



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Síntesis de alcaloides decahidroquinolínicos de los grupos de la gefirotoxina, flegmarina y cilindricina

Miriam Piccichè

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

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

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



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ
Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica

**SÍNTESIS DE ALCALOIDES DECAHIDROQUINOLÍNICOS DE LOS GRUPOS
DE LA GEFIROTOXINA, FLEGMARINA Y CILINDRICINA**

Miriam Piccichè
2021



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ
Departament de Farmacologia, Toxicologia i Química Terapèutica

PROGRAMA DE DOCTORADO
QUÍMICA ORGÁNICA

**SÍNTESIS DE ALCALOIDES DECAHIDROQUINOLÍNICOS DE LOS GRUPOS
DE LA GEFIROTOXINA, FLEGMARINA Y CILINDRICINA**

Memoria presentada por Miriam Picciché para optar al título de doctor
por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Dra. Mercedes Amat Tusón

Dra. Rosa Griera Farrés

Miriam Picciché
Barcelona 2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quisiera agradecer a la *Dra. Mercedes Amat Tusón*, Catedrática de Química Orgánica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, por haberme dado la oportunidad de realizar esta Tesis Doctoral bajo su dirección, asignándome un tema de investigación que siempre ha sido motivante, por su dedicación y su aportación continua de conocimientos, contribuyendo en mi formación tanto como investigadora que personal.

También quisiera agradecer a la *Dra. Rosa Griera Farrés*, directora de esta Tesis y profesora agregada de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, por su confianza, su paciencia, su constante apoyo tanto en los buenos como en los malos momentos y por todo el conocimiento que me ha transmitido durante estos años.

Finalmente quiero agradecer al *Dr. Joan Bosch Cartes*, Catedrático Emérito de Química Orgánica de la Facultat de Farmàcia i Ciències de l'Alimentació de la Universitat de Barcelona, por su confianza, su infinita paciencia y sus valiosos consejos.

También quiero agradecer el *Dr. Alexandre Pinto*, por todo lo que he aprendido trabajando a su lado, por su colaboración e importante contribución, sin las cuales hubiese sido imposible obtener los resultados comentados en el *Capítulo 2*.

Un agradecimiento especial va a *todos los compañeros* de laboratorio y departamento, por las risas y los buenos momentos dentro y fuera del laboratorio. Cada uno de vosotros, en más o menor medida, ha contribuido a marcar este capítulo de mi vida.

Il più grande e sincero ringraziamento va alla *mia famiglia*, per avermi sostenuta costantemente, per avermi aiutata nel corso di questi anni e per credere in me ogni giorno. Dedico a voi tutto il mio lavoro e dedico il risultato finale a Te che sei lassù e so che vegli sempre su di me.

Mis últimas palabras son para ti *Sergi*, gracias por estar siempre a mi lado, por entenderme, por darme la fuerza, por inspirarme, gracias por todo lo que has hecho y haces por mí incondicionalmente cada día de nuestra maravillosa vida.

Este trabajo ha sido financiado por el MINECO/FEDER (España, CTQ2012-35250 y CTQ-2015-65354-R), por el MICIU/FEDER (España, CTQ 2015-65354-R y RTI2018-093974-B-I00) y por la Generalidad de Cataluña (2014-SGR-155). Agradezco asimismo la Acción COST CM-1407.

PUBLICACIONES

Enantioselective Total Synthesis of (+)-Gephyrotoxin **287C**

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6654-6657.

Studies on the Synthesis of Phlegmarine-Type Lycopodium Alkaloids: Enantioselective Synthesis of (–)-Cermizine B, (+)-Serratezomine E, and (+)-Luciduline

Pinto A., Piccichè M., Griera R., Molins E., Bosch J., Amat M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (15), 8364–8375.

PARTICIPACIONES A CONGRESOS

Póster (ganador del 1^{er} premio patrocinado por la Real Sociedad Española de Química)

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

Towards the Enantioselective Total Synthesis of Cylindricine H.

1^a Jornada de Jóvenes Investigadores del GEQOR (I-GEQOR-Jóvenes), **junio 2021**.

Comunicación Flash

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

Studies Towards the Enantioselective Synthesis of Cylindricine H.

XXXVII Biennial Meeting – Spanish Royal Society of Chemistry (RSEQ), San Sebastián, España, **mayo 2019**.

Comunicación oral

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

Enantioselective Synthesis of cis-Decahydroquinoline Alkaloids.

Meeting dedicated to Early Career Investigators (ECIs), Bruxelles, Bélgica, **febrero 2019**.

Comunicación oral

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

Enantioselective Synthesis of cis-Decahydroquinoline Alkaloids.

12th Spanish-Italian Symposium on Organic Chemistry (SISOC-XII), Ferrara, Italia, **julio 2018**.

Comunicación flash y póster

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

A General Approach to the Enantioselective Synthesis of Decahydroquinoline Lycopodium Alkaloids.

XXVII Biennial Meeting in Organic Chemistry, Santiago de Compostela, España, **junio 2018.**

Comunicación oral

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

Enantiopure Tricyclic Lactams as Multipurpose scaffolds for the Total Synthesis of Decahydroquinoline Alkaloids.

X Trobada de Joves Investigadors dels Països Catalans, Barcelona, España, **enero 2018.**

Póster

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

Enantioselective Total Synthesis of (+)-gephyrotoxin 287C.

COST ACTION CM1407, 4th WG/MC Meeting, Lisboa, **septiembre 2017.**

Póster

Piccichè M., Pinto A., Griera R., Bosch J., Amat M.

Enantioselective Total Synthesis of (+)-gephyrotoxin 287C.

COST ACTION CM1407, 2nd Training School, Lisbon, **septiembre 2017.**

ÍNDICE

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	i
1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.....	3
1.1. ALCALOIDES CON NÚCLEO DECAHIDROQUINOLÍNICOS.....	4
1.1.1. Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen anfibio.....	5
1.1.2. Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen vegetal.....	8
1.1.3. Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen marino.....	12
1.2. PRECEDENTES DEL GRUPO: ENANTIOMERIC SCAFFOLDING STRATEGY.....	16
1.2.1. Preparación de <i>cis</i> -DHQs sustituidas en C-5 o en C-6.....	20
1.2.2. Síntesis de <i>cis</i> -DHQs sustituidas en C-8 y C-6,8.....	29
1.3. OBJETIVOS DE LA TESIS.....	36
1.3.1. Objetivo 1 (<i>Capítulo 2</i>).....	36
1.3.2. Objetivo 2 (<i>Capítulo 3</i>).....	37
1.3.3. Objetivo 3 (<i>Capítulo 4</i>).....	39
2. SÍNTESIS TOTAL DE LA (+)-GEFIROTOXINA 287C.....	43
2.1. LOS ALCALOIDES DEL GRUPO DE LA GEFIROTOXINA.....	43
2.2. SÍNTESIS TOTALES PREVIAS DE LA GTX-287C.....	46
2.2.1. Síntesis de la gefirotoxina 287C descrita por Kishi <i>et al.</i>	47
2.2.2. Síntesis de la (-)-gefirotoxina 287C descrita por Smith <i>et al.</i>	50
2.2.3. Síntesis de la (+)-gefirotoxina 287C descrita por Nemoto-Hamada <i>et al.</i>	52

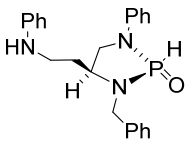
2.3. SÍNTESIS TOTAL DE LA (+)-GEFIROTOXINA 287C : TRABAJO PROPIO.....	54
2.3.1. Planteamiento sintético.....	54
2.3.2. Preparación la lactama tricíclica A.....	56
2.3.3. Eliminación del inductor quiral e introducción de la cadena en C-2..	61
2.3.3.1. Eliminación del fragmento de feniletanol procedente del inductor quiral.....	61
2.3.3.2. Introducción estereoselectiva de la cadena en C-2.....	63
2.3.3.3. Introducción de la función Z-enino en C-5 y cierre del anillo de pirrolidina – Síntesis total de la (+)-gefirotoxina 287C	72
3. SÍNTESIS TOTAL DE LOS ALCALOIDES <i>LYCOPODIUM</i> DE TIPO FLEGMARINA (+)-SERRATEZOMINA E Y (+)-LUCIDULINA.....	79
3.1. LOS ALCALOIDES DEL GÉNERO <i>LYCOPODIUM</i>	79
3.1.1. Los alcaloides <i>cis</i> -decahidroquinolínicos de tipo flegmarina.....	80
3.1.2. Los alcaloides <i>Lycopodium</i> de la clase miscelánea.....	83
3.1.3. Biosíntesis de los alcaloides de tipo flegmarina.....	84
3.1.4. Actividad biológica.....	85
3.2. SÍNTESIS PREVIAS DE ALCALOIDES FLEGMARINA CON NÚCLEO DE <i>CIS</i> -DHQ.....	86
3.2.1. Síntesis de la (+)-lucidulina descrita por Oppolzer <i>et al.</i>	86
3.2.2. Síntesis de la (+)-lucidulina descrita por Comins <i>et al.</i>	87
3.2.3. Síntesis de la (+)-lucidulina descrita por Charette <i>et al.</i>	89
3.2.4. Estrategia unificada para la síntesis de alcaloides flegmarina de tipo A y B descrita por Bonjoch <i>et al.</i>	91
3.3. SÍNTESIS DE LA (–)-CERMICINA B DESCRITA POR NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN: TRABAJOS PREVIOS.....	93

3.4. SÍNTESIS DE ALCALOIDES FLEGMARINA DE TIPO A: TRABAJO PROPIO.....	100
3.4.1. Planteamiento sintético.....	101
3.4.2. Reacción de ciclocondensación de la ciclohexanona 32 con el (S)-fenilglicinol.....	102
3.4.3. Introducción estereoselectiva del sustituyente piperidina en C-5 – Síntesis total de la (+)-serratezomina E.....	104
3.4.4. Síntesis total de la (+)-lucidulina.....	109
4. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE LAS CILINDRICINAS H-J.....	115
4.1. LOS ALCALOIDES DEL GRUPO DE LA CILINDRICINA.....	115
4.2. SÍNTESIS TOTALES PREVIAS EN EL CAMPO DE LAS CILINDRICINAS.....	118
4.2.1. Síntesis de las (–) y (+)-cilindricina C a partir de un <i>aza</i> -espirociclo (sistema BC).....	119
4.2.2. Síntesis de la (–)-cilindricina C mediante formación concertada del sistema tricíclico.....	121
4.2.3. Síntesis de las cilindricinas mediante ciclación <i>tandem</i>	122
4.3. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS TOTAL DE LAS CILINDRICINAS H-J : TRABAJO PROPIO.....	124
4.3.1. Planteamiento sintético.....	125
4.3.2. Preparación de la lactama tricíclica quiral 54a	126
4.3.3. Ruta A: generación del centro cuaternario en C-8a.....	129
4.3.4. Ruta B: introducción estereoselectiva de un grupo hidroxilo en C-4 a partir de la lactama 54a	135
4.3.5. Eliminación del inductor quiral e introducción estereoselectiva del grupo hidroxilo en C-4	140

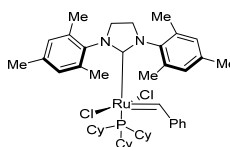
4.3.6. Introducción estereoselectiva del sustituyente <i>n</i> -butilo en C-2.....	146
4.3.7. Elongación de la cadena lateral en C-8a y cierre del anillo de pirrolidina.....	150
4.3.7.1. <i>Síntesis del producto de olefinación 78 y determinación de la configuración en C-2.....</i>	151
4.3.7.2. <i>Síntesis del epóxido 82 y cierre del anillo de pirrolidina.....</i>	155
5. CONCLUSIONES.....	163
6. EXPERIMENTAL PART.....	169

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

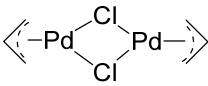
$^1\text{H-NMR}$	resonancia magnética nuclear de protón
$^{13}\text{C-NMR}$	resonancia magnética nuclear de carbono-13
4PAA	4-(2-piperidil)acetoacetato
4PPCoA	4-(2-piperidil)acetoacetil-CoA
$[\alpha]^{20}_{\text{D}}$	rotación específica $\lambda = 589 \text{ nm}$
Å	Ángstrom
Ac	acetilo
AChE	enzima acetilcolinesterasa
ADN	ácido desoxirribonucleico
atm	atmósferas
aq	acuoso
ax	axial
9-BBN	9-boranobiciclo[3.3.1]nonano
b.p.	punto de ebullición
B_2pin_2	bis(pinacolato)diboron
BAIB	[bis(acetoxi)iodo]benceno
Bn	bencilo
Boc_2O	dicarbonato de di- <i>terc</i> -butilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
brs	señal ancha
BSA	<i>N</i> -(trimetilsilil)acetamida
Bu	butilo
c	concentración
Calcd.	calculado
cat.	catalizador

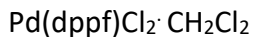
Cbz	carbocenciloxi
CoA	coenzima A
Colidina	2,4,6-trimetilpiridina
COSY	espectroscopía de correlación H-H
CSA	ácido canforsulfónico
(DHQ) ₂ -PHAL	dihydroquinine 1,4-phthalazinediyl diether
(DHQD) ₂ -PHAL	dihydroquinidine 1,4-phthalazinediyl diether
δ	desplazamiento químico
DAS	Dihidroxilación Asimétrica de Sharpless
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-eno
<i>dd</i>	doble de dobletes
<i>ddd</i>	doble doblete de dobletes
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DHQ	decahidroquinolina
(<i>S</i> , <i>R_P</i>)-DIAPHOX	
DIBAL-H	hidruro de diisobutilalumionio
DKR	resolución cinético dinámica
DMSO	dimetil sulfóxido
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMP	Dess Martin periodinano
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
dppbz	1,2-bis(difenilfosfino)benceno
<i>dt</i>	doblete de triplete
ec	ecuatorial

Et	etilo
ee	exceso enantiomérico
<i>epi</i>	epímero
eq	equivalentes
ESI	ionización con electrospray
g	gramo(s)
GTX	gefirotóxina
Grubbs II	catalizador de Grubbs de segunda generación



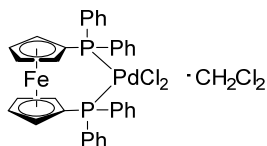
GC-MS	cromatografía de gases/masas
H ⁺	protón
Hex	hexilo
HRMS	espectroscopía de masa de alta resolución
HSQC	correlación heteronuclear H-C
HWE	reacción de Horner-Wadsworth-Emmons
Hz	Hertz
<i>i</i> -Pr	isopropilo
ImH	imidazol
IMDA	reacción de Diels-Alder intramolecular
<i>J</i>	constante de acoplamiento
<i>J</i> ²	constante de acoplamiento geminal
<i>J</i> ³	constante de acoplamiento vecinal
KHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de potasio
L	ligando

L*	ligando quiral
L-selectride	triisobutilhidroborato de litio
LiCA	isopropilciclohexilamida de litio
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amiduro de litio
LiTMP	2,2,6,6-tetrametilpiperidina de litio
<i>m</i> -CPBA	ácido metacloroperbenzoico
m	multiplete
M	molar
Me	metilo
mg	miligramos(s)
min	minutos
mix	mezcla
mmol	milimoles
mp	punto de fusión
Ms	mesilo
MS	tamiz molecular
nAChRs	canales-receptores nicotínicos de la acetilcolina
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopia de efecto nuclear Overhauser
Nu	nucleófilo
[Pd(alil)Cl] ₂	dímero de cloruro de alilpaladio(II)
	
<i>p</i> -TsOH	ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
PCC	clorocromato de piridinio
Pd ₂ (dbq _a) ₃	tris-(dibencildenoacetona) dipaladio(0)



[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]

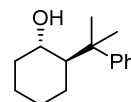
dicloropalladio (II) complejo con diclorometano



Ph	fenilo
PHG	fenilglicinol
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
ppm	partes por millón
Py	piridina
<i>q</i>	quadruplete
R	grupo alquilo generalizado o sustituyente
RCM	Reacción de Ring Closing Metathesis
r.d.	relación distereomérica
R_f	factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
s	singulete
S-CoA	coenzima A
sat.	saturado
<i>t</i>	triplete
t. a.	temperatura ambiente
TBAF	fluoruro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBAI	ioduro de tetra- <i>n</i> -butilamonio
TBDMS o TBS	<i>terc</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>terc</i> -butildifenilsililo
<i>t</i> -Bu	<i>terc</i> -butilo

(+)-TCC

(+)-*trans*-2-(α -cumil)ciclohexanol



td

triple de dobletes

TEMPO

2,2,6,6-tetrametilpiperidiniloxi

Teoc

2-(Trimetilsilil)etoxicarbonilo

Teoc-OSu

1-[2-(trimetilsilil)etoxicarboniloxi]succinimida

Tf

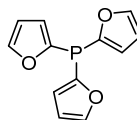
trifluorometanosulfonato

TFA

ácido trifluoroacético

TFP

tri(2-furil)fosfina



THF

tetrahidrofurano

TIPS

triisopropilsililo

TMS

trimetilsililo

Ts

tosilo

w/w

peso por unidad de peso (relación peso a peso)

Capítulo 1

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

1. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los productos naturales representan un amplio conjunto de metabolitos secundarios, estructural y químicamente heterogéneos, que muestran una gran variedad de actividades biológicas, con múltiples aplicaciones en medicina, veterinaria y agricultura.¹ Actualmente, se conocen más de 325.000 productos naturales, de los cuales alrededor de 12.000 son alcaloides.² La diversidad estructural de los alcaloides los convierte en valiosos candidatos para la investigación de nuevas moléculas bioactivas con elevado potencial farmacológico.³ Aunque los alcaloides muestran una elevada diversidad estructural, el anillo de piperidina puede reconocerse en la estructura de más del 50% de los mismos, tanto en compuestos sencillos (por ejemplo, la histrionicotoxina **283A** o la licopodina), como en estructuras policíclicas más complejas como en el caso de la vinblastina (Figura 1.1).

