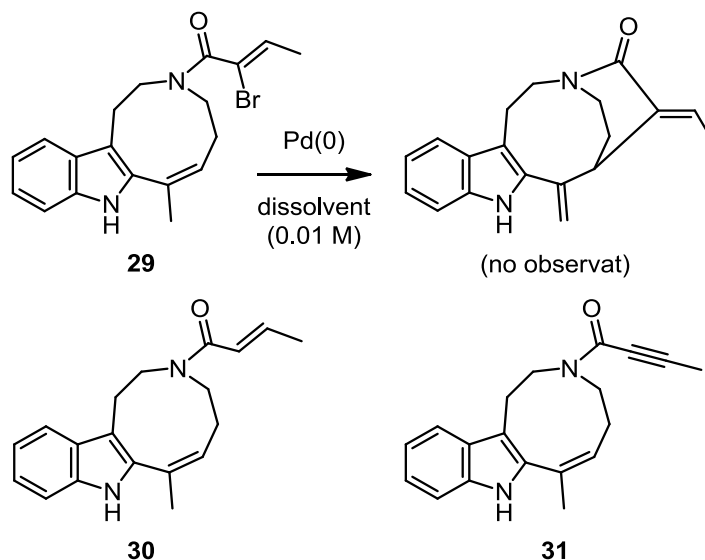


Els intents de provocar la reacció de Heck del bromur **29** foren també infructuosos, ja que tant en les condicions utilitzades en la síntesi de la cleavamina<sup>14,17</sup>



(entrada 1, Taula 2.6) com en presència de  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  (condicions catióniques) (entrada 2) només s'aconseguí recuperar el producte de partida inalterat (50-80%).

**Taula 2. 6** Reacció de Heck del bromur **29**.



Entrada	Condicions de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (10 mol%), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.5 equiv.), xantphos (0.2 equiv.), toluè/ $\text{Et}_3\text{N}$ (1:1), 80 °C, 24 h	<b>29</b> (80%)
2	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), $\text{PPh}_3$ (0.3 equiv.), $\text{AgCO}_3$ (3 equiv.), toluè, reflux, 22h	<b>29</b> (50%)
3	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (5 equiv.), TBACl (1 equiv.), DMF, 60 °C, 4h	<b>29</b> (75%), <b>31</b> (13%)
4	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), $\text{PPh}_3$ (0.3 equiv.), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.1 equiv.), proton sponge (0.1 equiv.), toluè, reflux, 48h	<b>29</b> (25%), <b>30</b> (30%), <b>31</b> (5%)
5	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), $\text{PPh}_3$ (0.3 equiv.), $\text{K}_2\text{CO}_3$ (1.5 equiv.), toluè/ $\text{Et}_3\text{N}$ (1:1), 80 °C, 24h	<b>29</b> (43%), <b>30</b> (16%)
6	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (10 mol%), Fenol (0.2 equiv.), $\text{K}_3\text{PO}_4$ (3 equiv.), $\text{Et}_3\text{N}$ (6 equiv.), toluè, reflux, 22h	<b>29</b> (35%), <b>30</b> (9%), <b>31</b> (9%)

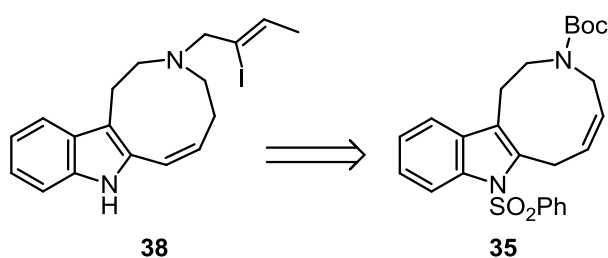
<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

D'altra banda, tant utilitzant  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  en absència de lligands de tipus fosfina i en presència de salts d'amoni quaternari (condicions de Jeffery, entrada 3), com incorporant "proton sponge" (condicions emprades en els estudis sintètics de l'ervitsina,<sup>12,13</sup> entrada 4) o  $\text{Et}_3\text{N}$  (entrada 5), o utilitzant  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  en presència de fenol es detectaren quantitats variables dels azoninoindoles **30** (9-30%) i **31** (5-13%)

fruit de senzilles modificacions (deshidrohalogenació o deshalogenació reductora) en la cadena d'haloalquenil.

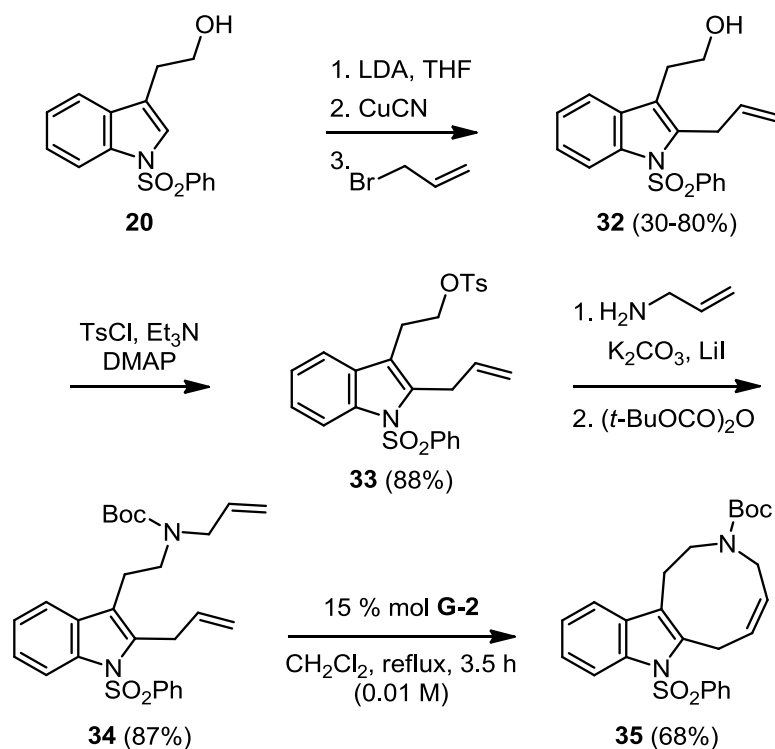
Cal destacar, que en aquestes reaccions no s'observaren senyals corresponents ni a productes d'oxidació del substrat de partida ni de desacilació del nitrogen de l'amida. Tenint en compte la quantitat molt significativa de substrat de partida recuperat inalterat en aquestes reaccions, es pot afirmar que el bescanvi de la funció amina per una amida en el nitrogen alifàtic minimitza almenys l'abundant descomposició observada en sèrie de tipus amina.

Arribats en aquest punt, amb l'objectiu d'esbrinar si la impossibilitat de realitzar la ciclació de Heck a partir de **27** era provocada exclusivament pel grup metil de la posició C-7, que per motius estèrics dificultaria l'etapa d'inserció migratòria a partir de l'intermedi **I** (veure Esquema 2.36), o si la conjugació amb l'anell indòlic també era una complicació insalvable, decidírem preparar l'anàleg desmetilat **38** (Esquema 2.38).



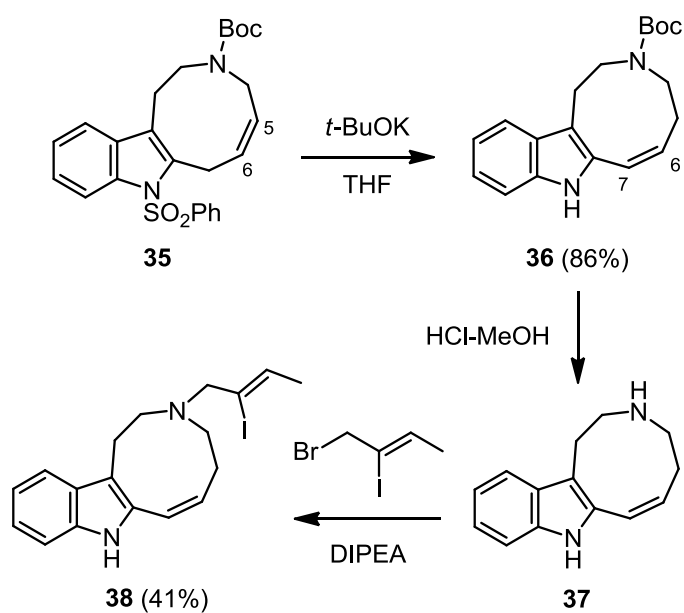
Esquema 2. 38

La preparació de **38** s'abordà a partir de **35**, un producte que ja s'havia preparat prèviament en el nostre grup en el context de la síntesi de les cleavamines.<sup>14,17</sup> La preparació de **35** queda recollida a l'esquema 2.39 i segueix una seqüència de reaccions anàloga a l'emprada en la síntesi de **24**.



Esquema 2. 39

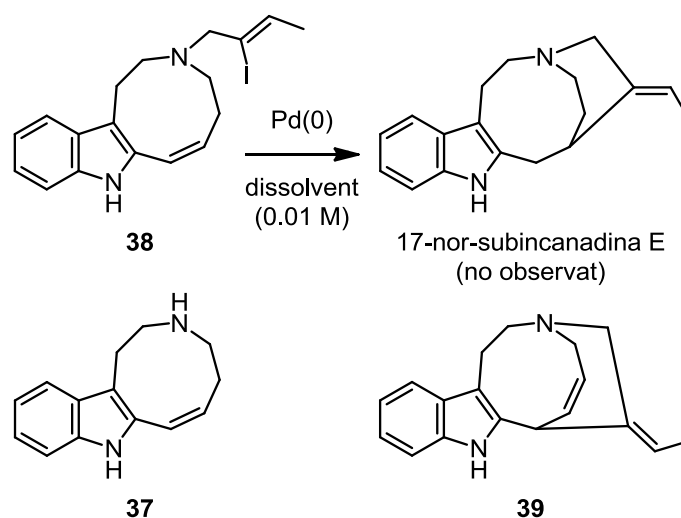
Una vegada preparat l'azonino[5,4-*b*]indole **35**, la isomerització del doble enllaç i la desprotecció simultània es realitzaren per tractament amb *tert*-butòxid potàssic, obtenint-se el tricicle **36** amb bons rendiments. El tractament del tricicle **36** en medi àcid, seguit de l'alquilació de l'amina secundària en les condicions anteriorment emprades proporcionà el iodur vinílic **38** (Esquema 2.40).



Esquema 2. 40

Seguidament s'examinà el comportament del substrat desmetilat **38** en la reacció de Heck intramolecular (Taula 2.7). Quan **38** es tractà amb Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> i xantphos (entrada 1), s'observà una extensa descomposició del material de partida. La utilització de Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> en combinació amb "proton sponge" (entrada 2) resultà en la recuperació del producte de partida inalterat. Quan s'utilitzaren unes condicions més polars, emprant Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> i una mescla de Et<sub>3</sub>N i toluè com a dissolvent (entrada 3), novament es produí la descomposició del producte de partida.

**Taula 2. 7** Reacció de Heck del iodur vinílic **38**.



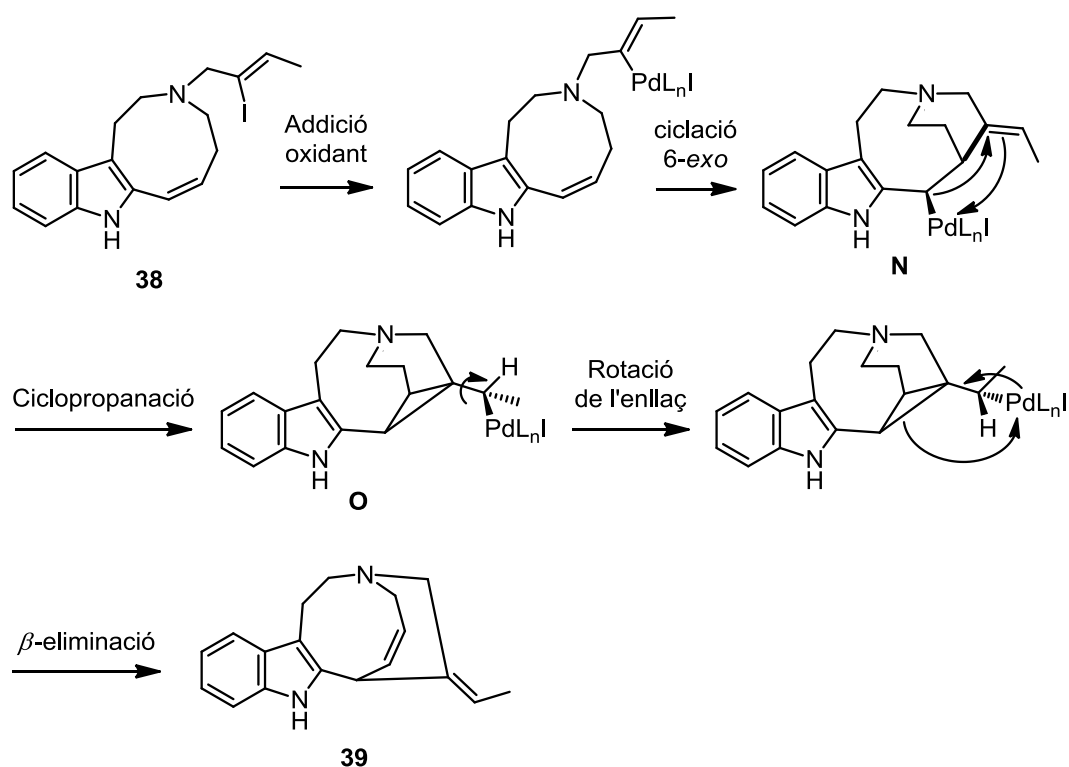
Entrada	Condicions de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (10 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 equiv.), xantphos (0.2 equiv.), toluè/Et <sub>3</sub> N (1:1), 80 °C, 2 h	Descomposició
2	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (10 mol%), K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.5 equiv.), proton sponge (0.3 equiv.), toluè, reflux, 24 h	<b>38</b> <sup>b</sup>
3	Pd(OAc) <sub>2</sub> (20 mol%), PPh <sub>3</sub> (0.6 equiv.), AgCO <sub>3</sub> (1 equiv.), toluè/Et <sub>3</sub> N (1:1), 90 °C, 1 h	Descomposició
4	Pd(OAc) <sub>2</sub> (20 mol%), PPh <sub>3</sub> (0.6 equiv.), Et <sub>3</sub> N (5 equiv.), THF, reflux, 21 h	<b>39</b> (10%)
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> (20 mol%), PPh <sub>3</sub> (0.6 equiv.), Et <sub>3</sub> N (2 equiv.), CH <sub>3</sub> CN, reflux, 1 h	<b>37</b> (30%), <b>39</b> (15%)

<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

<sup>b</sup> Rendiment no quantificat.

Finalment, en absència de sals de plata (entrades 4 i 5), s'aïllà el tetracicle **39** (10-15%), aparentment fruit d'una ciclació 7-*endo* amb inversió de la configuració del substituent etilidè, juntament amb el producte desalquilat **37**.

La formació de productes tals com **39** en la ciclació de Heck, ja s'ha observat prèviament.<sup>13,16,98-100</sup> La formació de **39** pot interpretar-se amb la seqüència de reaccions detallada a l'esquema 2.41. Així, després de la ciclació 6-*exo* s'obtidria l'intermedi  $\sigma$ -alquilpal·ladi **N**. Aquest intermedi de Pd(II) experimentaria una carbopal·ladació intramolecular (ciclopropanació) sobre l'alquè exocíclic per proporcionar un nou intermedi  $\sigma$ -alquil Pd(II). A continuació, aquest intermedi **O** experimentaria un reordenament que comportaria la inversió de la configuració de l'alquè **38** inicial i conduiria a **39**.



Esquema 2. 41

A la vista dels resultats obtinguts decidírem abandonar definitivament els nostres estudis dirigits a desenvolupar una síntesi de la pericina basada en l'estratègia de doble anulació heterocíclica. Mentre la RCM havia proporcionat finalment una via d'accés eficient per al sistema d'azonino[5,4-*b*]indole desitjat, la reacció de Heck no

resultà ser una metodologia adient per tancar l'anell de piperidina instal·lant de manera simultània els substituents *E*-etilidè i metilè característics de l'alcaloide.



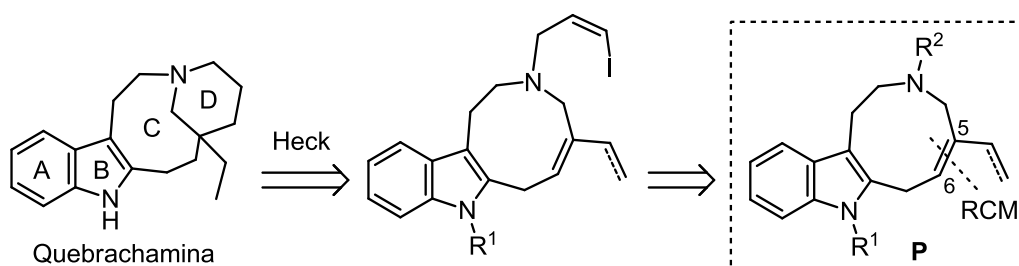
**3. SÍNTESI D'AZONINO[5,4-*b*]INDOLES 5-SUBSTITUÏTS  
COM A INTERMEDIS POTENCIALS EN LA SÍNTESI DE LA  
QUEBRACHAMINA**





### 3.1. Introducció

Tal com ja s'ha comentat al capítol 1, com a segon objectiu d'aquesta Tesi Doctoral ens proposarem estudiar la preparació mitjançant reaccions de *ring-closing metathesis* (RCM) d'estructures tricícliques d'azonino[5,4-*b*]indole amb un doble enllaç entre les posicions C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> i amb un substituent carbonat sobre el carboni C<sub>5</sub> (Esquema 3.1). L'estudi d'aquestes reaccions constituïria el primer pas en la implementació de la metodologia de doble anulació heterocíclica (RCM-Heck) a la síntesi d'un petit subgrup d'alcaloides de la família *Aspidosperma*, entre els quals es troba la quebrachamina, els quals es caracteritzen per presentar un sistema d'1-azabiclo[6.3.1]dodecà fusionat amb un anell indòlic i un grup etil sobre el carboni quaternari C<sub>20</sub>.<sup>44,101</sup>



Esquema 3. 1

A més de la quebrachamina formen part d'aquest grup d'alcaloides indòlics, entre d'altres, la vincadina, la epivincadina, la 14,15-deshidrovincadina i l'ervayunina.<sup>44,101</sup>

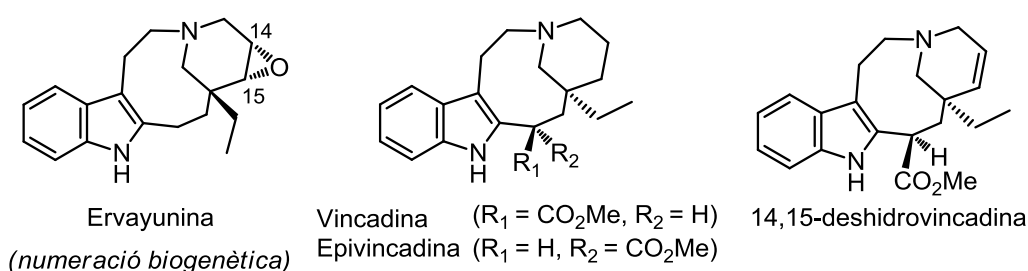
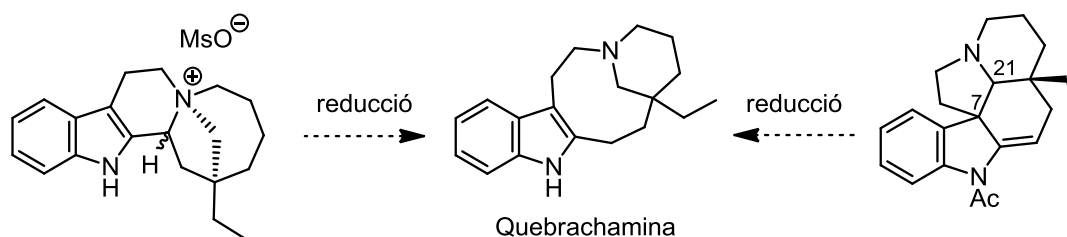


Figura 3. 1

Des del seu aïllament,<sup>102</sup> la quebrachamina ha despertat molt d'interès entre els químics orgànics sintètics degut, fonamentalment, a la seva activitat com a bloquejador adrenèrgic.<sup>44,103</sup> Així, des de la primera síntesi total d'aquest alcaloide per Stork i Dolfini,<sup>104</sup> han aparegut a la literatura química un gran nombre de síntesis. La majoria d'aquestes aproximacions sintètiques es basen bé en l'obertura reductiva

d'una sal d'amoni quaternari<sup>6-12</sup> o bé en el trencament reductiu de l'enllaç C<sub>7</sub>-C<sub>21</sub> de derivats pentacíclics del tipus aspidospermidina.<sup>5,11-15</sup> (Esquema 3.2).

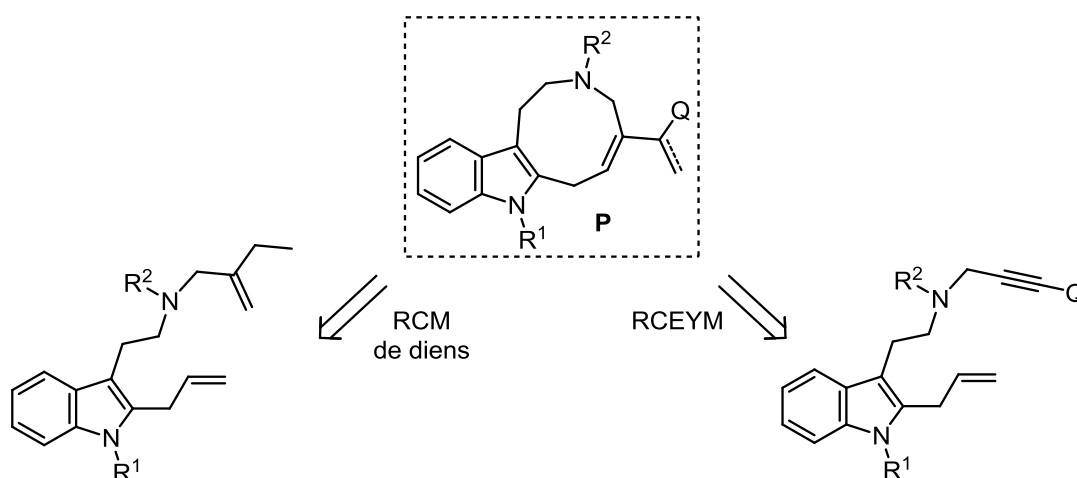


**Esquema 3.2**

Altres procediments utilitzats per a la formació de l'anell de 9 baules en el context de la síntesi de la quebrachamina impliquen una reacció de Friedel-Crafts,<sup>16-17</sup> una fotociclació de Witkop<sup>18</sup> o una reacció de macrolactamització.<sup>19</sup>

Respecte les aproximacions sintètiques explorades fins al moment, la nostra estratègia per a la síntesi d'aquests alcaloides permetria desenvolupar una síntesi enantioselectiva per als dos enantiòmers de la quebrachamina (tots dos productes naturals) emprant una reacció de Heck asimètrica a partir del mateix precursor tricíclic aquiral (Esquema 3.1).

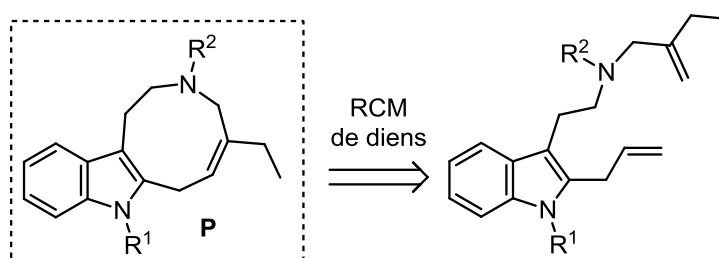
Per tal de construir el sistema d'azonino[5,4-*b*]indole **P** desitjat ens plantejarem estudiar tant la reacció de RCM a partir d'un diè indòlic adient, com reaccions de metàtesi intramolecular d'enins (*ring-closing enyne metathesis*, RCEYM) (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3**

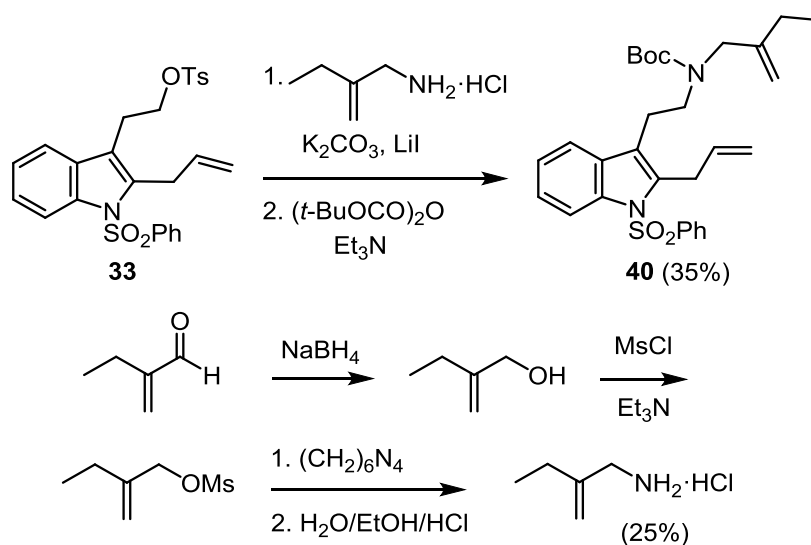
### 3.2. Estudi de la reacció de metàtesi de diens (RCM) per a la construcció dels azoninoindoles P

Començarem els estudis per a la construcció dels azoninoindoles d'estructura general **P** avaluant la utilització d'una reacció de metàtesi intramolecular a partir del diè indòlic corresponent (Esquema 3.4).



Esquema 3. 4

Com a candidat per a la RCM que havia de permetre la construcció del cicle de 9 baules de la quebrachamina s'escollí el diè **40**. La síntesi de **40** es realitzà per alquilació de la 2-etilal·lilamina<sup>105-107</sup> amb el tosilat **33**, seguida de la protecció de l'amina secundària resultant en forma de carbamat (Esquema 3.5). La 2-etilal·lilamina s'obtingué en forma d'hidroclorur en 4 etapes a partir de la 2-etilacroleïna. Així, després de la reducció amb borhidrur de sodi, l'alcohol primari obtingut es feu reaccionar amb clorur de metansulfonil. El mesilat obtingut es tractà amb hexametilentetramina (reacció de Delépine) per proporcionar una sal d'amoní quaternari que, finalment, s'hidrolitzà per tractament amb medi àcid diluït.



Esquema 3. 5

Un cop tinguérem el diè **40** s'estudià la reacció de metàtesi intramolecular (Taula 3.1). Malauradament, sota cap de les condicions de reacció emprades s'observà la formació del producte de ciclació desitjat. Només es pogueren aïllar barreges del compost **41**, el producte resultant de la isomerització del doble enllaç al·lílic monosubstituït, i del dímer **42**. L'ús de 1,4-benzoquinona<sup>83</sup> per evitar la reacció d'isomerització (entrada 3) no representà cap canvi en el curs de la reacció.

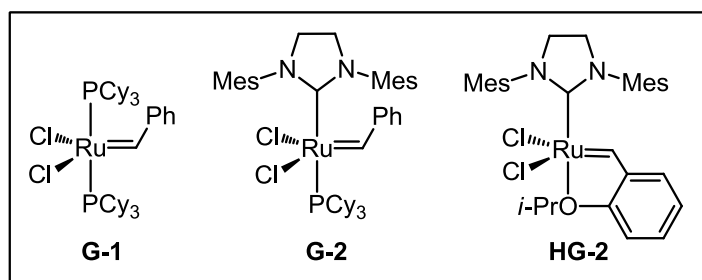
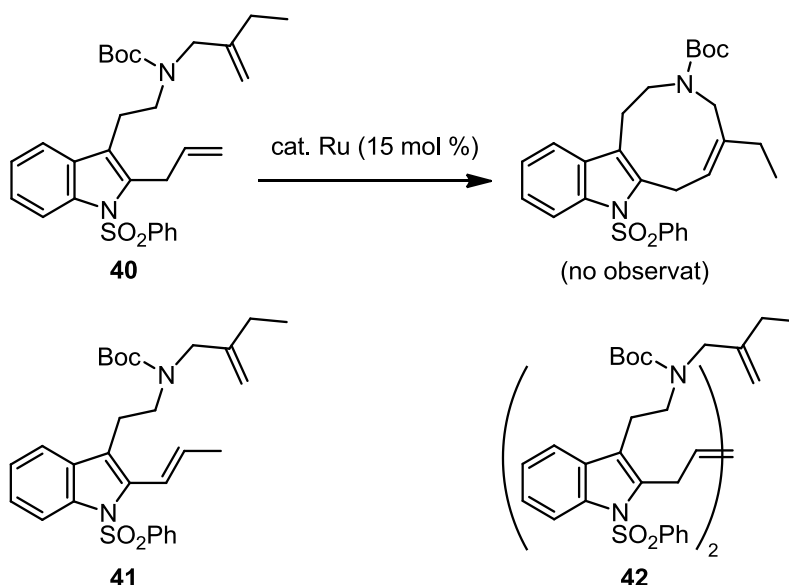


Figura 3. 2

Taula 3. 1 Estudi de la reacció de RCM a partir del diè **40**



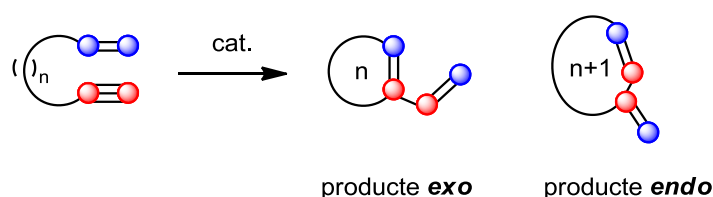
Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], reflux, 70 h	<b>41</b> (45%), <b>42</b> (30%)
2	<b>HG-2</b>	toluè [0.001 M], reflux, 24 h	<b>41</b> (51%), <b>42</b> (32%)
3	<b>HG-2</b>	toluè [0.001 M], 1,4-benzoquinona (30 mol%), reflux, 24 h	<b>41</b> (51%), <b>42</b> (32%)

<sup>a</sup> Rendiment de productes aïllats per cromatografia en columna.

Resultava palesa la dificultat de construir el sistema d'azoninoindole **N** mitjançant una reacció de metàtesi intramolecular d'un diè (Esquema 3.4). L'impediment estèric que produeix el substituent etil sobre el sistema al·lílic és suficientment important com per impedir la reacció de metàtesi desitjada. Per tant, decidírem abordar l'estudi de la construcció de l'anell de 9 baules mitjançant la utilització d'una reacció de metàtesi intramolecular d'enins (RCEYM).

### 3.3. Aplicació de la reacció de metàtesi intramolecular d'enins (RCEYM)

La reacció de metàtesi intramolecular d'enins (*ring-closing enyne metathesis*, RCEYM) és una reacció de cicloisomerització entre un alquè i un alquí catalitzada per un metall de transició que proporciona un 1,3-diè (Esquema 3.6).<sup>24</sup> A diferència de la reacció de metàtesi intramolecular de diens (*diene ring-closing metathesis*), a on la força impulsora de la reacció és l'alliberació d'un alquè de molt baix punt d'ebullició (etilè o propè), el que impulsa la reacció en el cas de la RCEYM és la major estabilitat del diè conjugat que es genera.

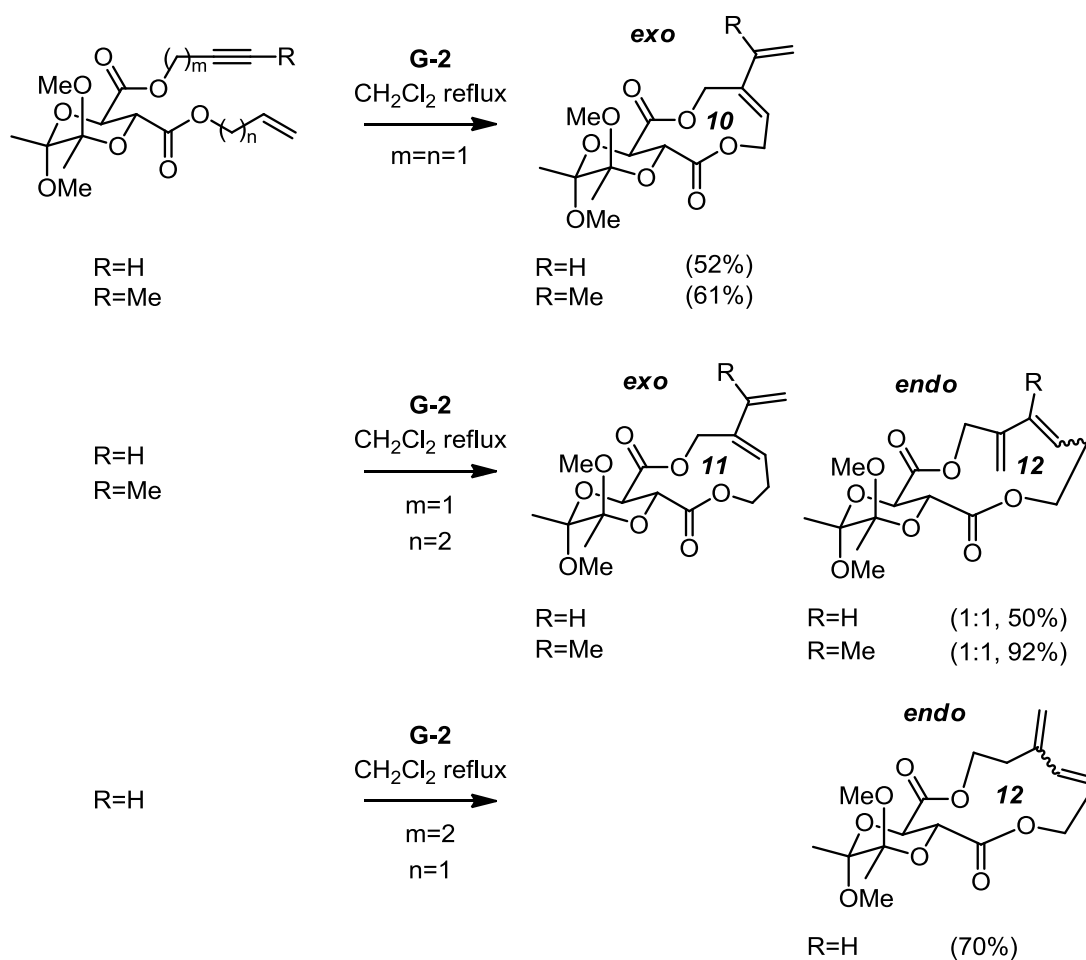


Esquema 3. 6

La reacció de metàtesi intramolecular d'enins, com totes les reaccions de cicloisomerització catalitzades per metalls de transició,<sup>108,109</sup> és una transformació que transcorre amb la màxima economia atòmica ja que el producte de la reacció conté tots els àtoms del substrat de partida, sent aquesta una característica molt apreciada en la química orgànica sintètica.<sup>110</sup>

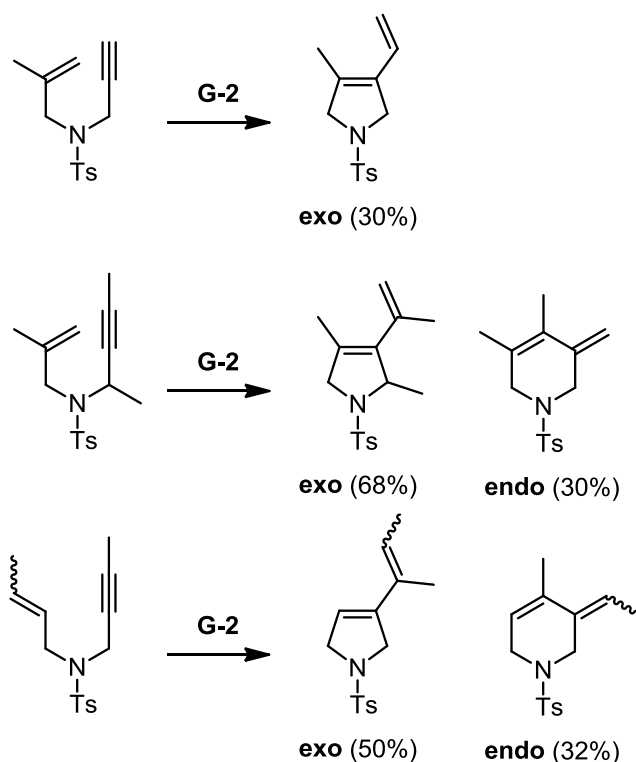
En la reacció de RCEYM poden formar-se a priori dos productes: el producte *endo*, en el qual els dos carbonis de l'alquí queden incorporats dintre de l'anell que es forma, i el producte *exo*, en el que només un dels carbonis de l'alquí inicial s'ha incorporat a l'anell. En conseqüència, l'anell generat en la ciclació *endo* conté un àtom de carboni més que el generat en el procés *exo* corresponent.

Els factors que determinen la selectivitat *endo/exo* en la RCEYM són diversos. Així, s'ha observat experimentalment que la selectivitat *endo/exo* està directament relacionada amb la grandària de l'anell que es forma (Esquema 3.7). Mentre que en les reaccions en les que es formen anells de 5 a 10 baules s'obté el producte *exo* de manera majoritària (quan no exclusiva), en les reaccions de formació d'anells grans (de 12 a 15 baules) s'obté majoritàriament el producte *endo*.<sup>111</sup> Únicament en alguns casos en que es formen anells d'11 baules mitjançant una reacció de tipus *exo* també s'ha observat la formació, en una proporció pràcticament equimolar, del corresponent producte *endo* (un anell de 12 baules).



Esquema 3. 7

A part de la grandària de l'anell, els efectes estereoelectrònics dels substituents tant del fragment alquenílic com de l'alquinílic també juguen un paper important en la selectivitat *endo/exo* de la RCEYM (Esquema 3.8).<sup>112-117</sup>



Esquema 3. 8

Pel que fa al catalitzador, els resultats experimentals obtinguts fins al present han posat de manifest que la utilització de catalitzadors de Ru de tipus Grubbs (per exemple **HG-2**) condueix normalment a la formació dels productes de tipus *exo*, mentre que els catalitzadors de tipus Schrock (catalitzadors de Mo i W, com per exemple **Mo-1**) proporcionen preferentment els productes de tipus *endo* (Figura 3.3 i Esquema 3.9).<sup>34</sup>

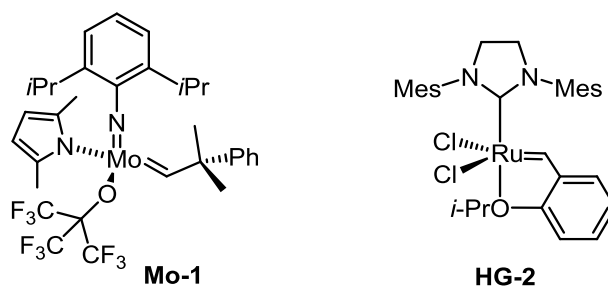
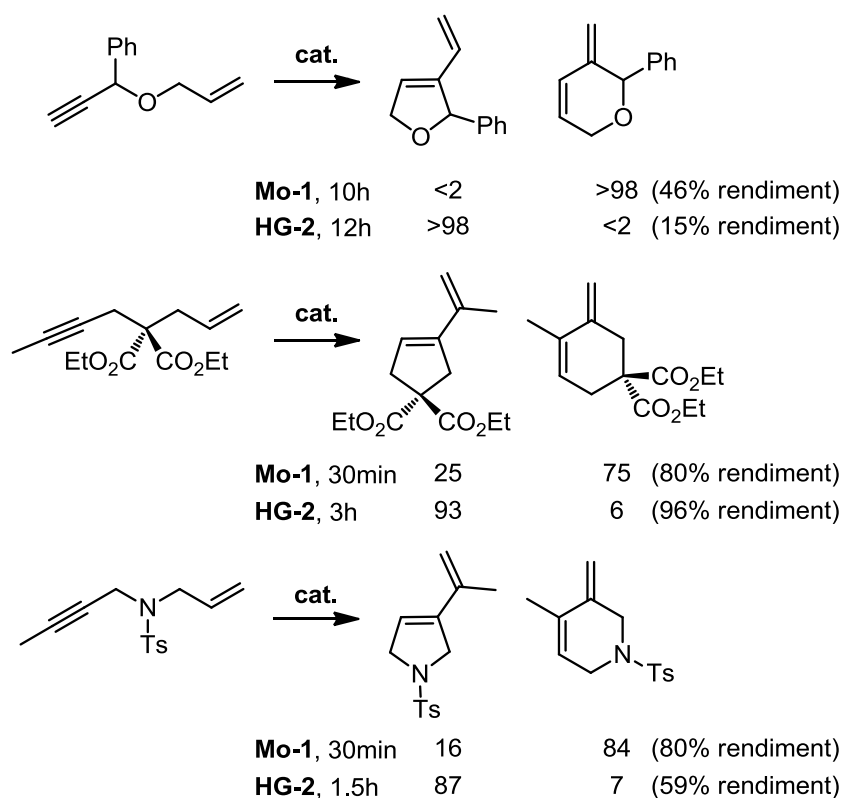


Figura 3.3





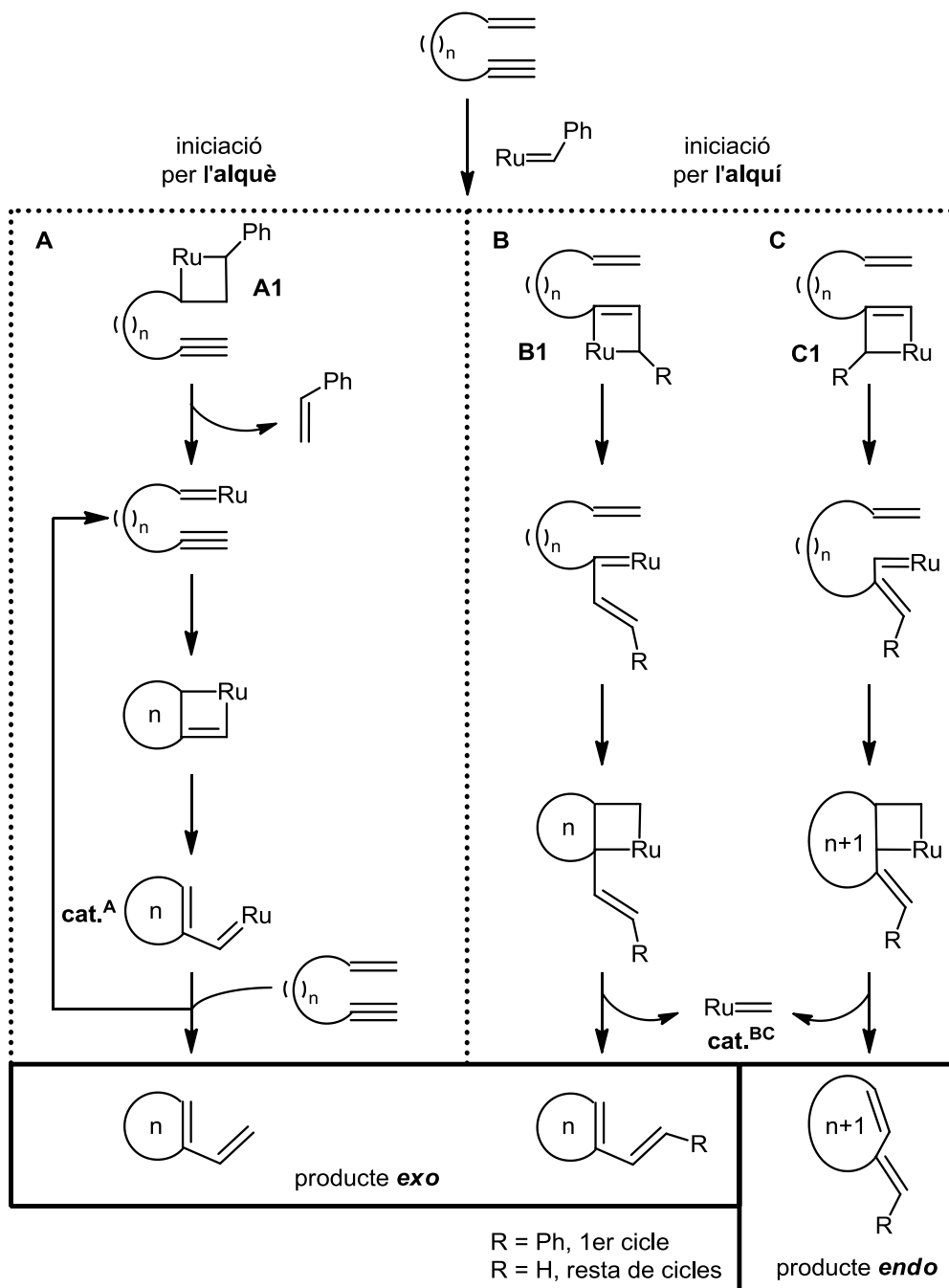
Esquema 3. 9

El mecanisme de la reacció de RCEYM catalitzada per complexes de Ru de tipus Grubbs és molt complex i no s'ha esclarit del tot. La reacció pot procedir a través de dos mecanismes que es diferencien en l'ordre segons el qual els fragments insaturats de l'ení reaccionen amb el centre metàl·lic. Així, existeixen tres possibles vies de reacció en funció del tipus de coordinació que s'estableixi inicialment entre el metall i l'ení. El carbè de Ru podria iniciar el procés reaccionant amb l'alquè (via *ene-then-yne*) mitjançant una cicloadició [2+2] per proporcionar un rutenaciclobutà **A1**, a partir del qual una sèrie de retrocicloadicions i addicions conduiria al carbè de Ru **cat.<sup>A</sup>**, que seria la espècie que propagaria el cicle catalític, i a la formació del producte *exo* (ruta **A**, Esquema 3.10).<sup>ii</sup>

D'altra banda, si la reacció de cicloadició [2+2] inicial té lloc sobre l'alquí (via *yne-then-ene*) podrien generar-se dos rutenaciclobutens regioisomèrics, **B1** i **C1**, a

<sup>ii</sup> En realitat existeix una quarta possibilitat que s'origina a la via *ene-then-yne* si la cicloadició [2+2] intramolecular del carbè de Ru amb l'alquí es produeix amb la orientació contrària a la representada a l'esquema 3.10. Aquesta via proporcionaria el producte *endo*. No obstant, aquesta via es desestima en la majoria dels casos degut a la major tensió del rutenaciclobutà que es genera.

partir dels quals novament mitjançant sèries de retrocicloaddicions i addicions es formarien, respectivament, els productes *endo* i *exo*, amb la participació de la espècie metilènrutèni (**cat.<sup>BC</sup>**) com a propagadora del cicle catalític.

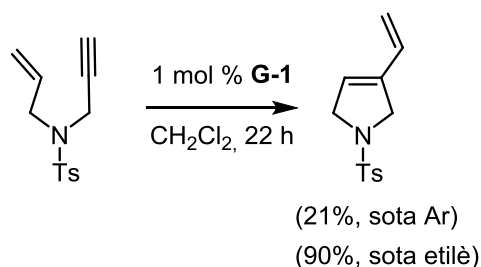


Esquema 3. 10

Pel que fa al grau de substitució del substrat de partida, cal destacar que els enins amb un alquí terminal són particularment problemàtics a l'hora d'experimentar la reacció de RCEYM. Les reaccions en les quals participen transcorren sovint amb rendiments

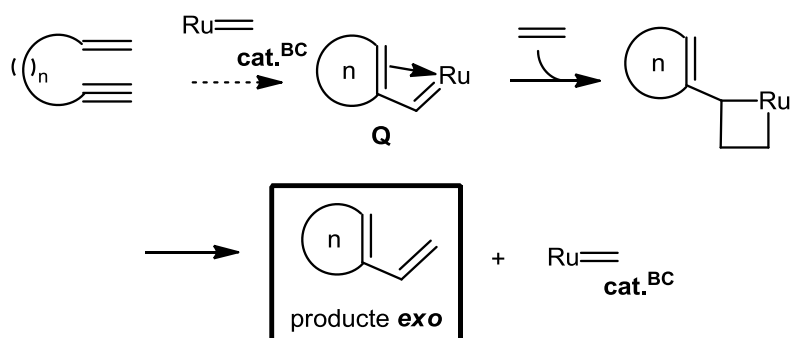
baixos i van acompanyades de la recuperació de quantitats importants de l'ení de partida.

No obstant, Mori i col. varen demostrar que l'addició d'etilè al medi de reacció beneficiava les reaccions de RCEYM de certs alquins terminals. Així, en alguns casos en els que el rendiment de la reacció era molt baix, al treballar sota atmosfera d'etilè s'aconseguien rendiments pràcticament quantitius (Esquema 3.11).<sup>35</sup>



**Esquema 3. 11**

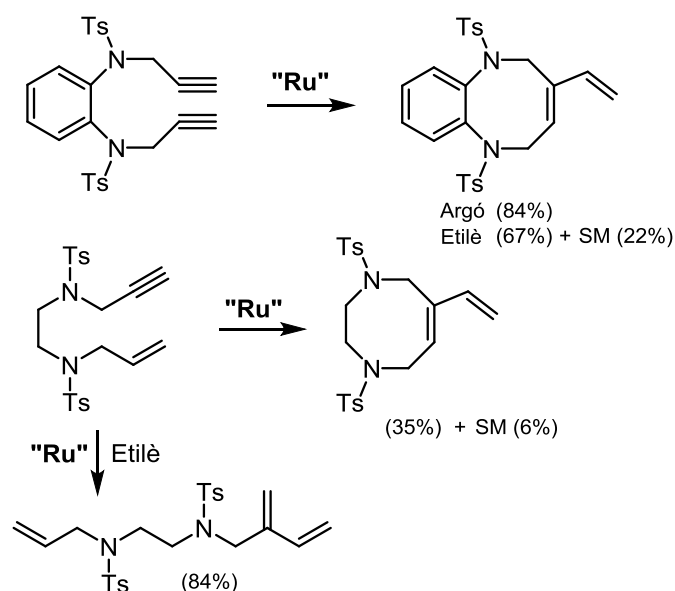
El fet que no s'aconsegueixi establir un cicle catalític efectiu en les reaccions de RCEYM a partir d'alquins terminals s'ha atribuït a que el Ru queda atrapat en espècies tals com el carbè de Ru **Q**. La coordinació entre el doble enllaç i el metall en aquestes espècies disminuiria la seva reactivitat i impediria que és completés un procés catalític. En presència d'etilè, **Q** evolucionaria fàcilment per donar el producte de la RCEYM alliberant l'espècie catalítica **cat.<sup>BC</sup>**. Sota aquestes condicions es produiria, per tant, una reactivació constant del cicle catalític (Esquema 3.12).



**Esquema 3. 12**

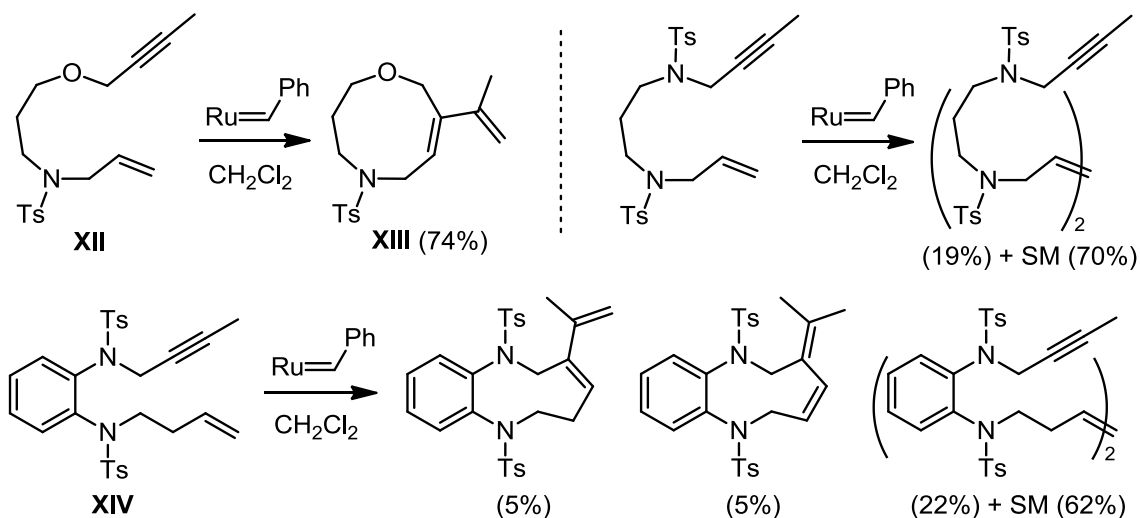
Malauradament, cal esmentar que aquest protocol experimental tan sols funciona de manera satisfactòria en la formació d'anells de 5 a 7 baules, i que la utilització d'etilè no és efectiva en les reaccions de RCEYM que condueixen a la

formació d'anells de 8 o més baules. En aquests casos, en presència d'etilè té lloc preferentment una reacció de metàtesi intermolecular entre l'alquí de l'ení i l'etilè que proporciona un triè. Aquest procés esdevé ara competitiu enfront de la RCEYM desitjada, la qual per motius entròpics està molt més desafavorida (Esquema 3.13).<sup>36</sup>



Esquema 3.13

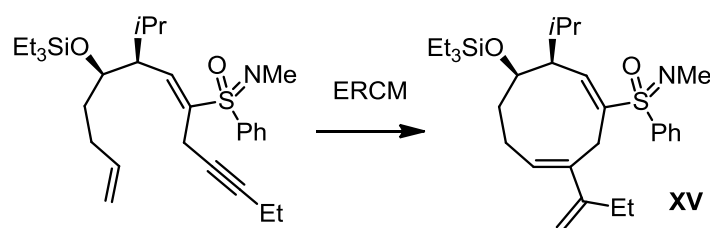
La formació d'anells de 7 i 8 membres mitjançant reaccions de RCEYM ha estat relativament ben estudiat.<sup>37,38</sup> En canvi els exemples de reaccions de RCEYM recollits a la literatura química en els quals es descriu la preparació d'anells de 9 membres són escassos. Mori *et al.* van estudiar la preparació d'anells de 9 membres amb dos heteroàtoms mitjançant reaccions de RCEYM (Esquema 3.14).<sup>36</sup>



Esquema 3.14

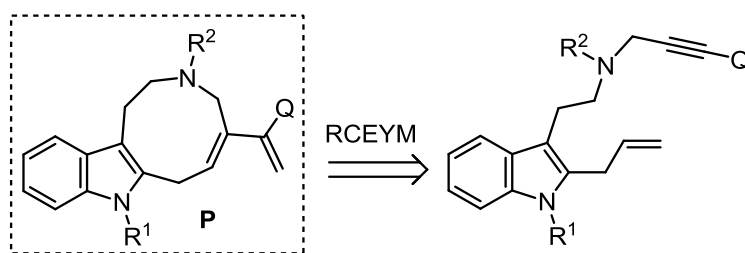
La reacció resultà ser extremadament depenent de l'estructura del producte de partida. Així, mentre l'èter **XII** experimentà la reacció desitjada per proporcionar el sistema monocíclic **XIII** amb un 74% de rendiment, tant l'anàleg amb un àtom de nitrogen com la *o*-fenilendiamina **XIV** proporcionaren majoritàriament el producte de dimerització.

D'altra banda, Gais i col. van descriure la preparació del carbocicle de nou baules **XV** mitjançant una RCEYM (Esquema 3.15).<sup>39</sup>



Esquema 3. 15

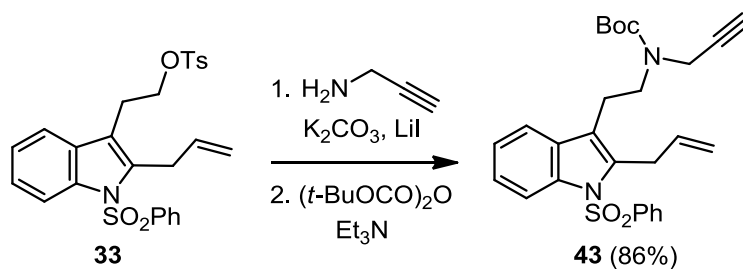
Com hem vist anteriorment, la RCM de diens no és una bona reacció per a la preparació d'azoninoindoles del tipus **P**. Com a alternativa a aquesta reacció, en la present Tesi Doctoral ens proposarem estudiar la reacció de metàtesi intramolecular d'enins (RCEYM) per accedir al sistema azoninoindole desitjat (Esquema 3.16).



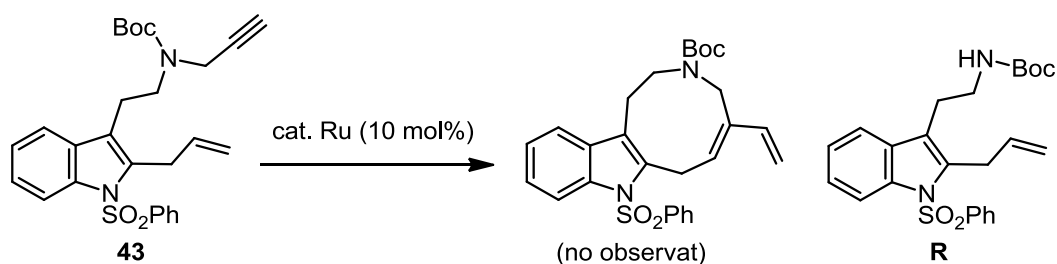
Esquema 3. 16

### 3.3.1.1. RCEYM d'enins terminals (Q = H)

Decidírem començar el nostre estudi amb l'ení indòlic **43**, el qual fou fàcilment accessible mitjançant l'alquilació de la propargilamina amb el tosilat **33** i, seguidament, fent reaccionar l'amina secundària obtinguda amb dicarbonat de di-*tert*-butil (Esquema 3.17).


**Esquema 3. 17**

La Taula 3.2 recull els assaigs de RCEYM realitzats amb l'ení **43**. L'ení **43** es mostrà molt sensible a les condicions de la reacció de RCEYM, i quan es provà la reacció a temperatura ambient utilitzant el catalitzador de primera generació **G-1** ja s'obtingueren crús de reacció complexos, en els quals s'observava la presència del producte de desalquilació **R** juntament amb el producte de partida (entrada 1).

**Taula 3. 2** Estudi de la reacció de RCEYM de l'ení **43**.


Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	<sup>1</sup> H-RMN mescla de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>G-1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], t.a., 24 h	<b>43:R</b> (10:1) <sup>b</sup>	<b>43</b> (45%)
2	<b>G-1</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], reflux, 24 h	<b>43:R</b> (10:1) <sup>b</sup>	<b>43</b> (45%)
3	<b>G-1</b>	toluè [0.001 M], reflux, 24 h	<b>43:R</b> (8:1) <sup>b</sup>	<b>43</b> (30%)
4	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], t.a., 24 h	<b>43:R</b> (5:1) <sup>b</sup>	<b>43</b> (26%)
5	<b>G-2</b>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], reflux, 24 h	<b>43:R</b> (5:1) <sup>b</sup>	<b>43</b> (26%)

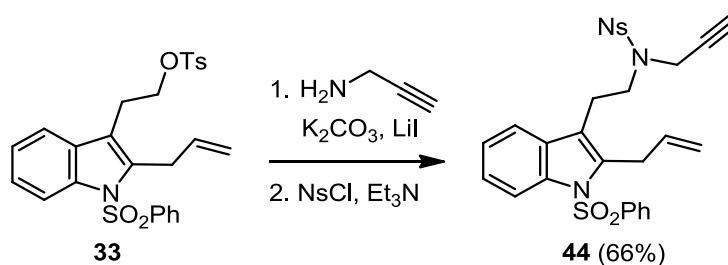
<sup>a</sup> Rendiment de producte aïllat per cromatografia en columna.