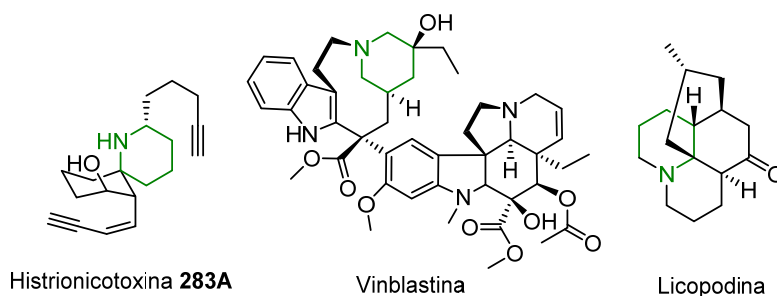


Figura 1.1. Ejemplos de alcaloides que contienen unidades piperidínicas.

¹ a) Bhanot, A.; Sharma, R.; Noolvi, M.N. *Int. J. Phytomed* **2011**, *3*, 9-26; b) Demain, A.L. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2014**, *41*, 185-201; c) Giddings, L. A.; Newman, D. J. H. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *40*, 1181-1210; d) Newman, J.; Cragg, G. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.

² Pelletier, S. W. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives*; Pelletier, S. W., Ed.; Wiley: New York, **1983**, *1*, 1-31.

³ Katz, L.; Baltz, R. H. 'Natural product discovery: past, present, and future' *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2016**, DOI 10.1007/s10295-015-1723-5.

1.1. ALCALOIDES CON NÚCLEO DECAHIDROQUINOLÍNICO

Los alcaloides decahidroquinolínicos constituyen una pequeña familia de productos naturales que ha suscitado un gran interés en la comunidad científica. Dichos alcaloides se caracterizan por un núcleo de decahidroquinolina (DHQ), formado por una piperidina fusionada con un anillo de ciclohexano, con una fusión anular que puede ser *cis* o *trans*. Los isómeros *trans* poseen una notable rigidez estructural, esencial para reaccionar de forma selectiva con enzimas o receptores, mientras que los isómeros *cis* muestran un equilibrio conformacional que permite una mayor flexibilidad del sistema y finalmente una mayor versatilidad en términos de actividad biológica.

En particular, las *cis*-DHQs pueden existir en forma de dos conformeros interconvertibles, que se denominan *N-inside* (***N-in***) y *N-outside* (***N-out***) (Figura 1.2).⁴ En la *cis*-DHQ se ha observado que, a baja temperatura (-74 °C), el equilibrio está desplazado hacia la conformación ***N-in*** en una proporción relativa 93:7.⁵ La conformación ***N-in*** resulta más estable, debido a que las dos interacciones 1,4 entre los hidrógenos axiales H-5 y H-7 con el par de electrones no enlazante del átomo de nitrógeno, son menos desestabilizantes que las interacciones 1,4 entre los hidrógenos axiales H-2 y H-4 con el hidrógeno axial H-8 existentes en la conformación ***N-out*** (Figura 1.2).

⁴ a) Booth, H.; Bostock, H. *Chem. Commun.* **1967**, 177–178; b) Grishina, G. V.; Potapov, V. M. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **1987**, 23, 475-493.

⁵ Pham, V. C.; Jossang, G.; Chiaroni, A.; Sévenet, T.; Nguyen, V.H.; Bodo, B. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3531–3534.

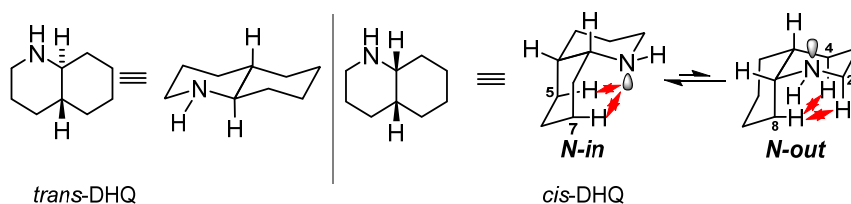


Figura 1.2. Conformaciones de las DHQs.

A diferencia de la mayoría de los alcaloides conocidos actualmente, los alcaloides decahidroquinolínicos se aíslan mayoritariamente de fuentes animales, ya sean de origen terrestre (anfibios) o de origen marino (ascidias o tunicados), y en menor medida de fuentes vegetales.

1.1.1. Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen anfibio

Las glándulas cutáneas de diversas especies de anfibios representan sin duda la principal fuente de alcaloides decahidroquinolínicos. A día de hoy, se han aislado y caracterizado más de 50 alcaloides con núcleo de DHQ de las secreciones venenosas de las glándulas cutáneas de diferentes géneros y familias de anfibios,⁶ como por ejemplo los sapos del género *Melanophryniscus* (de la familia Bufonidae) en Argentina, Uruguay y Brasil,⁷ las ranas del género *Dendrobates*, *Epipedobates* y *Phyllobates* (de la familia Dendrobatidae) en Costa Rica, Panamá, Colombia, Bolivia y Brasil,⁸ y las ranas *Mantella* (de la familia

⁶ a) Daly, J. W.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *J. Nat. Prod.* **2005**, *68*, 1556-1575; b) Saporito, R. A.; Donnelly M. A.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M. *Chemoecology* **2012**, *22*, 159-168.

⁷ a) Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 357-373; b) Daly, J. W.; Wilham, J. M.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Gil, R. R.; Silva, G. L.; Vaira, M. *J Chem Ecol* **2007**, *33*, 871-887.

⁸ a) Tokuyama, T.; Nismimori, N. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3453-3460; b) Daly, J. W.; Myers, N. W. *Toxicon* **1987**, *25*, 1023-1095; c) Tokuyama, T.; Tsujita, T.; Shimada, A. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 5401-5414; d) Mortaria, M. R.; Schwartz, E. N.; Schwartz, C. A.; Pires, O. R. Jr.; Santos, M. M.; Bloch, C. Jr.; Sebben, A. *Toxicon* **2004**, *43*, 303-310; e) Saporito, A.; Donnelly, M. A.; Jain, P.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F.; Daly, J. W. *Toxicon* **2007**, *50*, 757-778.

Mantellidae) en la isla de Madagascar.⁹ Hay evidencias de que el origen de dichos alcaloides en los anfibios puede deberse a la ingesta de artrópodos (hormigas, escarabajos y ciempiés).^{10,11} De hecho, en 2012 varios alcaloides decahidroquinolínicos se aislaron de las hormigas *Carebarella bicolor* (de la familia Myrmicinae) en Panamá.¹²

Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen anfibio se caracterizan por poseer un núcleo central de *cis*- o *trans*-DHQ 2,5-dialquil sustituido, con cadenas laterales saturadas, o por contener dobles o triples enlaces, alenos, eninos, o dienos conjugados.

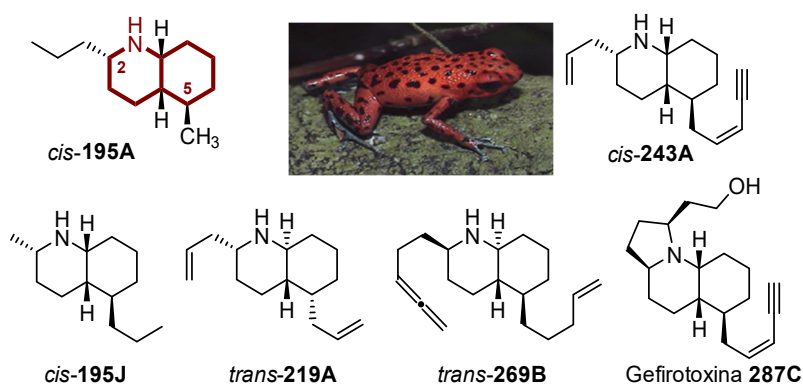


Figura 1.3. Alcaloides decahidroquinolínicos de origen anfibio.¹³

⁹ a) Garraffo, H.M.; Caceres, J.; Daly, J.W.; Spande, T.F. *J. Nat. Prod.* **1993**, *56*, 1016-1038; b) Daly, J. W.; Higher, R. J.; Myers, C. W. *Toxicon* **1994**, *22*, 905-919; c) Daly, J. W.; Andriamaharavo, N. R.; Andriantsiferana, M.; Myers, C. W. *American Museum Novitates* **1996**, *3177*, 1-34.

¹⁰ a) Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Jain, P.; Spande, T. F.; Snelling, R. R.; Jaramillo, C.; Rand, A. S. *J. Chem. Ecol.* **2000**, *26*, 73-85; b) Saporito, R. A.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Donnelly, M. A. *Heterocycles* **2009**, *79*, 277-297; c) Hantak, M.; Grant, T.; Reinsch, S.; McGinnity, D.; Loring, M.; Toyooka, N.; Saporito, R. A. *J. Chem. Ecol.* **2013**, *39*, 1400-1406.

¹¹ a) Jones, T. H.; Gorman, J. S. T.; Snelling, R. R.; Delabie, J. H. C.; Blum, M. S.; Garraffo, H. M.; Jain, P.; Daly, J. W.; Spande, T. F. *J. Chem. Ecol.* **1999**, *25*, 1179-1193.

¹² Jones, T. H.; Adams, R. M. M.; Spande, T. F.; Garraffo, H. M.; Kaneko, T.; Schultz, T. R. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 1930-1936.

¹³ Daly, J. W. **2007**, *Oophaga pumilio* [Foto], disponible en DOI: 10.1016/j.toxicon.2007.06.022

Desde el punto de vista de la actividad biológica, cabe remarcar que los alcaloides decahidroquinolínicos aislados de anfibios se encuentran en los extractos venenosos de sus glándulas cutáneas, utilizadas principalmente como defensa química hacia sus depredadores.¹⁴ Dichas toxinas parecen inducir un efecto inhibitorio de la bomba sodio-potasio, produciendo efectos anestésicos locales y el bloqueo reversible de los canales-receptores nicotínicos de la acetilcolina,¹⁵ implicados en desórdenes neurológicos tales como la adicción a la nicotina, la epilepsia, el Parkinson o el Alzheimer.¹⁶ En los últimos años, el trabajo experimental de diferentes grupos de investigación ha demostrado que la mayoría de los alcaloides lipofílicos que los anfibios utilizan como defensa, también pueden proporcionar protección contra microorganismos incluyendo parásitos, bacterias y hongos.¹⁷

A finales de los años 80, un tratado internacional elaborado a fin de proteger algunas especies en peligro de extinción limitó la recolección de ranas neotropicales de Centro- y Sudamérica,¹⁸ obstaculizando el aislamiento de productos naturales a partir de estos anfibios. Debido a este hecho y a la

¹⁴ a) Saporito, R. A.; Norton, R. A.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. *Exp. Appl. Acarol.* **2015**, *67*, 317-333; b) Bolton, S. K.; Dickerson, K.; Saporito, R. A. *J. Chem. Ecol.* **2017**, *43*, 273-289; c) Saporito, R. A.; Russella, M. W.; Richards-Zawackib, C. L.; Dugas, M. B. *Toxicon* **2019**, *161*, 40-43.

¹⁵ a) Warnick, J. E.; Jessup, P. J.; Overman, L. E.; Eldefrawi, M. E.; Nimit, Y.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X. *Mol. Pharmacol.* **1982**, *22*, 565-573; b) Aronstam, R. S.; Daly, J. W.; Spande, T. F.; Narayanan, T. K.; Albuquerque, E. X. *Neurochem. Res.* **1986**, *11*, 1227-1240; c) Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Edwards, M. W.; Waters, J. A.; Aronstam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 489-500; d) Daly, J. W.; Nishizawa, Y.; Padgett, W. L.; Tokuyama, T.; McCloskey, P. J.; Waykole, L.; Aronstam, R. S. *Neurochem. Res.* **1991**, *16*, 1207-1212; e) Daly, J. W. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **1995**, *28*, 1033-1042.

¹⁶ a) Holladay, M. W.; Dart, M. J.; Lynch, J. K.; *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 4169-4194; b) Holladay, M. W.; Cosford, N. D. P.; McDonald, I. A. *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*. Wiley-Liss, New York, **1999**, 253-270.

¹⁷ Hovey, K. J.; Seiter, E. M.; Johnson, E. E.; Saporito, R. *J. Chem. Ecol.* **2018**, *44*, 312-325.

¹⁸ Ember, L. R. *Chem. Eng. News*, **1994**, 8.

dificultad añadida en la extracción de cantidades aceptables de los alcaloides de interés (un máximo de 50 µg de alcaloide por 100 mg de piel de anfibio), se ha incrementado la importancia de la elaboración de nuevas rutas sintéticas enantioselectivas para la obtención de alcaloides decahidroquinolínicos de origen anfibio.¹⁹

1.1.2. Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen vegetal

Los alcaloides decahidroquinolínicos que se han aislado de las plantas se dividen en dos grupos principales según se hayan obtenido de ejemplares de la familia Rubiaceae (género *Myrioneuron*)²⁰ o bien de la familia Lycopodiaceae (género *Lycopodium*).²¹

El género *Myrioneuron* incluye un pequeño grupo de plantas, distribuidas en el sureste de Asia, conocidas por biosintetizar una gran variedad de alcaloides con importantes propiedades farmacológicas.²² Entre los alcaloides con el núcleo de DHQ que se aislaron de las hojas secas y molidas de plantas del género *Myrioneuron*, cabe mencionar las mirioxazinas A y B, la mirionina,²³ la *N*-formilmirionina y la schoberina, aislados del árbol *Myrioneuron nutans* nativo

¹⁹ Kibayashi, C.; Aoyagi, S. *Studies in Natural Products Chemistry*; Vol. 19; Atta-ur-Rahman, Ed.; Elsevier: Amsterdam, **1997**, 3-88.

²⁰ Hemingway, S. R.; Phillipson, J. D. *Proc. Phyt. Soc. Eur.* **1980**, *17*, 63.

²¹ a) Kobayashi, J.; Morita, H. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Vol. 61; Cordell, G. A., Ed.; Elsevier, **2005**, 1; b) Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Morita, H. *Heterocycles* **2009**, *77*, 679-729; c) Wang, X.; Li, H.; Lei, X. *Synlett* **2013**, *24*, 1032-1043.

²² Aimi, N.; Nishimura, M.; Miwas, A.; Hoshino, H.; Sakai, S. I.; Haginiwa, J. *Tetrahedron Letters* **2002**, *54*, 4991-5003.

²³ Pham, V. C.; Jossang, A.; Chiaroni, A.; Sévenet, T.; Nguyen, V. H.; Bodo, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3531-3534.

del norte de Vietnam,²⁴ la miriberina A y las mirifaminas A-C, aislados de *Myrioneuron faberi* en China,²⁵ y las misumamidas A-D, aisladas de *Myrioneuron effusum* en China (Figura 1.4).²⁶ Estos productos naturales policíclicos se caracterizan por la presencia de un núcleo central de *cis*-DHQ con un sustituyente en C-8.

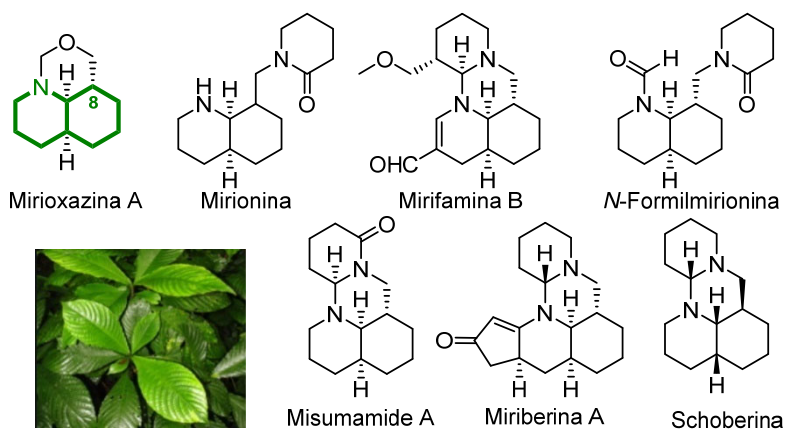


Figura 1.4. Ejemplos de alcaloides decahidroquinolínicos *Myrioneuron*.²⁷

Los alcaloides del género *Myrioneuron* presentan actividad citotóxica en células cancerígenas del área nasofaríngea, así como una potente actividad

²⁴ a) Pham, V. C.; Jossang, A.; Chiaroni, A.; Sévenet, T.; Bodo, B. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 7565-7568; b) Pham, V. C.; Jossang, A.; Sévenet, T.; Nguyen, V. H.; Bodo, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, *9*, 1412-1416; c) Pham, V. C.; Jossang, A.; Grellier, P.; Sévenet, T.; Nguyen, V. H.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7565-7573.

²⁵ a) Huang, S.-D.; Zhang, Y.; Cao, M.-M.; Di, Y.-T.; Tang, G.-H.; Peng, Z.-G.; Jiang, J.-D.; He, H.-P.; Hao, X.-J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 590-593; b) Cao, M.-M.; Zhang, Y.; Huang, S.-D.; Di, Y.-T.; Peng, Z.-G.; Jiang, J.-D.; Yuan, C.-M.; Chen, D.-Z.; Li, S., -L.; He, H.-P.; Hao, X.-J. *J. Nat. Prod.* **2015**, *78*, 2609-2616.

²⁶ Zhang, J.-H.; Guo, J.-J.; Yuan, Y.-X.; Fu, Y.-H.; Gu, Y.-C.; Zhang, Y.; Chen, D.-Z.; Li, S.-L.; Di, Y.-T.; Hao, X.-J. *Fitoterapia* **2016**, *112*, 217-221.

²⁷ Hao, X.-J. **2016**, *Myrioneuron effusum* [Foto], disponible en <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0367326X16301290>

antimalárica.²⁸ Recientemente, los compuestos de esta familia están ganando notoriedad por su actividad antiviral, especialmente contra el virus de la hepatitis C, y por sus propiedades antimicrobianas.²⁹

El género *Lycopodium* comprende más de 1000 especies, ampliamente distribuidas en bosques de coníferas, zonas montañosas o pantanosas de África, Eurasia, Norte y Sur de América. Estas plantas, que generalmente son musgos o “pinos de tierra”, se caracterizan por no tener flores y/o pueden encontrarse creciendo en otras plantas o árboles. Tienen hojas pequeñas, que se asemejan a agujas o espigas, que cubren el tallo y las ramas.³⁰ Entre los alcaloides del género *Lycopodium* que contienen un anillo de *cis*- o *trans*-DHQ como estructura central, cabe mencionar las cermicinas A y B, aisladas de los extractos de las plantas *Lycopodium cernuum* recolectadas en Japón,³¹ la flegmarina, aislada de las plantas *Lycopodium clavatum*, *phlegmaria* y *cernuum* en Congo,³² la serratezomina E, aislada de *Lycopodium serratum* en Japón,³³ la lucidulina, aislada de los musgos *Lycopodium lucidum* en Canadá,³⁴ y la carinatumina C, aislada de *Lycopodium carinatum* en Malasia.³⁵ Dichos alcaloides se caracterizan por un núcleo decahidroquinolínico 5,7-alquilsustituido, con un sustituyente

²⁸ Gravel, E.; Poupon, E. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 32-56.

²⁹ Cao, M.M.; Zhang, Y.; Li, X.H.; Peng, Z.G.; Jiang, J.D.; Gu, Y.C. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 7945–7950.

³⁰ Siengalewicz, P.; Mulzer, J.; Rinner, U. *The Alkaloids: Chemistry and Biology*, Knölker, H.-J., Ed. **2013**, *72*, 1-152.

³¹ Morita, H.; Hirasawa, Y.; Shinzato, T.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7015–7023.

³² Nyembo, L.; Goffin, A.; Hootelé, C.; Braekman, J.-C. *Can. J. Chem.* **1978**, *56*, 851-865.

³³ Kubota, T.; Yahata, H.; Yamamoto, S.; Hayashi, S.; Shibata, T. Kobayashi J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 3577–3580.

³⁴ Ayer, W. A.; Masaki, N.; Nkunika, D. S. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3631-3642.

³⁵ Choo, C. Y.; Hirasawa, Y.; Karimata, C.; Koyama, K.; Sekiguchi, M.; Kobayashi, J.; Morita, H. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 1703-1707.

metilo en el C-7 y una cadena lateral en el C-5, que puede contener un (2-piperidil)metilo o un (2-piridil)metilo. En algunos casos, el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina puede estar oxidado a la correspondiente nitrona (carinatumina C) o las posiciones C-3 y C-5 pueden estar conectadas por una cadena de dos átomos de carbono (lucidulina).

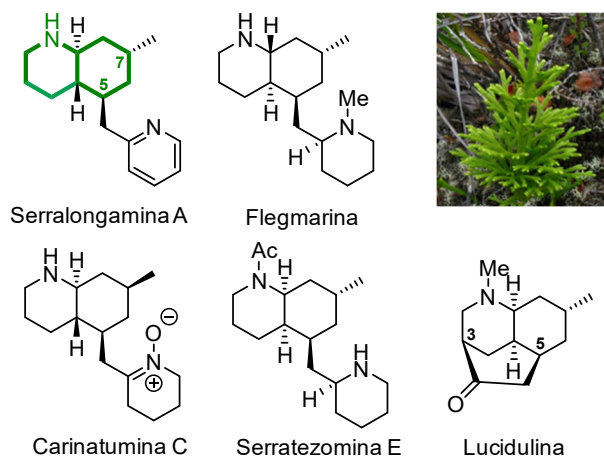


Figura 1.5. Ejemplo de alcaloides del género *Lycopodium*.³⁶

Desde la antigüedad, muchos alcaloides *Lycopodium* se han utilizado en la medicina tradicional china para el tratamiento de enfermedades cutáneas. Algunos alcaloides *Lycopodium* han mostrado un interesante efecto inhibitor de la enzima acetilcolinesterasa (AChE),³⁷ y por esta razón podrían ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la miastenia grave. Sin embargo, los estudios biológicos se han visto obstaculizados por la baja abundancia natural de estos alcaloides, así como por el crecimiento muy lento de las plantas.

³⁶ Cressler, A. **2008**, *Lycopodium cernuum* [Foto], disponible en https://www.flickr.com/photos/alan_cressler/2527036638

³⁷ Takayama, H.; *J. Synth. Org. Chem.* **2015**, *18*, 1072-1080.

1.1.3. Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen marino

Entre todos los organismos marinos, los ascidiáceos (de la familia Ascidiacea), representan la principal fuente de alcaloides decahidroquinolínicos de origen marino.³⁸ Los ascidiáceos, comúnmente conocidos como ascidias, son animales que se distribuyen por los mares de todo el planeta, y a diferencia de otros organismos marinos (tunicados), no nadan libres formando parte del plancton, sino que son sésiles, permaneciendo fijos en rocas o conchas, a una profundidad que varía entre los 3 y los 30 metros.³⁹

Los alcaloides decahidroquinolínicos de origen marino se dividen en dos grupos principales: las lepadinas, alcaloides bicíclicos en los cuales el anillo de DHQ representa la estructura principal y los alcaloides tricíclicos como las cilindrinas, las lepadiforminas, la fascicularina y los policitoroles.

Las lepadinas se aislaron de diferentes organismos marinos, tales como la ascidia del género *Clavelina lepadiformis* del mar del Norte (lepadinas A, B, C),^{40,41} los tunicados del género *Didemnum* del mar tropical australiano (lepadinas D, E y F)⁴² y las ascidias *Aplidium tabascum* en el mismo mar tropical (lepadinas F, H).⁴³ Todos los miembros de la familia de las lepadinas contienen como característica estructural común un núcleo central de *cis*-DHQ trisustituido, con un sustituyente metilo en la posición C-2, un grupo oxigenado en C-3, y una cadena

³⁸ a) Davidson, B.S. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1771-1791; b) Palanisamy, S. K.; Rajendran, N. M.; Marino, A. *Nat. Prod. Bioprospect.* **2017**, *7*, 1-111.

³⁹ Corbo J.; Di Gregorio A.; Levine M. *Cell*, **2001**, *106*, 535-538.

⁴⁰ Steffan, B. *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8729-8732.

⁴¹ Kubanek, J.; Williams, D.; Dilip de Silva, E.; Allen, T.; Andersen, R. J. *Tet. Lett.* **1995**, *36*, 6189-6192.

⁴² Wright, A.; Goclic, E.; König, G.; Kaminsky, R. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3067-3075.

⁴³ Davis, R.; Carroll, A.; Quinn, R. *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 454-457.

de ocho átomos de carbono en C-5, que puede incorporar dobles enlaces y/o una función oxigenada.

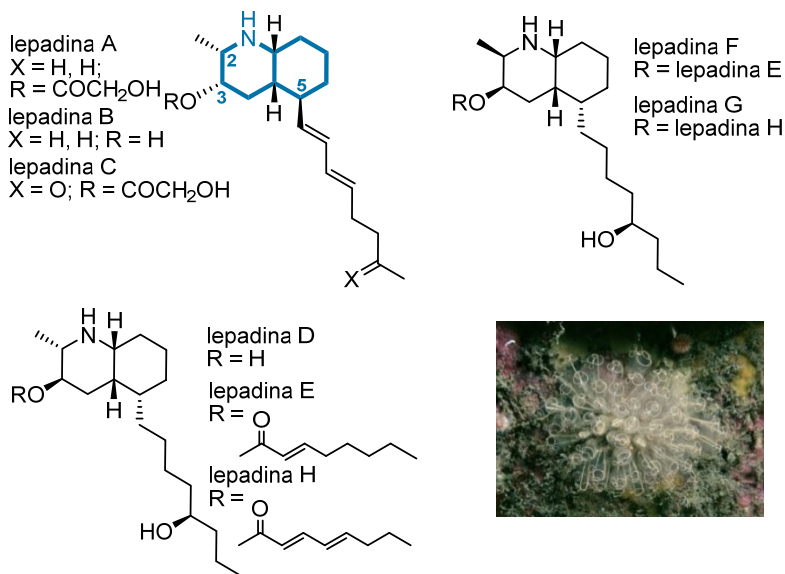


Figura 1.6. Los alcaloides del grupo de las lepadinas.⁴⁴

Las lepadinas A y B han mostrado una citotoxicidad significativa in vitro frente a distintas líneas celulares de cáncer humano.⁴¹ Además, la lepadina B es un potente bloqueador de los receptores neuronales nicotínicos de la acetilcolina (nAChR's).⁴⁵ A su vez, las lepadinas D-F poseen una baja citotoxicidad y una significativa actividad selectiva antiplasmodial y antitripanosomal. Estos resultados sugieren que estos productos naturales podrían constituir una fuente de inspiración en el desarrollo de nuevos fármacos para combatir la malaria.⁴⁶

⁴⁴ Picton, B.E.; Morrow, C.C. **2016**, *Clavelina lepadiformis* [Foto], consultado el 27/05/2020, disponible en: <http://www.habitas.org.uk/marinelife/species.asp?item=ZD60>

⁴⁵ Tsuneki, H.; You, Y.; Toyooka, N.; Sasaoka, T.; Nemoto, H.; Dani, J.A.; Kimura, I. *Biol. Pharm. Bull.* **2005**, *28*, 611-614.

⁴⁶ R. A. Davis, A. R. Carroll, R. J. Quinn, *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 454-457.

Las ascidias representan la fuente principal de una clase de alcaloides azatricíclicos que contienen un sistema de pirrolo-[2,1-*j*]quinolina o pirido-[2,1-*j*]quinolina, tales como las cilindrinas aisladas de *Clavelina cylindrica* en la costa este de Tasmania,⁴⁷ las lepadiforminas aisladas de *Clavelina lepadiformis* a lo largo de la costa de Túnez,⁴⁸ la fascicularina aislada de *Nephteis fascicularis* típica de las aguas de Micronesia,⁴⁹ y los policitoroles aislados de una ascidia de la familia Polycitoridae en Indonesia.⁵⁰ Estos alcaloides se caracterizan por un núcleo de *cis*- o *trans*-DHQ (sistema AB) fusionado con un anillo de pirrolidina o piperidina (anillo C) entre el C-8a y el átomo de nitrógeno N-1. En todos los miembros de esta clase de alcaloides el sistema AB contiene un sustituyente alquílico en C-2 (*n*-hexilo o *n*-butilo), y en el caso de las cilindrinas, puede incorporar una función oxigenada (cetona o acilo) en C-4. El tamaño y la diferente sustitución del anillo C parece depender de la ubicación geográfica de recogida de las muestras.

⁴⁷ a) Blackman, A.; Li, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8645-8656; b) Li, C.; Blackman, A. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1355-1361; c) Li, C.; Blackman, A. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 955-965.

⁴⁸ a) Biard, J. F.; Guyot, S.; Roussakis, C.; Verbist, J. F.; Vercauteren, J.; Weber, J. F.; Boukef, K. *Tetrahedron Letters* **1994**, *35*, 2691-2694; b) Jugé, M.; Grimaud, N.; Biard, J. F.; Sauviat, M. P.; Nabil, M.; Verbist, J. F.; Petit, J. Y. *Toxicon* **2001**, *39*, 1231-1237.

⁴⁹ Patil, A.D.; Freyer, A.J.; Reichwein, R.; Carte, B.; Killmer, L.B.; Faucette, L.; Johnson, R.K.; Faulkner, D.J. *Tetrahedron Letters* **1997**, *38*, 363-364.

⁵⁰ Issa, H. H.; Tanaka, J.; Rachmat, R.; Setiawan, A.; Trianto, A.; Higa, T. *Mar. Drugs*, **2005**, *3*, 78-83.

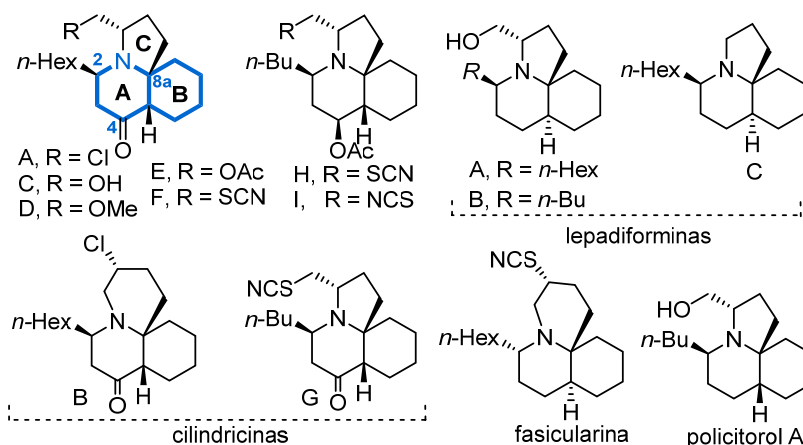
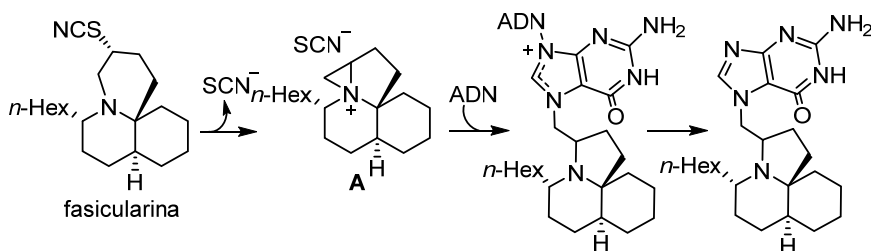


Figura 1.7. Estructuras de los alcaloides decahidroquinolínicos azatricíclicos marinos.

Las lepadiforminas han mostrado una citotoxicidad interesante frente a varias células tumorales, así como un efecto inhibitorio de los canales de potasio K_{ir} implicados en la regulación de la presión arterial y de los músculos cardíacos.^{48b} En 1997, el grupo de investigación de Patil descubrió que algunas cepas de levadura, en las que el mecanismo de reparación del ADN no funciona correctamente, mostraban hipersensibilidad a la fascicularina. Por lo tanto, este alcaloide podría ser útil como adyuvante en la terapia del cáncer.⁴⁹ Por otro lado, la fascicularina presentó actividad citotóxica contra las células VERO.⁵¹ Investigaciones recientes han demostrado que la citotoxicidad de la fascicularina podría atribuirse a la capacidad alquilante del ion aziridinio **A**, que se forma en medio fisiológico (Esquema 1.1).⁵²

⁵¹ In, J.; Lee, S.; Kwon, Y.; Kim, S. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 17433-17442.

⁵² Dutta, S.; Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C.; Gates, K.S. *J. Amer. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15004-15005.



Esquema 1.1. Mecanismo de alquilación del ADN de la fascicularina.

Es de esperar que en un futuro cercano sea posible el aislamiento de nuevos alcaloides decahidroquinolínicos del medio marino gracias a los avances en las técnicas de recolección y conservación de los organismos marinos. Por otro lado, está claro que estos alcaloides constituyen unas importantes estructuras diana para el desarrollo de agentes potencialmente terapéuticos, reforzando la importancia de diseñar nuevas y robustas vías sintéticas hacia la obtención enantioselectiva de estos productos naturales.

1.2. PRECEDENTES DEL GRUPO: *ENANTIOMERIC SCAFFOLDING STRATEGY*

Teniendo en cuenta la relevancia de los alcaloides decahidroquinolínicos, sus propiedades biológicas y su baja abundancia en la naturaleza, resulta evidente que el desarrollo de nuevas metodologías sintéticas que permitan el acceso a DHQs diversamente sustituidas en forma enantio- y diastereoselectiva representa un desafío de gran interés para la comunidad científica.

Durante los últimos años, uno de los principales temas de trabajo que se ha desarrollado dentro de nuestro grupo de investigación ha sido la búsqueda de nuevas metodologías para la preparación de derivados aza-heterocíclicos en forma enantiopura, que puedan utilizarse como plataformas quirales para la síntesis total de productos naturales. Inicialmente, nuestro grupo centró su

interés en el desarrollo de procedimientos para la preparación estereocontrolada de piperidinas polisustituidas, ya que más del 50% de los alcaloides conocidos contienen este heterociclo en su estructura. Para lograr este objetivo, se exploró el uso de lactamas bicíclicas, con estructura de oxazolopiperidona, derivadas de aminoalcoholes quirales, fácilmente asequibles en una sola etapa mediante la metodología descrita por A. I. Meyers.⁵³ Estas lactamas se utilizaron como *scaffolds* enantiopuros para la síntesis total o formal de una amplia variedad de productos naturales y compuestos biológicamente activos como, por ejemplo, la (+)-madangamina D, la (-)-cermicina C, la (+)-monomorina I, la fluvirucinina B1, la (-)-quebrachamina, o el intermedio de Kerr. La síntesis de este último representa una síntesis formal de diferentes alcaloides tales como el leuconolam, la leuconoxina y la mersicarpina.⁵⁴

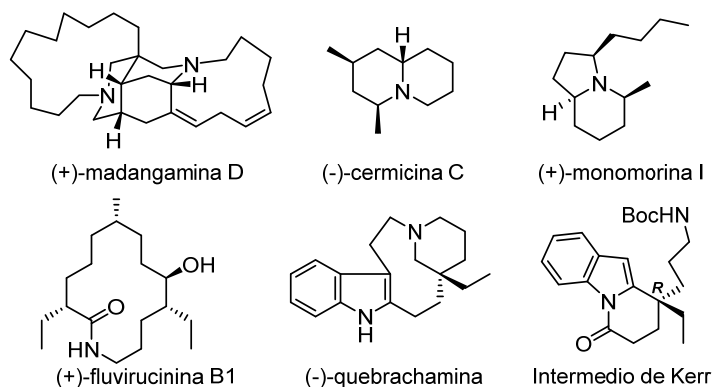


Figura 1.8. Alcaloides sintetizados a partir de oxazolopiperidonas.