<sup>b</sup> Crús de reacció molt complexos degut al gran percentatge de descomposició de l'ení **43**.

Quan es forçaren les condicions de reacció, augmentant la temperatura de reacció, tampoc s'observà la formació de cap producte de ciclació, i després de 24 h

encara s'aïllà part del producte de partida (entrades 2 i 3). En canviar al catalitzador de segona generació **G-2**, tant a temperatura ambient com a reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, s'observà la formació de quantitats més grans del producte de desalquilació **R**, i encara es recuperà part l'ení de partida (entrades 4 i 5).

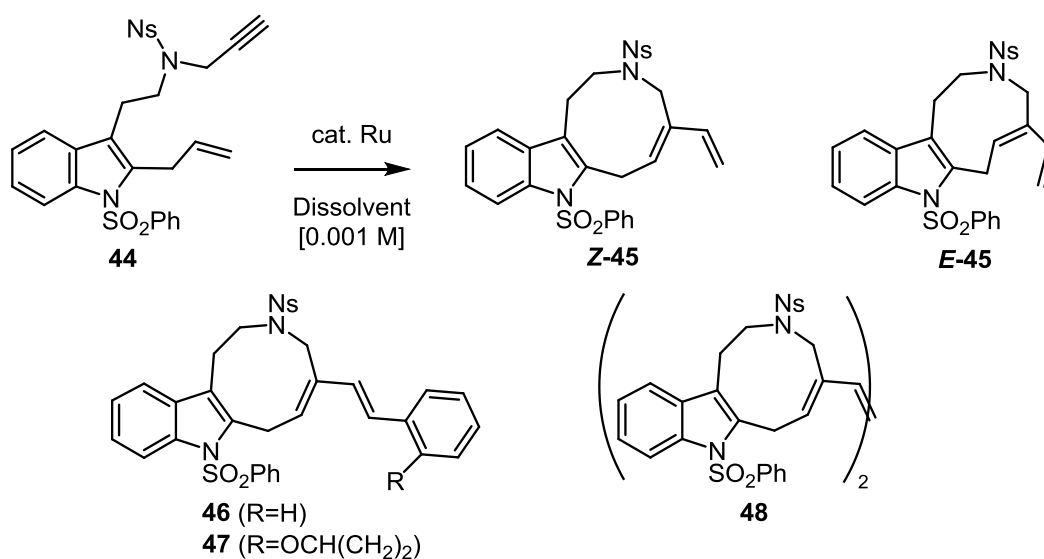
A la vista d'aquests resultats, decidírem provar la reacció de RCEYM amb l'ení **44**, esperant que les majors restriccions conformacionals que aportava el grup *p*-nitrofenilsulfonyl facilitessin el tancament metatètic desitjat. L'ení **44** es preparà de manera equivalent a l'ení **43** fent reaccionar el tosilat **33** amb propargilamina i, seguidament, tractant l'amina resultant amb clorur de *p*-nitrofenilsulfonyl (Esquema 3.18).



Esquema 3. 18

La Taula 3.3 recull els resultats obtinguts en l'estudi de la RCEYM a partir de l'ení **44**. Quan **44** es sotmeté a les condicions de la RCEYM emprant tant el catalitzador **G-1** (entrada 1) com el **G-2** (entrada 2) es recuperà majoritàriament el producte de partida inalterat, encara que ja s'observà la formació de petites quantitats dels azoninoindoles **Z-45**, **E-45** i **46**. Quan s'allargaren els temps de reacció no s'observà un progrés significatiu en la reacció.

En canvi, en augmentar la quantitat del catalitzador **G-2** (entrada 3), s'aconseguí consumir completament l'ení **44**, obtenint-se una barreja 1:1:1.5:0.5 dels azoninoindoles **Z-45**, **E-45**, **46** i **48**. Cal destacar que tots aquests compostos deriven d'un tancament de l'anell tipus *exo*. Tant el compost **46** com el **48** són productes aparentment derivats d'una "sobrereacció" del producte de ciclació desitjat **45**: mentre **46** incorpora un substituent benzilidè en el doble enllaç exocíclic procedent del precatalitzador **G-2**, **48** és el producte de dimerització de **45**. Sorprenentment, el producte **45** s'obtingué com una mescla 1:1 dels isòmers *Z* i *E* del doble enllaç endocíclic, mentre per als compostos **46** i **48** només s'observà l'estereoquímica *Z*.

Taula 3. 3 Reacció de RCEYM de l'ení **44**.

Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	<sup>1</sup> H-RMN mescla de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>G-1</b> (15 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 24 h	<b>44/Z-45/E-45/46</b> (6:1:1:1)	-
2	<b>G-2</b> (9.5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 6 h	<b>44/Z-45/E-45/46</b> (8:1:1:1)	-
3	<b>G-2</b> (22.5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 21 h	<b>Z-45/E-45/46/48</b> (1:1:1.5:0.5)	-
4	<b>G-2</b> (50 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , t.a., 3 h	<b>Z-45/E-45/46/48</b> (1:1:2:0.6)	<b>Z-45/E-45/46</b> (1:1:4, 35%) <b>48</b> (24%) <b>E-45</b> (9%)
5	<b>G-2</b> (17.5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 30 h	<b>Z-45/E-45/46/48</b> (1:1:1:0.5)	<b>Z-45/46</b> (1:1, 20%) <b>48</b> (16%)
6	<b>HG-2</b> (12.5%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , reflux, 24 h	<b>Z-45/E-45/47/48</b> (1:1:1:0.5)	-

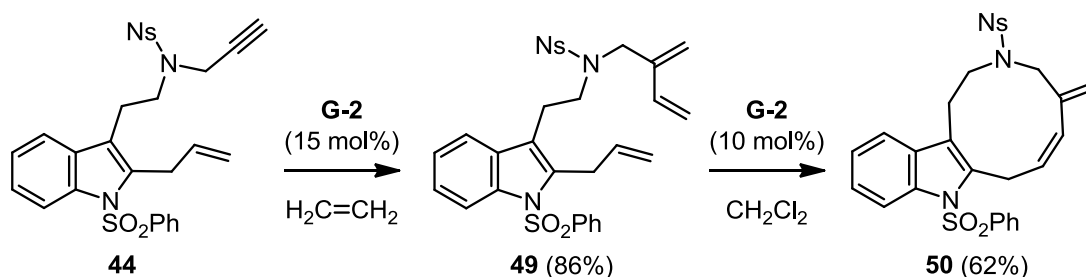
<sup>a</sup> Rendiment de productes aïllats per cromatografia en columna.

Quan **44** es tractà amb un 50 mol% de **G-2** en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a temperatura ambient durant un període curt de temps (entrada 4) es produí un augment en la formació de **46**. Sota aquestes condicions de reacció s'obtingué una mescla 1:1:2:0.6 dels azoninoindoles **Z-45**, **E-45**, **46** i **48**, que s'aïllaren amb un 59% de rendiment global.



La millor proporció dels azoninoindoles desitjats **Z-45/E-45** respecte els productes de “sobrereacció” **46** i **48** s’obtingué utilitzant una quantitat inferior del catalitzador **G-2** a reflux de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (entrada 5). Però, després de la purificació per cromatografia flash, els productes de ciclació s’aïllaren amb un modest 45% de rendiment global. Finalment, l’ús del catalitzador **HG-2** proporcionà un resultat similar a l’obtingut emprant el **G-2** (entrada 6).

Com s’ha comentat anteriorment, la utilització d’una atmosfera d’etilè per dur a terme la reacció de RCEYM produeix en certs casos un efecte beneficiós, que es tradueix en millors rendiments i sovint en temps de reacció més curts. En el nostre cas, en tractar-se de la formació d’un anell de 9 baules, ja prevèiem que la reacció de metàtesi de l’etilè amb l’alquí podia ser molt competitiva tal com s’ha descrit en altres macrociclacions via RCEYM.<sup>111</sup> Tot i així s’assajà la RCEYM de l’ení **44** sota atmosfera d’etilè (1 atm) utilitzant el catalitzador **G-2** (Esquema 3.19). Tal com sospitàvem, s’obtingué el triè **49** com a únic producte de la reacció amb un rendiment del 86%. El tractament de **49** amb el catalitzador **G-2** en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a reflux proporcionà l’azecino[5,4-*b*]indole **50**. Cal destacar que aquest producte seria el corresponent producte *endo* de la RCEYM a partir de **44**. L’aïllament del diè **50** ens permeté confirmar de manera definitiva que en cap de les reaccions de RCEYM recollides a la Taula 3.3 s’havia format el producte *endo* i que, per tant, la reacció seguia la selectivitat *exo* esperada.



Esquema 3. 19

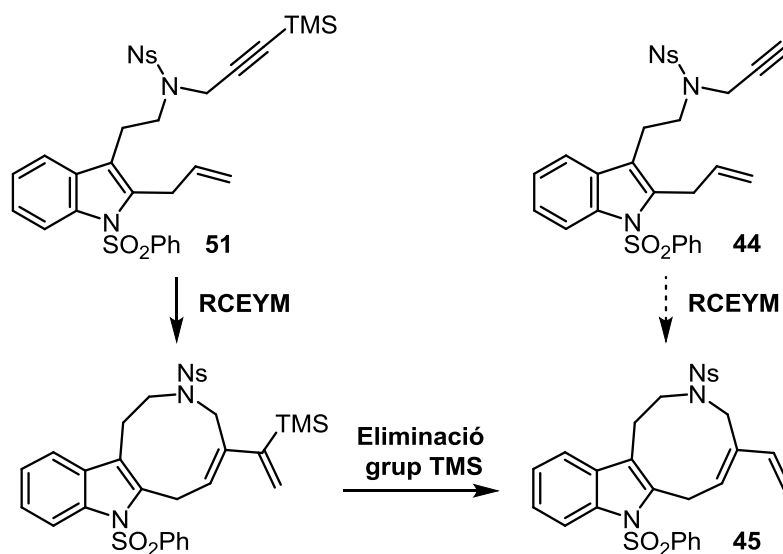
### 3.3.1.2. RCEYM d'enins substituïts (Q = TMS, Me)

Els resultats obtinguts en les reaccions de RCEYM a partir de l'ení **44** posaven de manifest que si bé era possible generar l'anell de 9 baules desitjat, en el decurs de la reacció es produeix una pèrdua de l'activitat del catalitzador,<sup>40</sup> que dona lloc a conversions parcials del producte de partida. Aquesta inactivació obliga a utilitzar

majors quantitats de catalitzador que, d'altra banda, originen majors quantitats dels productes de "sobrereacció" **46**, **47** i **48**.

Tal com ja hem comentat anteriorment, els estudis de la reacció de RCEYM han posat de manifest que els substituents sobre el triple enllaç de l'ení tenen una gran influència en el curs de la reacció. En conseqüència, per tal de minimitzar les reaccions secundàries no productives que tenen lloc durant la reacció de metàtesi dels alquins terminals, que dificulten l'establiment d'un procés catalític efectiu,<sup>115</sup> decidírem explorar la reacció de RCEYM a partir de diferents enins substituïts al fragment alquinílic.

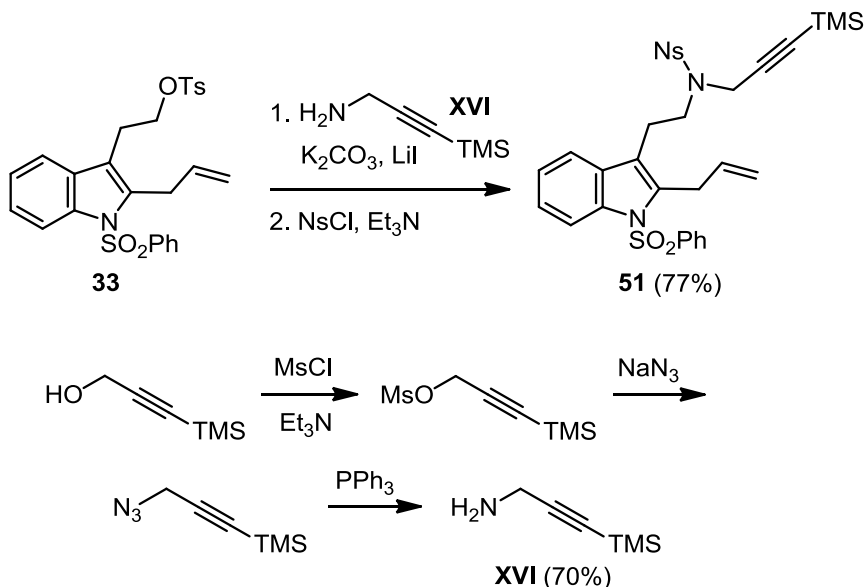
Amb aquest objectiu, es decidí estudiar el comportament d'un ení amb un grup TMS en el extrem alquinílic tal com l'ení **51**. D'aquesta manera, després de la reacció de RCEYM, el grup TMS del producte de ciclació obtingut es podria eliminar, proporcionant una via sintètica alternativa per al producte de ciclació **45** (Esquema 3.20).



Esquema 3. 20

L'ení **51** s'obtingué per alquilació de la propargilamina **XVI**<sup>41</sup> amb el tosilat **33**, seguida de protecció de l'amina secundària generada en forma de *p*-nitrofenilsulfonamida (Esquema 3.22). L'amina **XVI** es sintetitzà a partir del corresponent alcohol comercialment disponible via mesilació de l'alcohol seguida de la

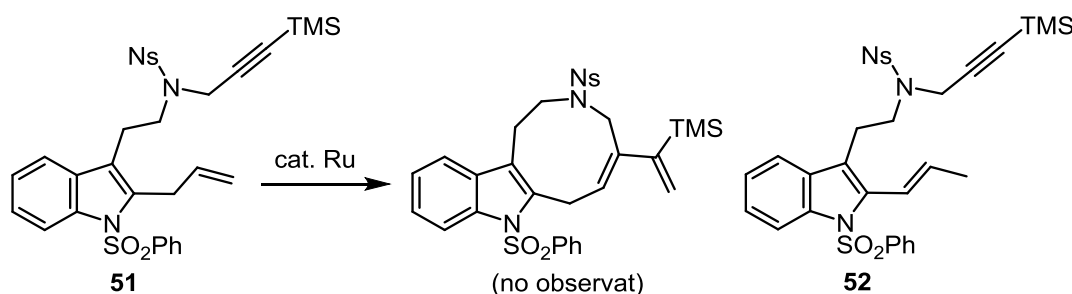
substitució amb azida sòdica i reducció emprant les condicions de Staudinger (Esquema 3.21).



Esquema 3. 21

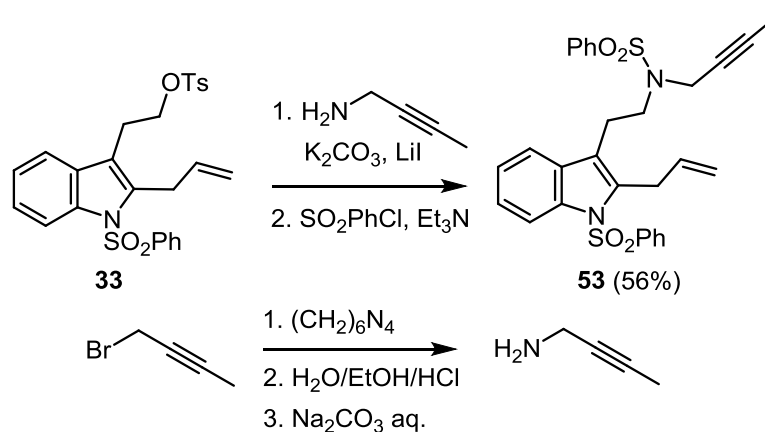
Un cop disposàrem de l'ení **51** s'estudià la reacció de metàtesi (Taula 3.4). Quan l'ení **60** es tractà amb un 10 mol% del catalitzador **G-1** a reflux de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (entrada 1) s'observà majoritàriament la recuperació del producte de partida inalterat. La utilització de majors quantitats de catalitzador provocà una descomposició considerable i tampoc donà lloc a la consumició total del producte de partida. En canviar al catalitzador de segona generació **G-2** només s'observà la formació de l'ení **52**, el producte resultant de la reacció d'isomerització del doble enllaç terminal a la posició conjugada més estable. Utilitzant el catalitzador **HG-2** s'obtingué un resultat equivalent a l'obtingut amb **G-2** (entrada 6).

La poca predisposició de l'ení **51** a experimentar la reacció de RCEYM podria ser deguda al gran impediment estèric que el voluminós grup TMS genera sobre l'alquí, que impediria la coordinació amb el catalitzador de Ru necessària per que es produeixi la reacció de metàtesi.

**Taula 3. 4** Estudi de la reacció de RCEYM de l'ení **51**.


Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	<sup>1</sup> H-RMN mescla de reacció
1	<b>G-1</b> (10 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], reflux, 24 h	<b>51</b>
2	<b>G-1</b> (60 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.01 M], reflux, 78 h	<b>51</b>
3	<b>G-2</b> (20 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 23 h	<b>51/52</b> (4:1)
4	<b>G-2</b> (12 mol%)	toluè [0.01 M], 65 °C, 23 h	<b>51/52</b> (6:1)
5	<b>G-2</b> (20 mol%)	toluè [0.01 M], 80 °C, 23 h	<b>51/52</b> (3:1)
6	<b>HG-2</b> (12.5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 22 h	<b>51/52</b> (3:1)

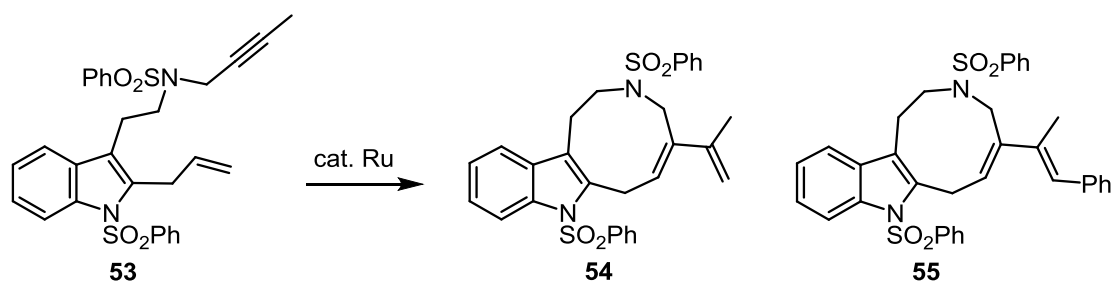
Per tal de veure si la presència d'un grup menys voluminos sobre l'alquí permetia realitzar la reacció de RCEYM, decidírem preparar l'ení **53** que posseeix un grup metil sobre l'alquí. Aquest ení fou fàcilment accessible per reacció del tosilat **33** amb propargilamina, seguida de protecció de l'amina secundària resultant en forma de fenilsulfonamida (Esquema 3.22).


**Esquema 3. 22**

La propargilamina es preparà a partir del 1-bromo-2-butí per reacció amb l'hexametiltetraamina, seguida d'hidròlisi de la sal d'amoni quaternària formada.

Els resultats obtinguts en la reacció de RCEYM de l'ení **53** es resumeixen a la Taula 3.5. L'ení **53** fou menys reactiu que l'ení terminal **44**, ja que quan es tractà amb el catalitzador **G-1** a reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es recuperà el substrat de partida inalterat (entrada 1). Tot i forçar les condicions, emprant el catalitzador **G-1** no s'aconseguí aïllar cap producte de ciclació (entrada 2). En canvi, amb el catalitzador **G-2** en el sí de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> a la temperatura de reflux s'obtingué una barreja de l'ení de partida, el producte de ciclació **54** i el producte de "sobrereacció" **55** (entrada 3).

**Taula 3. 5** Reacció de RCEYM de l'ení **53**.



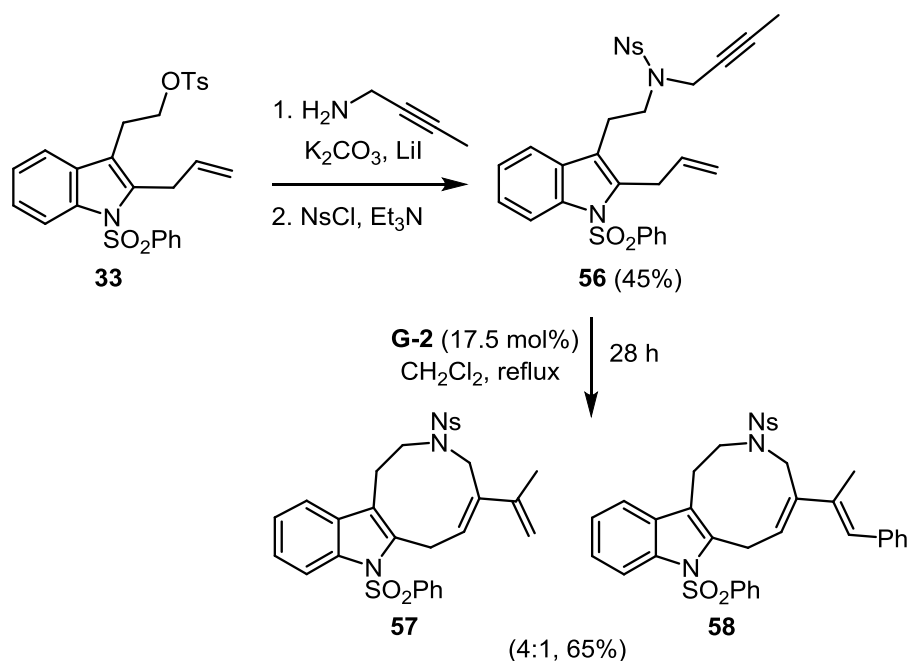
Entrada	Catalitzador	Condicions de reacció	<sup>1</sup> H-RMN mescla de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>G-1</b> (10 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 24 h	-	<b>53</b> (95%)
2	<b>G-1</b> (10 mol%)	toluè [0.001 M], 90 °C, 43 h	-	<b>53</b> (63%)
3	<b>G-2</b> (10 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 67 h	<b>53/54/55</b> (2:3:1)	-
4	<b>G-2</b> (10 mol%)	toluè [0.001 M], 70 °C, 21 h	<b>53/54/55</b> (20:1.5:1)	-
5	<b>HG-2</b> (10 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 23 h	<b>53/54/55</b> (32:3:1)	-
6	<b>G-2</b> (22.5 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 47 h	-	<b>54/55</b> (3:1, 52%)

<sup>a</sup> Rendiment de productes aïllats per cromatografia en columna.

En canviar el dissolvent a toluè (entrada 4) o en utilitzar el catalitzador **HG-2** en lloc del **G-2** (entrada 5) s'obtingué una menor conversió. Satisfactòriament, en utilitzar

una major quantitat de **G-2**, s'observà una completa conversió del material de partida proporcionant una barreja 3:1 dels compostos **54** i **55**.

D'altra banda, la reacció de RCEYM de l'ení **56**, que té un grup *p*-nitrofenilsulfonil (nosil, Ns) en lloc d'un fenilsulfonil, mostrà un comportament similar (Esquema 3.23).



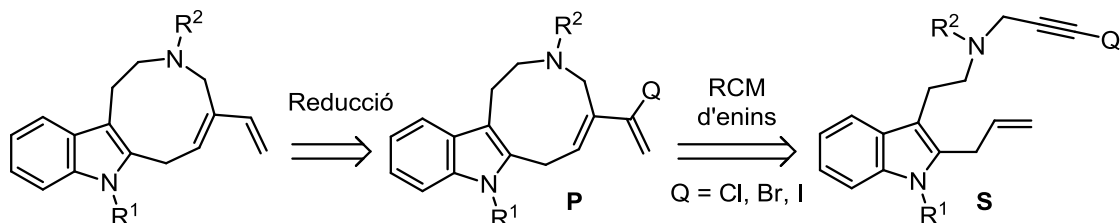
Esquema 3. 23

Cal destacar que en contrast amb les reaccions de RCEYM a partir de l'alquí terminal **44**, en les quals es formaven els isòmers *Z* i *E* de l'alquè endocíclic, en les reaccions a partir de **53** i **56** únicament s'observà la formació de productes amb estereoquímica *Z*.

### 3.3.1.3. RCEYM d'haloenins ( $Q = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ )

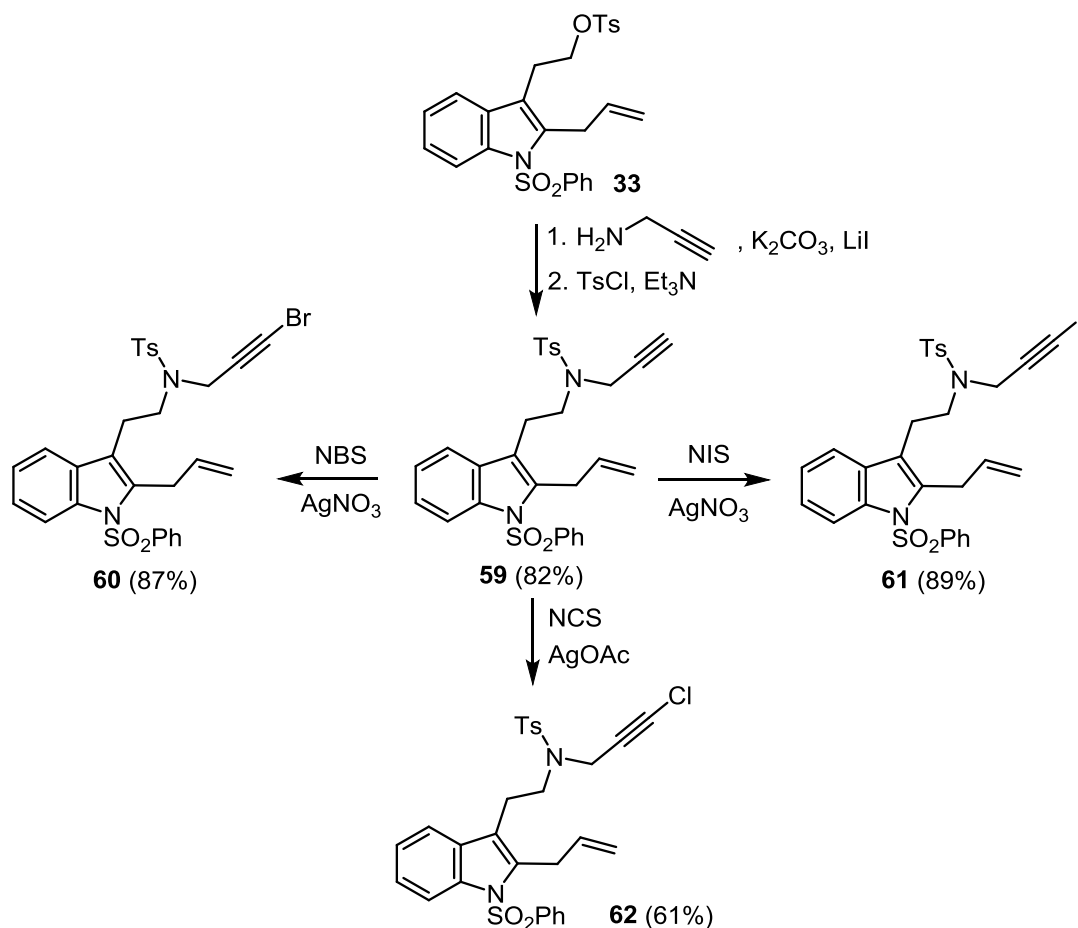
En aquest punt de la Tesi Doctoral decidírem explorar la reacció de RCEYM a partir d'enins del tipus **S**, que presenten com a alquí una agrupació d'halur alquinílic. La utilització d'aquest tipus d'alquins es podria veure beneficiada dels avantatges que els alquins interns presenten sobre els alquins terminal en aquest tipus de reaccions de metàtesi. Addicionalment, aquestes reaccions proporcionarien un halo-1,3-diè tal com **P**, un substrat que mitjançant una etapa addicional de reducció conduiria al sistema d'azonino[5,4-*b*]indole desitjat (Esquema 3.24). Cal destacar, però, que malgrat els

amplis estudis realitzats durant els darrers anys al voltant de la reacció de metàtesi d'enins, fins al present la utilització d'halurs alquinílics com a substrats en aquesta reacció no ha estat mai explorada.<sup>42</sup>



Esquema 3. 24

Per a l'estudi de la reacció de RCEYM vàrem escollir els haloenins **60**, **61** i **62**, els quals eren fàcilment accessibles per halogenació de l'ení terminal **59** (Esquema 3.25).



Esquema 3. 25

L'ení **59** es preparà de manera anàloga a l'ení **44** per reacció del tosilat **33** amb propargilamina, seguida de protecció de l'amina secundària obtinguda amb clorur de

*p*-toluensulfonil. El tractament de l'ení **59** amb *N*-bromosuccinimida, *N*-clorosuccinimida o *N*-iodosuccinimida proporcionà, respectivament, els haloenins **60**, **61** i **62** amb rendiments acceptables.