⁵³ a) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503-9569; b) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1-8; c) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 9843-10100.

⁵⁴ a) Ballette, R.; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202-6205; b) Guignard, G.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1788-1791; c) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1233-1236; d) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919-1928; e) Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4431-4439; f) Ordeix, S.; Alcaraz, M.; Llor, N.; Calbó, A.; Bosch, J.; Amat, M. *Tetrahedron* **2020**, *61*, 1-14.

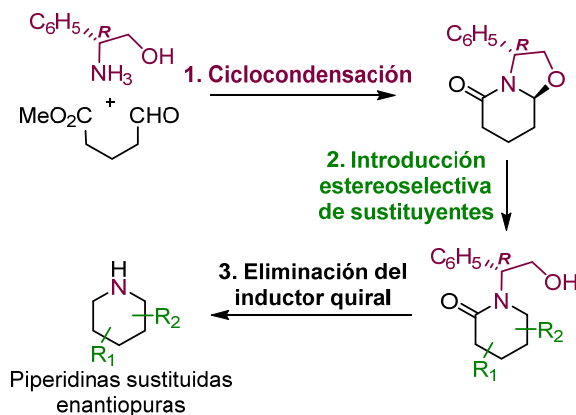
La metodología descrita, puede considerarse un ejemplo de “*enantiomeric scaffolding strategy*”, término acuñado por L. S. Liebeskind, que consiste en la formación de una estructura central, conceptualmente simple, de elevada pureza óptica y tácticamente funcionalizada. Dicha funcionalización permite la elaboración estereocontrolada del núcleo central permitiendo el acceso a moléculas complejas en forma enantiopura.⁵⁵

Las lactamas con estructura de oxazolopiperidona son fácilmente accesibles en una única etapa sintética mediante una reacción de ciclocondensación de un oxoéster u oxoácido con un 1,2-aminoalcohol enantiopuro, generalmente el (*R*)-fenilglicinol (Esquema 1.2).⁵⁶ El interés de estas lactamas bicíclicas reside en el hecho que: *i*) son fácilmente asequibles en ambas series enantioméricas, ya que los dos enantiómeros del fenilglicinol son comerciales; *ii*) son estructuralmente rígidas, debido al enlace de tipo amida, que permite un elevado grado de diferenciación de las caras o de los grupos diastereotópicos implicados en una determinada reacción; *iii*) su funcionalización permite la introducción de sustituyentes en la mayoría de las posiciones carbonadas del anillo piperidínico; y *iv*) una vez incorporados los sustituyentes deseados, la eliminación del inductor quiral puede realizarse fácilmente, considerando la naturaleza bencílica del sustituyente presente sobre el átomo de nitrógeno.

⁵⁵ Coombs, T. C.; Lee, M. D.; Wong, H.; Armstrong, M.; Cheng, B.; Chen, W.; Moretto, A. F.; Liebeskind, L. S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 882-888.

⁵⁶ a) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198-8207; b) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett* **2011**, 143-160; c) Amat, M.; Llor, N.; Griera, R.; Pérez, M.; Bosch, J. *Nat. Prod. Commun.* **2011**, *6*, 515-526; d) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7724-7732.

De hecho, en este proceso, el (*R*)- o el (*S*)-fenilglicinol actúan como una fuente latente de amoníaco quiral.⁵⁷



Esquema 1.2. *Enantiomeric scaffolding strategy.*

Posteriormente, nuestro grupo de investigación estudió la reacción de ciclocondensación de derivados de 6-oxociclohexenopropionato con el (*R*)-fenilglicinol, que conducía a la formación de lactamas tricíclicas quirales, en las cuales se puede identificar el núcleo de decahidroquinolina.⁵⁸

A continuación, se comentarán con más detalle todos los estudios realizados en nuestro grupo de investigación encaminados a la preparación de lactamas tricíclicas sustituidas en diferentes posiciones en el anillo carbocíclico, que

⁵⁷ a) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gómez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; McKee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193-5201; b) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Gómez, A. M.; Kobic, D.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2907-2910; c) Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205-1211; d) Amat, M.; Arioli, F.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2013**, *13*, 2470-2473; f) Amat, M.; Ramos, C.; Pérez, M.; Molins, E.; Florindo, P.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1954-1956.

⁵⁸ Fabregat, R. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona **2009**.

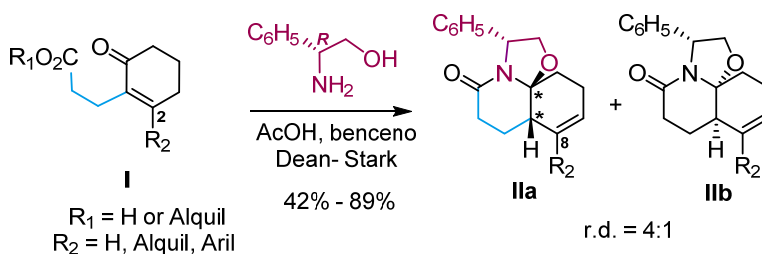
constituyeron los *scaffolds* enantiopuros utilizados para la síntesis total de diferentes alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos.

1.2.1 Preparación de *cis*-DHQs sustituidas en C-5 o en C-6

Aprovechando la experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en la preparación de lactamas bicíclicas quirales, se estudió la estereoselectividad en la formación de lactamas tricíclicas derivadas de aminoalcoholes enantiopuros, principalmente el (*R*)-fenilglicinol [(*R*)-PHG], para después utilizarlas como plataformas quirales hacía la síntesis de DHQs sustituidas en diferentes posiciones del anillo carbocíclico.

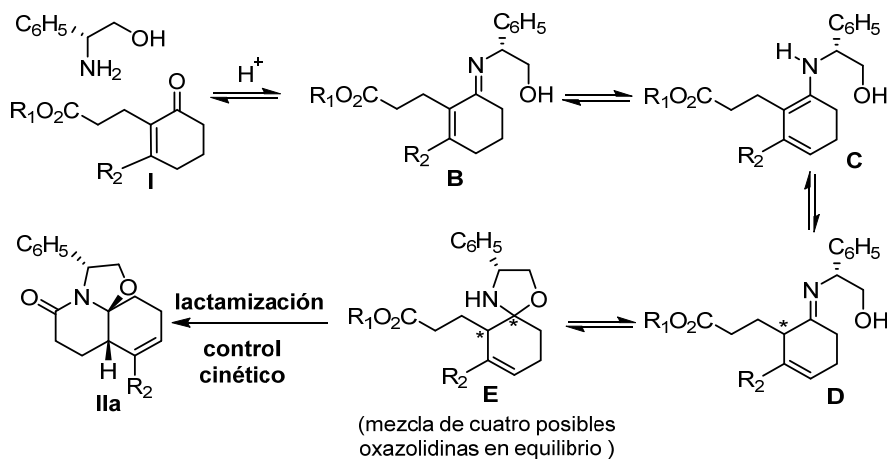
En primer lugar, se exploró la reacción de ciclocondensación de derivados de 6-oxociclohexenopropionato sustituidos en C-2 con el (*R*)-PHG (Esquema 1.3).⁵⁹ El procedimiento demostró ser general, tanto a partir de ácidos como de sus ésteres, tolerando diferentes sustituyentes R₂ en la ciclohexenona. A partir del precursor aquiral **I**, en una sola etapa sintética, se generan dos centros estereogénicos con configuración absoluta definida, habiéndose producido la migración del doble enlace carbono-carbono. En la mayoría de los casos, el isómero mayoritario de la lactama tricíclica quiral insaturada **IIa** sustituida en el C-8 (correspondiente a la posición 5 del anillo de DHQ) se aisló junto con el diastéromero minoritario **IIb** en una relación aproximada 4:1, y con rendimientos globales entre el 42 y el 89%.

⁵⁹ a) Amat, M.; Fabregat, R.; Grier, R.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1794-1797; b) Amat, M.; Fabregat, R.; Grier, R.; Florindo, P.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3797-3805.



Esquema 1.3. Síntesis de lactamas tricíclicas insaturadas sustituidas en C-8.

El mecanismo propuesto para la formación estereoselectiva de estas lactamas implica, en primer lugar, la generación de la enimina **B** por reacción entre la amina primaria y la cetona en presencia de catálisis ácida. Dicha enimina se encuentra en equilibrio con la dienamina **C**, cuya protonación se produce selectivamente en la posición β , dando lugar a la imina **D**. La posterior adición del hidroxilo del inductor quiral sobre la imina **D** genera una mezcla de cuatro posibles oxazolidinas diastereoisómeras **E**, que están en equilibrio a través de la correspondiente dienamina **C**. La posterior lactamización irreversible rinde la correspondiente lactama tricíclica.



Esquema 1.4. Mecanismo propuesto para la reacción de ciclocondensación.

La formación estereoselectiva del isómero **IIa** de la lactama tricíclica puede justificarse considerando que la lactamización tiene lugar a mayor velocidad a partir del isómero **E1** de la oxazolidina intermedia, a través de un estado de transición de tipo silla, donde la cadena lateral de propionato se aproxima preferentemente al átomo de nitrógeno del anillo de oxazolidina por la cara opuesta con respecto al grupo fenilo, evitando repulsiones estéricas, para dar la lactama **IIa** con una fusión *cis* de los anillos del sistema de decahidroquinolina.

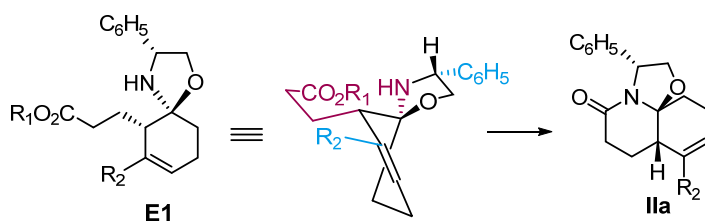


Figura 1.9. Conformación reactiva del intermedio **E1**.

La configuración absoluta de los estereocentros generados en la reacción de formación de la lactama **IIa** ($R_2 = \text{CH}_3$) se corroboró mediante análisis de rayos-X de un cristal de este compuesto.

En la conformación reactiva de la oxazolidina **E2**, que conduce a la formación de la lactama minoritaria **IIb**, la cadena lateral de propionato se aproxima por la misma cara del grupo fenilo, donde el impedimento estérico del anillo aromático desfavorecería el ataque. Esto ralentiza el proceso de lactamización, de ahí la formación del isómero **IIb** como diastereoisómero minoritario.

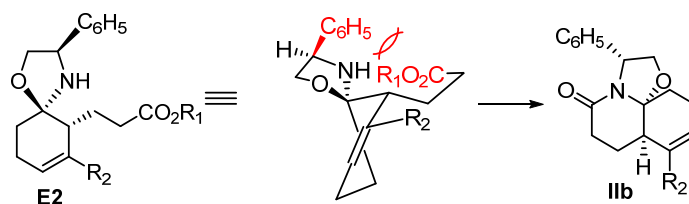


Figura 1.10. Conformación reactiva del intermedio **E2**.

Cabe comentar que en ninguno de los ensayos realizados se observó la formación de lactamas tricíclicas en las que la fusión del sistema de DHQ fuera *trans*. Como puede observarse en la siguiente Figura 1.11, este tipo de lactamas tricíclicas presentarían elevada tensión anular. Así, en la conformación **F**, en la que el enlace C-O adopta una valencia pseudoaxial, el anillo de oxazolidina experimentaría una elevada tensión debido a la planaridad del enlace de tipo amida y a la rigidez conformacional debida a dicho enlace. Por otro lado, en la conformación **G**, el anillo de ciclohexeno se hallaría altamente tensionado, debido a la disposición *trans*-diaxial sobre el anillo de lactama de las valencias que forman parte de dicho ciclo, tal como sucede en los sistemas de tipo *trans*-decalina.⁶⁰

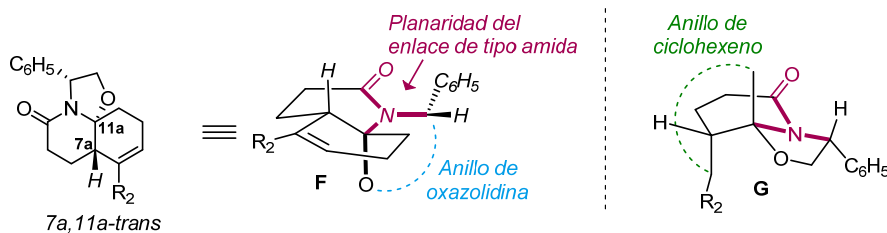
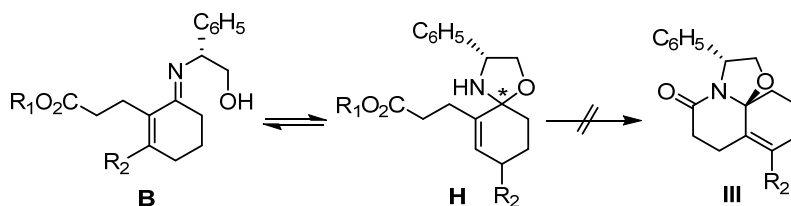


Figura 1.11. Tensiones anulares de las *trans*-DHQ.

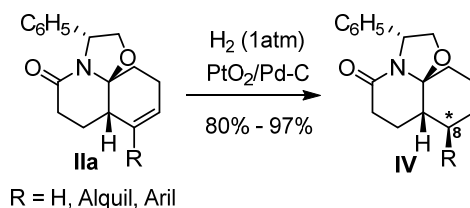
⁶⁰ a) Amat, M.; Cantó M.; Llor, N.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5343-5351; b) Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Perez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem.Eur. J.* **2006**, *12*, 7872-7881.

Tampoco se observó la formación de lactamas tricíclicas de tipo **III**, procedentes de la lactamización de la oxazolidina **H**, que se formaría a partir de la enamina **B**. Este último hecho podría atribuirse a la elevada tensión estructural que implicaría la presencia de un doble enlace en una posición de condensación del sistema tricíclico.



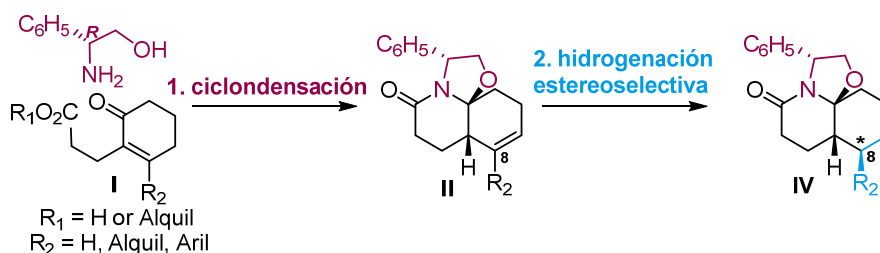
Esquema 1.5. Formación de la oxazolidina **H** a partir de la enamina **B**.

Considerando la elevada rigidez estructural de estas lactamas tricíclicas insaturadas, se esperaba que, durante un proceso de hidrogenación catalítica, se produjera una elevada discriminación facial de las dos caras diastereotópicas del doble enlace C=C endocíclico. Efectivamente, la hidrogenación catalítica del alqueno presente en las lactamas de tipo **IIa**, proporcionó los correspondientes productos de reducción **IV**, en los que se ha generado un estereocentro en C-8 con total estereoselectividad y con rendimientos comprendidos entre el 80% y el 97%.



Esquema 1.6. Hidrogenación estereoselectiva de las lactamas insaturadas **IIa**.

Para la lactama **IV** con un metilo en C-8, se pudo obtener un monocristal que permitió la determinación de la configuración absoluta de todos los estereocentros a través de un análisis cristalográfico de rayos X.⁶¹ Por tanto, las lactamas tricíclicas sustituidas en C-8 con tres centros estereogénicos de configuración bien definida pueden generarse en solo dos pasos a partir de cetoésteres o cetoácidos aquirales y aminoalcoholes enantiopuros.



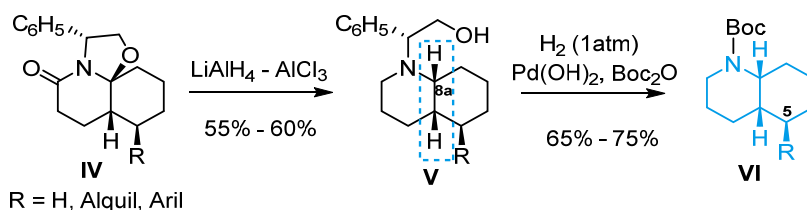
Esquema 1.7. Síntesis de lactamas tricíclicas sustituidas en C-8.

La conversión de las lactamas tricíclicas de tipo **IV** en las correspondientes *cis*-DHQs requería: i) la apertura reductiva del anillo de oxazolidina, lo que implica la formación del estereocentro en C-11a con retención de la configuración (correspondiente a la posición 8a del anillo decahidroquinolínico); ii) la reducción del carbonilo lactámico; y iii) la eliminación por desbencilación del residuo de feniletanol procedente del inductor quiral.

Las primeras dos transformaciones se realizaron de manera satisfactoria y elevada estereoselectividad, aunque con rendimientos moderados (55% - 60%), mediante una reducción con alano, sin que se detectase en ningún caso la presencia del epímero *trans*-DHQ. Finalmente, la desbencilación y protección

⁶¹ Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3348-3351.

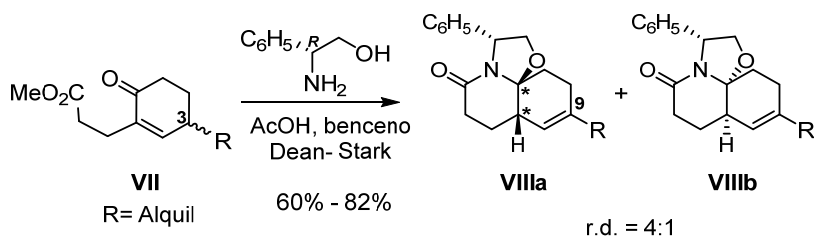
simultánea de la amina secundaria resultante se realizaron mediante una hidrogenación catalítica en presencia de dicarbonato de di-*terc*-butilo, obteniéndose con buenos rendimientos (65%-75%) una serie de *N*-Boc-*cis*-DHQs sustituidas en C-5 enantioméricamente puras.



Esquema 1.8. Síntesis de *N*-Boc-*cis*-DHQs sustituidas en C-5.

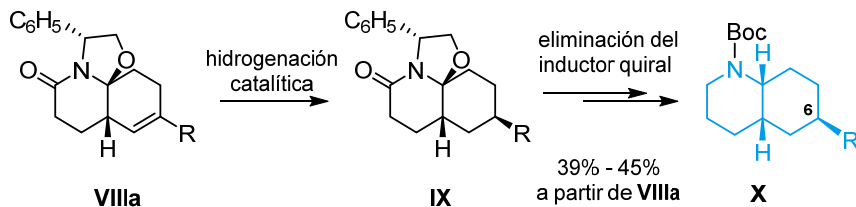
Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos, se consideró la posibilidad de aplicar la metodología sintética desarrollada para acceder a *cis*-decahidroquinolinas 6-alkylsustituidas.⁶² Para ello se estudió la reacción de ciclocondensación entre el (*R*)-fenilglicinol y derivados 6-oxociclohexenopropionato **VII**, sustituidos en C-3 (Esquema 1.9). Cabe comentar que, en este caso, los sustratos de partida **VII** son compuestos quirales racémicos, a diferencia del caso anterior. Como era de esperar, la reacción de ciclocondensación proporcionó las correspondientes lactamas tricíclicas insaturadas sustituidas en C-9, (correspondiente a la posición 6 del anillo de DHQ) en proporción relativa **VIIIa**:**VIIIb** de 4:1.

⁶² a) Navío, L. Tesis de Doctorado, Barcelona **2011**; b) Amat, M.; Navío, L.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 210-213.



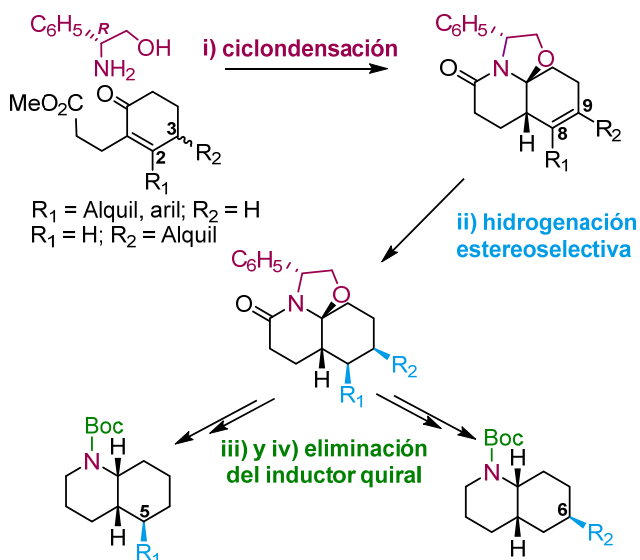
Esquema 1.9. Síntesis de lactamas tricíclicas insaturadas sustituidas en C-9.

La posterior hidrogenación catalítica rindió las lactamas **IX** con una diastereoselectividad algo inferior al caso anterior (r.d. \geq 85:15). Finalmente, la eliminación del feniletanol del inductor quiral, a través del procedimiento en dos etapas mencionado anteriormente, permitió acceder a una serie de *N*-Boc-*cis*-DHQs sustituidas en el C-6 enantioméricamente puras **X** con rendimientos globales comprendidos entre el 39 y el 45% a partir de las lactamas insaturadas de tipo **VIIa**.



Esquema 1.10. Síntesis de *N*-Boc-*cis*-DHQs sustituidas en C-6.

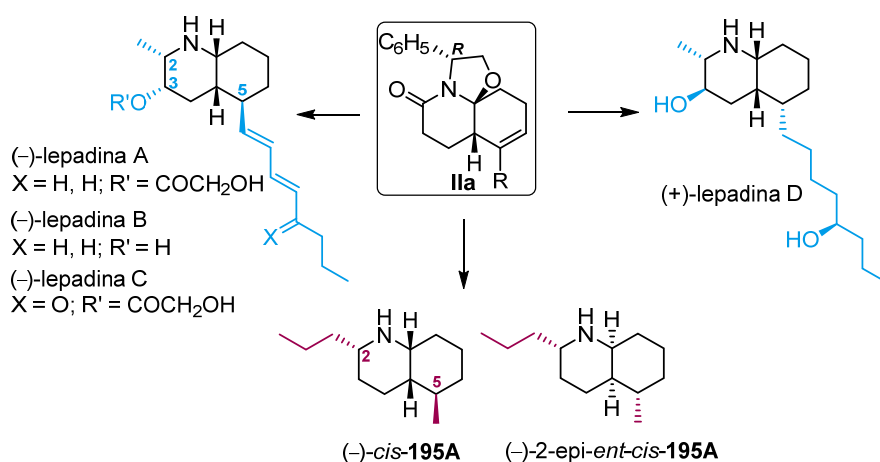
En resumen, en trabajos previos se desarrolló una metodología robusta, reproducible a gran escala y estereoselectiva, para la preparación de diferentes *N*-Boc-*cis*-DHQs 5- o 6-sustituidas a través de una secuencia de cuatro etapas: i) reacción de ciclocondensación de derivados de 6-oxociclohexenopropionato sustituidos en C-2 o C-3 con el (*R*)-fenilglicinol; ii) hidrogenación catalítica estereoselectiva del doble enlace; iii) reducción del carbonilo lactámico con apertura simultánea estereoselectiva del anillo de oxazolidina, y iv) posterior eliminación del fragmento de feniletanol del inductor quiral.



Esquema 1.11. Preparación de *N*-Boc-*cis*-DHQs 5- o 6-sustituidas.

El potencial sintético de la metodología estudiada se puso de manifiesto con la utilización de determinadas lactamas tricíclicas de tipo **IIa** como *scaffolds* enantiopuros para la síntesis total de alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos sustituidos en diferentes posiciones en el anillo de DHQ tales como la (-)-pumiliotoxina C (alcaloide *cis*-**195A**) y el epímero en C-2 de su enantiómero, alcaloides caracterizados por la presencia de un núcleo de *cis*-DHQ 2,5-disustituido que se aíslan de las pequeñas ranas neotropicales del género *Dendrobatis*,⁶¹ o las (-)-lepadinas A-C y la (+)-lepadina D, alcaloides de origen marino que se aíslan de la ascidia *Clavelina lepadiformis* y que contienen un núcleo de *cis*-DHQ trisustituido en C-2, C-3 y C-5.⁶³

⁶³ a) Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 11032-11034; b) Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 12804-12808.



Esquema 1.12. Lactamas tricíclicas como *scaffolds* enantiopuros para la síntesis total de alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos.

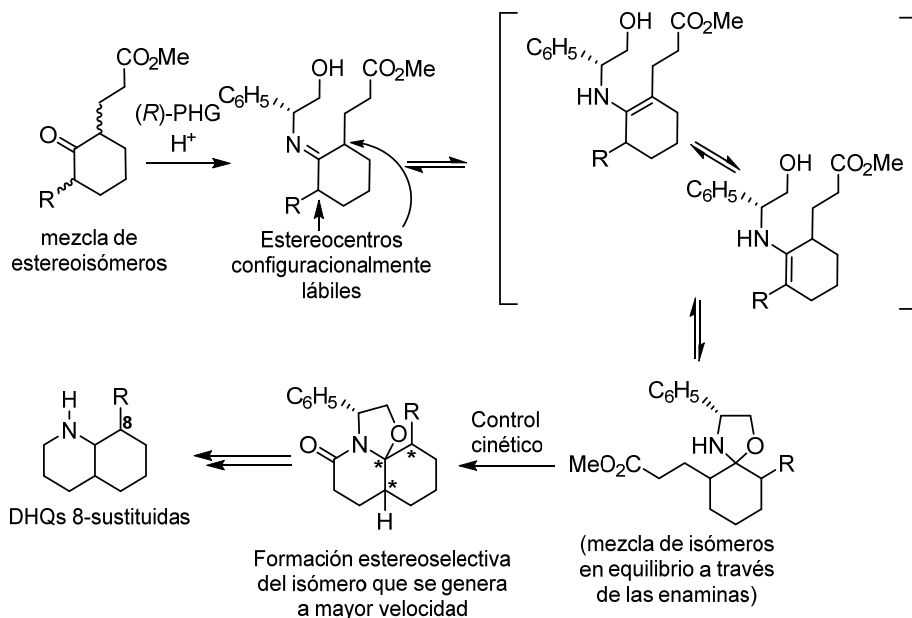
1.2.2. Síntesis de *cis*-DHQs sustituidas en C-8 y C-6,8

La metodología desarrollada se aplicó también a la preparación de *cis*-DHQs sustituidas en C-8, para las cuales existen escasos precedentes sintéticos en la literatura.⁶⁴

La hipótesis de partida se basaba en la observación en trabajos previos de que la reacción entre oxoésteres y aminoalcoholes conducía inicialmente a una mezcla de oxazolidinas diastereoisómeras y que la etapa de lactamización final era de control cinético, obteniéndose mayoritariamente el estereoisómero que se forma a mayor velocidad. Así, la reacción de ceto-ésteres racémicos derivados de la ciclohexanona, en los que los dos estereocentros en α respecto el carbonilo cetónico son isomerizables, con el (*R*)-fenilglicinol generaría una mezcla de

⁶⁴ a) Heizbaum, M.; Fröhlich, R.; Glorius, F. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 357-362; b) Pham, V. C.; Jossany, A.; Grellier, P.; Sévenet, T.; Nguyen, V. H.; Bodo, B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 7565-7573.

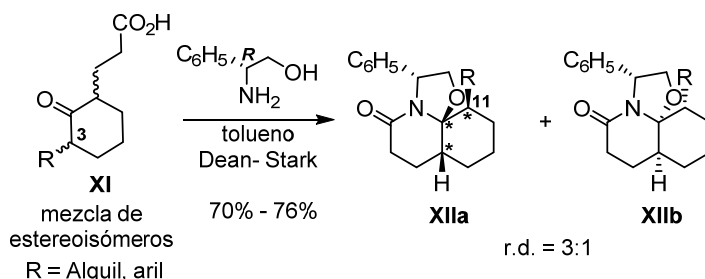
oxazolidinas diastereoisómeras que se hallarían en equilibrio a través de las correspondientes enaminas. La etapa de lactamización final debería conducir estereoselectivamente a uno de los ocho posibles diastereoisómeros de la correspondiente lactama tricíclica. Posteriores transformaciones sintéticas convencionales a partir de dichas lactamas conducirían a DHQs C-8 sustituidas.



Esquema 1.13. Preparación de *cis*-DHQs 8-sustituidas.

La reacción de ciclocondensación entre derivados del ceto-ácido **XI** sustituidos en C-3 con el (*R*)-fenilglicinol, proporcionó las correspondientes lactamas tricíclicas **XIIa** y **XIIb**, sustituidas en C-11 (C-8 según la numeración de las DHQs), con una relación diastereomérica aproximada de 3:1 y con buenos rendimientos globales (70% - 76%). La configuración absoluta de los tres estereocentros, que se generan durante una sola etapa sintética, se confirmó mediante análisis de rayos-X de un cristal de la lactama **XIIa** que incorpora como sustituyente R un

metilo, teniendo en cuenta que en el proceso de su preparación se había utilizado el (*R*)-fenilglicinol.⁶⁵



Esquema 1.14. Síntesis de lactamas tricíclicas sustituidas en C-11.

A partir de la mezcla de las dos parejas enantioméricas de la ciclohexanona **XI** pueden formarse hasta ocho lactamas diastereoisómeras, pero sólo se obtiene un isómero mayoritario. Por lo tanto, a partir de las dos mezclas racémicas de **XI** tiene lugar una resolución cinético-dinámica (DKR), con epimerización de los estereocentros configuracionalmente lábiles. La posterior eliminación del residuo de feniletanol del inductor quiral, a través de una reducción con alano y una desbencilación, permitió acceder a la serie de *cis*-DHQs sustituidas en C-8 enantioméricamente puras **XIII** con rendimientos globales comprendidos entre el 45 y el 66% a partir de las lactamas de tipo **XIIa**.

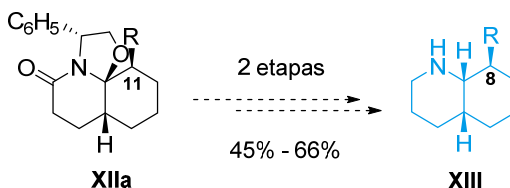
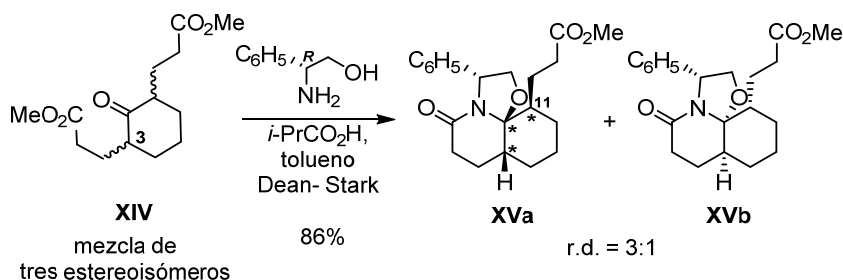


Figura 1.12. Preparación de *cis*-DHQs sustituidas en C-8.

⁶⁵ Amat, M.; Ghirardi, E.; Navío, L.; Griera, R.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16044-16049.

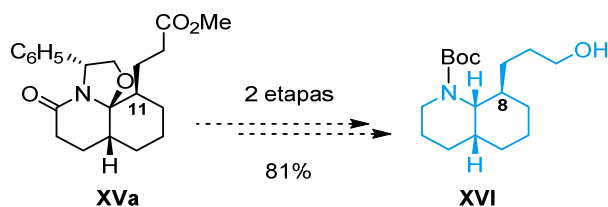
También se estudió la ciclocondensación entre la ciclohexanona disustituida con dos cadenas de propionato de metilo en C-1 y C-3 **XIV** con el (*R*)-feniglicinol, que rindió mayoritariamente la lactama tricíclica **XVa**, con una relación diastereomérica de 3:1 y un rendimiento global del 86%.



Esquema 1.15. Síntesis de lactamas tricíclicas sustituidas en C-11 de tipo **XV**.

En este caso, la estereoselectividad obtenida implica que a partir del isómero *cis* de la ciclohexanona **XIV** (forma *meso*) se ha producido una desimetrización con diferenciación de ligandos enantiotópicos, mientras que a partir de la mezcla racémica del correspondiente isómero *trans* ha tenido lugar una DKR con epimerización de los estereocentros configuracionalmente lábiles.

La lactama **XVa**, después de la eliminación del residuo de feniletanol en dos etapas (reducción mediante alano con retención de la configuración en C-11a y desbencilación), mostró ser un precursor adecuado para la preparación enantioselectiva de la *N*-Boc-*cis*-DHQ **XVI**, que presenta una cadena lateral de hidroxipropilo en C-8.



Esquema 1.16. Síntesis de la *N*-Boc-*cis*-DHQ **XVI** sustituida en C-8.

Cabe destacar, que en la preparación enantioselectiva de *cis*-DHQs sustituidas en posición C-8, se obtuvieron asimismo excelentes estereoselectividades al utilizar como aminoalcoholes de partida el (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol, un análogo conformacionalmente rígido del fenilglicinol, o bien el (1*R*,2*R*)-1-amino-3-(difenilmetoxi)-1-fenil-2-propanol.⁶⁵

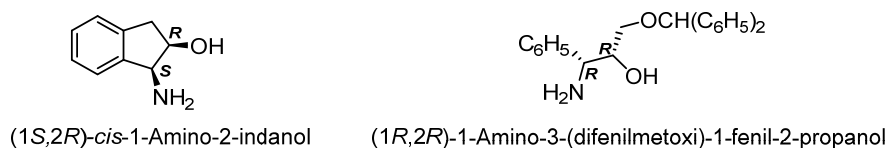
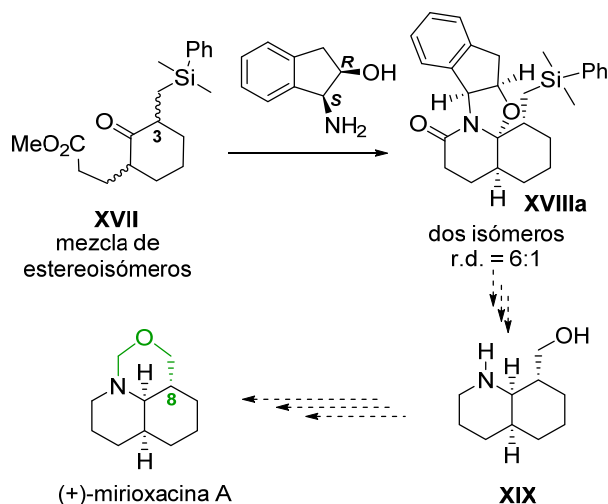


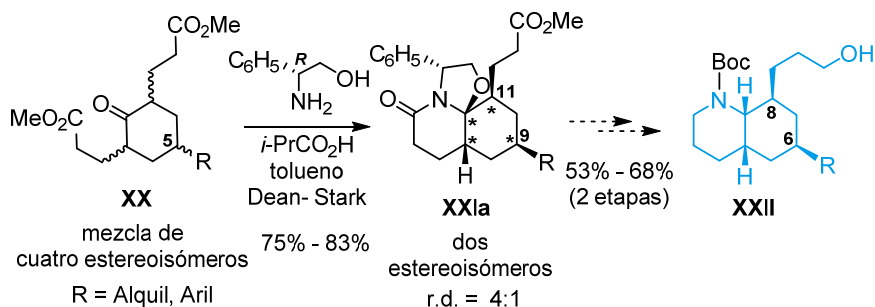
Figura 1.13. Ejemplos de 1,2-aminoalcoholes quirales.