Els resultats de les reacció de RCEYM dels haloenins **60-62** es resumeixen a la Taula 3.6. Quan l'haloení **60** es tractà amb el catalitzador de primera generació **G-1** a reflux de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es recuperà el producte de partida inalterat (entrada 1). En canviar al catalitzador **G-2** s'observà la formació de petites quantitats del producte de desalquilació **66** i d'un compost que semblà ser un azonino[5,4-*b*]indole (entrada 2), aquest compost posteriorment s'identificà com a **64**. La utilització d'una quantitat més gran de catalitzador provocà la consumició total de l'haloení **60**, obtenint-se com a producte majoritari l'azonino[5,4-*b*]indole **64**, juntament amb petites quantitats dels productes de ciclació **63** i **65** i del producte de desalquilació **66** (entrada 3). No obstant, després de la purificació per cromatografia en columna, el conjunt dels productes de ciclació s'aïllaren amb un modest 35% de rendiment total. Cal destacar que cap dels productes de ciclació manté l'àtom de brom de l'haloení inicial. Així, tan en el tricíclic **64** com en el **63** presenten un àtom de clor substituïnt el brom inicial, mentre a que **65** s'ha produït l'intercanvi de l'halogen per un àtom d'hidrogen. L'intercanvi d'halur (*halide exchange*) de la cadena carbonada amb el catalitzador de ruteni del medi de reacció ja s'ha observat en algunes reaccions de RCM de diens a partir d'halurs vinílics.<sup>43</sup> S'ha de destacar que els productes de ciclació **63-65** únicament presenten l'estereoquímica *Z* en el doble enllaç endocíclic. La formació selectiva del doble enllaç *Z* representa el mateix comportament que mostrava l'ení **53**, amb un metil sobre l'alquí, i novament contrasta amb el que hem observat en les reaccions de RCEYM a partir de l'alquí terminal **44**, en les quals es formaven productes tant amb l'estereoquímica *Z* com *E*.

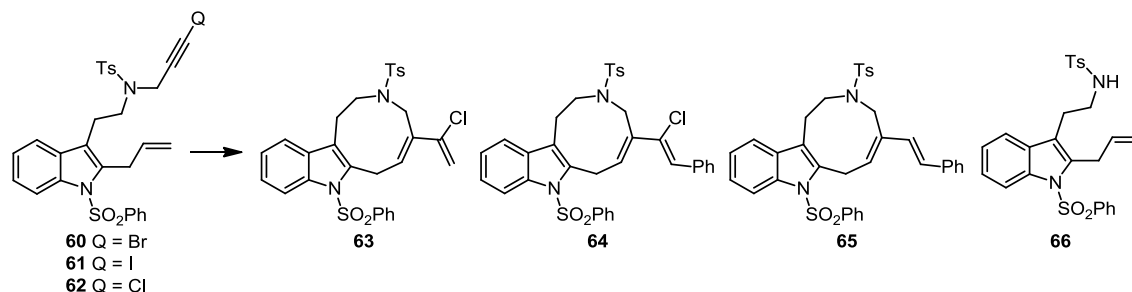
Quan s'emprà com a dissolvent toluè enlloc de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> es produí majoritàriament la descomposició del producte de partida (entrada 4), mentre que quan s'utilitzà el catalitzador de ruteni **HG-2** no s'observà cap tipus de reacció (entrada 5). Finalment, el tractament de l'haloení **60** amb **G-2** sota atmosfera d'etilè



### Capítol 3

proporcionà una mescla de reacció complexa de la qual s'aïllà el producte de descomposició **66** amb un 30% de rendiment (entrada 6).

**Taula 3. 6** Reaccions de RCEYM dels l'haloenins **60-62**.



Entrada	Haloení	Catalitzador	Condicions de reacció	<sup>1</sup> H-RMN mescla de reacció	Productes <sup>a</sup>
1	<b>60</b>	<b>G-1</b> (25 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 24 h	<b>60</b>	-
2	<b>60</b>	<b>G-2</b> (15 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 48 h	<b>60/64/66</b> (10:1:1)	-
3	<b>60</b>	<b>G-2</b> (35 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 71 h	<b>63/64/65/66</b> (1:14:2:2)	<b>63/64/65</b> (1:14:2, 35%) <b>66</b> (5%)
4	<b>60</b>	<b>G-2</b> (20 mol%)	toluè [0.001 M], 90 °C, 29 h	- <sup>b</sup>	-
5	<b>60</b>	<b>HG-2</b> (15 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 24 h	<b>60</b>	-
6	<b>60</b>	<b>G-2</b> (50 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], etilè (1 atm.), reflux, 54 h	-	<b>66</b> (30%)
7	<b>61</b>	<b>G-2</b> (35 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 68 h	<b>64/65/66</b> (10:2:1)	<b>64/65</b> (5:1, 35%) <b>66</b> (6%)
8	<b>61</b>	<b>G-1</b> (35 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 67 h	<b>61/66</b> (2:1)	<b>61</b> (22%) <b>66</b> (9%) <b>62</b> (21%)
9	<b>62</b>	<b>G-2</b> (35 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 72 h	<b>62/63/64/66</b> (10:1:10:5.5)	<b>63/64</b> (1:10, 22%) <b>66</b> (10%)
10	<b>62</b>	<b>HG-2</b> (15 mol%)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> [0.001 M], reflux, 24 h	<b>62/64<sup>c</sup></b> (95:5)	-

<sup>a</sup> Rendiment de productes aïllats per cromatografia en columna.

<sup>b</sup> Descomposició, s'observaren traces del compost **65** en la mescla de reacció.

<sup>c</sup> **64'** és l'anàleg de **64** amb un grup *o*-isopropoxifenil, en lloc del fenil, sobre el doble enllaç exocíclic.

La reacció del iodoení **61** amb el catalitzador **G-2** també proporcionà com a producte majoritari l'azoninoindole **64**, juntament amb petites quantitats del tricicle **65** i del producte de desalquilació **66** (entrada 7). Després de la purificació per

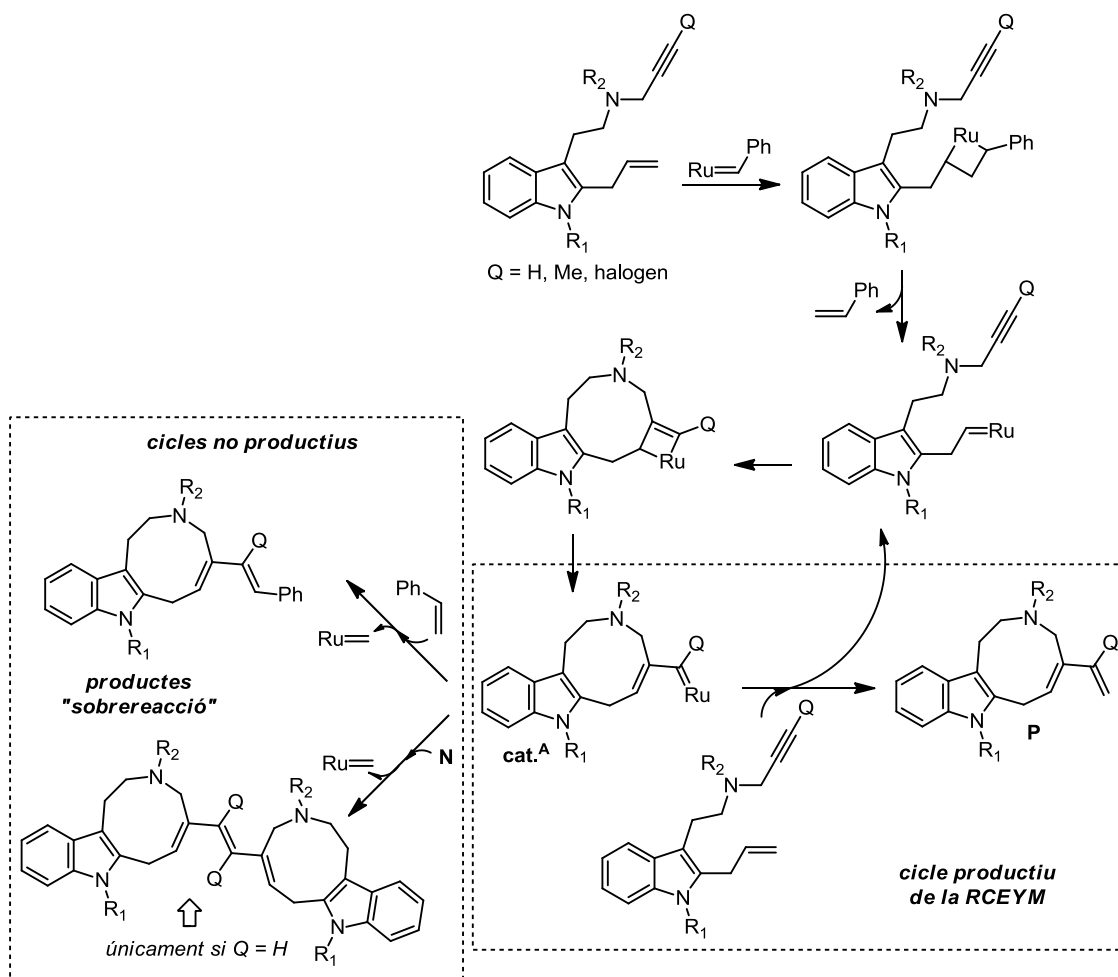
cromatografia en columna s'aïllà una barreja dels productes de ciclació **64/65** amb un rendiment global del 35%. A l'igual que passava amb el bromoení **60**, durant la reacció de metàtesi l'àtom de iode ha estat substituït per un àtom de clor. Novament, quan la reacció de RCEYM a partir de **61** s'assajà utilitzant el catalitzador **G-1** no s'observà la formació de cap producte de ciclació, i s'aïllà el producte de desalquilació de l'ení de partida **66** (entrada 8).

Per últim, s'assajà la reacció de RCEYM del cloroení **62**. A l'emprar el catalitzador de segona generació **G-2** s'observà una reacció més lenta que en les altres series (entrada 9). Tot i així, el producte majoritari de la reacció també fou **64**. En aquesta reacció no es detectà el producte d'hidrodeshalogenació **65**. D'altra banda, quan l'ení **62** es feu reaccionar amb el catalitzador **HG-2** només es detectaren traces del producte de ciclació **64'** (entrada 10).

Tal com ja hem comentat anteriorment, el mecanisme de la RCEYM és molt complex i no s'ha esclarit del tot. La dificultat per esclarir el mecanisme deriva, en part, del fet que per explicar la formació dels productes són possibles dues vies alternatives de reacció: la via *ene-then-yne* que s'inicia amb la cicloaddició [2+2] del carbè de Ru amb l'alquè, i la via *yne-then-ene* que comença amb la cicloaddició sobre el fragment alquínílic (Esquema 3.10). Addicionalment, la presència de diferents espècies de tipus carbè de Ru en el medi de reacció fa que es puguin produir cicles catalítics paral·lels al que en cada cas es proposa com a cicle productiu principal. Malgrat tot, encara que hi ha certa controvèrsia a l'hora d'interpretar els resultats obtinguts en les reaccions de RCEYM descrites a la literatura química, s'accepta de manera majoritària que la via *ene-then-yne* és probablement la més factible en les reaccions promogudes per complexos de Ru.<sup>31</sup> Tot i així, també s'admet que el grau de substitució sobre els fragments alquénílic i alquínílic pot fer variar la via de reacció més afavorida.

Per tant, d'entrada ja no és gens fàcil racionalitzar els resultats obtinguts en les reaccions de RCEYM recollides a les Taules 3.3, 3.5 i 3.6. D'altra banda, en el nostre cas la utilització de grans quantitats de catalitzador i temps de reacció llargs, i l'extensa descomposició observada en molts casos, encara complica més aquesta racionalització ja que no es poden descartar reaccions colaterals promogudes per les espècies de Ru

presentes en el medi de reacció. A l'esquema 3.26 es representa la via *ene-then-yne* a partir dels enins estudiats en aquest capítol.

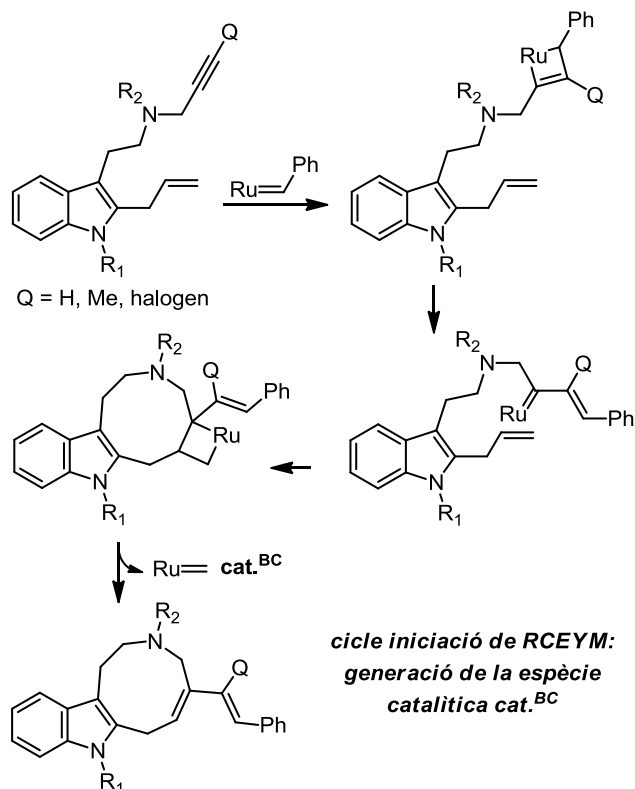


Esquema 3. 26

Aquesta via implica la participació de **cat.<sup>A</sup>** com a espècie que propaga el cicle catalític. A partir de **cat.<sup>A</sup>** s'obtidria el producte de ciclació desitjat **P** a través del cicle productiu de la RCEYM. Els altres dos productes serien productes de "sobrerreacció" real: un d'ells vindria de la reacció amb el vinilbenzè generat durant l'etapa de generació de l'espècie catalítica, i l'altre seria el producte de dimerització que es generaria per reacció de **cat.<sup>A</sup>** amb el producte de ciclació **P**.

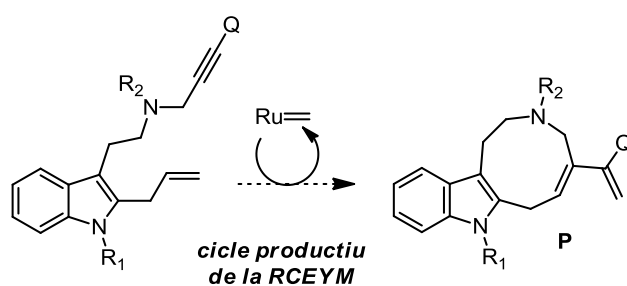
D'altra banda, els esquemes 3.27, 3.28 i 3.29 representen la formació dels productes de ciclació mitjançant la via *yne-then-ene*. Aquesta via s'inicia amb la cicloaddició [2+2] sobre l'alquí. L'esquema 3.27 representa l'anomenat cicle d'iniciació de la RCEYM *yne-then-ene*, en el qual es genera l'espècie catalítica **cat<sup>BC</sup>** (Ru=) i s'obté

un dels productes secundaris de la ciclació que, per tant, no ha de ser considerat un producte de “sobrereacció”.



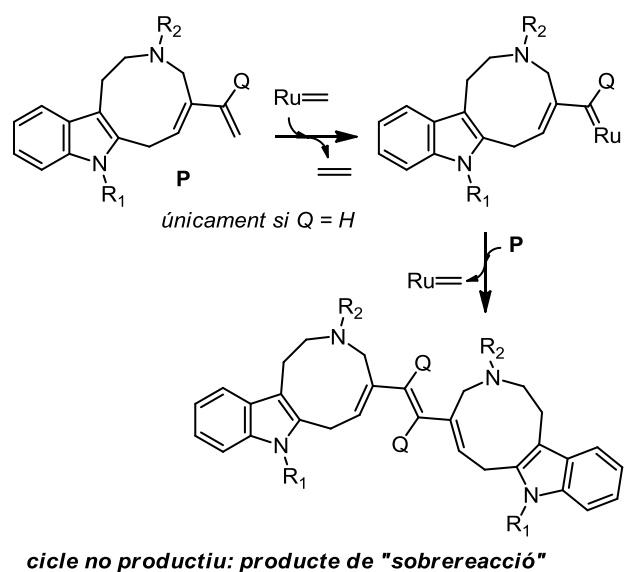
Esquema 3. 27

L'esquema 3.28 seria el cicle productiu de la RCEYM *yne-then-ene*, en el qual es forma el producte de ciclació desitjat **P**.



Esquema 3. 28

Finalment, l'esquema 3.29 representa la formació del dímer, que ara si que seria un producte de “sobrereacció” real.



**Esquema 3. 29**

Encara que creiem que és necessari realitzar més estudis experimentals i, a poder ser, completar-los amb un estudi computacional de les reaccions, creiem que els resultats obtinguts en les reaccions de RCEYM presentades en aquest capítol poden interpretar-se millor si es considera que la via de reacció més favorable i, per tant, la que genera els productes obtinguts és la via *yne-then-ene*.

Les entrades 1 i 2 de la Taula 3.3 corresponen a reaccions de RCEYM a partir de l'alquí terminal **44** en les que s'observa una baixa conversió i es recupera majoritàriament el producte de partida. A l'entrada 1 el producte **46**, que incorpora el fragment de benzilidè provinent del precatalitzador, representa un 11% del total de producte, mentre que a l'entrada 2, **46** és el 9% del total. Aquests percentatges són lleugerament inferiors a la quantitat de precatalitzador emprat en aquestes reaccions: 15% i 9.5%, respectivament. Sembla difícil d'interpretar que amb una conversió tan baixa, **46** pugui provenir de la via *ene-then-yne*. Si així fóra, **46** seria realment un producte de "sobrrereacció" (Esquema 3.26) que es formaria per reacció de **cat.<sup>A</sup>** amb vinilbenzè. Això implicaria que **cat.<sup>A</sup>** reaccionés selectivament amb el vinilbenzè encara que en el medi de reacció hi hagués altres alquins monosubstituïts, com per exemple **44** (molt més abundant) o inclús **45**, que en no estar conjugats amb l'anell aromàtic són molt més reactius.

Per contra, si la reacció procedeix a través de la via *yne-then-ene*, **46** es forma durant el cicle d'iniciació de la RCEYM (Esquema 3.27) i, per tant, la seva quantitat ha de ser aproximadament la mateixa que la de precatalitzador utilitzat, tal com s'observa a les entrades 1 i 2 de la Taula 3.3.

A l'emprar quantitats més grans de precatalitzador s'obté una conversió total i apareix el dímer **48** (entrades 3-5, Taula 3.3), que no s'observava a les entrades 1 i 2 i que sí que seria un producte de "sobrereacció" (Esquema 3.29).

Una situació semblant s'observa en les reaccions de RCEYM a partir de l'alquí **53**, que posseeix un metil sobre el triple enllaç (Taula 3.5). Així en les reaccions en les que la conversió de la reacció és molt baixa i es recupera majoritàriament el producte de partida ja s'observa la formació del producte **55**, que incorpora el fragment de benzilidè provinent del precatalitzador (entrades 4 i 5). A l'entrada 3 en la qual la conversió és aproximadament del 66%, el producte **55** representa segons l'anàlisi per  $^1\text{H-RMN}$  de la mescla de reacció el 17% dels productes observats. Aquest percentatge és superior a la quantitat de precatalitzador utilitzat, el que posa de manifest que, més enllà d'alguna desviació en l'anàlisi per  $^1\text{H-RMN}$ , la totalitat d'agrupació benzilidè del precatalitzador s'ha hagut d'incorporar al producte de ciclació. Novament, per tant, la formació de **55** s'explica millor mitjançant la via *yne-then-ene*.

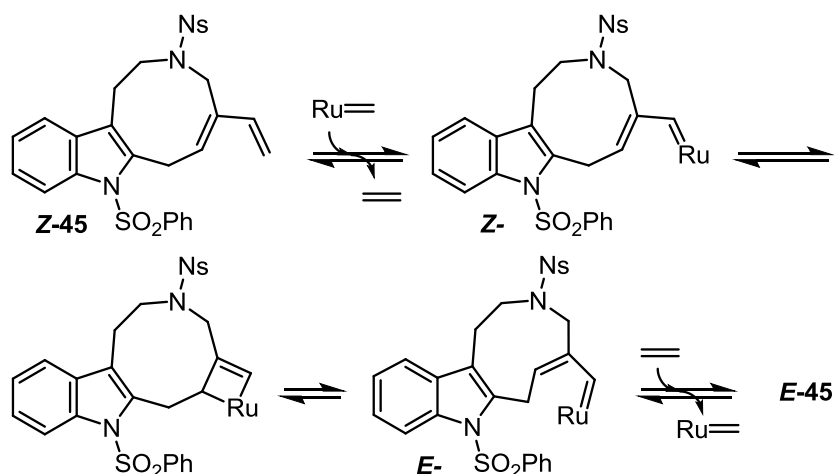
La diferència més significativa respecte de les reaccions a partir de l'alquí terminal **44** radica en que a partir del alquins amb el metil **53** (Taula 3.5) i **56** (Esquema 3.23) si que es pot establir un cicle catalític efectiu. Això permet emprar quantitats més ajustades de precatalitzador i obtenir com a productes majoritaris els azoninoindoles **54** i **57**, respectivament.

Finalment, el comportament dels haloenins **60-62** en les reaccions de RCEYM (Taula 3.6) és bastant semblant al observat amb l'alquí terminal **44**. Així, en aquestes reaccions tampoc s'aconsegueix establir un cicle catalític eficient, fet que obliga a emprar novament grans quantitats de precatalitzador per aconseguir la conversió total del producte de partida. En aquestes reaccions el producte majoritari també és el que incorpora el grup benzilidè del precatalitzador en el producte de ciclació, en aquest cas **64**. La formació d'aquest producte en quantitats similars a la quantitat de

precatalitzador emprat suggereix que una altra vegada la via de reacció preferida és la via *yne-then-ene*.

Un dels fets més sorprenents de les reaccions de RCEYM recollides a les Taules 3.3, 3.5 i 3.6 és que en les reaccions a partir de l'alquí terminal **44**, el producte de ciclació desitjat **45** s'obtingui com una mescla 1:1 d'isòmers *Z/E*, mentre per a la resta de productes obtinguts en les reaccions a partir de **44**, així com per a tots el productes de les reaccions a partir de **53**, **56** i **60-62** únicament s'observi l'estereoquímica *Z*.

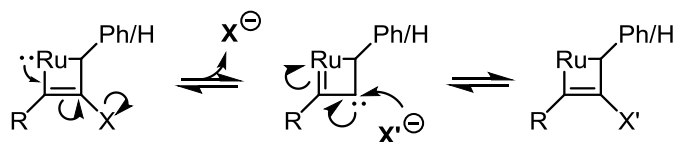
Si bé no es poden descartar altres possibilitats, una explicació a aquest fet podria ser que el compost **45** s'obtingués inicialment amb l'estereoquímica *Z*, de manera anàloga a **54** i **63**, i que *E-45* provingués d'una isomerització metatètica secundària a partir de *Z-45*. Aquest tipus d'isomerització, que s'ha observat en certes reaccions de metàtesi d'olefines que condueixen a la formació d'anells grans,<sup>118</sup> tindria lloc una vegada no hi hagués un altra via possible de reacció i conduiria a una mescla termodinàmica de *Z-45* i *E-45*. La isomerització només es produiria en aquesta sèrie (Q = H), de la mateixa manera que la dimerització, ja que implicaria la reversió de *Z-45* al carbè de Ru corresponent (Esquema 3.30), un procés molt més favorable a partir d'un doble enllaç monosubstituint que d'un de disubstituint.



Esquema 3.30

Finalment, ja s'ha comentat que l'intercanvi d'halur (*halide exchange*) de la cadena carbonada amb el catalitzador de ruteni del medi de reacció ja s'ha observat en algunes reaccions de RCM de diens a partir d'halurs vinílics.<sup>119</sup> Aquest intercanvi podria produir-se tant a través de la via de reacció *ene-then-yne* com de la *yne-then-ene*. A

l'esquema 3.31 es representa el mecanisme simplificat d'aquest intercanvi a través de la segona de les vies, que nosaltres hem assumit com més favorable per explicar la formació dels productes de RCEYM observats.



**Esquema 3. 31**

Els resultats presentats en aquest capítol posen de manifest que és possible accedir al sistema d'azonino[5,4-*b*]indole característic dels alcaloides del subgrup de la quebrachamina mitjançant una reacció de RCEYM a partir tant d'un alquí terminal com d'alquins substituïts. No obstant això, és necessari dur a terme nous experiments per tal d'obtenir una major informació d'aquestes reaccions de RCEYM, que han resultat ser molt complexes, i poder optimitzar la formació dels productes de ciclació desitjats minimitzant la generació dels productes secundaris.





## **4. CONCLUSIONS**



La present Tesi Doctoral es situa en el context de l'estudi de l'aplicació de la metodologia de doble anulació heterocíclica (RCM-Heck) a la síntesi d'alcaloides indòlics. Els estudis d'aquesta metodologia formen part d'una de les línies de treball desenvolupades al llarg dels darrers anys dintre del grup d'investigació en el qual s'ha realitzat la Tesi Doctoral. En particular, en el present treball s'han avaluat les possibilitats sintètiques de la combinació d'ambdues reaccions per a la construcció de les estructures indòliques tetracícliques amb pont dels alcaloides pericina (subincanadina E) i quebrachamina. Els principals aconseguiments d'aquest treball i les conclusions més significatives que se'n deriven s'exposen a continuació:

- La reacció de *ring-closing metathesis* (RCM) de diens no és un bon procediment per a la formació directa del sistema d'azonino[5,4-*b*]indole amb un substituent metil sobre el C<sub>7</sub> i un doble enllaç disubstituint entre els carbonis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub>. La reacció de RCM per formar l'anell de 9 baules desitjat requereix la participació d'un doble enllaç disubstituint geminal conjugat amb l'anell d'indole, que per efectes tant estèrics com electrònics representa un problema insalvable.
- Per contra, s'ha pogut accedir al sistema tricíclic desitjat emprant una estratègia indirecta que implica la formació metatètica d'un sistema d'azonino[5,4-*b*]indole amb el doble enllaç entre els carbonis C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, una posició estèricament més favorable, i un grup metil sobre el C<sub>7</sub>, seguida de la isomerització del doble enllaç a la posició conjugada amb l'anell aromàtic termodinàmicament més estable.
- La reacció de Heck intramolecular entre un halur vinílic i el doble enllaç C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> trisubstituint del sistema d'azonino[5,4-*b*]indole no ha resultat ser una metodologia adient per a tancar l'anell de piperidina de l'alcaloide pericina, instal·lant de manera simultània els substituents *E*-etilidè i metilè, característics de l'alcaloide.
- Per contra, la reacció de Heck intramolecular entre un halur vinílic i un sistema d'azonino[5,4-*b*]indole amb un doble enllaç disubstituint entre els carbonis C<sub>6</sub>-C<sub>7</sub> proporcionà, encara que amb un rendiment baix, el producte d'una aparent ciclació *7-endo* amb inversió de la configuració del substituent etilidè. La formació d'aquest producte posa de manifest que la impossibilitat de realitzar

la ciclació de Heck sobre el doble enllaç trisubstituït es deguda a la presència del substituent metil, que per motius estèrics dificulta l'etapa d'inserció migratòria sobre el doble enllaç.

- La reacció de RCM de diens no és una metodologia adient per tancar l'anell de 9 baules del sistema d'azonino[5,4-*b*]indole amb un doble enllaç entre les posicions C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> i amb un substituent etil sobre el carboni C<sub>5</sub>. La considerable congestió estèrica originada pel substituent etil del doble enllaç disubstituït geminal impedeix la reacció de metàtesi desitjada.
- Per contra, hem pogut accedir al sistema d'azonino[5,4-*b*]indole amb un doble enllaç entre les posicions C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub> i un substituent carbonat sobre el carboni C<sub>5</sub> emprant una reacció de *ring-closing enyne metathesis* (RCEYM). La reacció de RCEYM per formar l'anell de 9 baules desitjat funciona de manera satisfactòria quan es realitza sobre un substrat amb un metil sobre el triple enllaç. En canvi, quan la reacció es duu a terme amb un alquí terminal o amb un halur d'alquil, si bé té lloc el tancament metatètic, no s'aconsegueix establir un cicle catalític efectiu. Això obliga a utilitzar grans quantitats de catalitzador, que provoquen la formació de quantitats considerables de productes de "sobrereacció" en detriment del producte de ciclació desitjat. Finalment, no hem estat capaços de realitzar la reacció de RCEYM a partir del substrat amb un substituent TMS sobre el triple enllaç.
- Els resultats obtinguts en les reaccions de RCEYM conduents al sistema d'azonino[5,4-*b*]indole semblen indicar que la reacció procedeix a través de la via *yne-the-ene* tant quan es tracta d'un alquí terminal com d'alquins substituïts.

## **5. PART EXPERIMENTAL I ESPECTRES**

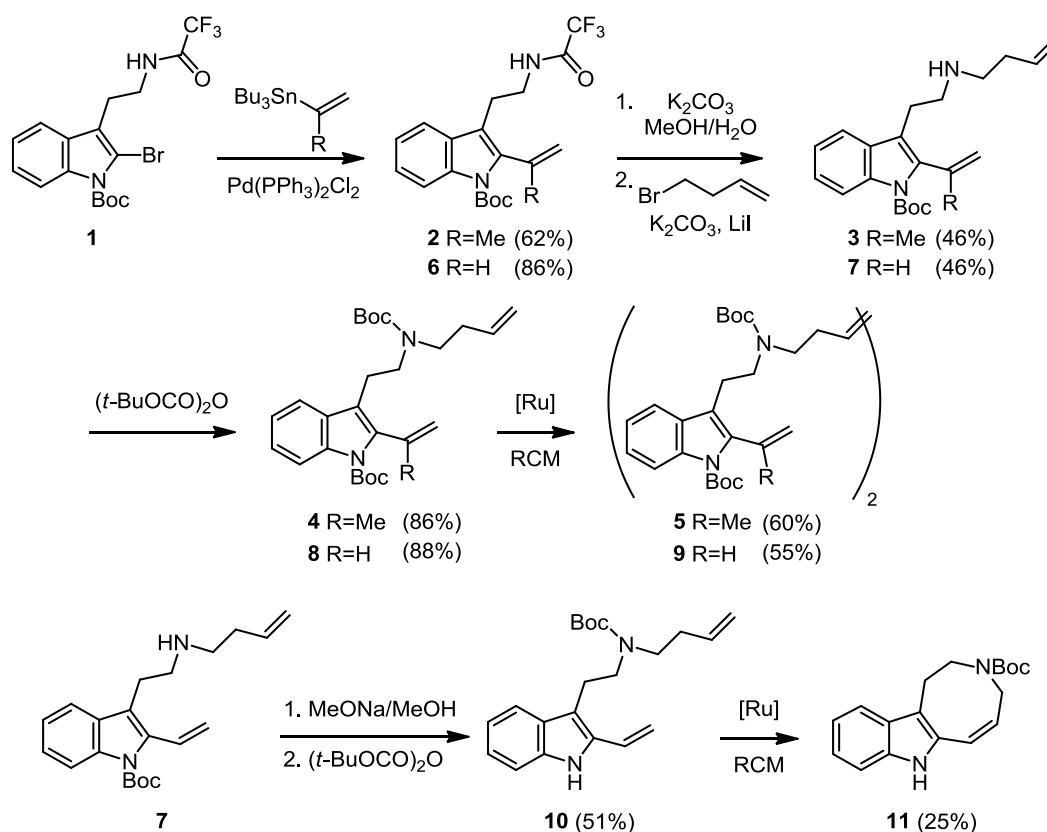


## General

All nonaqueous reactions were carried out under an argon atmosphere. All solvents were dried by standard methods. Reaction courses and product mixtures were routinely monitored by TLC on SiO<sub>2</sub> (silica gel 60 F<sub>254</sub>) and the spots were located with aqueous potassium permanganate solution. Drying of organic extracts was carried out over anhydrous Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. The solvents were evaporated under reduced pressure with a rotary evaporator. Unless otherwise indicated, column chromatography was carried out using the flash chromatography technique on SiO<sub>2</sub> (silica gel 60, SDS, 0.04-0.06 mm). NMR spectra were recorded in CDCl<sub>3</sub> using Me<sub>4</sub>Si as an internal reference. HRMS were obtained using an LC/MSD TOF mass spectrometer.

## PERICINE (SUBINCANADINE E)

### Direct RCM



### Synthesis of RCM substrates 4, 8 and 10

1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-isopropenyl-3-[*N*-(trifluoroacetyl)-2-aminoethyl]indole (2).

Tetraethylammonium bromide (0.34 g, 1.60 mmol), Bu<sub>3</sub>Sn(CH<sub>3</sub>)C=CH<sub>2</sub> (1.06 g, 3.20



mmol), and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (56 mg, 0.08 mmol) were successively added to a solution of bromoindole **1**<sup>81</sup> (0.70 g, 1.60 mmol) in DMF (20 mL), and the mixture was stirred at 100 °C for 20 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with brine. The organic solution was dried and concentrated, and the resulting residue was chromatographed (2:8 hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 9:1 SiO<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) to give **2** (brown oil): 0.39 g (62%); IR (neat) 3316, 2980, 1731, 1458, 1327, 1162 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) δ 1.64 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.97 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.61 (q, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.04 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 6.49 (br s, 1H), 7.23-7.35 (m, 2H), 7.53 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 23.9 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 28.0 (3CH<sub>3</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 84.2 (C), 114.3 (C), 115.7 (CH), 115.8 (C, q, *J* = 288 Hz), 117.2 (CH<sub>2</sub>), 118.4 (CH), 122.9 (CH), 124.6 (CH), 129.2 (C), 135.8 (C), 137.8 (C), 139.3 (C), 149.8 (C), 157.3 (C, q, *J* = 37 Hz); ESI-HRMS [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 414.1999, found 414.2001.

*3-[N-(3-Butenyl)-2-aminoethyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-isopropenylindole* (**3**).

Trifluoroacetamide **2** (0.44 g, 1.11 mmol) was added to a 5% solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 7:3 MeOH/H<sub>2</sub>O (13mL) and the resulting mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was concentrated and the residue was diluted with 5% NaOH and extracted with DCM. The organic extracts were dried and concentrated to give the crude primary amine (0.29 g). A mixture of the above material, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.33 g, 2.40 mmol), 4-bromo-1-butene (0.10 mL, 1.0 mmol), and a catalytic amount of Lil in acetonitrile (20 mL) was heated in a sealed tube at 55 °C overnight. The solvent was removed and the residue was partitioned between DCM and H<sub>2</sub>O and extracted with DCM. The organic extracts were dried and concentrated. The resulting residue was chromatographed (AcOEt to 9:1 AcOEt/MeOH) to give **3** (brown oil): 0.18 g (46%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.64 (s, 9H), 2.04 (s, 3H), 2.20 (br s, 1H), 2.30 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.76 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (m, 4H), 5.05 (m, 3H), 5.33 (br s, 1H), 5.75 (m, 1H), 7.26 (m, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 24.1 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>), 33.6 (CH<sub>2</sub>), 48.4 (CH<sub>2</sub>), 49.7 (CH<sub>2</sub>), 83.7 (C), 115.4 (CH), 116.1 (C), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 116.8 (CH<sub>2</sub>), 118.7 (CH), 122.5 (CH), 124.1 (CH), 129.6 (C), 135.7 (CH), 135.8 (C), 137.7 (C), 138.5 (C), 149.8 (C).

*3-[N-(3-Butenyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2-aminoethyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-isopropenylindole (4)*. (*t*-BuOCO)<sub>2</sub>O (0.17 g, 0.76 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.11 mL, 0.76 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) were added to **3** (0.18 g, 0.51 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was poured into H<sub>2</sub>O (10 mL) and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 10 mL). The organic extracts were dried and concentrated and the residue was chromatographed (95:5 hexanes/AcOEt) to give **4** (colorless oil): 0.20 g (86%); IR (neat) 2977, 2929, 1731, 1694, 1460, 1327, 1165 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, mixture of rotamers) δ 1.39 and 1.47 (2 s, 9H), 1.64 (s, 9H), 2.05 (s, 3H), 2.25 (br m, 2H), 2.87 (br m, 2H), 3.13 and 3.28 (2 br m, 2H), 3.39 (br t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.0 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 5.04 (masked br m, 1H), 5.05 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.74 (br m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.52 and 7.65 (2 br m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers) δ 23.5 and 23.8 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (3CH<sub>3</sub>), 28.4 (3CH<sub>3</sub>), 32.7 and 33.4 (CH<sub>2</sub>), 46.7 and 47.8 (CH<sub>2</sub>), 47.6 and 48.3 (CH<sub>2</sub>), 79.3 (C), 83.8 (C), 115.6 (CH), 116.0 (C), 116.5 (CH<sub>2</sub>), 116.6 (CH<sub>2</sub>), 118.5 and 119.2 (CH), 122.6 (CH), 124.3 (CH), 129.8 (C), 135.6 (CH), 135.9 (C), 138.1 (C), 138.7 (C), 150.0 (C), 155.3 (C); ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub> 477.2724, found 477.2720.

*1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-[N-(trifluoroacetyl)-2-aminoethyl]-2-vinylindole (6)*. Tetraethylammonium bromide (0.34 g, 1.60 mmol), Bu<sub>3</sub>SnCH=CH<sub>2</sub> (0.70 mL, 2.42 mmol), and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (57 mg, 0.08 mmol) were successively added to a solution of bromoindole **1**<sup>81</sup> (0.70 g 1.60 mmol) in DMF (20 mL), and the mixture was stirred at 85 °C for 2 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with brine. The organic solution was dried and concentrated and the resulting residue was chromatographed (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; 9:1 SiO<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) to give **6** (white solid): 0.53 g (85%); IR (neat) 3322, 2979, 1704, 1556, 1475, 1371, 1143 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.66 (s, 9H), 3.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.59 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 5.42 (dd, *J* = 17.6, 1.6 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 6.90 (br s, 1H), 6.91 (dd, *J* = 18, 11.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 23.9 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (3CH<sub>3</sub>), 40.2 (CH<sub>2</sub>), 84.3 (C), 115.6 (CH), 115.7 (C), 115.8 (C, q, *J* = 288 Hz), 117.8 (CH<sub>2</sub>), 118.4 (CH), 122.9(CH), 124.8(CH), 128.7 (CH), 129.5(C), 135.5(C), 135.9 (C), 150.3 (C), 157.4 (C, q, *J* = 37 Hz); ESI-HRMS [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>25</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 400.1843, found 400.1845.

*3-[N-(3-Butenyl)-2-aminoethyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-vinylindole* (**7**).

Trifluoroacetamide **6** (0.49 g, 1.28 mmol) was added to a 5% solution of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> in 7:3 MeOH/H<sub>2</sub>O (30 mL) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was concentrated, the residue was diluted with 5% NaOH and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layer was dried and concentrated to give the crude primary amine (0.36 g). A mixture of the above material, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.44 g, 3.20 mmol), 4-bromo-1-butene (0.14 mL, 1.33 mmol), and a catalytic amount of Lil in acetonitrile (25 mL) was heated in a sealed tube at 55 °C overnight. The solvent was removed and the residue was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and H<sub>2</sub>O and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried and concentrated. The resulting residue was purified by column chromatography (AcOEt to 9:1 AcOEt/MeOH) to give **7** (brown oil): 0.20 g (46%); IR (neat) 2977, 2929, 1713, 1456, 1370, 1142 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.67 (s, 9H), 2.28 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.74 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.97 (m, 4H), 5.01 (dm, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.07 (dq, *J* = 17.2, 1.6 Hz, 1H), 5.76 (dddd, *J* = 17.2, 10, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 5.84 (m, 2H), 6.93 (dd, *J* = 17.2, 12.4 Hz, 1H), 7.23 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.4, 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 25.1 (CH<sub>2</sub>), 28.1 (3CH<sub>3</sub>), 34.0 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 49.9 (CH<sub>2</sub>), 83.7 (C), 115.4 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 117.3 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (C), 118.8 (CH), 122.4 (CH), 124.3 (CH), 128.8 (CH), 130.0 (C), 135.2 (C), 135.4 (C), 136.1 (CH), 150.3 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 341.2224, found 341.2227.

*3-[N-(3-Butenyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2-aminoethyl]-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-*

*vinylindole* (**8**). (t-BuOCO)<sub>2</sub>O (0.19 g, 0.88 mmol) and Et<sub>3</sub>N (0.12 mL, 0.88 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 mL) were added to amine **7** (0.20 g, 0.58 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 mL) and the mixture was stirred at rt overnight. The reaction mixture was poured into H<sub>2</sub>O and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried and concentrated and the resulting residue was chromatographed (95:5 hexanes/AcOEt) to give **8** (colorless oil): 0.22 g (88%); IR (neat) 2976, 1713, 1693, 1455, 1146 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, mixture of rotamers) δ 1.42 and 1.48 (2br s, 9H), 1.64 (s, 9H), 2.30 (br m, 2H), 3.00 (br m, 2H), 3.17 and 3.30 (2br s, 2H), 3.42 (br m, 2H), 5.01 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 5.07 (br m, 1H), 5.40 (br d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.75 (br m, 1H), 6.94 (dd, *J* = 17.2, 11.2 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.54 and 7.66 (2br s, 1H), 8.09

(br d,  $J = 6.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  23.6 and 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 28.1 ( $3\text{CH}_3$ ), 28.3 ( $3\text{CH}_3$ ), 32.7 and 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.8 and 47.7 ( $\text{CH}_2$ ), 47.4 and 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 79.2 and 79.3 (C), 83.8 (C), 115.4 and 115.5 (CH), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 117.0 ( $\text{CH}_2$ ), 117.4 (C), 118.4 and 119.0 (CH), 122.5 (CH), 124.4 (CH), 129.1 (CH), 130.0 (C), 135.3 (C), 135.4 (CH and C), 150.3 (C), 155.2 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_4$  441.2748, found 441.2747.

*3-[N-(3-Butenyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2-aminoethyl]-1H-2-vinylindole (10)*. Amine **7** (0.44 g, 1.29 mmol) in MeOH (10 mL) was added to a solution of MeONa, previously prepared from Na (0.12 g, 5.17 mmol) and MeOH (10 mL). The resulting solution was heated to reflux and stirred overnight. After concentration of the reaction mixture, the resulting residue was partitioned between 2 M aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  and  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic extracts were dried and concentrated to give the crude unprotected indole (0.33 g).  $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$  (0.47 g, 2.07 mmol) in acetonitrile (10 mL) was added to the above amine (0.33 g, 1.38 mmol) in acetonitrile (15 mL) and the mixture was stirred at rt for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the resulting residue was dissolved in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with 1 N HCl and brine. The organic solution was dried and concentrated and the resulting residue was chromatographed (9:1 hexanes/AcOEt) to give **10** (brown oil): 0.22 g (51%); IR (neat) 3313, 2977, 2928, 1693, 1417, 1167  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  1.46 (s, 9H), 2.16 and 2.28 (2 br s, 2H), 3.03 (br s, 3H), 3.26 (br s, 1H), 3.37 (br s, 2H), 5.02 (br m, 2H), 5.25 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 5.46 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.73 (br m, 1H), 6.84 (br q, 1H), 7.09 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.19 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.30 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 7.56 (br m, 1H), 8.06 (s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  22.8 and 23.5 ( $\text{CH}_2$ ), 28.5 ( $3\text{CH}_3$ ), 32.8 and 33.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.1 and 48.2 ( $\text{CH}_2$ ), 48.3 and 48.5 ( $\text{CH}_2$ ), 79.3 (C), 110.6 (CH), 111.3 ( $\text{CH}_2$ ), 116.4 ( $\text{CH}_2$ ), 118.7 (CH), 119.6 (CH), 123.1 (CH), 125.2 (CH), 128.7 (C), 132.8 (C), 135.6 (CH), 136.2 (C), 155.4 (C), indole  $\text{C}_3$  masked; ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{O}_2$  341.2224, found 341.2224.

### Spectroscopic data of metathesis products **5**, **9** and **11**

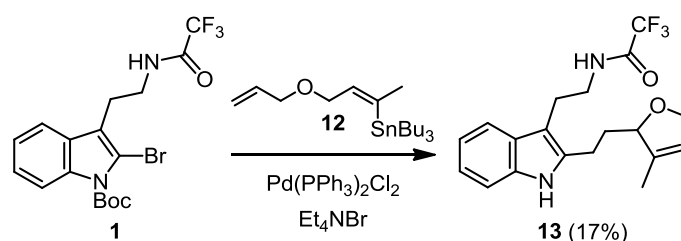
*Dimer 5*. Brown oil; IR (neat) 2976, 2929, 1731, 1693, 1459, 1326, 1162  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  1.37 and 1.45 (2 s, 9H), 1.63 (s, 9H), 2.03 (t,  $J = 4$  Hz,

3H), 2.20 (br m, 2H), 2.86 (br m, 2H), 3.06 and 3.20 (2 br m, 2H), 3.35 (br t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 5.03 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.37 (br m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.50 and 7.63 (2 br m, 1H), 8.11 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  23.6 and 23.8 ( $\text{CH}_2$ ), 24.1 ( $\text{CH}_3$ ), 28.0 ( $3\text{CH}_3$ ), 28.4 ( $3\text{CH}_3$ ), 31.6 and 32.1 ( $\text{CH}_2$ ), 47.0 and 48.2 ( $\text{CH}_2$ ), 47.5 and 48.2 ( $\text{CH}_2$ ), 79.3 (C), 83.8 (C), 115.6 (CH), 116.0 (C), 116.6 ( $\text{CH}_2$ ), 118.5 and 119.1 (CH), 122.6 (CH), 124.3 (CH), 129.0 (CH), 129.8 (C), 135.9 (C), 138.0 (C), 138.7 (C), 150.0 (C), 155.3 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for  $\text{C}_{52}\text{H}_{76}\text{N}_5\text{O}_8$  898.5688, found 898.5685.

*Dimer 9*. Brown oil; IR (neat) 2977, 2930, 1731, 1693, 1458, 1367, 1142  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  1.41 and 1.45 (2br s, 9H), 1.66 (s, 9H), 2.22 (br m, 2H), 2.98 (br s, 2H), 3.10 and 3.23 (2br s, 2H), 3.40 (br s, 2H), 5.41 (br t, 1H), 5.47 (m, 2H), 6.92 (dd,  $J = 17.2, 11.2$  Hz, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.52 and 7.64 (2 br s, 1H), 8.07 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  23.8 and 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.2 ( $3\text{CH}_3$ ), 28.5 ( $3\text{CH}_3$ ), 31.6 and 32.4 ( $\text{CH}_2$ ), 47.2 and 47.5 ( $\text{CH}_2$ ), 48.1 ( $\text{CH}_2$ ), 79.5 (C), 84.0 (C), 115.4 and 115.7 (CH), 117.2 ( $\text{CH}_2$ ), 117.5 (C), 118.6 and 119.2 (CH), 122.7 (CH), 124.6 (CH), 128.2 (CH), 129.1 (CH), 130.1 (C), 135.4 (C), 135.5 (C), 150.5 (C), 155.3 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{50}\text{H}_{69}\text{N}_4\text{O}_8$  853.5110, found 853.5105.

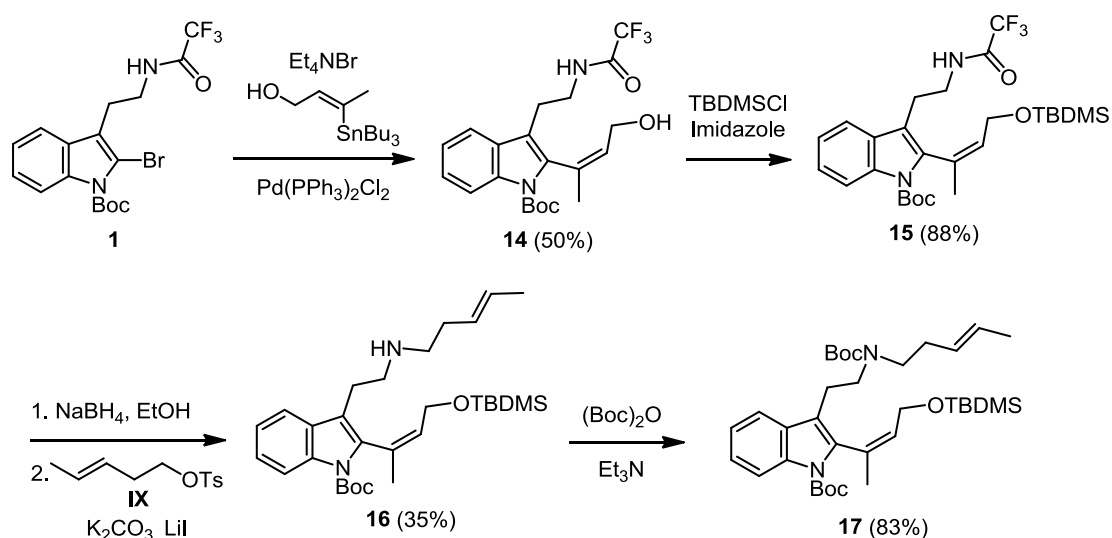
*3-(tert-Butoxycarbonyl)-1,2,3,4-tetrahydroazocino[5,4-b]indole (11)*. Brown foam; IR (neat) 3279, 2925, 1670, 1466, 1165  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  0.87 and 1.41 (2s, 9H), 2.93 and 2.99 (2 t,  $J = 6$  Hz, 2H), [3.54 (t,  $J = 5.6$  Hz) and 3.60 (t,  $J = 6$  Hz), 2H], [3.81 (d,  $J = 6$  Hz) and 4.06 (dd,  $J = 3.6, 2$  Hz), 2H], [5.73 (dt,  $J = 12.4, 3.6$  Hz) and 5.99 (ddd,  $J = 11.2, 6, 5.6$  Hz), 1H], [6.36 (dt,  $J = 12, 2$  Hz) and 6.51 (d,  $J = 11.6$  Hz), 1H], 7.09 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.15 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), [7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz) and 7.55 (d,  $J = 8.4$  Hz), 1H], 7.83 and 7.89 (2br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  23.5 and 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 27.5 and 28.4 ( $3\text{CH}_3$ ), 44.1 and 46.4 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 and 47.9 ( $\text{CH}_2$ ), 78.9 (C), 110.6 and 110.7 (CH), 117.8 and 118.4 (CH), 118.2 and 121.3 (CH), 119.4 and 119.6 (CH), 122.1 (CH), 122.4 (C), 128.0 (C), 129.1 and 129.6 (CH), 132.8 (C), 136.0 (C), 155.4 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$  299.1754, found 299.1762.

## RRCM

Synthesis of compound **13**

2-[2-(3-Methyl-2,5-dihydrofuran-2-yl)ethyl]-3-[N-(trifluoroacetyl)-2-aminoethyl]-1H-indole (**13**). Tetraethylammonium bromide (48 mg, 0.23 mmol), stannane **12** (0.11 g, 0.28 mmol) and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mg, 0.007 mmol) were successively added to a solution of bromoindole **1**<sup>81</sup> (0.10 g, 0.23 mmol) in DMF (3.5 mL), and the mixture was stirred at 100 °C for 4.5 h. The reaction mixture was diluted with AcOEt and washed with brine. The organic solution was dried and concentrated, and the resulting residue was chromatographed (1.5:8.5 hexanes/AcOEt; 9:1 SiO<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) to give **13** as an oil: 14 mg (17%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 1.82 (m, 1H), 2.02 (m, 1H), 2.84 (td, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 3.02 (td, *J* = 6.4, 2.0 Hz, 2H), 3.65 (q, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.70 (m, 3H), 5.57 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 6.49 (br s, 1H), 7.07-7.18 (m, 2H), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.8, 0.5 Hz, 1H), 8.77 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 12.3 (CH<sub>3</sub>), 20.7 (CH<sub>2</sub>), 23.5 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH<sub>2</sub>), 40.3 (CH<sub>2</sub>), 74.6 (CH<sub>2</sub>), 86.8 (CH), 106.7 (C), 110.7 (CH), 117.7 (CH), 119.4 (CH), 121.0 (CH), 118.50 (CF<sub>3</sub>, *q*, *J* = 288 Hz), 121.4 (CH), 128.0 (C), 135.5 (C), 136.7 (C), 137.4 (C), 157.1 (CO, *q*, *J* = 37 Hz).

## Synthesis of compound 17



1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(*Z*-4-hydroxy-2-buten-2-yl)-3-[*N*-(trifluoroacetyl)-2-aminoethyl]-1*H*-indole (**14**). Tetraethylammonium bromide (0.24 g, 1.15 mmol), (*Z*)-3-(tributylstannyl)-2-buten-1-ol<sup>84</sup> (0.50 g, 1.38 mmol), and Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (24 mg, 0.03 mmol) were successively added to a solution of bromoindole **1**<sup>81</sup> (0.50 g, 1.15 mmol) in DMF (10 mL), and the mixture was stirred at 85 °C for 24 h. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with brine. The organic solution was dried and concentrated, and the resulting residue was chromatographed (3:7 hexanes/AcOEt; 9:1 SiO<sub>2</sub>/K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) to give **14** as an oil: 0.25 g (50%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.63 (s, 9H), 2.03 (s, 3H), 2.39 (br s, 1H), 2.90 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 5.92 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 23.9 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 60.5 (CH<sub>2</sub>), 84.3 (C), 114.4 (C), 115.7 (C), 115.8 (CF<sub>3</sub>, q, *J* = 288 Hz), 118.6 (CH), 122.9 (CH), 124.5 (CH), 129.1 (C), 129.7 (CH), 132.0 (C), 135.3 (C), 136.1 (C), 149.8 (C), 157.5 (CO, q, *J* = 37 Hz); ESI-HRMS [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>29</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> 444.2110, found 444.2119.

1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-(*Z*-4-*tert*-butyldimethylsilyloxy-2-buten-2-yl)-3-[*N*-(trifluoroacetyl)-2-aminoethyl]-1*H*-indole (**15**). A mixture of alcohol **14** (0.63 g, 1.49 mmol), *tert*-butyldimethylsilyl chloride (0.27 g, 1.78 mmol) and imidazole (0.20 g, 3.00 mmol) in DMF (10 mL) was stirred at rt for 21 h. The reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O and washed with water and brine. The organic layer was dried and concentrated

to give **15** as an oil: 0.60 g (75%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  -0.01 and 0.02 (2s, 6H), 0.86 (s, 9H), 1.64 (s, 9H), 2.04 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 2.86 (m, 1H), 2.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.98 (m, 2H), 5.81 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 7.28 (td,  $J$  = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.59 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  -5.4 and -5.3 (2CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (3CH<sub>3</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>), 39.5 (CH<sub>2</sub>), 61.2 (CH<sub>2</sub>), 84.0 (C), 114.4 (C), 115.7 (CH), 115.8 (CF<sub>3</sub>, q,  $J$  = 288 Hz), 118.6 (CH), 122.9 (CH), 124.5 (CH), 129.2 (C), 130.2 (CH), 130.5 (C), 135.6 (C), 136.1 (C), 149.6 (C), 157.2 (CO, q,  $J$  = 37 Hz); ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>27</sub>H<sub>39</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>Si 563.253, found 563.254.

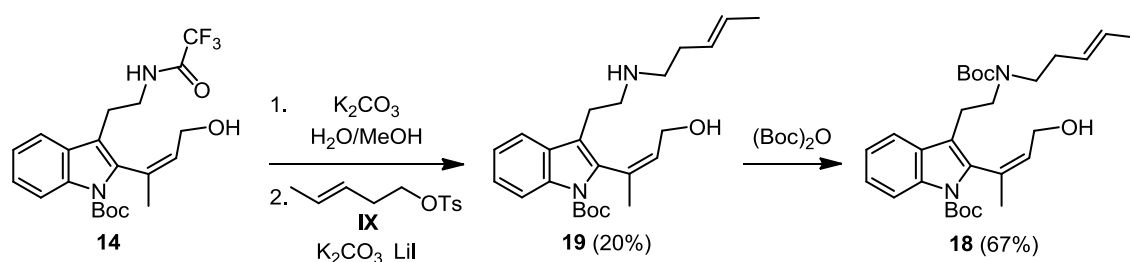
*1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-(Z-4-tert-butyltrimethylsilyloxy-2-buten-2-yl)-3-[N-(3-pentenyl)-2-aminoethyl]indole (16)*. A solution of trifluoroacetamide **15** (0.5 g, 0.92 mmol) in EtOH (15 mL) was cooled down to 0 °C and NaBH<sub>4</sub> (0.17 g, 4.6 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h. The organic solvent was removed and the residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with 1N aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic extracts were dried and concentrated to give the primary amine (0.36 g), which was directly used in the next step:  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  -0.03 and -0.02 (2s, 6H), 0.84 (s, 9H), 1.42 (s, 2H), 1.62 (s, 9H), 2.02 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 2.74 (m, 2H), 2.95 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.97 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2H), 5.75 (td,  $J$  = 6.6, 1.4 Hz, 1H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 1H), 8.20 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H).

A solution of the above amine, tosylate **IX** (0.29 g, 1.22 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.28 g, 2.02 mmol), and a catalytic amount of Lil in CH<sub>3</sub>CN (8 mL) was stirred at 55 °C for 24 h. The solvent was removed and the resulting residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with water. The organic layer was dried and concentrated to give the crude secondary amine. After chromatography (AcOEt to 94.5:5:0.5 AcOEt/MeOH/DEA) **16** was obtained as a yellow oil: 0.16 g (35%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz)  $\delta$  -0.03 and -0.02 (2s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.55 (br s, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.61 (m, 3H), 2.03 (d,  $J$  = 1.2 Hz, 3H), 2.17 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.65 (t,  $J$  = 6.6 Hz, 2H), 2.72-2.88 (m, 4H), 3.97 (d,  $J$  = 6.9 Hz, 2H), 5.29-5.51 (m, 2H), 5.75 (td,  $J$  = 6.3, 1.5 Hz, 1H), 7.22-7.34 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 8.20 (dd,  $J$  = 7.5, 0.9 Hz, 1H).



*1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-[N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(3-pentenyl)-2-aminoethyl]-2-(Z-4-tert-butylidimethylsilyloxy-2-buten-2-yl)indole (17)*. A solution of amine **16** (0.1 g, 0.20 mmol), triethylamine (0.04 mL, 0.30 mmol), and (Boc)<sub>2</sub>O (64 mg, 0.29 mmol) in MeOH (3 mL) was heated at reflux overnight. The solvent was removed and the residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with 2N HCl and brine. The organic extracts were dried and concentrated to give the crude product. After chromatography (9:1 hexanes/Et<sub>2</sub>O) carbamate **17** was obtained as a yellow oil: 0.1 g (83%); <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, mixture of rotamers) δ -0.03 and -0.02 (2s, 6H), 0.85 (s, 9H), 1.45 (br s, 9H), 1.64 (s, 9H), 1.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.03 (d, *J* = 0.9 Hz, 3H), 2.20-2.50 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 2H), 3.00-3.50 (m, 4H), 3.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 5.30-5.50 (m, 2H), 5.77 (td, *J* = 6.3, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.55 and 7.60 (2 m, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers) δ -5.4 and -5.3 (2CH<sub>3</sub>), 17.9 (CH<sub>3</sub>), 18.2 (C), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 25.8 (3CH<sub>3</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>), 28.4 (3CH<sub>3</sub>), 31.5 (CH<sub>2</sub>), 47.2 (CH<sub>2</sub>), 47.9 (CH<sub>2</sub>), 61.3 (CH<sub>2</sub>), 79.3 (C), 83.7 (C), 115.6 and 115.7 (CH), 116.2 (C), 118.4 and 119.1 (CH), 122.5 (CH), 124.1 (CH), 126.9 (CH), 127.9 (CH), 129.6 (C), 130.4 (CH), 130.5 (C), 135.1 (C), 136.1 (C), 149.7 (CO), 155.2 (CO); ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>56</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>5</sub>Si 635.386, found 635.385.