En particular, en el caso de la ciclohexanona 1,3-disustituida **XVII**, la reacción de ciclondensación con el (1*S*,2*R*)-*cis*-1-amino-2-indanol proporcionó la lactama tricíclica mayoritaria **XVIIIa** con una excelente diastereoselectividad (6:1) y un rendimiento del 74%. Manipulaciones posteriores permitieron acceder al aminoalcohol **XIX**, que representa un conocido precursor sintético de la (+)-mirioxacina A, alcaloide *cis*-decahidroquinolínico de origen vegetal que se aísla de plantas del género *Myrioneuron* y que se caracteriza por una estructura tricíclica debido a la conexión entre el carbono C-8 y el átomo de nitrógeno.⁶⁵



Esquema 1.17. *Cis*-DHQ 8-sustituida utilizada la síntesis total de alcaloides *Myrioneuron*.

De forma similar, se estudió también el proceso de ciclocondensación de derivados del oxo-diéster **XX** diferentemente sustituidos en la posición 5 del anillo de ciclohexanona (mezcla de cuatro estereoisómeros). Aunque durante este proceso pueden existir en equilibrio ocho oxazolidinas diastereoisómeras y por lo tanto podrían formarse hasta dieciséis lactamas tricíclicas diastereoisómeras, se obtiene la lactama **XXIa** de forma mayoritaria, en una proporción relativa aproximada de 4:1 y con buenos rendimientos globales (entre 75% y 83%).



Esquema 1.18. Síntesis de *N*-Boc-*cis*-DHQs 6,8-disustituidas **XXII**.

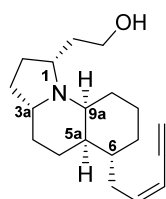
La estereoselectividad observada en el anterior proceso implica que los dos isómeros *cis* de **XX** (forma *meso*) sufren una desimetrización con diferenciación de ligandos enantiotópicos, mientras la otra pareja de enantiómeros experimenta una DKR. Las lactamas tricíclicas **XXIa** contienen cuatro estereocentros con configuración absoluta definida, y constituirían los precursores de la síntesis enantioselectiva de las *N*-Boc-*cis*-DHQs 6,8-disustituidas **XXII**.

1.3. OBJETIVOS DE LA TESIS

Los excelentes resultados obtenidos en trabajos anteriores sobre la utilización de lactamas tricíclicas enantiopuras derivadas del fenilglicinol en la síntesis total de alcaloides decahidroquinolínicos, nos estimularon a iniciar nuevos retos sintéticos con la finalidad de demostrar la versatilidad y alcance sintético de la metodología. Para ello, seleccionamos la síntesis de dos tipos de alcaloides decahidroquinolínicos tricíclicos con características estructurales diferentes, la (+)-gefirotoxina **287C**, de origen anfibio, las cilindricinas **H-J**, de origen marino, así como dos alcaloides *Lycopodium*, la (+)-serratezomina E y la (+)-lucidulina.

1.3.1 Objetivo 1 (Capítulo 2)

La gefirotoxina **287C** es un alcaloide de origen anfibio con una estructura tricíclica de pirrolo[1,2-*a*]quinolina que presenta cinco estereocentros y dos sustituyentes, un 2-hidroxietilo sobre el anillo de pirrolidina (posición C-1) y una cadena de cinco carbonos que contiene un *cis*-enino sobre el anillo carbocíclico de la DHQ (posición C-6 según la numeración de las gefirotoxinas).



(+)-gefirotoxina **287C**

Figura 1.14. Estructura y numeración biogenética de la (+)-gefirotoxina **287C**.

Para la síntesis de la (+)-gefirotoxina **287C** se seleccionó la lactama tricíclica insaturada representada en la Figura 1.15. La estrategia sintética implica, como etapas clave, la reducción estereoselectiva del doble enlace endocíclico, etapa

en la que se genera el estereocentro de la posición C-5 de la DHQ, y la incorporación estereoselectiva de una cadena lateral en posición C-2. El cierre del anillo de pirrolidina se realizaría mediante una adición conjugada intramolecular, etapa en la que se genera el estereocentro que soporta el sustituyente 2-hidroxiethyl. Finalmente, la incorporación estereoselectiva del sustituyente *cis*-eno completaría la síntesis de la (+)-gefirotoxina **287C**.

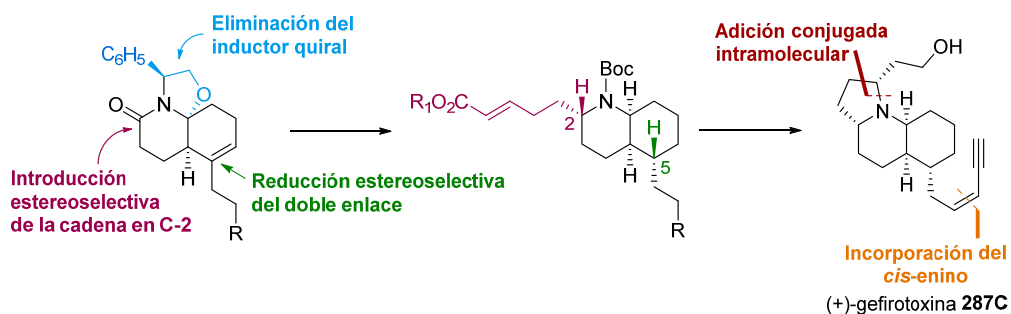


Figura 1.15. Estrategia sintética para la síntesis de la (+)-gefirotoxina **287C**.

1.3.2 Objetivo 2 (Capítulo 3)

Como segundo objetivo nos propusimos la síntesis de los alcaloides de tipo *Lycopodium* (+)-serratezomina E y (+)-lucidulina.

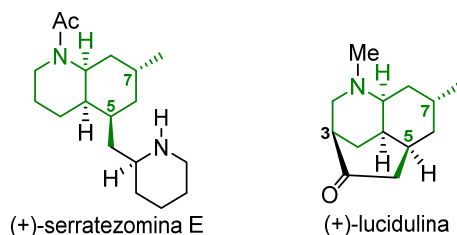
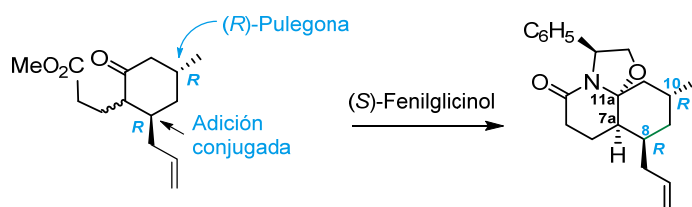


Figura 1.16. Estructura de los alcaloides (+)-serratezomina E y (+)-lucidulina.

Bajo un punto de vista estructural, estos alcaloides poseen en común un núcleo de *cis*-DHQ con un sustituyente metilo en C-7 y una cadena en C-5, que en el caso de la (+)-serratezomina E contiene un anillo de piperidina, mientras que en la (+)-lucidulina forma un puente de dos carbonos entre C-3 y C-5.

Los centros quirales en C-5 y C-7 así como los carbonos de fusión del anillo de DHQ de ambos alcaloides poseen la misma configuración absoluta (Figura 1.16), por lo que su síntesis se podría abordar a partir de un precursor común. La preparación de la lactama tricíclica requerida para este objetivo pensamos realizarla a partir de un derivado de la ciclohexanona que tuviera preinstalados un alilo y un metilo en las posiciones C-2 y C-4 con la configuración absoluta adecuada para nuestros propósitos (estereocentros en C-8 y C-10 de la lactama), mientras que los estereocentros en los carbonos de condensación del núcleo de DHQ (C-7a y C-11a) se generarían durante el proceso de ciclocondensación.



Esquema 1.19. Preparación de la lactama tricíclica requerida para el objetivo.

A partir de dicha lactama, la preparación de los alcaloides (+)-serratezomina y (+)-lucidulina se realizaría por manipulación del doble enlace de la cadena de alilo, tal como se muestra en la Figura 1.17.

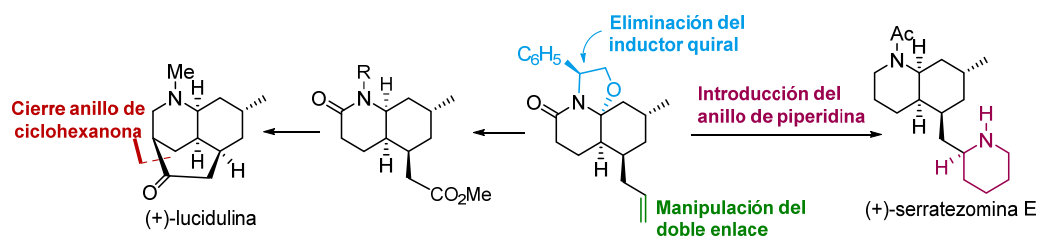


Figura 1.17. Estrategia para la síntesis de los alcaloides objetivo 2.

1.3.3 Objetivo 3 (Capítulo 4)

Finalmente, nos propusimos abordar la síntesis de las cilindricinas **H-J**, aisladas de especies de ascidias marinas del género *Clavelina*. Dichos productos naturales se caracterizan por un núcleo tricíclico de pirrolo[2,1-*j*]quinolina (cilindricinas **H** e **I**) o de pirido[2,1-*j*]quinolina (cilindricina **J**) y se hallan relacionados con las cilindricinas **A-G** aisladas previamente de la misma ascidia. Las cilindricinas **H-J** constituyen los primeros miembros de este tipo de productos naturales que poseen un grupo acetoxi y se diferencian de otras cilindricinas en la longitud de la cadena en C-2 que, en este caso, es de cuatro átomos de carbono en lugar de seis. Las cilindricinas **I** y **J** son isotiocianatos, mientras que la cilindricina **H** es un tiocianato. Hasta el momento, la síntesis de las cilindricinas **H-J** no se halla descrita en la literatura.

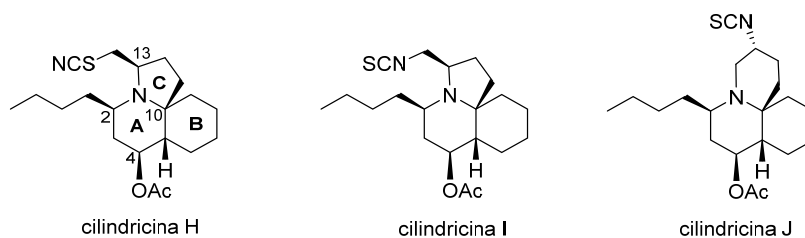


Figura 1.18. Cilindricinas elegidas como objetivo 3.

La preparación de los anteriores alcaloides requiere la introducción de un sustituyente carbonado en la posición C-8a de la DHQ (C-10 en la numeración de las cilindricinas) que permita efectuar el cierre del anillo pirrolidínico en posteriores etapas de la síntesis. Dicha transformación, que implica la generación de un estereocentro cuaternario, constituye una de las etapas clave de la síntesis y no había sido estudiada previamente en nuestro laboratorio. La introducción del grupo acetoxi se efectuaría mediante una reacción de adición conjugada sobre la lactama insaturada, mientras que la cadena de butilo se introduciría aprovechando el carbonilo lactámico.

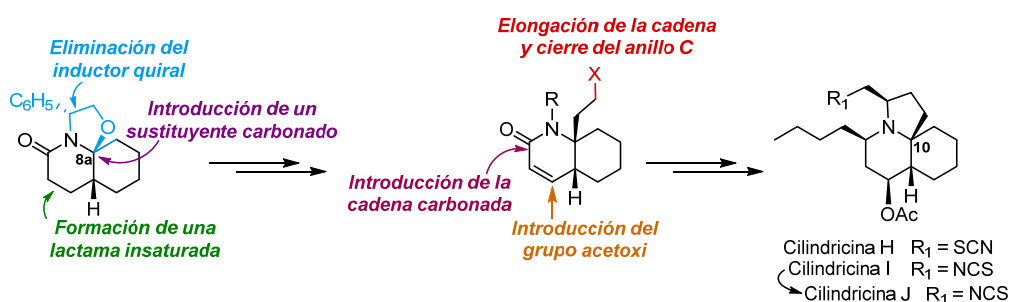


Figura 1.19. Estrategia sintética para la síntesis de las cilindricinas H-J.

Capítulo 2

————— **SÍNTESIS TOTAL DE LA**
(+)-GEFIROTOXINA 287C ———

2. SÍNTESIS TOTAL DE LA (+)-GEFIROTOXINA 287C

2.1. LOS ALCALOIDES DEL GRUPO DE LA GEFIROTOXINA

Las gefirotoxinas (GTX) representan una pequeña familia de alcaloides tricíclicos de los que hasta el momento solo se han descrito dos miembros: la GTX-**287C** y la GTX-**289B** (Figura 2.1). En 1974, el grupo de investigación de Daly *et al.* aisló las gefirotoxinas, concretamente 15 mg de GTX-**287C** y 1 mg de GTX-**289B**, a partir de los extractos cutáneos de más de 3000 ranas neotropicales *Oophaga histrionica*, del género *Dendrobates*, típicas de Colombia.⁶⁶

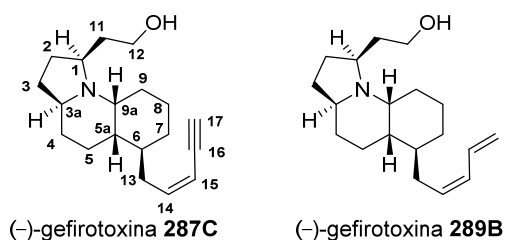


Figura 2.1. Los alcaloides del grupo de la gefirotoxina.

Como se muestra en la Figura 2.1, las gefirotoxinas se caracterizan estructuralmente por un núcleo de *cis*-DHQ fusionado con un anillo de pirrolidina entre el C-3a (C-2 según la numeración de las DHQs) y el átomo de nitrógeno. El núcleo de DHQ presenta una cadena lateral de cinco átomos de carbono en C-6 (C-5 en la numeración de las DHQs), que contiene una unidad *cis*-enino en la GTX-**287C** y un *cis*-dieno en la GTX-**289B**, mientras el anillo de

⁶⁶ a) Tokuyama, T.; Uenoyama, K.; Brown, G.; Daly, J. W.; Witkop, B. *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 283-284; b) Daly, J. W.; Witkop, B.; Tokuyama, T.; Nishikawa, T.; Karle, I. L. *Helv. Chim. Acta* **1977**, *60*, 1128-1140.

pirrolidina presenta un grupo 2-hidroxietilo en C-1. Además, los hidrógenos de las posiciones C-3a y C-6 tienen una disposición relativa de *trans* respecto a la fusión del núcleo de DHQ. Cabe destacar que las gefirotoxinas presentan características estructurales comunes con otras clases de alcaloides de origen anfibio: el núcleo *cis*-decahidroquinolínico 2,5-disustituido, tal como en la DHQ-*cis*-**195a** (pumiliotoxina C) o bien una cadena lateral de vinilacetileno o *cis*-dieno en C-5, como en las histrionicotoxinas. Por esta razón, los alcaloides se nombraron gefirotoxinas, término procedente del griego *gephyra*, que significa puente, representando una conexión, o ‘puente’ en *sensu lato*, entre las dos clases de alcaloides de origen anfibio mencionadas anteriormente.^{66b}

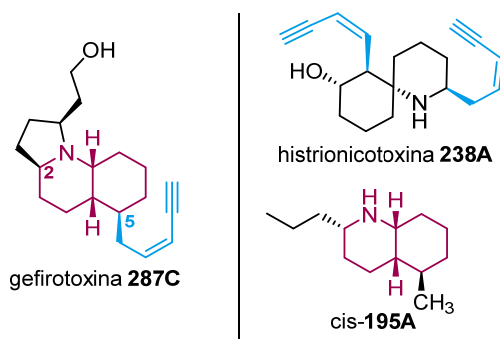


Figura 2.2. Características estructurales de las gefirotoxinas.

La estructura de la gefirotoxina **287C** se determinó por primera vez en 1977, a través de un análisis de rayos X de una muestra cristalina del correspondiente hidrobromuro (Figura 2.3), lo que permitió determinar la configuración absoluta y relativa (1*S*, 3a*S*, 5a*S*, 6*S*, 9a*R*), pero no se publicó el valor de rotación óptica.^{66b}

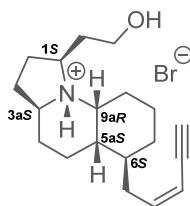
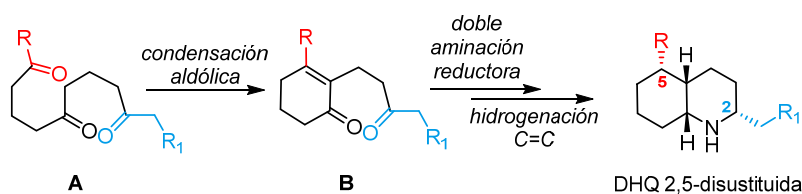


Figura 2.3. Hidrobromuro de la gefirotoxina **287C**.

En 1979, Winterfeldt propuso una ruta biosintética plausible para los alcaloides decahidroquinolínicos 2,5-disustituídos. En primer lugar, el compuesto tricetónico **A** sufre una condensación aldólica intramolecular proporcionando la ciclohexenona **B**. Después de dos aminaciones reductoras (una con una fuente de amonio y otra intramolecular) y de la reducción del doble enlace resultante, se generaría el núcleo decahidroquinolínico de la DHQ-*cis*-**195a** (Esquema 2.1).⁶⁷ Estudios de nuestro grupo de investigación en 2008 pusieron de manifiesto la viabilidad de esta propuesta biosintética.⁶⁸



Esquema 2.1. Ruta biosintética plausible para los alcaloides decahidroquinolínicos 2,5-disustituídos.

En el caso de las gefirotoxinas se cree que sus precursores biosintéticos podrían ser las *cis*-DHQs 2,5-disustituídas *cis*-**219A** y/o *cis*-**243A** (Figura 2.4).⁶⁹

⁶⁷ a) Winterfeldt, E. *Heterocycles* **1979**, 12, 1631-1650; b) Pelss, A.; Koskinen, A. M. P. *Chem Heterocycl Compd* **2013**, 49, 226-240.

⁶⁸ Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 3348-3351.

⁶⁹ Daly, J. W.; Garraffo, H. M.; Spande, T. F. in *The Alkaloids*, Cordell, G. A., Ed.; Academic Press: New York, **1993**; vol. 43, Chapter 3, 186-288.

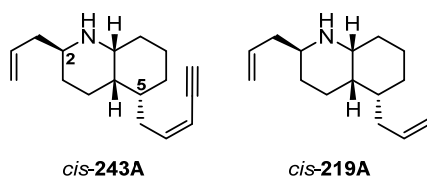


Figura 2.4. Posibles precursores biosintéticos de las gefirotoxinas.

Las gefirotoxinas, al igual como la gran mayoría de los alcaloides de tipo anfibio, provocan efectos complejos en el sistema nervioso, pero a diferencia de otros alcaloides de este tipo son compuestos relativamente no tóxicos. Además, son bloqueadores de los canales-receptores muscarínicos de la acetilcolina, a diferencia de los demás alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos 2,5-disustituídos que son bloqueadores de los receptores nicotínicos.⁷⁰ En particular, la GTX-287C, ha mostrado unos efectos interesantes sobre las conexiones neuromusculares de ejemplares de cobaya. La relativa no toxicidad de estos compuestos, junto con su interesante actividad biológica, los hace compuestos atractivos para el desarrollo de fármacos contra enfermedades neurológicas, como el Parkinson, o como anestésicos.

2.2. SÍNTESIS TOTALES PREVIAS DE LA GTX-287C

La escasez en la naturaleza y las interesantes propiedades biológicas de las gefirotoxinas han motivado que varios grupos de investigación se hayan centrado en su síntesis total. Sin embargo, en la gran mayoría de los casos, todas

⁷⁰ a) Souccar, C.; Varanda, W. A.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X. *Molec. Pharmacol.* **1984**, *25*, 384-394; b) Souccar, C.; Varanda, W. A.; Daly, J. W.; Albuquerque, E. X. *Molec. Pharmacol.* **1984**, *25*, 395-400; c) Mensah-Dwumah, M.; Daly, J. W. *Toxicon*, **1978**, *16*, 189-194; d) Edwards, M. W.; Bax, A. J. *Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 918-923.

las investigaciones se han dirigido hacia síntesis formales o racémicas.⁷¹ A continuación, se comentarán los trabajos previos a la presente Tesis Doctoral encaminados a la síntesis total enantioselectiva de la GTX-**287C**, considerando que hoy en día no consta ninguna síntesis de la GTX-**289B**.

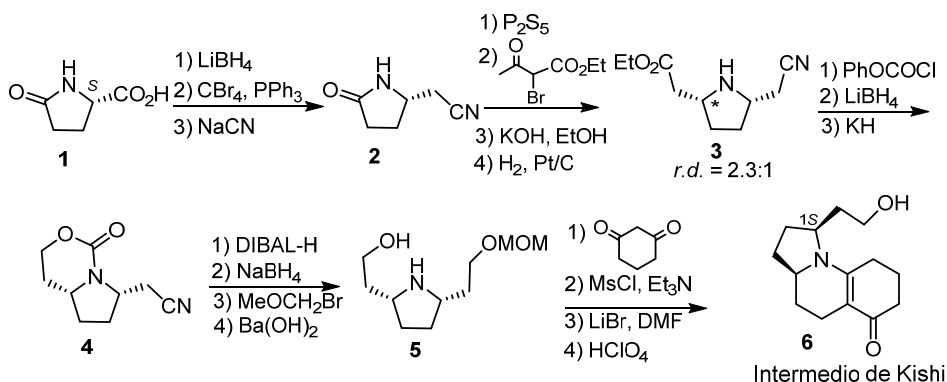
2.2.1. Síntesis de la gefirotoxina **287C** descrita por Kishi *et al.*

En 1981, Kishi y colaboradores reportaron la primera síntesis total enantioselectiva de la GTX-**287C** (Esquema 2.2).⁷² La ruta sintética se inició con el ácido *L*-piroglutámico **1**, como fuente de quiralidad, que se convirtió en el correspondiente nitrilo, introduciendo un átomo de carbono adicional, en una secuencia de tres etapas. La lactama **2** se convirtió en la tiolactama correspondiente, que, después de una reacción de contracción de sulfuro de Eschenmoser, se sometió a un proceso de desacetilación y hidrogenación del éster vinílico resultante, proporcionando la pirrolidina **3** como mezcla isómeros *cis:trans* 2.3:1. El isómero *cis*-**3** se convirtió en el uretano **4**, que proporcionó el diol monoprotegido **5** mediante cuatro etapas sintéticas. La condensación de **5** con la 1,3-ciclohexanodiona, seguida de la conversión del grupo hidroxilo en un

⁷¹ Síntesis formales: a) Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3576-3578; b) Ito, Y.; Nakatsuka, M.; Saegusa, T. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 2881-2884; c) Pearson, W. H.; Fang, W.-k. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7158-7174; d) Wei, L.-L.; Hsung, R. P.; Sklenicka, H. M.; Gerasyuto, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1516-1518; e) Santarem, M.; Vanucci-Bacqué, C.; Lhommet, G. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6466-6469; f) Miao, L.; Shu, H.; Noble, A. R.; Fournet, S. P.; Stevens, E. D.; Trudell, M. L. *ARKIVOC* **2010**, *iv*, 6-14; g) Pichette, S.; Winter, D. K.; Lessard, J.; Spino, C. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12532-12544; h) Yang, Z.-P.; Wu, Q.-F.; Shao, W.; You, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15899-15906. Síntesis racémicas: i) Fujimoto, R.; Kishi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7154-7156; j) Hart, D. J.; Kanai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 1255-1263; k) Overman, L. E.; Lesuisse, D.; Hashimoto, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5373-5379; l) Shirokane, K.; Wada, T.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 512-516; m) Shirokane, K.; Tanaka, Y.; Yoritake, M.; Minamikawa, R.; Takayama, N.; Sato, T.; Chida, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, *88*, 522-537.

⁷² Fujimoto, R.; Kishi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 4197-4198.

mesilato y una alquilación intramolecular, proporcionó el conocido intermedio de Kishi.

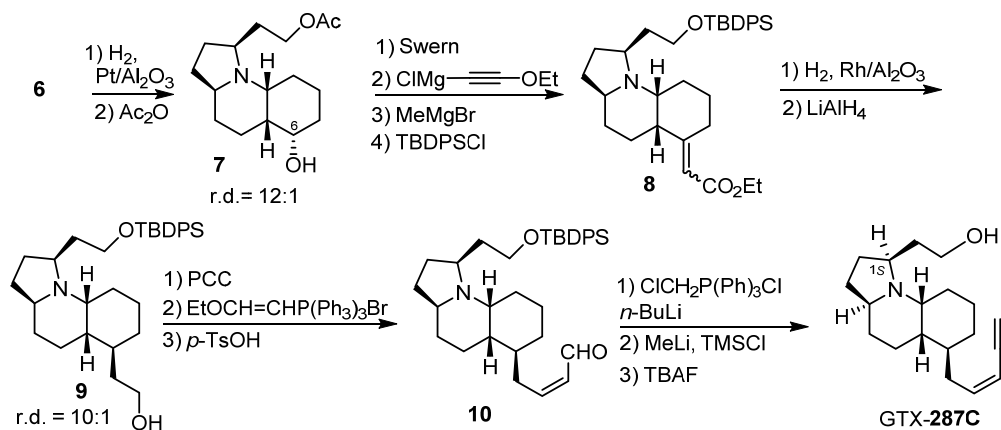


Esquema 2.2. Formación del núcleo tricíclico por Kishi *et al.*

Posteriormente, este intermedio clave se utilizó en varias síntesis formales enantioselectivas de la GTX-**287C**,^{71a-h} y su configuración 1S fue confirmada mediante análisis de rayos X por el grupo de Trudell en 2010.^{71f} Una de las etapas clave de la síntesis, aprovecha la cadena lateral hidroxietilo en C-1 de **7** para dirigir la hidrogenación del intermedio de Kishi, a fin de obtener el núcleo de *cis*-DHQ de forma altamente estereoselectiva.

Otra transformación clave de la síntesis es la introducción estereoselectiva de la cadena lateral en el anillo carbocíclico de la DHQ, concretamente en C-6. Tras la oxidación del alcohol **7** a la correspondiente cetona, la posterior reacción con un reactivo de Grignard y un cambio del grupo protector, se preparó el éster insaturado **8**. La hidrogenación estereoselectiva de **8** seguida de la reducción del éster etílico llevó al compuesto **9** con una alta relación diastereomérica (*r.d.* = 10:1). A continuación, una secuencia de tres etapas proporcionó el aldehído α,β -insaturado **10**, el cual, debido a su inestabilidad, se sometió inmediatamente al protocolo de Corey que permite preparar *cis*-eninos a partir de *cis*-enales en dos

etapas. Finalmente, la desprotección del alcohol primario proporcionó la gefirotoxina **287C** (Esquema 2.3).

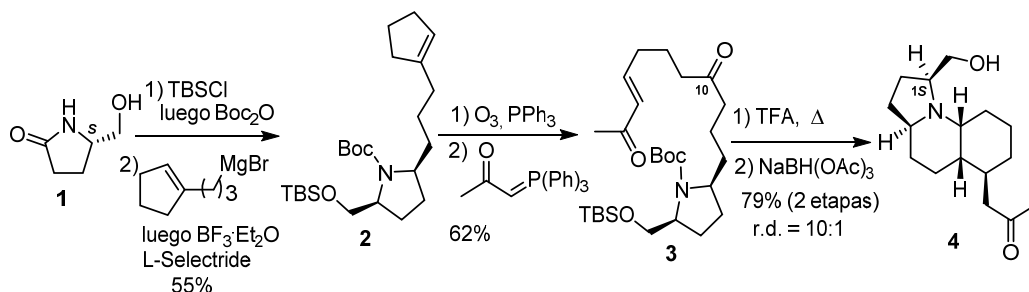


Esquema 2.3. Primera síntesis total enantioselectiva de la GTX-**287C**.

La estrategia sintética de Kishi proporcionó la GTX-**287C** en 32 etapas a partir del ácido (*L*)-piroglutámico **1**, aunque no se puede evaluar la eficiencia de la síntesis ya que no se detallaron los rendimientos de las reacciones que permitirían determinar el rendimiento global de la secuencia. El centro estereogénico del material de partida asegura la configuración absoluta (*S*) de la posición C-1 de la gefirotoxina sintetizada, que mostró un valor de rotación óptica dextrorrotatorio ($[\alpha]^{20}_D = +50.0$, *c* 1.0, EtOH). Con el fin de confirmar la configuración absoluta del alcaloide, Kishi y colaboradores solicitaron una muestra auténtica del producto natural al grupo de investigación de Daly para medir el valor de rotación óptica que, sorprendentemente, coincidía en valor absoluto, pero con el signo opuesto ($[\alpha]^{20}_D = -51.5$, *c* 1.0, EtOH). Este resultado llevó al grupo de Kishi a proponer una revisión de la configuración absoluta del alcaloide.

2.2.2. Síntesis de la (-)-gefirotóxina 287C descrita por Smith *et al.*

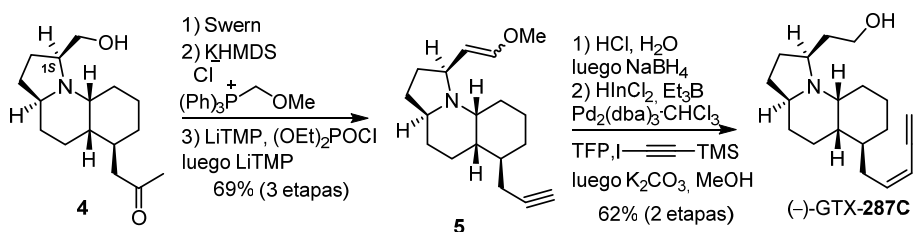
En 2014, Smith y colaboradores publicaron una síntesis total enantioselectiva de la GTX-**287C** concisa y eficiente (Esquema 2.4).⁷³ La etapa clave de esta síntesis consiste en una serie de reacciones en cascada, para ensamblar el núcleo tricíclico del alcaloide, metodología ampliamente desarrollada y aplicada por el grupo de Smith. La síntesis parte del (*L*)-piroglutaminol **1** como fuente de quiralidad, que asegura la configuración (*S*) de la posición C-1 del producto natural tricíclico. La protección del alcohol y del nitrógeno lactámico del (*L*)-piroglutaminol, seguida de una adición de un reactivo de Grignard al carbonilo lactámico y de reducción *in situ* del ion *N*-aciliminio resultante, proporcionó la *cis* pirrolidina **2** como único isómero. A continuación, una ozonólisis seguida de una olefinación del aldehído resultante, condujo al precursor de la ciclación en cascada **3**. La desprotección del nitrógeno y del oxígeno tras el tratamiento con TFA provocó la condensación intramolecular entre el nitrógeno de la pirrolidina y el carbonilo presente en C-10 dando lugar a una enamina bicíclica, que experimentó una adición de Michael intramolecular altamente diastereoselectiva.



Esquema 2.4. Formación del núcleo tricíclico por Smith *et al.*

⁷³ Chu, S.; Wallace, S.; Smith, M. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13826-13829.

La incorporación de un átomo de carbono adicional en la cadena lateral en C-1 se llevó a cabo mediante una olefinación de Wittig, tras la oxidación del alcohol **4** a aldehído. Una desprotonación cinética de la cetona, con la posterior captura y eliminación del enolato formado, proporcionó el alquino **5**. La hidrólisis del éter de enol seguida de la reducción del aldehído resultante condujo a la cadena de hidroxietilo en C-1. Finalmente, tras un acoplamiento cruzado de Sonogashira con una especie de organoindio formada *in situ* a partir del TMS-iodoacetileno y posterior eliminación del grupo TMS, se obtuvo la (-)-GTX-**287C**, que presentó un valor de rotación óptica negativo de $[\alpha]^{20}_D = -52.3$ (c 1.0, EtOH).



Esquema 2.5. Síntesis total enantioselectiva de la (-)-GTX-**287C**.

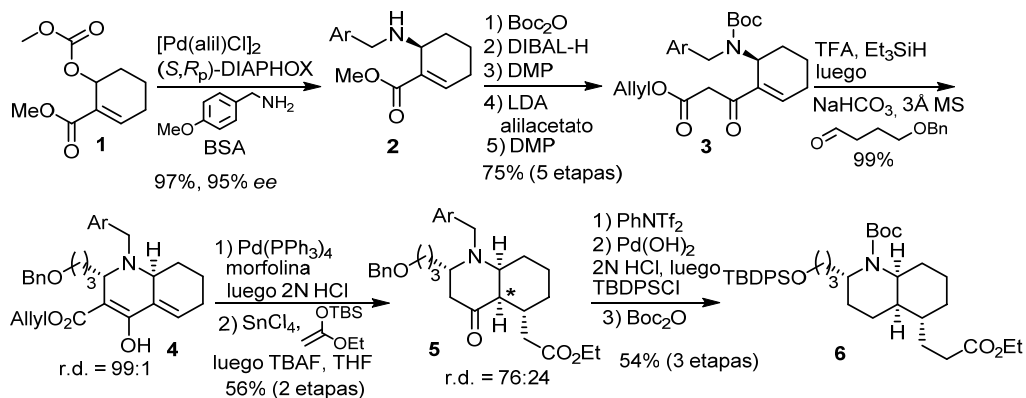
Su configuración absoluta, de acuerdo con el valor de rotación óptica medido para el producto natural, fue confirmada inequívocamente mediante análisis cristalográfico de rayos X. Hasta la fecha, la síntesis enantioselectiva del grupo de Smith, representa la estrategia más eficiente y corta para preparar este alcaloide, en nueve etapas y con un 14% de rendimiento global.

2.2.3. Síntesis de la (+)-gefirotoxina 287C descrita por Nemoto-Hamada *et al.*

Un año más tarde, el grupo de investigación de Nemoto y Hamada utilizó otra estrategia sintética alternativa para la preparación de la (+)-gefirotoxina **287C**.⁷⁴ A diferencia de las dos vías de síntesis comentadas anteriormente, la ruta de Nemoto-Hamada no emplea un material de partida enantiopuro. Los autores generaron el primer estereocentro de configuración definida mediante una aminación alílica asimétrica catalizada por Pd, una variante de la reacción de Tsuji-Trost, metodología que habían desarrollado y aplicado previamente para la síntesis total enantioselectiva de otros alcaloides decahidroquinolínicos.⁷⁵ A partir del carbonato **1** se preparó la alil amina cíclica quiral **2**, que mediante posteriores transformaciones convencionales rindió el compuesto dicarbonílico **3**. La desprotección del anterior intermedio y la siguiente condensación con el aldehído apropiado provocó una reacción de Mannich intramolecular diastereoselectiva, proporcionando el sistema bicíclico **4**. Una desalilación mediada por catálisis de Pd seguida de una descarboxilación en medio ácido rindió una enona, sobre la que tuvo lugar una adición conjugada con el acetal de cetena sililado adecuado en presencia de un ácido de Lewis. La protonación del éter de enol formado condujo a la *cis*-decahidroquinolona **5** como isómero mayoritario. Transformaciones posteriores proporcionaron la *N*-Boc-*cis*-DHQ 2,5 sustituida **6**.