### Synthesis of compound 18



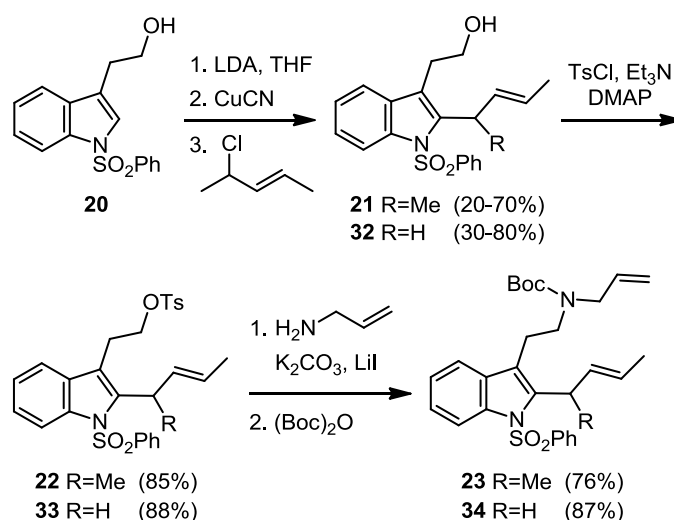
*1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-(Z-4-hydroxy-2-buten-2-yl)-3-[N-(3-pentenyl)-2-aminoethyl]indole (19)*. A solution of trifluoroacetamide **14** (0.5 g, 1.20 mmol) in a 0.36 M MeOH-H<sub>2</sub>O (7:3) K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution (13 mL) was stirred at rt for 18 h. The organic solvent was removed and the residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with water and 1.25 N aqueous NaOH solution. The organic extracts were dried and concentrated to give the primary amine (0.40 g), which was directly used in the next step. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.59 (s, 9H), 1.97 (s, 3H), 2.77 (m, 2H), 2.97 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.84 (m, 2H), 5.93 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 7.21 (dt, *J* = 8, 0.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz,

1H), 8.21 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  24.9 (CH<sub>3</sub>), 27.1 (CH<sub>2</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>), 39.9 (CH<sub>2</sub>), 59.3 (CH<sub>2</sub>), 83.8 (C), 115.2 (C), 115.7 (CH), 118.7 (CH), 122.6 (CH), 124.2 (CH), 129.3 (C), 130.9 (CH), 131.2 (C), 136.1 (C), 136.4 (C), 149.8 (CO).

A solution of the above amine, tosylate **IX** (0.59 g, 2.44 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.42 g, 3.03 mmol), and a catalytic amount of LiI in CH<sub>3</sub>CN (25 mL) was stirred at 55 °C for 24 h. The solvent was removed and the resulting residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with water. The organic layer was dried and concentrated to give the crude secondary amine. After chromatography (99:1 AcOEt/DEA) **19** was obtained as a yellow oil: 95 mg (20%): IR (film) 3286, 2933, 1729, 1457 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  1.26 (s, 1H), 1.51 (d,  $J = 6.1$  Hz, 3H), 1.60 (br s, 9H), 1.95 (s, 3H), 2.22 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 3.00 (m, 3H), 3.15 (m, 1H), 3.85 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.38 (m, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H), 7.31 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 7.54 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.19 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  17.7 (CH<sub>3</sub>), 24.6 (CH<sub>2</sub>), 24.8 (CH<sub>3</sub>), 27.9 (3CH<sub>3</sub>), 32.0 (CH<sub>2</sub>), 47.1 (CH<sub>2</sub>), 49.1 (CH<sub>2</sub>), 59.0 (CH<sub>2</sub>), 83.7 (C), 115.2 (C), 115.6 (CH), 118.5 (CH), 122.5 (CH), 124.1 (CH), 127.4 (CH), 127.9 (CH), 129.1 (C), 130.8 (CH), 131.3 (C), 136.1 (C), 136.3 (C), 149.7 (CO).

*1-(tert-Butoxycarbonyl)-3-[N-(tert-butoxycarbonyl)-N-(3-pentenyl)-2-aminoethyl]-2-(Z-4-hydroxy-2-buten-2-yl)indole (18)*. A solution of amine **19** (95 mg, 0.24 mmol) and (Boc)<sub>2</sub>O (65 mg, 0.29 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (5 mL) was stirred at rt overnight. The solvent was removed and the residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with 2N HCl and brine. The organic extracts were dried and concentrated to give the crude product. After chromatography (8:2 hexanes/AcOEt) carbamate **18** was obtained as a yellow oil: 80 mg (67%):  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  1.45 and 1.43 (2 s, 9H), 1.62 (s, 12H), 1.99 (br s, 3H), 2.21 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.00-3.40 (m, 4H), 3.98 (m, 2H), 5.41 (m, 2H), 5.94 (m, 1H), 7.22-7.33 (m, 2H), 7.52 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.17 (d,  $J = 6.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  18.0 (CH<sub>3</sub>), 23.3 and 23.8 (CH<sub>2</sub>), 24.9 and 25.1 (CH<sub>3</sub>), 28.0 (3CH<sub>3</sub>), 28.4 (3CH<sub>3</sub>), 31.4 and 32.3 (CH<sub>2</sub>), 46.5 and 47.6 (CH<sub>2</sub>), 47.2 and 48.2 (CH<sub>2</sub>), 60.8 (CH<sub>2</sub>), 79.6 and 79.8 (C), 83.8 (C), 114.7 (C), 115.7 (CH), 118.6 (CH), 122.6 (CH), 124.1 (CH), 127.2 (CH), 127.8 (CH), 129.5 (C), 130.5 and 131.2 (CH), 130.6 (C), 135.1 and 135.4 (C), 136.3 (C), 149.8 (CO), 155.5 (CO); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> 499.317, found 499.317.

## RCM-Isomerization

Synthesis of RCM substrates **23** and **34**

*3-(2-Hydroxyethyl)-2-(1-methyl-2-(E)-butenyl)-1-(phenylsulfonyl)indole (21)*. A solution of tryptophol **20**<sup>89</sup> (0.50 g, 1.66 mmol) in THF (10 mL) was slowly added to a cooled (-78 °C) solution of LDA (1.5 M in cyclohexane, 3 mL, 4.5 mmol). The reaction mixture was allowed to warm to -50 °C (1 h) and CuCN (0.18 g, 2.0 mmol) was added. The reaction mixture was allowed to warm to rt (3-4 h) and then was cooled again to -78 °C. (E)-4-chloro-2-pentene<sup>90</sup> (0.19 g, 1.83 mmol) was added and the stirring was continued at rt for 16 h. The reaction mixture was diluted with a 1:1 mixture of 20% NH<sub>4</sub>OH and saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution, and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried and concentrated and the resulting residue was chromatographed (hexanes to 8:2 hexanes/AcOEt) to give **21** (brown oil): 0.43 g (70%); IR (neat) 3380, 1449, 1368, 1171 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, signals due to a minor isomer are omitted) δ 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.65 (dt, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H), 2.17 (br s, 1H), 3.03 (td, *J* = 7.2, 2.8 Hz, 2H), 3.80 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.57 (m, 1H), 5.40 (dq, *J* = 15.2, 6.4, 1.6 Hz, 1H), 5.61 (ddm, *J* = 15.2, 5.6 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 8, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 17.6 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 28.1 (CH<sub>2</sub>), 33.3 (CH), 61.9 (CH<sub>2</sub>), 115.3 (CH), 117.4 (C), 118.4 (CH), 123.3 (CH), 124.2 (CH), 124.3 (CH), 126.1 (2 CH), 129.0 (2 CH), 130.8 (C), 132.9 (CH), 133.5 (CH), 136.6 (C), 139.3 (C), 141.1 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>3</sub>S 370.1471, found 370.1470.

*Tosylate 22*. To a solution of tryptophol **21** (2.30 g, 6.22 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 mL) were added *p*-toluenesulphonyl chloride (1.31 g, 6.85 mmol), Et<sub>3</sub>N (2.26 mL, 16.18 mmol), and DMAP (0.14 g, 1.30 mmol), and the resulting mixture was stirred at rt for 48 h. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and was washed with 1 N HCl and a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic layer was dried and concentrated, and the residue was chromatographed (hexanes to 8:2 hexanes/AcOEt) to give tosylate **22** (yellow oil): (2.76 g, 85%); IR (neat) 1450, 1363, 1175 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, signals due to a minor isomer are omitted) δ 1.25 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.58 (d, *J* = 6 Hz, 3H), 2.40 (s, 3H), 3.10 (m, 2H), 4.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.46 (m, 1H), 5.32 (m, 1H), 5.45 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.27 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (tt, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 17.6 (CH<sub>3</sub>), 19.5 (CH<sub>3</sub>), 21.4 (CH<sub>3</sub>), 24.4 (CH<sub>2</sub>), 33.0 (CH), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 114.8 (C), 115.1 (CH), 117.9 (CH), 123.3 (CH), 124.3 (CH), 124.6 (CH), 126.0 (2 CH), 127.5 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.5 (2 CH), 130.0 (C), 132.4 (CH and C), 133.6 (CH), 136.3 (C), 139.4 (C), 141.6 (C), 144.6 (C); ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>29</sub>NNaO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 546.1379, found 546.1384.

*3-[N-Allyl-N-(tert-butoxycarbonyl)-2-aminoethyl]-2-(1-methyl-2-(E)-butenyl)-1-(phenylsulfonyl)indole (23)*. A mixture of tosylate **22** (0.72 g, 1.38 mmol), allylamine (0.8 mL, 10.78 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.38 g, 2.76 mmol), and a catalytic amount of LiI in CH<sub>3</sub>CN (20 mL) was stirred at 85 °C for 60 h in a sealed tube. The solvent was removed and the resulting residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with a saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. The organic layer was dried and concentrated to give the crude secondary amine (560 mg) which was directly used in the next step.

A solution of the above material, Et<sub>3</sub>N (0.7 mL, 5.0 mmol), and (*t*-BuOCO)<sub>2</sub>O (0.51 g, 2.34 mmol) in MeOH (20 mL) was heated at reflux overnight. The solvent was removed and the residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with 2N HCl and brine. The organic solution was dried and concentrated and the resulting residue was purified by column chromatography (hexanes to 95:5 hexanes/AcOEt) to give diene **23** (pale yellow oil): 0.53 g (76%); IR (neat) 1693, 1451, 1367, 1170 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, mixture of rotamers) δ 1.41 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (br s, 9H), 1.68 (dt, *J* = 6.4, 1.6 Hz, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 3.70 and 3.86 (2 br s, 2H), 4.59 (a t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 5.14 (br s, 2H), 5.41 (m, 1H), 5.62 (br d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 5.80 (br m, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.42

(t,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.54 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.59 and 7.68 (2 br m, 1H), 7.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 8.33 (d,  $J = 8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  17.7 (CH<sub>3</sub>), 19.9 (CH<sub>3</sub>), 23.6 and 24.0 (CH<sub>2</sub>), 28.2 and 28.3 (3 CH<sub>3</sub>), 32.2 (CH), 45.9 and 46.4 (CH<sub>2</sub>), 49.4 and 50.3 (CH<sub>2</sub>), 79.2 and 79.8 (C), 115.3 (CH), 115.7 and 116.2 (CH<sub>2</sub>), 118.2 and 118.5 (CH), 123.2 and 123.4 (CH), 124.2 (CH), 126.0 (2 CH), 126.1 (CH), 128.9 (2 CH), 130.7 (C), 132.9 (CH), 133.4 (CH), 134.0 (CH), 136.6 (C), 139.4 (C), 140.6 (C), 155.0 (CO), indole C<sub>3</sub> masked; ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S 531.2288, found 531.2288.

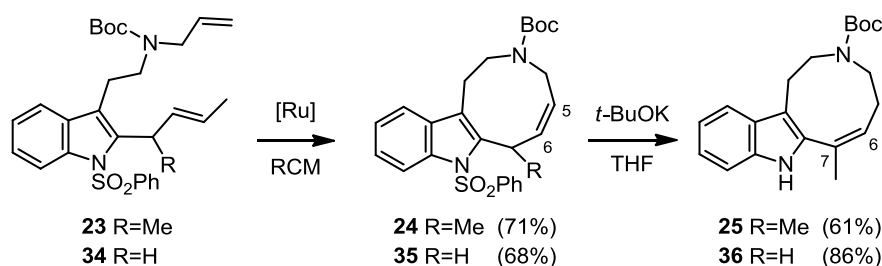
*2-Allyl-3-(2-hydroxyethyl)-1-(phenylsulfonyl)indole (32)*. Following the same procedure as compound **21**. Brown oil: 0.47 g (80%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.92 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.78 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.85 (dt,  $J = 6$  and 1.6 Hz, 2H), 4.99-5.07 (m, 2H), 6.04 (ddt,  $J = 17.2$ , 10.4, and 6 Hz, 1H), 7.26 (td,  $J = 7.6$  and 0.8 Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 8$ , 7.6, and 1.6 Hz, 1H), 7.39 (td,  $J = 7.2$  and 1.6 Hz, 2H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.74 (dd,  $J = 7.2$  and 1.6 Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz)  $\delta$  27.7 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 61.8 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH), 116.0 (CH<sub>2</sub>), 118.4 (C), 118.6 (CH), 123.5 (CH), 124.4 (CH), 126.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 130.3 (C), 133.5 (CH), 135.5 (CH), 135.6 (C), 136.5 (C), 138.7 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>3</sub>S 342.1158, found 342.1159.

*Tosylate 33*. Following the same procedure as compound **22**. Yellow oil: 1.30 g (88%);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.38 (s, 3H), 2.98 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.75 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 4.12 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.91 (dd,  $J = 17.2$  and 1.2 Hz, 1H), 4.96 (dd,  $J = 10$  and 1.2 Hz, 1H), 5.89 (ddt,  $J = 17.2$ , 10, and 6 Hz, 1H), 7.13 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.18 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.25-7.30 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.72 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz)  $\delta$  21.4 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 29.9 (CH<sub>2</sub>), 68.5 (CH<sub>2</sub>), 114.8 (CH), 116.0 (C), 116.1 (CH<sub>2</sub>), 118.1 (CH), 123.4 (CH), 124.3 (CH), 126.2 (2 CH), 127.4 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.5 (2 CH), 132.2 (C), 133.6 (CH), 134.9 (CH), 135.9 (C), 136.2 (C), 138.7 (C), 144.6 (C), one quaternary C was not observed; ESI-HRMS [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 513.1512, found 513.1507; ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>NNaO<sub>5</sub>S<sub>2</sub> 518.1066, found 518.1060.

*2-Allyl-3-[2-(N-allyl-N-tert-butoxycarbonylamino)ethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (34)*. Following the same procedure as compound **23**. Brown oil: 0.60 g (87%);  $^1\text{H}$  NMR (400

MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  1.48 (s, 9H), 2.86 (br, 2H), 3.28 (br, 2H), 3.46 (br, 1H), 3.69 (br, 1H), 3.80 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 4.90-5.15 (m, 4H), 5.65 (br, 1H), 6.00 (m, 1H), 7.22-7.32 (m, 2H), 7.35-7.40 (m, 2H), 7.45-7.52 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.5 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  23.0 ( $\text{CH}_2$ ), 23.6 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $\text{CH}_3$ ), 30.0 ( $\text{CH}_2$ ), 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 46.7 ( $\text{CH}_2$ ), 49.8 ( $\text{CH}_2$ ), 50.8 ( $\text{CH}_2$ ), 79.5 (C), 79.8 (C), 115.1 (CH), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 116.7 ( $\text{CH}_2$ ), 118.4 (CH), 118.7 (CH), 119.1 (C), 119.5 (C), 123.5 (CH), 124.4 (CH), 126.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 130.3 (C), 133.5 (CH), 134.1 (CH), 135.1 (C), 135.3 (CH), 136.5 (C), 138.9 (C), 155.1 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{33}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  481.2181, found 481.2182.

### Synthesis of azoninoindoles **25** and **36**



#### *3-(tert-Butoxycarbonyl)-7-methyl-8-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1H-*

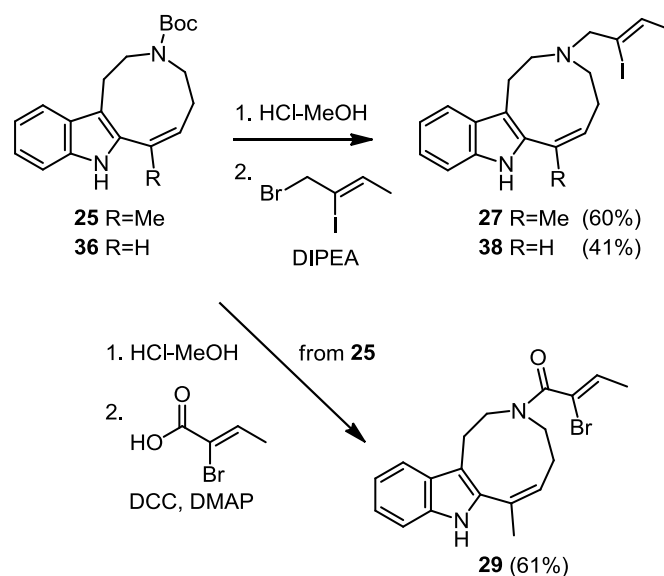
*azonino[5,4-*b*]indole (**24**)*. The second-generation Hoveyda-Grubbs catalyst (**HG-2**) (23 mg, 15 mol%) was added under Ar to a solution of diene **23** (120 mg, 0.24 mmol) in toluene (220 mL) and the resulting mixture was heated at reflux for 24 h. The reaction mixture was concentrated and the residue was chromatographed (hexanes to 85:15 hexanes/AcOEt) to give azoninoindole **24** (white foam): 80 mg (71%); IR (neat) 1691, 1453, 1365, 1173  $\text{cm}^{-1}$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, 50 °C, mixture of rotamers)  $\delta$  1.38 and 1.42 (2s, 9H), 1.53 and 1.55 (2s, 3H), 2.85-3.30 (br m, 4H), 3.50-3.95 (br m, 2H), 4.55 (br s, 1H), 5.51 and 5.61 (2br s, 1H), 5.93 (br s, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.31 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.38 (m, 1H), 7.44 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 8.12 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, 50 °C, mixture of rotamers)  $\delta$  20.9 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (3  $\text{CH}_3$ ), 30.8 (CH), 47.6 (br, 2  $\text{CH}_2$ ), 79.7 (C), 115.6 (CH), 118.4 (CH), 119.5 and 120.1 (C), 123.5 (CH), 124.6 (CH,  $\text{C}_{10}$ ), 126.6 (2 CH), 126.1 and 127.1 (CH), 128.8 (2 CH), 129.7 (C), 133.8 (CH), 135.4 (CH), 137.2 (C), 139.2 and 139.7 (C), 140.2 and 140.5 (C), 154.8 and 155.6 (CO); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$  489.1818, found 489.1828.

*3-(tert-Butoxycarbonyl)-7-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azonino[5,4-b]indole (25)*. *t*-BuOK (0.66 g, 5.89 mmol) was added to a solution of **24** (0.25 g, 0.53 mmol) in THF (25 mL) and the resulting solution was heated at reflux for 14 h. The reaction mixture was partitioned between a saturated aqueous NH<sub>4</sub>Cl solution and Et<sub>2</sub>O and extracted with Et<sub>2</sub>O (3 x 20 mL). The organic extracts were dried and concentrated and the residue was chromatographed (hexanes and 8:2 hexanes/AcOEt) to give azoninoindole **25** (yellow foam): 0.1 g (61%). IR (film) 3317, 2927, 1667, 1463 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, assignments aided by HSQC and HMBC, mixture of rotamers) δ 1.48 and 1.50 (2s, 9H, Boc), 2.02 (m masked, 2H, 5-H), 2.03 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.92 and 2.96 (2m, 2H, 1-H), 3.30-3.40 (m, 4H, 2-H, 4-H), 5.76 and 5.86 (2t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 6-H), 7.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, 11-H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, 10-H), 7.33 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, 9-H), 7.54 (m, 1H, 12-H), 7.81 and 7.84 (2s, 1H, NH); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz, assignments aided by HSQC and HMBC, mixture of rotamers) δ 23.4 (CH<sub>3</sub>), 23.4 and 24.7 (CH<sub>2</sub>, C-1), 28.5 and 28.6 (3 CH<sub>3</sub>, Boc), 30.3 (CH<sub>2</sub>, C-5), 45.7 and 46.5 (CH<sub>2</sub>, C-4), 48.5 and 49.1 (CH<sub>2</sub>, C-2), 79.1 and 79.2 (C), 110.5 and 110.6 (CH, C-9), 112.1 and 112.8 (C, C-12b), 118.1 and 118.3 (CH, C-12), 119.2 (CH, C-11), 121.5 (CH, C-10), 128.4 and 128.5 (C, C-12a), 130.2 and 130.8 (CH, C-6), 130.7 and 131.5 (C, C-7), 134.9 and 135.5 (C, C-7a), 135.4 and 135.6 (C, C-8a), 155.5 and 155.9 (CO); ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>2</sub> 349.1886, found 349.1879.

*3-(tert-Butoxycarbonyl)-8-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1(H)-azonino[5,4-b]indole (35)*. Following an equivalent procedure as compound **24**. White foam: 154 mg (68%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, mixture of rotamers) δ 1.28 and 1.44 (2s, 9H), 2.97 (m, 2H), 3.37-3.47 (m, 3.1H), 3.55 (m, 0.9H), 3.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 5.56 (dt, *J* = 11.6 and 4.8 Hz, 0.55H), 5.73 (dt, *J* = 11.2 and 4.8 Hz, 0.45H), 6.09 (m, 1H), 7.21-7.30 (m, 2H), 7.33-7.42 (m, 3H), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.10 (m, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.5 MHz, mixture of rotamers) δ 23.8 (CH<sub>2</sub>), 23.9 (CH<sub>2</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 28.2 (CH<sub>3</sub>), 28.4 (CH<sub>3</sub>), 43.3 (CH<sub>2</sub>), 47.4 (CH<sub>2</sub>), 48.2 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 79.5 (C), 79.7 (C), 114.9 (CH), 115.0 (CH), 117.6 (C), 118.1 (CH), 118.2 (CH), 118.9 (C), 123.3 (CH), 123.5 (CH), 124.3 (CH), 124.5 (CH), 126.2 (2 CH), 126.3 (2 CH), 127.7 (CH), 128.6 (CH), 129.0 (2 CH), 129.05 (2 CH), 129.1 (CH), 129.7 (CH), 133.4 (CH), 133.5 (CH), 134.7 (C), 136.1 (C), 136.4 (C), 136.6 (C), 138.9 (C), 139.1 (C), 154.9 (C), 155.7 (C); ESI-HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calcd for C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>4</sub>S 475.1662, found 475.1664.

*3-(tert-Butoxycarbonyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azonino[5,4-b] indole (36)*. Following the same procedure as compound **25**. White foam: 142 mg (86%); IR (film) 3310, 2925, 1668, 1463  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, assignment aided by HSQC and HMBC, mixture of rotamers)  $\delta$  1.41 and 1.51 (2s, 9H, Boc), 2.02 (m, 2H, 5-H), 3.0 and 3.04 (2m, 2H, 1-H), 3.47 (m, 4H, 2-H, 4-H), [6.02 (dt,  $J = 10.4, 8.4$  Hz) and 6.08 (dt,  $J = 10.8, 8.4$  Hz), 1H, 6-H], [6.50 (d,  $J = 11.2$  Hz) and 6.55 (d,  $J = 10.8$  Hz), 1H, 7-H], 7.14 (m, 2H, 10-H, 11-H), 7.30 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 9-H), 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 12-H), 8.04 and 8.12 (2s, 1H, NH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, assignment aided by HSQC and HMBC, mixture of rotamers)  $\delta$  23.9 and 25.1 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 28.4 and 28.6 (3  $\text{CH}_3$ , Boc), 29.8 and 30.1 ( $\text{CH}_2$ , C-5), 45.7 and 46.2 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 48.0 and 48.5 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 79.3 (C), 110.5 and 110.6 (CH, C-9), 112.7 and 113.5 (C, C-12b) 118.2 and 118.3 (CH, C-12), 119.1 (CH, C-11), 121.6 (CH, C-10), 122.9 and 123.6 (C, C-7), 128.7 and 128.9 (C, C-12a), 131.6 and 132.1 (C, C-7a), 135.3 and 135.6 (C, C-8a), 135.4 and 135.8 (CH, C-6), 155.5 and 156.0 (CO); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$  313.1911, found 313.1913.

### Synthesis of the Heck substrates **27**, **29** and **38**



*3-(2-Iodo-2-(Z)-butenyl)-7-methyl-2,3,4,5-1H-tetrahydroazonino[5,4-b]indole (27)*. A solution of carbamate **25** (75 mg, 0.23 mmol) in 1.2 M HCl in MeOH (2.2 mL) was stirred at rt for 22 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, 20%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (10 mL) was added and the organic solvent was removed. The residue was partitioned between  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and 1N  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  aqueous solution and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic

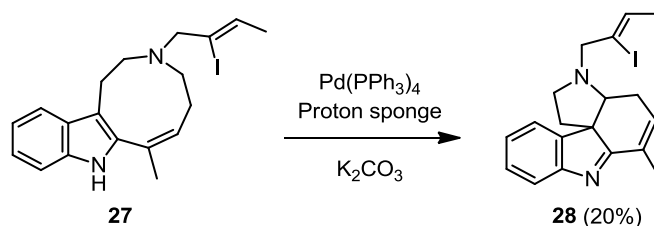


extracts were dried and concentrated to give the crude secondary amine (58 mg). Diisopropylethylamine (0.07 mL, 0.39 mmol) and a solution of (*Z*)-1-bromo-2-iodo-2-butene<sup>93</sup> (94 mg, 0.36 mmol) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) were added to a solution of the above material in acetonitrile (5 mL) and the reaction mixture was stirred at rt for 20 h. The solvent was removed and the residue was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and washed with a saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution. The organic solution was dried and concentrated and the resulting residue was chromatographed (hexanes to 9:1 hexanes/EtOAc) to give the title compound **27** (yellow oil): 56 mg (60%); IR (film) 3278, 2924, 1660, 1462 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.78 (dt, *J* = 6.4, 1.2 Hz, 3H), 2.01 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.63 (a t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 2.85 (s, 4H), 3.47 (q, *J* = 1.2 Hz, 2H), 5.82 (m, 2H), 7.11 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H), 7.17 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H); <sup>13</sup>C NMR (75.4 MHz) δ 21.7 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>3</sub>), 26.3 (CH<sub>2</sub>), 31.2 (CH<sub>2</sub>), 53.2 (CH<sub>2</sub>), 53.5 (CH<sub>2</sub>), 70.4 (CH<sub>2</sub>), 110.3 (CH), 111.8 (C), 113.2 (C), 118.2 (CH), 119.0 (CH), 121.2 (CH), 128.8 (C), 129.6 (CH), 130.3 (C), 132.4 (CH), 135.0 (C), 135.5 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub> 407.0979, found 407.0968.

*3-((Z)-2-Bromo-2-butenoyl)-7-methyl-2,3,4,5-1H-tetrahydroazonino[5,4-b]indole (29)*. A solution of carbamate **25** (0.30 g, 0.92 mmol) in 1.2 M HCl in MeOH (9 mL) was stirred at rt for 22 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, 20% NH<sub>4</sub>OH (10 mL) was added and the organic solvent was removed. The residue was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and 1N aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried and concentrated to give the crude secondary amine (0.20 g). (*Z*)-2-Bromobutenoic acid,<sup>97</sup> (0.31 g, 1.86 mmol), DCC (0.39 g, 1.86 mmol) and DMAP (12 mg, 0.09 mmol) were added to a solution of the above material in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) and the reaction mixture was stirred at rt for 70 h. The reaction mixture was diluted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, filtered through Celite and washed with 1 N HCl (2 x 15 mL) and 5% NaOH (2 x 15 mL). The resulting organic solution was dried and concentrated and the residue was chromatographed (7:3 hexanes/EtOAc) to give the title compound **29** (white solid): 0.21 g (61%); IR (film) 3294, 2918, 1614, 1423 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, mixture of rotamers) δ [1.64 (d, *J* = 6.8 Hz) and 1.87 (d, *J* = 6.4 Hz), 3H], 2.02 and 2.05 (2 s, 3H), 2.16 (m, 2H), [2.94 (t, *J* = 6.0 Hz) and 3.0 (m), 2H], [3.40 (m) and 3.51 (t, *J* = 3.6 Hz), 2H], [3.45 (t, *J* = 5.6 Hz) and 3.75 (t, *J* = 5.2 Hz), 2H], [5.73 (t, *J* = 7.6 Hz) and 5.97 (t, *J* = 8.4

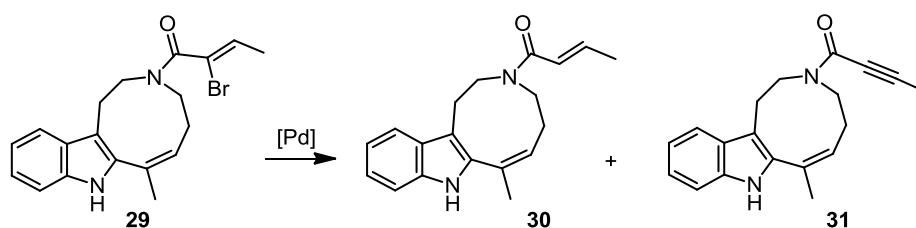
Hz), 1H], 5.32 and 6.10 (2 q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), [7.41 (d,  $J = 8$  Hz) and 7.55 (d,  $J = 7.6$  Hz), 1H], 7.79 and 7.85 (2 br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  16.3 ( $\text{CH}_3$ ), 23.4 and 23.8 ( $\text{CH}_3$ ), 23.5 and 24.8 ( $\text{CH}_2$ ), 29.6 and 29.9 ( $\text{CH}_2$ ), 44.8 and 47.4 ( $\text{CH}_2$ ), 49.5 and 50.2 ( $\text{CH}_2$ ), 110.6 and 111.0 (CH), 110.0 and 112.4 (C), 116.5 and 117.7 (C), 118.2 and 118.4 (CH), 119.2 and 119.3 (CH), 121.7 (CH), 127.6 and 128.3 (C), 128.5 and 129.2 (CH), 129.1 and 130.8 (CH), 132.2 (C), 134.4 and 136.6 (C), 135.6 and 136.0 (C), 166.8 and 167.2 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}$  373.091, found 373.0914.

*3-(2-Iodo-2-(Z)-butenyl)-2,3,4,5-tetrahydro-1H-azonino[5,4- b]indole (38)*. A solution of carbamate **36** (0.25 g, 0.80 mmol) in 1.2 M HCl in MeOH (4.2 mL) was stirred at rt for 9 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, 20%  $\text{NH}_4\text{OH}$  (35 mL) was added and the organic solvent was removed. The residue was partitioned between  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and  $\text{H}_2\text{O}$  and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . The organic extracts were dried and concentrated to give the crude secondary amine (0.17 g). Diisopropylethylamine (0.22 mL, 1.20 mmol) and a solution of (Z)- 1-bromo-2-iodo-2-butene<sup>93</sup> (0.31 g, 1.20 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) were added to a solution of the above material in acetonitrile (17 mL), and the reaction mixture was stirred at rt for 20 h. The solvent was removed and the residue was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a saturated aqueous  $\text{NaHCO}_3$  solution. The organic solution was dried and concentrated and the residue was chromatographed (hexanes to 8:1 hexanes/EtOAc) to give **38** (yellow oil): 129 mg (41%); IR (film) 2927, 1461  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  1.80 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 2.32 (q,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 6$  Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 3.51 (s, 2H), 5.82 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H), 6.01 (dt,  $J = 11.2, 8.0$  Hz, 1H), 6.51 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H), 7.15 (td,  $J = 6.8, 1.2$  Hz, 1H), 7.20 (td,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.26 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.56 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  21.6 ( $\text{CH}_3$ ), 26.2 ( $\text{CH}_2$ ), 30.8 ( $\text{CH}_2$ ), 53.2 ( $\text{CH}_2$ ), 53.7 ( $\text{CH}_2$ ), 70.3 ( $\text{CH}_2$ ), 110.3 (CH), 110.9 (C), 113.2 (C), 118.1 (CH), 118.9 (CH), 121.4 (CH), 122.5 (CH), 129.2 (C), 130.4 (CH), 132.0 (C), 135.2 (C), 135.6 (CH); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{IN}_2$  393.0822, found 393.0821.

Spectroscopic data of **28**, **30**, **31** and **39**

*3-(2-Iodo-2-(Z)-butenyl)-6-methyl-2,3,3a,4-tetrahydro-1H-pyrrolo[2,3-d]carbazole (28).*

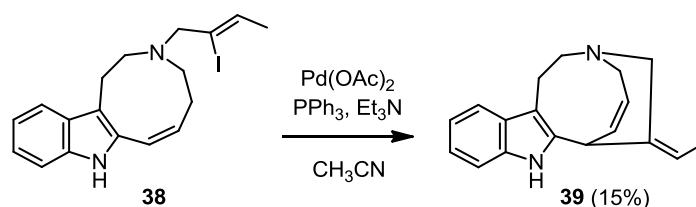
Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (16 mg; 0.014 mmol), proton sponge (9 mg, 0.04 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (29 mg, 0.21 mmol) were added under Ar to a solution of indole **27** (58 mg, 0.14 mmol) in toluene (15 mL) and the mixture was heated at rf for 24 h. The solvent was removed and the mixture was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a 1 M NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried and concentrated, and the resulting residue was chromatographed (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> to 98:2 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) to give tetracycle **28** (brown oil): 11 mg (20%); <sup>1</sup>H NMR (500 MHz assigned aided by HSQC, HMBC and COSY <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H) δ 1.70 (ddd, *J* = 12.0, 8.5, 2.5 Hz, 1H), 1.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 2.16 (d, *J* = 1.5 Hz, 3H), 2.38 (m, 3H), 2.79 (td, *J* = 11.0, 3.5 Hz, 1H), 3.35 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.47 (t mask, *J* = 3.5 Hz, 1H), 3.48 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 5.91 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 7.22 (td, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 7.5, 1 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (125.7 MHz) δ 17.2 (CH<sub>3</sub>), 21.7 (CH<sub>3</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 34.1 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 60.4 (C), 62.8 (CH<sub>2</sub>), 64.9 (CH), 109.2 (C), 120.2 (CH), 124.0 (CH), 125.5 (CH), 127.7 (CH), 129.8 (C), 131.5 (CH), 135.3 (CH), 144.6 (C), 154.3 (C), 181.6 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>IN<sub>2</sub> 405.0822, found 405.0817.



*Alkene 30.* IR (film) 3259, 2923, 1600, 1462 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, mixture of rotamers) δ 1.89 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 3H), 1.99 and 2.01 (2 s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.95 and 2.98 (2 m, 2H), [3.44 (t, *J* = 6.0 Hz) and 3.51 (m), 2H], 3.52 and 3.60 (2 m, 2H), 5.73 and 5.84 (2 td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.27 and 6.29 (2 dq, *J* = 14.8, 1.6 Hz, 1H), 6.88 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.31 and 7.33 (2 d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.51 and 7.56 (2 d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.76

and 7.82 (2 br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  18.3 (CH<sub>3</sub>), 23.5 (CH<sub>3</sub>), 23.6 and 26.4 (CH<sub>2</sub>), 29.7 and 30.4 (CH<sub>2</sub>), 44.7 and 47.9 (CH<sub>2</sub>), 48.2 and 48.3 (CH<sub>2</sub>), 110.5 and 110.8 (CH), 111.0 and 113.1 (C), 117.9 and 118.3 (CH), 119.4 (CH), 121.7 (CH), 122.5 and 123.0 (CH), 128.0 and 128.5 (C), 128.6 and 131.0 (CH), 130.4 and 132.9 (C), 134.4 and 135.6 (C), 135.7 and 135.9 (C), 140.4 and 141.4 (CH), 166.8 and 167.0 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>O 295.1805, found 295.1799.

*Alkyne 31.* IR (film) 3270, 2923, 2239, 1606, 1426 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  1.99 and 2.05 (2 s, 3H), 2.01 and 2.04 (2 s, 3H), 2.13 (m, 2H), 2.96 and 3.01 (2 m, 2H), 3.49 (m, 2H), [3.68 (t,  $J$  = 6.0 Hz) and 3.79 (m), 2H], 5.77 and 5.85 (2 t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 2H), 7.32 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.79 and 7.83 (2 br s, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  4.1 (CH<sub>3</sub>), 23.6 (CH<sub>3</sub>), 23.0 and 25.9 (CH<sub>2</sub>), 29.4 and 30.1 (CH<sub>2</sub>), 44.1 and 47.5 (CH<sub>2</sub>), 49.5 and 50.1 (CH<sub>2</sub>), 74.1 and 74.2 (C), 88.7 and 89.2 (C), 110.5 and 110.8 (CH), 111.1 and 112.7 (C), 118.2 and 118.3 (CH), 119.3 and 119.4 (CH), 121.8 (CH), 128.0 and 128.4 (C), 129.0 and 130.7 (CH), 130.6 and 132.6 (C), 134.7 and 135.6 (C), 135.8 and 135.9 (C), 154.9 and 155.9 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O 293.1648, found 293.1641.



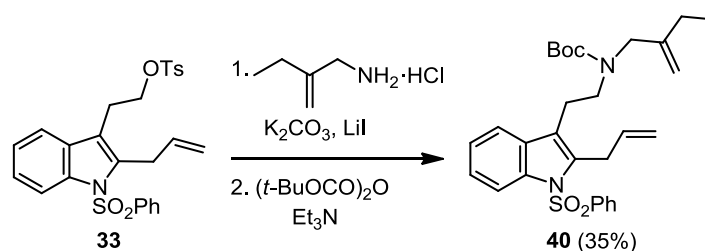
*13-(Z)-Ethylidene-1,2,3,4,7,8-hexahydro-3,7-ethanoazonino[5,4-b]indole (39).* Pd(OAc)<sub>2</sub> (16 mg, 0.07 mmol), PPh<sub>3</sub> (61 mg, 0.22 mmol), and Et<sub>3</sub>N (0.10 mL, 0.74 mmol) were added under Ar to a solution of amine **38** (145 mg, 0.37 mmol) in acetonitrile (37 mL), and the mixture was stirred at reflux temperature for 1 h. The solvent was removed, and the residue was partitioned between CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> and a 1M NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution and extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic extracts were dried and concentrated, and the residue was chromatographed (hexanes to 8:2 Et<sub>2</sub>O/hexanes). An additional chromatography (8:2 Et<sub>2</sub>O/hexanes) gave pure tetracycle **39** (colorless oil): 15 mg (15%); IR (film) 2922, 1461 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, assignment aided by gCOSY and gHSQC)  $\delta$  1.59 (dd,  $J$  = 6.8, 1.2 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 2.73 (dt,  $J$  = 14.8, 2.4 Hz, 1H, 1-H), 3.04 (td,  $J$  = 14.8, 14, 2.4 Hz, 1H, 2-H), 3.24 (m, 1H, 1-H), 3.27 (m, 1H, 14-H), 3.44 (dt,  $J$  = 14.8,

3.2, 2.8 Hz, 1H, 2-H), 3.49 (dd,  $J = 18.0, 5.2$  Hz, 1H, 4-H), 3.67 (d,  $J = 18.4$  Hz, 1H, 4-H), 4.16 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H, 7-H), 4.17 (d,  $J = 15.2$  Hz, 1H, 14-H), 5.46 (q,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{CH}_3$ ), 5.67 (ddd,  $J = 10.8, 8.4, 3.2$  Hz, 1H, 6-H), 5.88 (ddd,  $J = 10.8, 5.2, 2.0$  Hz, 1H, 5-H), 7.08 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 11-H), 7.13 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 10-H), 7.28 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, 9-H), 7.51 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, 12-H), 7.72 (br s, 1H, 8-H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, assignment aided by gHSQC and gHMBC)  $\delta$  13.1 ( $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{H}_3$ ), 24.7 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 50.5 ( $\text{CH}$ , C-7), 51.4 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 53.0 ( $\text{CH}_2$ , C-14), 59.4 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 110.2 ( $\text{CH}$ , C-9), 112.3 (C, C-12b), 117.6 ( $\text{CH}$ , C-12), 118.9 ( $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CH}_3$ ), 119.0 ( $\text{CH}$ , C-11), 121.3 ( $\text{CH}$ , C-10), 125.2 ( $\text{CH}$ , C-6), 129.3 (C, C-12a), 132.6 ( $\text{CH}$ , C-5), 133.0 (C, C-7a), 134.4 (C, C-8a), 146.1 (C, C-13); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2$  265.1699, found 265.1696.

## QUEBRACHAMINE

### Direct RCM

#### Synthesis of RCM substrate **40**

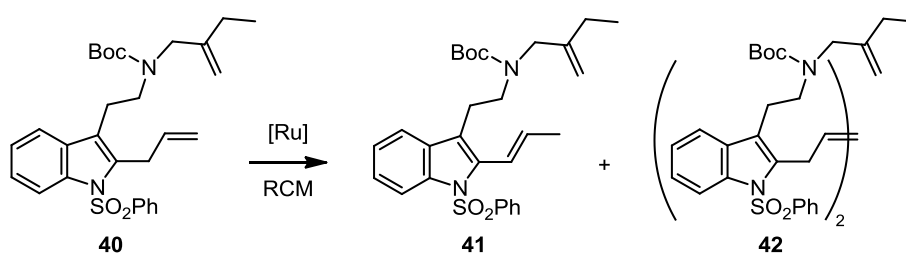


*2-Allyl-3-[N-(2-ethylallyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (40)*. A mixture of tosylate **33**<sup>17</sup> (0.68 g, 1.38 mmol), 2-ethylallylamine hydrochloride<sup>105–107</sup> (1.5 g, 8.28 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.52 g, 11.04 mmol), and a catalytic amount of Lil in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (30 mL) was stirred at  $85^\circ\text{C}$  for 24 h in a sealed tube. The solvent was removed and the resulting residue was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The organic layer was dried and concentrated to give the crude secondary amine which was directly used in the next step.

A solution of the above amine,  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.7 mL, 5.0 mmol), and  $(t\text{-BuOCO})_2\text{O}$  (0.51 g, 2.34 mmol) in MeOH (30 mL) was heated at reflux overnight. The solvent was removed and the residue was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with 2N HCl and brine. The organic extracts were dried and concentrated to give the crude product. After chromatography

(hexanes to 8:2 hexanes/AcOEt) diene **40** was obtained (pale yellow oil): 0.20 g (29%);  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  0.98 (br q,  $J = 6.9$  Hz, 3H), 1.46 and 1.49 (2 s, 9H), 1.90 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.47 and 3.69 (2 s, 2H), 3.80 (dt,  $J = 6, 1.5$  Hz, 2H), 4.61, 4.69, 4.77 and 4.82 (4 s, 2H), 5.01 and 5.04 (2 s, 2H), 5.98 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.36 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.48 (m, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  12.0 and 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.8 and 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 and 28.5 (3  $\text{CH}_3$ ), 30.0 and 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 45.8 and 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.7 and 52.6 ( $\text{CH}_2$ ), 79.5 and 79.8 (C), 109.8 and 109.9 ( $\text{CH}_2$ ), 115.0 and 115.1 (CH), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 118.4 and 118.8 (CH), 119.2 and 119.6 (C), 123.5 and 123.6 (CH), 124.4 (CH), 126.3 (2 CH), 129.1 (2CH), 130.3 and 130.5 (C), 133.5 (CH), 135.2 and 135.4 (CH), 135.3 (C), 136.6 (C), 139.9 (C), 147.1 and 147.2 (C), 155.3 and 155.5 (CO).

#### Spectroscopic data of **41** and **42**



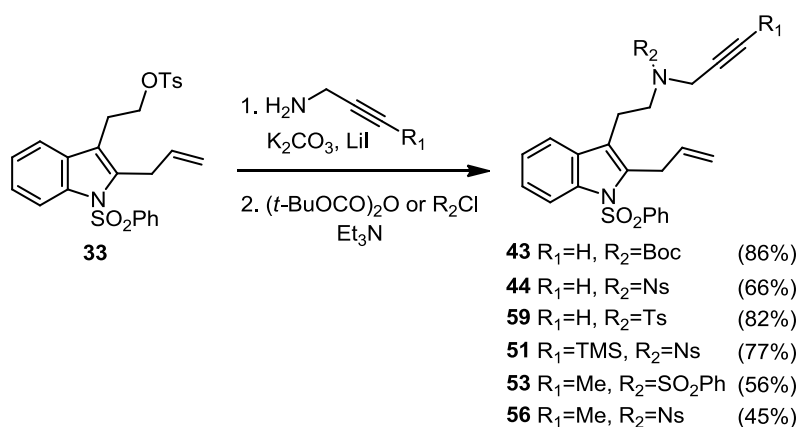
*Diene 41.*  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  0.97 (br m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.87 (m, 2H), 1.98 (dd,  $J = 6.4, 1.6$  Hz, 3H), 2.87 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 3.47 and 3.67 (2 s, 2H), 4.57, 4.63, 4.76 and 4.80 (4 s, 2H), 5.75 and 5.80 (2 m, 1H), 6.72 (dd,  $J = 14, 1.6$  Hz, 1H), 7.21-7.35 (m, 4H), 7.45 (m, 2H), 7.69 and 7.73 (2 d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.20 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  12.0 and 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 18.9 ( $\text{CH}_3$ ), 23.5 and 23.9 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 (3  $\text{CH}_3$ ), 45.7 and 46.1 ( $\text{CH}_2$ ), 51.2 and 52.2 ( $\text{CH}_2$ ), 79.5 and 79.7 (C), 109.8 ( $\text{CH}_2$ ), 115.2 (CH), 118.9 and 119.3 (CH), 119.5 (C), 121.1.5 and 121.5 (CH), 123.6 and 123.8 (CH), 124.8 (CH), 126.7 (2 CH), 128.8 (2 CH), 131.2 and 131.5 (C), 132.2 and 132.4 (CH), 133.5 (CH), 135.7 (C), 136.1 (C), 138.6 (C), 147.1 and 147.3 (C), 155.5 (CO); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{NaO}_4\text{S}$  531.2288, found 531.2292.

*Dimer 42.*  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  0.96 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.88 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.46 and 3.63 (2 s, 2H), 3.69 (s, 2H), 4.61,

4.65, 4.74 and 4.77 (4 s, 2H), 5.66 (br s, 2H), 7.27 (m, 3H), 7.40 (m, 3H), 7.65 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 8.14 (d,  $J = 8$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  12.0 and 12.2 ( $\text{CH}_3$ ), 22.7 and 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 26.0 ( $\text{CH}_2$ ), 28.4 ( $3\text{CH}_3$ ), 28.9 ( $\text{CH}_2$ ), 45.9 and 46.3 ( $\text{CH}_2$ ), 51.8 and 52.3 ( $\text{CH}_2$ ), 79.4 and 79.8 (C), 109.7 ( $\text{CH}_2$ ), 115.2 (CH), 118.4 and 118.9 (CH), 119.0 and 119.4 (C), 123.6 (CH), 124.4 (CH), 126.2 (2 CH), 128.8 (CH), 129.0 (2 CH), 130.4 and 130.6 (C), 133.4 (CH), 135.6 (C), 136.5 (C), 139.0 (C), 147.2 and 147.4 (C), 155.3 and 155.5 (CO); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for  $\text{C}_{56}\text{H}_{68}\text{N}_4\text{NaO}_8\text{S}_2$ : 1011.4371, found 1011.4373.

## RCEYM

### General Procedure for the Preparation of Enynes **43**, **44**, **51**, **53**, **56** and **59**



A mixture of tosylate **33**<sup>17</sup> (0.50 g, 1.01 mmol), the corresponding propargylamine (7.07 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (0.28 g, 2.02 mmol), and a catalytic amount of Lil in  $\text{CH}_3\text{CN}$  (12 mL) was stirred at 85 °C for 60 h in a sealed tube. The solvent was removed and the resulting residue was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  and washed with a saturated aqueous  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . The organic layer was dried and concentrated to give the corresponding crude secondary amine which was directly used in the next step.

A solution of the above amine,  $\text{Et}_3\text{N}$  (0.15 mL, 1.11 mmol), and di-*tert*-butyldicarbonate or the corresponding sulfonylchloride (1.11 mmol) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) was heated at reflux overnight. The reaction mixture was diluted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (15 mL) and washed successively with 2N HCl (3 x 25 mL), 2N NaOH (3 x 25 mL), and brine (3 x 25 mL). The organic phase was dried and concentrated, and the resulting residue was chromatographed (flash,  $\text{SiO}_2$ ) to give enynes **43**, **44**, **51**, **53**, **56** and **59**.

**Spectroscopic data of RCEYM substrates 43, 44, 51, 53, 56 and 59**

*2-Allyl-3-[N-(2-propynyl)-N-(tert-butoxycarbonyl)-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (43)*. Yellow oil (86%); IR (neat) 3292, 2977, 1693, 1367, 1172  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  1.48 (s, 9H), 2.19 (br s, 1H), 2.94 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 3.42 (dd,  $J = 7, 6.8$  Hz, 2H), 3.72 and 3.96 (2 br s, 2H), 3.82 (dt,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 2H), 5.03 (br m, 1H), 5.04 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 6.01 (m, 1H), 7.25 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H), 7.29 (t,  $J = 8$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.60 (br m, 1H), 7.71 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz, mixture of rotamers)  $\delta$  22.9 and 23.4 ( $\text{CH}_2$ ), 28.3 (3  $\text{CH}_3$ ), 30.1 ( $\text{CH}_2$ ), 36.4 and 37.5 ( $\text{CH}_2$ ), 46.4 and 46.8 ( $\text{CH}_2$ ), 71.3 and 71.9 (CH), 79.6 (C), 80.4 (C), 115.1 (CH), 116.1 ( $\text{CH}_2$ ), 118.5 (CH), 119.0 (C), 123.6 (CH), 124.4 (CH), 126.2 (2 CH), 129.0 (2 CH), 130.3 (C), 133.5 (CH), 135.3 (CH and C), 136.6 (C), 138.9 (C), 154.7 (CO); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$  479.1999, found 479.1999.

*2-Allyl-3-[N-(2-propynyl)-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (44)*. Elution with 2:8 hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Yellow oil (66%); IR (neat) 3288, 3104, 1530, 1351, 1166  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.07 (t,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 2.99 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.83 (dt,  $J = 6.0, 1.6$  Hz, 2H), 4.09 (d,  $J = 2.4$  Hz, 2H), 5.03 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 7.27 (td,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.32 (td,  $J = 7.2, 1.2$  Hz, 1H), 7.40 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.28 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 ( $\text{CH}_2$ ), 37.3 ( $\text{CH}_2$ ), 46.2 ( $\text{CH}_2$ ), 74.6 (CH), 76.1 (C), 115.2 (CH), 116.3 ( $\text{CH}_2$ ), 117.6 (C), 118.3 (CH), 123.8 (CH), 124.1 (2 CH), 124.7 (CH), 126.4 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.8 (C), 133.7 (CH), 135.4 (CH), 135.7 (C), 136.5 (C), 138.9 (C), 144.5 (C), 150.1 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$  564.1258, found 564.1263.

*2-Allyl-3-[N-(2-propynyl)-N-tosyl-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (59)*. Elution with 1:9 hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ; Yellow oil (84%); IR (neat) 3286, 2925, 1448, 1348, 1159  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.14 (t,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 3.02 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.86 (dt,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 2H), 4.08 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 5.08 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.25-7.35 (m, 4H), 7.40 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.70 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 7.75 (d,  $J = 8$  Hz, 2H), 8.21 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  21.4 ( $\text{CH}_3$ ), 24.0 ( $\text{CH}_2$ ), 30.1



(CH<sub>2</sub>), 37.2 (CH<sub>2</sub>), 46.1 (CH<sub>2</sub>), 73.8 (CH), 76.8 (C), 115.0 (CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 118.1 (C), 118.4 (CH), 123.6 (CH), 124.4 (CH), 126.2 (2 CH), 127.4 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.4 (2 CH), 129.9 (C), 133.5 (CH), 135.3 (CH), 135.5 (C), 135.6 (C), 136.4 (C), 138.8 (C), 143.6 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 533.1563, found 533.1554.

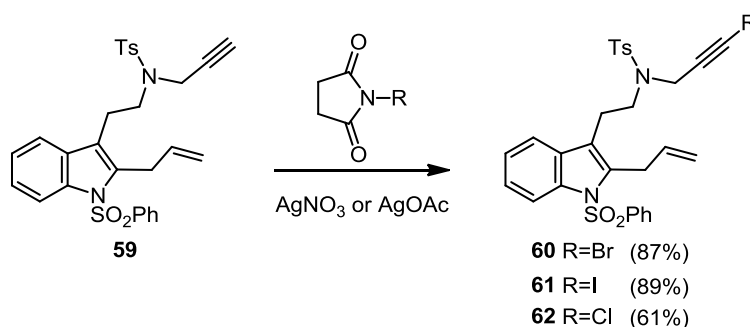
*2-Allyl-3-[N-(4-nitrophenylsulfonyl)-N-(3-trimethylsilyl-2-propynyl)-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (51)*. Elution with 3:7 hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Yellow oil (75%); IR (neat) 2961, 1531, 1448, 1351 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ -0.01 (s, 9H), 3.0 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.85 (dt, *J* = 6, 1.6 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 5.07 (m, 2H), 6.04 (m, 1H), 7.27 (td, *J* = 8, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (td, *J* = 8.4, 2 Hz, 1H), 7.41 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.76 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.99 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ -0.5 (3 CH<sub>3</sub>), 23.8 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 37.9 (CH<sub>2</sub>), 45.8 (CH<sub>2</sub>), 91.8 (C), 97.1 (C), 115.1 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 117.5 (C), 118.2 (CH), 123.7 (CH), 124.0 (2 CH), 124.6 (CH), 126.3 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.8 (C), 133.6 (CH), 135.2 (CH), 135.6 (C), 136.4 (C), 138.8 (C), 144.5 (C), 150.0 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>31</sub>H<sub>34</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>Si 636.1653, found 636.1636.

*2-Allyl-3-[N-(2-butyne)-N-(phenylsulfonyl)-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (53)*. Elution with 4:6 hexanes/Et<sub>2</sub>O; Yellow oil (58%); IR (neat) 3066, 2921, 1447, 1364, 1163 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.57 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.98 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.84 (dt, *J* = 5.6, 1.6 Hz, 2H), 4.03 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.06 (m, 2H), 6.03 (m, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (m, 2H), 7.52 (m, 3H), 7.73 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.19 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 3.2 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 71.7 (C), 81.8 (C), 115.1 (CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 118.2 (C), 118.4 (CH), 123.6 (CH), 124.5 (CH), 126.3 (2 CH), 127.5 (2 CH), 128.7 (2 CH), 129.1 (2 CH), 130.0 (C), 132.5 (CH), 133.6 (CH), 135.3 (CH), 135.5 (C), 136.5 (C), 138.7 (C), 138.9 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 533.1563, found 533.1557.

*2-Allyl-3-[N-(2-butyne)-N-(4-nitrophenylsulfonyl)-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (56)*. Elution with 4:6 hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Yellow oil (46%); IR (neat) 3104, 2921, 1530, 1350 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 1.56 (t, *J* = 2.4 Hz, 3H), 2.97 (m, 2H), 3.31 (m, 2H), 3.83 (dt, *J* = 6, 1.6 Hz, 2H), 4.05 (q, *J* = 2.4 Hz, 2H), 5.04 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 7.26 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H),

7.50 (m, 2H), 7.74 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  3.2 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 37.8 (CH<sub>2</sub>), 46.0 (CH<sub>2</sub>), 71.4 (C), 82.4 (C), 115.2 (CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 117.7 (C), 118.2 (CH), 123.7 (CH), 123.8 (2 CH), 124.6 (CH), 126.3 (2 CH), 128.8 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.8 (C), 133.6 (CH), 135.4 (CH), 135.6 (C), 136.5 (C), 138.9 (C), 144.7 (C), 150.0 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 578.1414, found 578.1414.

### General Procedure for the Preparation of haloenynes 60-62



The corresponding succinimide (0.22 mmol) and AgNO<sub>3</sub> or AgOAc (0.02 mmol) were added to a solution of alkyne **59** (0.11 g, 0.20 mmol) in acetone (1 mL). After being stirred at rt for 2 h, the reaction mixture was diluted with Et<sub>2</sub>O (15 mL) and washed with brine (2 x 15 mL). The organic phase was dried and concentrated, and the resulting residue was chromatographed (flash, SiO<sub>2</sub>) to give enynes **60-62**.

### Spectroscopic data of 60-62

*2-Allyl-3-[N-(3-bromo-2-propynyl)-N-tosyl-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole (60)*. Elution with 1:9 hexanes/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Yellow oil: 100 mg (80%); IR (neat) 3065, 2926, 1448, 1348, 1160 cm<sup>-1</sup>;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.39 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.82 (dt,  $J = 6, 1.6$  Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 5.03 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.38 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  21.5 (CH<sub>3</sub>), 24.1 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 45.4 (C), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 73.2 (C), 115.2 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 118.1 (C), 118.5 (CH), 123.8 (CH), 124.6 (CH), 126.3 (2 CH), 127.6 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.6 (2 CH), 130.0 (C), 133.7 (CH), 135.4 (CH and C), 135.6 (C), 136.6 (C), 138.9 (C), 143.8 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 611.0668, found 611.0671.

*2-Allyl-3-[N-(3-iodo-2-propynyl)-N-tosyl-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole* (**61**).

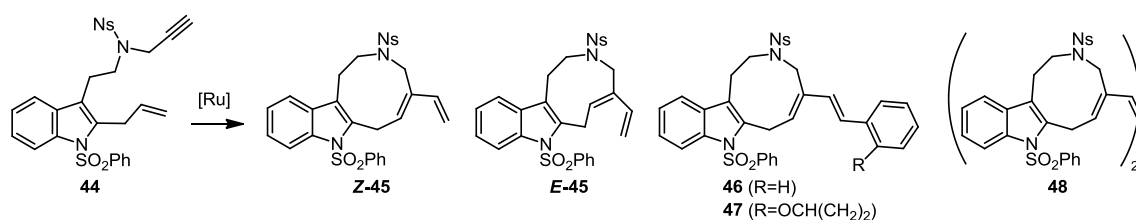
Yellow oil: 113 mg (90%); IR (neat) 2925, 1448, 1347, 1159  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.40 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.81 (d,  $J = 6$  Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 5.03 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.39 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.64 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 8.19 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  2.2 (C), 21.5 (CH<sub>3</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 39.2 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 87.0 (C), 115.1 (CH), 116.3 (CH<sub>2</sub>), 118.1 (C), 118.5 (CH), 123.8 (CH), 124.5 (CH), 126.3 (2 CH), 127.6 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.6 (2 CH), 130.0 (C), 133.6 (CH), 135.3 (CH and C), 135.6 (C), 136.5 (C), 138.9 (C), 143.7 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>IN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 659.053, found 659.0531.

*2-Allyl-3-[N-(3-chloro-2-propynyl)-N-tosyl-2-aminoethyl]-1-(phenylsulfonyl)indole* (**62**).

Yellow oil: 96 mg (61%); IR (neat) 3065, 2926, 1448, 1349, 1160  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.39 (s, 3H), 2.95 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.82 (dt,  $J = 5.6, 1.6$  Hz, 2H), 4.0 (s, 2H), 5.02 (m, 2H), 6.01 (m, 1H), 7.25-7.32 (m, 4H), 7.38 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.49 (m, 2H), 7.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  21.5 (CH<sub>3</sub>), 24.2 (CH<sub>2</sub>), 30.3 (CH<sub>2</sub>), 38.5 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 62.7 (C), 63.7 (C), 115.2 (CH), 116.2 (CH<sub>2</sub>), 118.2 (C), 118.4 (CH), 123.8 (CH), 124.6 (CH), 126.3 (2 CH), 127.5 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.6 (2 CH), 130.0 (C), 133.7 (CH), 135.4 (CH and C), 135.6 (C), 136.6 (C), 138.9 (C), 143.8 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 567.1174, found 567.1185.

**General RCEYM procedure**

A solution of the corresponding enyne (0.10 mmol) and the Ru catalyst (7.5 mol%) in the solvent (110 mL) was stirred at reflux under Ar. More addition of the catalyst ( $n \times 5$  mol%) was needed to complete the reaction.<sup>120</sup> The organic phase was dried and concentrated, and the resulting residue was chromatographed (flash, SiO<sub>2</sub>).

Spectroscopic data of metathesis products *Z/E*-45, 46-48

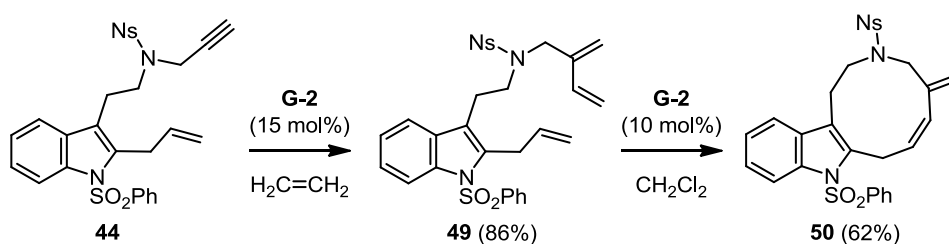
*3-(4-Nitrophenylsulfonyl)-8-(phenylsulfonyl)-5-(vinyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1(H)-azonino[5,4-b]indole (45)*. IR (neat) 3105, 2927, 1531, 1446,  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, *E* isomer, *E-45*, assigned aided by HSQC and COSY  $^1\text{H}-^1\text{H}$ )  $\delta$  2.70 (m, 1H, H-1), 2.75 (m, 1H, H-2), 2.99 (ddd,  $J = 15.6, 9.6, 6.0$  Hz, 1H, H-1), 3.25 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H, H-4), 3.84 (ddd,  $J = 15.2, 10.0, 4.8$  Hz, 1H, H-2). 3.99 (dd,  $J = 16.4, 12$  Hz, 1H, H-7), 4.27 (dd,  $J = 16.4, 4.8$  Hz, 1H, H-7), 4.75 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H-4), 5.37 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.74 (d,  $J = 17.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2=$ ), 5.78 (dd,  $J = 11.2, 4.8$  Hz, 1H, H-6), 6.60 (dd,  $J = 17.6, 11.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}=\text{}$ ), 7.24 (td,  $J = 7.6, 1.2$  Hz, 1H, H-11), 7.30 (td,  $J = 7.6, 1.6$  Hz, 1H, H-10), 7.33 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, H-12), 7.41 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H, Ph), 7.54 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ph), 7.70 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, Ph), 7.96 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-9), 8.34 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H, Ph);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  25.8 ( $\text{CH}_2$ , C-1), 26.9 ( $\text{CH}_2$ , C-7), 48.9 ( $\text{CH}_2$ , C-2), 53.3 ( $\text{CH}_2$ , C-4), 115.2 (CH, C-9), 117.7 (CH, C-12), 118.3 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2=$ ), 123.2 (C, C12b), 123.8 (CH, C-11), 124.5 (2 CH, Ph), 125.0 (CH, C-10), 126.2 (2 CH, Ph), 128.1 (2CH, Ph), 129.3 (2 CH, Ph), 130.9 (C, C-12a), 131.0 (CH,  $\text{CH}=\text{}$ ), 133.4 (C, C-5), 133.7 (C, Ph), 133.9 (CH and C, C-6 and Ph), 136.3 (C, C-8a), 138.8 (C, C-7a), 144.7 (C, Ph), 150.0 (C, Ph); ESI- HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calcd for  $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2$  564.1258, found 564.1256.

*1:1 Mixture of Z-45 and 46*.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, aromatic protons not shown)  $\delta$  2.96 (m, 2H, **45/46**), 3.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, **45**), 3.55 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H, **46**), 3.93 (d,  $J = 7.2$  Hz, 2H, **45**), 3.95 (s, 2H, **45**), 3.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H, **46**), 4.10 (s, 2H, **46**), 5.06 (d,  $J = 11.2$  Hz, 1H, **45**), 5.24 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H, **45**), 6.20 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, **45**), 6.30 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H, **46**), 6.34 (dd,  $J = 17.6, 11.2$  Hz, 1H, **45**), 6.58 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, **46**), 6.70 (d,  $J = 16.4$  Hz, 1H, **46**).

*Dimer 48*.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, assigned aided by HSQC)  $\delta$  3.01 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.48 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 3.85 (s, 2H); 3.95 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 6.20 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 6.22 (s, 1H),

7.21 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.30 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.39 (t,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.51 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.81 (d,  $J = 9.2$  Hz, 2H), 8.05 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.20 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  23.5 (CH<sub>2</sub>), 25.4 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 48.6 (CH<sub>2</sub>), 114.9 (CH), 117.7 (C), 117.9 (CH), 123.7 (CH), 124.2 (2 CH), 124.8 (CH), 126.3 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.8 (C), 129.4 (2 CH), 130.2 (CH), 132.4 (CH), 133.8 (CH), 134.0 (C), 135.2 (C), 136.1 (C), 138.8 (C), 144.1 (C), 149.9 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$  calcd for C<sub>54</sub>H<sub>50</sub>N<sub>7</sub>O<sub>12</sub>S<sub>4</sub> 1116.2394, found 1116.2370.

### Spectroscopic data of 49 and 50



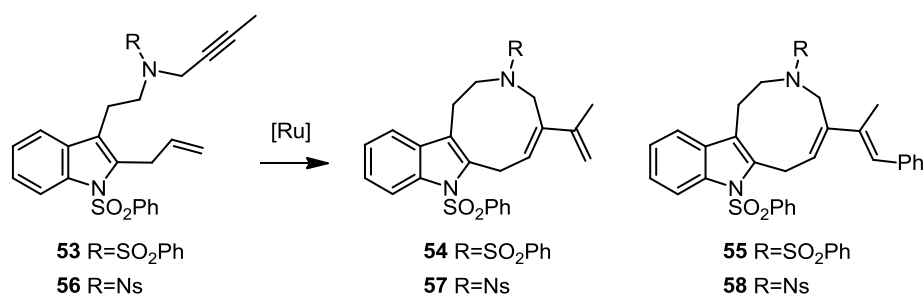
**Triene 49.** A solution of enyne **44** (53 mg, 0.09 mmol) and the second generation Grubbs catalyst (12 mg, 15 mol%) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (100 mL) was stirred at rt under ethylene for 3 h. The reaction mixture was concentrated and the resulting residue was chromatographed ( $\text{SiO}_2$ , flash, 3:7 hexanes/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) to give **49** (brown oil): 43 mg (86%); IR (neat) 2925, 1531, 1349, 1164  $\text{cm}^{-1}$ ;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta$  2.92 (m, 2H), 3.11 (m, 2H), 3.76 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 4.95 (dq,  $J = 16.8, 1.2$  Hz, 1H), 5.01 (dq,  $J = 10.4, 0.8$  Hz, 1H), 5.09 (s, 1H), 5.23 (d,  $J = 10.8$  Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.55 (d,  $J = 17.6$  Hz, 1H), 5.98 (m, 1H), 6.38 (dd,  $J = 18.0, 11.2$  Hz, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.38 (t,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.44 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 8.16 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100.6 MHz)  $\delta$  25.2 (CH<sub>2</sub>), 30.1 (CH<sub>2</sub>), 47.6 (CH<sub>2</sub>), 51.1 (CH<sub>2</sub>), 115.1 (CH), 116.1 (CH<sub>2</sub>), 116.7 (CH<sub>2</sub>), 117.9 (C), 118.3 (CH), 119.7 (CH<sub>2</sub>), 123.7 (CH), 124.4 (2 CH), 124.6 (CH), 126.4 (2 CH), 128.3 (2 CH), 129.1 (2 CH), 129.8 (C), 133.6 (CH), 135.4 (C), 135.5 (CH), 135.6 (CH), 136.5 (C), 138.9 (C), 140.4 (C), 144.6 (C), 150.0 (C); ESI-HRMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  calcd for C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>NaO<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 614.139, found 614.14.

**5-Methylene-3-(4-Nitrophenylsulfonyl)-9-(phenylsulfonyl)-2,3,4,8-tetrahydro-1(H)-**

**azecino[5,4-b]indole (39).** A solution of triene **49** (35 mg, 0.06 mmol) and the second

generation Grubbs catalyst (5 mg, 10 mol%) in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 mL) was stirred at reflux overnight. The reaction mixture was concentrated and the resulting residue was chromatographed (SiO<sub>2</sub>, flash, 3:7 hexanes/AcOEt) to give tricycle **39** (yellow oil): 21 mg (62%); IR (neat) 3025, 2917, 1530, 1448, 1349 cm<sup>-1</sup>; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 2.95 (t, *J* = 5.2 Hz, 2H), 3.58 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H), 3.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.24 (br s, 2H), 5.05 (s, 1H), 5.37 (s, 1H), 6.16 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 6.39 (dt, *J* = 11.2, 8.0 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.09 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.14 (td, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (m, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 23.9 (CH<sub>2</sub>), 24.0 (CH<sub>2</sub>), 50.7 (CH<sub>2</sub>), 55.0 (CH<sub>2</sub>), 114.7 (CH), 115.4 (CH<sub>2</sub>), 115.9 (C), 117.7 (CH), 123.0 (2 CH), 123.3 (CH), 124.4 (CH), 126.2 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.8(C), 129.3 (2 CH), 131.3 (CH), 131.7 (CH), 133.7 (CH), 135.7 (C), 137.5 (C), 139.1 (C), 143.6 (C), 144.7 (C), 149.2 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub> 564.1258, found 564.1254.

#### Spectroscopic data of metathesis products **54**, **55**, **57** and **58**



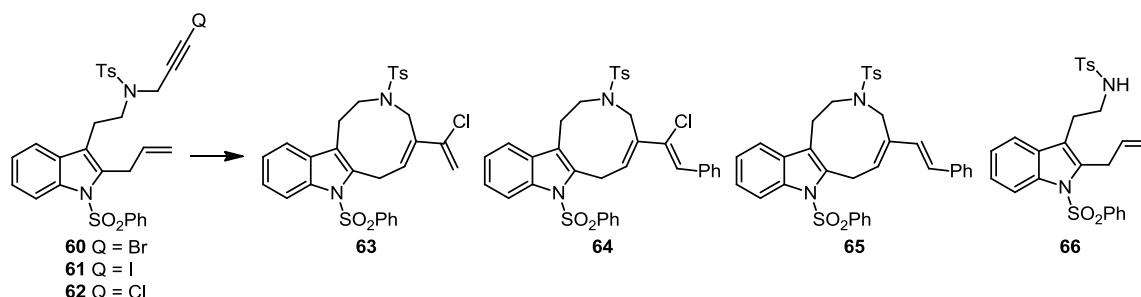
#### *5-(1-Methyvinyl)-3,8-(diphenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1(H)-azonino[5,4-b]indole*

**(54)**. 3:1 *Z/E* mixture of stereoisomers; Elution with 1:9 hexanes-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; Yellow oil (52%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, major *Z* stereoisomer) δ 1.85 (s, 3H), 2.83 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.36 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 4.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 4.94 (s, 1H), 5.01 (s, 1H), 6.15 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (td, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 21.6 (CH<sub>3</sub>), 22.3 (CH<sub>2</sub>), 25.3 (CH<sub>2</sub>), 45.3 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 113.0 (CH<sub>2</sub>), 114.9 (CH), 117.9 (CH), 119.7 (C), 123.5 (CH), 124.6 (CH), 126.2 (2 CH), 127.4 (2 CH), 128.0 (CH), 129.1 (2 CH), 129.3 (2 C), 129.5 (C), 132.7 (CH), 133.7 (CH), 134.1 (C), 135.6 (C), 136.1 (C), 138.6

(C), 139.1 (C), 142.8 (C); ESI-HRMS  $[M+H]^+$  calcd for  $C_{29}H_{29}N_2O_4S_2$  533.1563, found 533.1560.

*5-(1-Methyvinyl)-3-(4-nitrophenylsulfonyl)-8-(phenylsulfonyl)-2,3,4,7-tetrahydro-1(H)-azonino[5,4-b]indole (57)*. 4.5:1 *Z/E* mixture of stereoisomers; Elution with 1:1 hexanes/Et<sub>2</sub>O; Yellow oil (65%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, major *Z* stereoisomer)  $\delta$  1.88 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.43 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.98 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 6.21 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.21 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.39 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 8.10 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz)  $\delta$  21.6 (CH<sub>3</sub>), 22.5 (CH<sub>2</sub>), 25.5 (CH<sub>2</sub>), 45.0 (CH<sub>2</sub>), 47.7 (CH<sub>2</sub>), 113.0 (CH<sub>2</sub>), 114.9 (CH), 117.8 (CH), 118.6 (C), 123.6 (CH), 124.2 (2 CH), 124.7 (CH), 126.2 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.7 (CH), 129.1 (C), 129.3 (2 CH), 133.8 (CH), 134.1 (C), 135.7 (C), 136.0 (C), 139.0 (C), 142.9 (C), 144.5 (C), 149.9 (C); ESI-HRMS  $[M+H]^+$  calcd for  $C_{29}H_{28}N_3O_6S_2$  578.1414, found 578.1413.

### Spectroscopic data of 63-66



*Tricicle 63*. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, aromatic protons not shown)  $\delta$  2.42 (s, 3H), 2.86 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.34 (t, *J* = 6 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.36 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 5.52 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6.60 (t, *J* = 8 Hz, 1H). ESI-HRMS  $[M+H]^+$  calcd for  $C_{29}H_{28}ClN_2O_4S_2$  567.1174, found 567.1206.

*Tricicle 64*. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta$  2.39 (s, 3H), 2.95 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H), 4.0 (s, 2H), 4.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.23-7.43 (m, 10H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 8.13 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz)  $\delta$  21.5 (CH<sub>3</sub>), 22.9 (CH<sub>2</sub>),

25.3 (CH<sub>2</sub>), 46.3 (CH<sub>2</sub>), 48.3 (CH<sub>2</sub>), 114.9 (CH), 117.9 (CH), 119.6 (C), 123.5 (CH), 124.7 (CH), 126.3 (2 CH), 126.5 (CH), 127.4 (2 CH), 128.0 (CH), 128.1 (2 CH), 129.3 (2 CH and C), 129.6 (2 CH), 129.8 (2 CH), 131.7 (CH), 132.6 (C), 133.3 (C), 133.7 (CH), 135.0 (C), 135.1 (C), 135.3 (C), 136.2 (C), 139.0 (C), 143.7 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 643.1487, found 643.1475.

*Tricycle 65.* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, aromatic protons not shown) δ 2.43 (s, 3H), 2.94 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.40 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 4.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.22 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.45 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 6.65 (t, *J* = 16.4 Hz, 1H). ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>35</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 609.1876, found 609.1846.

*Tryptamine 66.* <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ 2.39 (s, 3H), 2.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.75 (dt, *J* = 6.0, 1.2 Hz, 2H), 4.27 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.94 (dq, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.01 (dq, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H), 5.96 (m, 1H), 7.20 (m, 3H), 7.29 (m, 2H), 7.40 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.70 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H); <sup>13</sup>C NMR (100.6 MHz) δ 21.5 (CH<sub>3</sub>), 25.0 (CH<sub>2</sub>), 30.2 (CH<sub>2</sub>), 42.3 (CH<sub>2</sub>), 115.2 (CH), 116.4 (CH<sub>2</sub>), 117.8 (C), 118.3 (CH), 123.7 (CH), 124.6 (CH), 126.3 (2 CH), 126.9 (2 CH), 129.2 (2 CH), 129.6 (2 CH), 129.7 (C), 133.7 (CH), 135.5 (CH), 135.8 (C), 136.6 (C), 136.7 (C), 138.8 (C), 143.5 (C); ESI-HRMS [M+H]<sup>+</sup> calcd for C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> 495.1407, found 495.1409.





## **6. BIBLIOGRAFIA**



- (1) Sundberg, R. J. *Indoles*; Academic Press: New York, 1996.
- (2) Joule, J. A. *Science of Synthesis (Houben-Weyl, Methods of Molecular Transformations)*; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2000; Vol. 10.
- (3) Sundberg, R. J. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*; Katritzky, A. R.; Rees, C. W., Eds.; Pergamon: Oxford, U. K., 1984; Vol. 4.
- (4) Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, PR215.
- (5) Ishikura, M.; Abe, T.; Choshi, T.; Hibino, S. *Nat. Prod. Rep.* **2013**, *30*, 694.
- (6) Grubbs, R. H. *Handbook of metathesis*; Wiley-VCH: Weinheim, 2003; Vol. 2.
- (7) Deiters, A.; Martin, S. F. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2199.
- (8) Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 4490.
- (9) Prunet, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3634.
- (10) Bråse, S.; de Meijere, A. *Cross-Coupling of Organyl Halides with Alkenes: the Heck Reaction*; de Meijere, A.; Diederich, F., Eds.; Wiley-VCH: New York, 2004.
- (11) Zeni, G.; Larock, R. C. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4644.
- (12) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Alonso, S. *Synlett* **2008**, 667.
- (13) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Alonso, S. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4641.
- (14) Bannasar, M.-L.; Solé, D.; Zulaica, E.; Alonso, S. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 2534.
- (15) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Alonso, S. *Chem. Commun.* **2009**, 3372.
- (16) Bannasar, M.-L.; Zulaica, E.; Solé, D.; Roca, T.; García-Díaz, D.; Alonso, S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8359.
- (17) Bannasar, M.-L.; Solé, D.; Zulaica, E.; Alonso, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2042.
- (18) Enders, D.; Lenzen, A.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2005**, *44*, 3766.
- (19) Enders, D.; Lenzen, A.; Backes, M.; Janeck, C.; Catlin, K.; Lannou, M.-I.; Runsink, J.; Raabe, G. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10538.
- (20) Paquette, L. A.; Dura, R. D.; Fosnaugh, N.; Stepanian, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8438.
- (21) Grigg, R.; Stridharan, V.; York, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4139.

- (22) Grigg, R.; York, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7255.
- (23) Ribelin, T. P.; Judd, A. S.; Akritopoulou-Zanze, I.; Henry, R. F.; Cross, J. L.; Whittern, D. N.; Djuric, S. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5119.
- (24) Satyanarayana, G.; Helmchen, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 2242.
- (25) Sahn, J. J.; Martin, S. F. *ACS Comb. Sci.* **2012**, *14*, 496.
- (26) Lautens, M.; Hughes, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 129.
- (27) Lautens, M.; Zunic, V. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 399.
- (28) Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115.
- (29) Tietze, L. F.; Schirok, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1124.
- (30) Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Xia, X.-E.; Wang, Y.; Huang, P.-Q. *Chemistry* **2013**, *19*, 13075.
- (31) Liu, Q.; Jia, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4810.
- (32) Liu, Q.; Zhang, Y.-A.; Xu, P.; Jia, Y. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 10885.
- (33) Umezaki, S.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4230.
- (34) Rawal, V. H.; Michoud, C. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1695.
- (35) Rawal, V. H.; Michoud, C.; Monestel, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3030.
- (36) Martin, D. B. C.; Vanderwal, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *10*, 3472.
- (37) Kam, T.-S.; Lim, K.-H. *The Alkaloids*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego, 2008; Vol. 66.
- (38) Rawal, V. H.; Iwasa, S. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2685.
- (39) Solé, D.; Bonjoch, J.; García-Rubio, S.; Peidró, E.; Bosch, J. *Chem. - A Eur. J.* **2000**, *6*, 655.
- (40) Eichberg, M. J.; Dorta, R. L.; Grotjahn, D. B.; Lamottke, K.; Schmidt, M.; Vollhardt, K. P. C.; June, R. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9324.
- (41) Mori, M.; Nakanishi, M.; Kajishima, D.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9801.
- (42) Martin, D. B. C.; Nguyen, L. Q.; Vanderwal, C. D. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 17.

- (43) Dounay, A. B.; Humphreys, P. G.; Overman, L. E.; Wroblewski, A. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5368.
- (44) Saxton, J. E. In *The Alkaloids. Alkaloids of the Aspidospermidine Group*; Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: San Diego, 1998; Vol. 51, pp. 1–197.
- (45) Oliveira, V. B.; Freitas, M. S. M.; Mathias, L.; Braz-Filho, R.; Vieira, I. J. C. *Rev. Bras. Plantas Med.* **2009**, *11*, 92.
- (46) Lopchuk, J. M. *Progress in Heterocyclic Chemistry*; Gribble, G. W.; Joule, J. A., Eds.; Progress in Heterocyclic Chemistry; 1st ed.; Elsevier: Oxford, 2011; Vol. 23.
- (47) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *475*, 183.
- (48) Birman, V. B.; Rawal, V. H. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9146.
- (49) Arens, H.; Borbe, H. O.; Ulbrich, B.; Stöckigt, J. *Planta Med.* **1982**, *46*, 210.
- (50) Kobayashi, J.; Sekiguchi, M.; Shimamoto, S.; Shigemori, H.; Ishiyama, H.; Ohsaki, A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 6449.
- (51) Scott, I.; Yeh, C.-L.; Greenslade, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 947.
- (52) Benvindo, O. D.; Nascimento, N. R.; Santos, C. F.; Fonteles, M. C.; Silveira, E. R.; Uchoa, D. E.; Campos, A. R.; Cunha, K. M.; Santos, F. a; Rao, V. S. *Asian J. Androl.* **2011**, *13*, 747.
- (53) Lim, K.-H.; Hiraku, O.; Komiyama, K.; Koyano, T.; Hayashi, M.; Kam, T.-S.; Iino, C. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1302.
- (54) Lim, K.-H.; Kam, T.-S. *Helv. Chim. Acta* **2007**, *90*, 31.
- (55) Takano, S.; Hiramata, M.; Ogasawara, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 881.
- (56) Kutney, J. P.; Fuller, G. B. *Heterocycles* **1975**, *3*, 197.
- (57) Harley-Mason, J. *Pure Appl. Chem.* **1975**, *41*, 167.
- (58) Magnus, P.; Giles, M.; Bonnert, R.; Johnson, G.; Mcquire, L.; Deluca, M.; Merritt, A.; Kim, C. S.; Vickert, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 8116.
- (59) Fokas, D.; Hamzik, J. A. *Synlett* **2009**, *2009*, 581.
- (60) Fokas, D.; Kaselj, M.; Isome, Y.; Wang, Z. *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 49.
- (61) Ban, Y.; Yoshida, K.; Goto, J.; Oishi, T.; Takeda, E. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3657.

- (62) Murphy, J. A.; Mahesh, M.; McPheators, G.; Anand, R. V.; Mcguire, T. M.; Carling, R.; Kennedy, A. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3233.
- (63) Tian, J.; Du, Q.; Guo, R.; Li, Y.; Cheng, B.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3173.
- (64) Yu, F.; Cheng, B.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5782.
- (65) Gao, P.; Liu, Y.; Zhang, L.; Xu, P.-F.; Wang, S.; Lu, Y.; He, M.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9495.
- (66) Liu, Y.; Luo, S.; Fu, X.; Fang, F.; Zhuang, Z.; Xiong, W.; Jia, X.; Zhai, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 115.
- (67) Wu, A.; Snieckus, V. *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 2057.
- (68) Amat, M.; Coll, M.-D.; Bosch, J.; Espinosa, E.; Molins, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 935.
- (69) Gritsch, P. J.; Leitner, C.; Pfaffenbach, M.; Gaich, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2014**, *53*, 1208.
- (70) Maier, M. E. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2073.
- (71) Yet, L. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2963.
- (72) Michaut, A.; Rodriguez, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, *45*, 5740.
- (73) Tori, M.; Mizutani, R. *Molecules* **2010**, *15*, 4242.
- (74) Yerushalmi, S.; Lemcoff, N. G.; Bittner, S. *Synthesis* **2007**, *2007*, 239.
- (75) Baba, Y.; Saha, G.; Nakao, S.; Iwata, C.; Tanaka, T.; Ibuka, T.; Ohishi, H.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 81.
- (76) Takahashi, T.; Watanabe, H.; Kitahara, T. *Heterocycles* **2002**, *58*, 99.
- (77) Clark, J. S.; Marlin, F.; Nay, B.; Wilson, C. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 89.
- (78) Clark, J. S.; Northall, J. M.; Marlin, F.; Nay, B.; Wilson, C.; Blake, A. J.; Waring, M. *J. Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 4012.
- (79) Li, Y.; Hale, K. J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1267.
- (80) Hoye, T. R.; Jeffrey, C. S.; Tennakoon, M. A.; Wang, J.; Zhao, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10210.
- (81) Stewart, S. G.; Heath, C. H.; Ghisalberti, E. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1934.

- (82) Egan, B. A.; Paradowski, M.; Thomas, L. H.; Marquez, R. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 9700.
- (83) Hong, S. H.; Sanders, D. P.; Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17160.
- (84) Lipshutz, B. H.; Clososki, G. C.; Chrisman, W.; Chung, D. W.; Ball, D. B.; Howell, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4561.
- (85) Dobbs, A. P.; Guesné, S. J. J.; Parker, R. J.; Skidmore, J.; Stephenson, R. A.; Hursthouse, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1064.
- (86) Fisher, M. J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1447.
- (87) Landini, D.; Penso, M. *Synth. Commun.* **1988**, *18*, 791.
- (88) Kudzin, Z. H.; Uczak, J. *Synthesis* **1995**, *1995*, 509.
- (89) Hirschmann, R.; Nicolaou, K. C.; Pietranico, S.; Leahy, E. M.; Salvino, J.; Arison, B.; Cichy, M. A.; Spoor, P. G.; Shakespeare, W. C.; Sprengeler, P. A.; Hamley, P.; Smith III, A. B.; Reisine, T.; Raynor, K.; Maechler, L.; Donaldson, C.; Vale, W.; Freidinger, R. M.; Cascieri, M. R.; Strader, C. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 12550.
- (90) Mayr, H.; Klein, H.; Kolberg, G. *Chem. Ber.* **1984**, *117*, 2555.
- (91) Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130.
- (92) Huang, M.; Song, L.; Liu, B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2504.
- (93) Yin, W.; Kabir, M. S.; Wang, Z.; Rallapalli, S. K.; Ma, J.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3339.
- (94) Sainsbury, M.; Brown, D. W.; Dyke, S. F.; Hardy, G. *Tetrahedron* **1968**, *25*, 1881.
- (95) Wilson, S. R.; Sawicki, R. A. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 287.
- (96) Minatti, A.; Muñiz, K. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1142.
- (97) Bachman, G. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *10*, 4279.
- (98) Rawal, V. H.; Michoud, C. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5583.
- (99) Feutren, S.; McAlonan, H.; Montgomery, D.; Stevenson, P. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **2000**, 1129.
- (100) Owczarczyk, Z.; Lamaty, F.; Vawter, E. J.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10091.



- (101) Cordell, G. A. In *Indoles. The Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Saxton, J. E., Ed.; Wiley-Interscience: New York, 1983; Vol. 25, pp. 340–343.
- (102) Hesse, O. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft* **1881**, *13*, 2308.
- (103) Deutsch, H. F.; Evenson, M. A.; Drescher, P.; Sparwasser, C.; Madsen, P. O. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1994**, *12*, 1283.
- (104) Stork, G.; Dolfini, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2872.
- (105) Cheng, B.; Sunderhaus, J. D.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3622.
- (106) Plamondon, L.; Wuest, J. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2076.
- (107) Bennesar, M.-L.; Roca, T.; García-Díaz, D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9033.
- (108) Trost, B. M.; Krische, M. J. *Synlett* **1998**, *1998*, 1.
- (109) Diver, S. T.; Giessert, A. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1317.
- (110) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471.
- (111) Hansen, E. C.; Lee, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15074.
- (112) Lee, O. S.; Kim, K. H.; Kim, J.; Kwon, K.; Ok, T.; Ihee, H.; Lee, H.-Y.; Sohn, J.-H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8242.
- (113) Nuñez-Zarur, F.; Solans-Monfort, X.; Rodríguez-Santiago, L.; Pleixats, R.; Sodupe, M. *Chem. - A Eur. J.* **2011**, *17*, 7506.
- (114) Na, Y.-I.; Song, J.-A.; Han, S.-Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2011**, *32*, 3164.
- (115) Nuñez-Zarur, F.; Solans-Monfort, X.; Rodríguez-Santiago, L.; Sodupe, M. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 206.
- (116) Kitamura, T.; Sato, Y.; Mori, M. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 678.
- (117) Kinoshita, A.; Mori, M. *Synlett* **1994**, *1994*, 1020.
- (118) Lee, C. W.; Grubbs, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2145.
- (119) Macnaughtan, M. L.; Gary, J. B.; Gerlach, D. L.; Johnson, M. J. A.; Kampf, J. W. *Organometallics* **2009**, *28*, 2880.
- (120) Hoye, T. R.; Donaldson, S. M.; Vos, T. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 277.
- (121) Lim, K.-H.; Low, Y.-Y.; Kam, T.-S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5037.