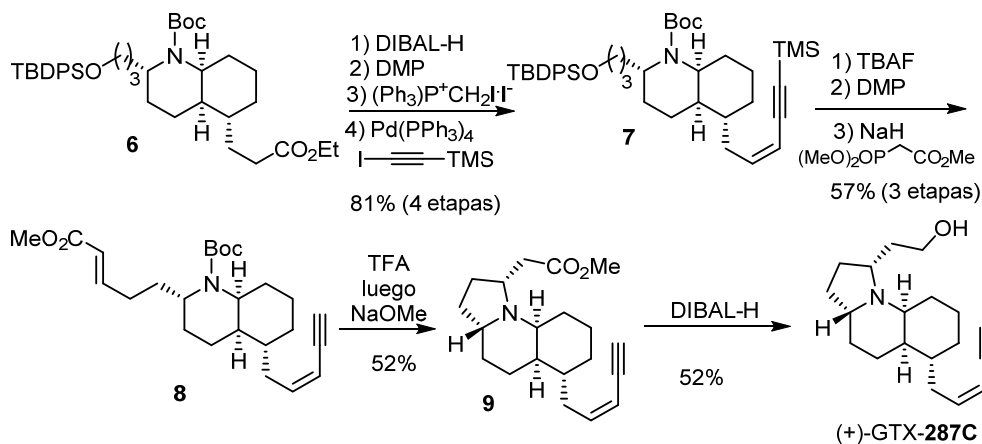
⁷⁴ Nemoto, T.; Yamaguchi, M.; Kakugawa, K.; Harada, S.; Hamada, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2547-2555.

⁷⁵ Kakugawa, K.; Nemoto, T.; Kohno, Y.; Hamada, Y. *Synthesis*, **2011**, *16*, 2540-2548.



Esquema 2.6. Construcción del núcleo de DHQ por Nemoto *et al.*

A continuación, el éster **6** se transformó en el correspondiente Z-iodo alqueno que, tras un acoplamiento cruzado de Sonogashira, rindió el intermedio **7**. A través de una secuencia de tres etapas se obtuvo el éster α,β -insaturado **8**, necesario para el cierre del anillo de pirrolidina. Finalmente, una adición *aza*-Michael intramolecular, seguida de reducción del éster resultante, proporcionó la (+)-gefirotoxina **287C**. La síntesis consta de 20 etapas y transcurre con un rendimiento global del 3,2%.



Esquema 2.7. Síntesis total de la (+)-GTX-287C.

La (+)-gefirotoxina **287C** sintetizada por Nemoto *et al.* mostró un valor de rotación óptica específica de $[\alpha]^{20}_D = +49.8$ (c 0.13, EtOH), confirmando con ello la configuración absoluta propuesta por Smith y Daly.

2.3. SÍNTESIS DE LA (+)-GEFIROTOXINA 287C: TRABAJO PROPIO

Como ya se ha comentado en la introducción, la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación basada en la denominada *enantiomeric scaffolding strategy* ha demostrado ser un método robusto y eficiente para la síntesis total de alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos enantiopuros de origen anfibio (como la pumiliotoxina C) a partir de lactamas tricíclicas quirales derivadas del (*R*)-fenilglicinol. En este sentido, decidimos ampliar la metodología descrita, aplicándola a la preparación del alcaloide tricíclico *cis*-decahidroquinolínico 2,5-disustituido (+)-gefirotoxina **287C**.

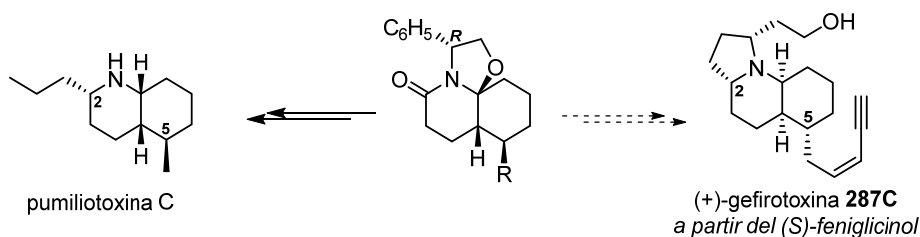
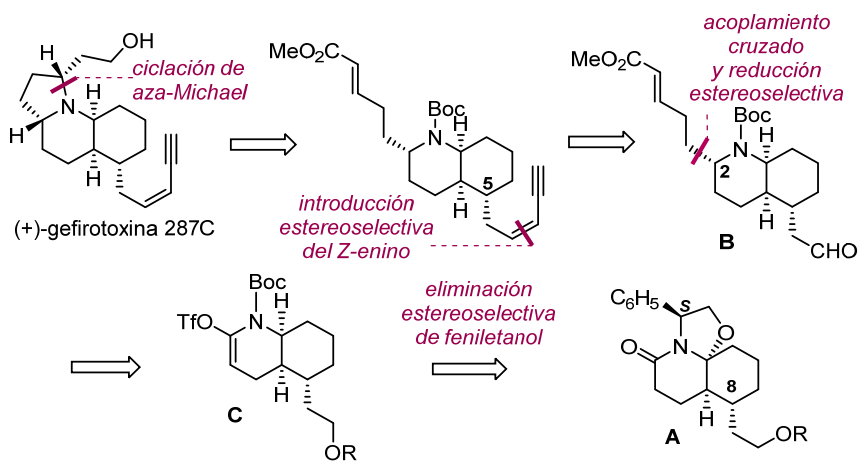


Figura 2.5. Lactamas tricíclicas quirales para la síntesis de alcaloides decahidroquinolínicos.

2.3.1. Planteamiento sintético

Como se muestra en el Esquema 2.8, la síntesis del alcaloide se ha planteado a través de las siguientes etapas clave: i) una ciclación *aza*-Michael intramolecular diastereoselectiva aseguraría el cierre del anillo de pirrolidina; ii) la incorporación de la función *Z*-enino en la cadena lateral en C-5 se efectuaría

mediante una reacción de olefinación estereoselectiva del aldehído resultante de la oxidación del alcohol presente en la cadena lateral; iii) la introducción estereoselectiva del sustituyente adecuado en C-2 se alcanzaría mediante un acoplamiento cruzado a partir del vinil triflato **C** con posterior reducción estereoselectiva del en-carbamato resultante; y iv) la eliminación estereoselectiva del fragmento de feniletanol procedente del inductor quiral de la lactama tricíclica **A** sustituida en C-8 (C-5 en la numeración de las DHQs), permitiría acceder al núcleo de *cis*-DHQ.



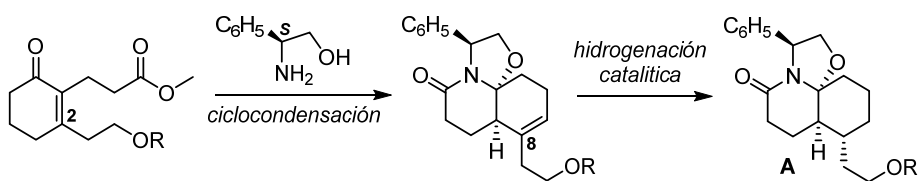
Esquema 2.8. Retrosíntesis de la (+)-gefirotoxina **287C**.

La síntesis de la (+)-gefirotoxina **287C** fue iniciada en la Tesis Doctoral del Dr. Alexandre Pinto. En dicho trabajo participé activamente durante mi incorporación al grupo de investigación en el contexto de una estancia gracias al proyecto Unipharma-Graduates Project 2015-2016. Dicha colaboración permitió finalizar la síntesis total de la (+)-gefirotoxina **287C**, que se incluyó en la Tesis del Dr. Pinto. Adicionalmente, una vez defendida dicha Tesis Doctoral,

realicé estudios con el fin de optimizar algunas etapas, particularmente las que implican la introducción de la cadena lateral de la posición C-2 de la DHQ.

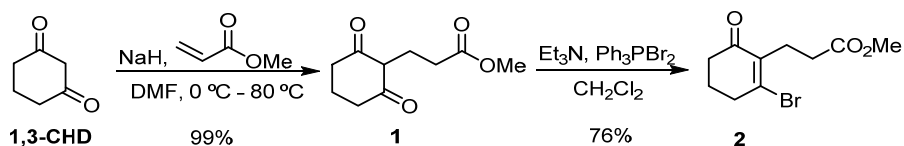
2.3.2. Preparación la lactama tricíclica A

El *scaffold* enantiopuro **A** sustituido en C-8 se obtendría por hidrogenación estereoselectiva de la correspondiente lactama tricíclica insaturada sustituida en C-8 por un grupo 2-hidroxietilo. Dicha lactama se prepararía por reacción de ciclocondensación del (*S*)-fenilglicinol con una ciclohexenona adecuadamente sustituida, utilizando el procedimiento previamente descrito en el grupo de investigación.



Esquema 2.9. Construcción del núcleo de DHQ.

A fin de obtener la ciclohexenona requerida, en primer lugar, se sintetizó la bromoenona **2** a partir de la 1,3-ciclohexanodiona (1,3-CHD), comercialmente asequible, mediante una secuencia de dos etapas que implican una adición de Michael y la formación de un bromuro de vinilo. De este modo, el producto **2** se obtuvo con buenos rendimientos y a escala multi-gramo.^{59a}



Esquema 2.10. Síntesis de la bromoenona **2**.

La incorporación de una cadena de 2-sililetilo sobre la bromoenona **2** se realizó utilizando el acoplamiento cruzado de tipo *B*-alquil Suzuki-Miyaura, que, a diferencia de la reacción de Suzuki-Miyaura,⁷⁶ se realiza entre una especie alquil-boro (en lugar de un vinil- o arilborano) y un aril- o vinil-haluro (o pseudo-haluro), implicando la participación de un carbono de hibridación sp^3 durante el proceso catalizado por paladio (0).⁷⁷

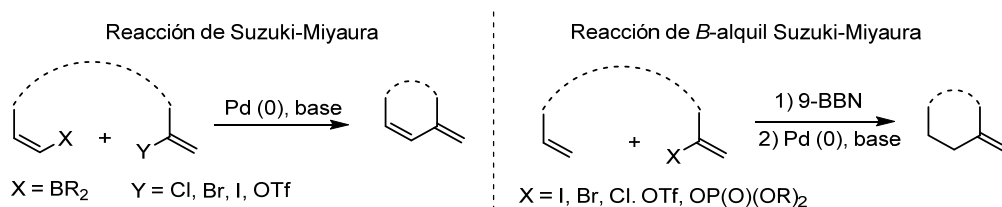
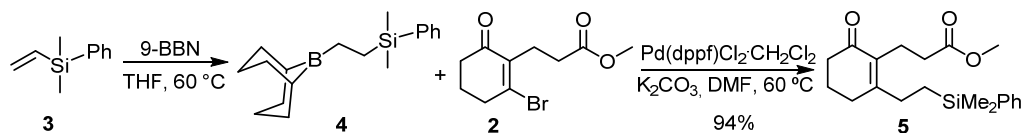


Figura 2.6. Reacción de Suzuki-Miyaura y de *B*-alquil Suzuki-Miyaura.

La reacción de *B*-alquil Suzuki-Miyaura entre la bromoenona **2** y la especie órganoboro **4**, preparada *in situ* por hidroboreación del vinil silano comercial **3**, proporcionó el δ -cetoéster **5** con un 94% de rendimiento a escala multi-gramo. El grupo 2-sililetilo constituye una forma enmascarada de la cadena de 2-hidroxietilo requerida para la síntesis.

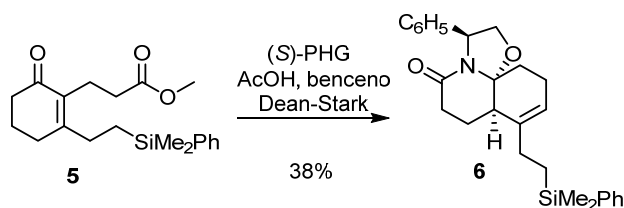
⁷⁶ a) Suzuki, A. *Acc. Chem. Res.* **1982**, *15*, 178-184; b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2457-2483; c) d) Suzuki, A. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 147-168.

⁷⁷ a) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Ishikawa, M.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 6369-6372; b) Miyaura, N.; Ishiyama, T.; Sasaki, H.; Ishikawa, M.; Sato, M.; Suzuki, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 314-321; c) Chemler, S. R.; Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4544-4568.



Esquema 2.11. Preparación del cetoéster **5**.

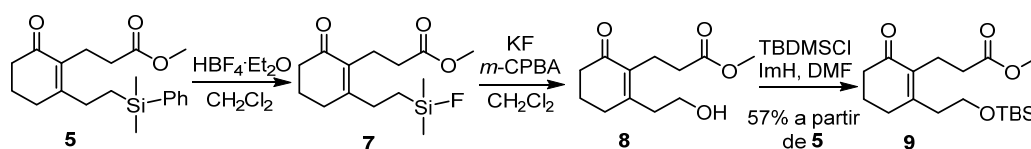
Aprovechando la experiencia adquirida por nuestro grupo de investigación en la preparación de lactamas tricíclicas C-5 sustituidas (ver Capítulo 1, apartado 1.2.1), se aplicaron las condiciones estándar de ciclocondensación para convertir el δ -cetoéster **5** en la lactama tricíclica **6**. No obstante, la reacción con el (*S*)-fenilglicinol fue muy lenta, proporcionando la lactama **6** con un rendimiento del 38%.



Esquema 2.12. Reacción de ciclocondensación entre **5** y (*S*)-PHG.

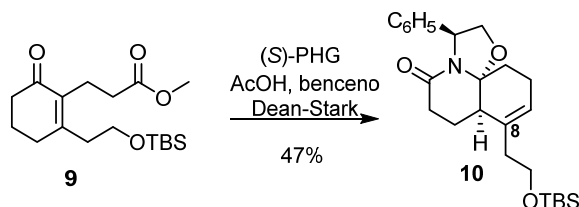
Debido al bajo rendimiento obtenido, se intentaron mejorar las condiciones de reacción realizando las siguientes modificaciones: cambiando el disolvente (de benceno a tolueno), utilizando el ácido carboxílico derivado de **5** como sustrato de la reacción, cambiando el ácido acético por ácido pivalico, utilizando agentes deshidratantes (MgSO₄, o tamices moleculares), o ejecutando la reacción en un tubo cerrado. Desafortunadamente los numerosos ensayos realizados no condujeron a un mejor resultado. También la posterior reducción del doble enlace C=C de **6** resultó insatisfactoria, ya que la reacción de hidrogenación fue lenta y ocurrió con reducción concomitante de los anillos de fenilo tanto del inductor quiral como del grupo silano.

A fin de evitar los anteriores inconvenientes, se manipuló el grupo silano previamente a la reacción ciclocondensación, es decir **5** se convirtió en el alcohol correspondiente utilizando las condiciones de oxidación descritas por Tamao y Fleming.⁷⁸ De este modo, el derivado de silicio se convirtió en el sililfluoruro **7** correspondiente, cuya oxidación proporcionó el alcohol primario **8**. La posterior protección de **8** proporcionó el silil derivado **9** con un 57% de rendimiento a partir de **5** y a una escala multi-gramo.



Esquema 2.13. Preparación del cetoéster **9**.

La lactama tricíclica insaturada sustituida en C-8 se obtuvo por reacción del δ -cetoéster **9** con el (*S*)-PHG a reflujo de benceno en presencia de ácido acético y en un sistema Dean-Stark. De esta manera, se preparó la lactama tricíclica **10** con un 47% de rendimiento y elevada estereoselectividad (r.d. > 95:5).

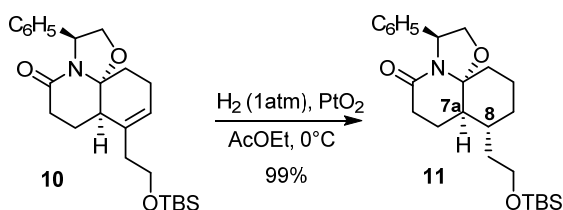


Esquema 2.14. Reacción de ciclocondensación entre **9** y el (*S*)-PHG.

De acuerdo con la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación y comentada anteriormente, la generación del centro estereogénico en C-8 (C-

⁷⁸ a) Tamao, K.; Ishida, N.; Tanaka, T.; Kumada, M. *Organometallics* **1983**, *2*, 1694-1696; b) Fleming, I.; Henning, R.; Plaut, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1984**, 29-31; c) Mader, M. M.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1970-1976.

5 según la numeración de las DHQs) se obtendría mediante una hidrogenación catalítica del doble enlace presente en **10**. Para evitar reacciones secundarias no deseadas, como por ejemplo la concomitante desprotección de la función silil-éter o la reducción del grupo fenilo del inductor quiral, la hidrogenación de **10** catalizada por PtO₂ se realizó en AcOEt a una temperatura de 0°C, proporcionando la lactama tricíclica saturada **11** con la correcta relación estereoquímica *trans* entre los protones H-7a/H-8, rendimiento prácticamente cuantitativo y completa diastereoselectividad.



Esquema 2.15. Hidrogenación catalítica de **10**.

La excelente selectividad facial obtenida durante la hidrogenación del doble enlace C-C del anillo carbocíclico podría atribuirse a que la adición de hidrógeno ocurre por la cara menos impedida del doble enlace. Como se muestra en la Figura 2.7, en la lactama insaturada **10** el enlace C–O del anillo de oxazolidina se encuentra en una valencia axial respecto al anillo carbocíclico, favoreciendo la aproximación de hidrógeno molecular por la cara opuesta del doble enlace (Figura 2.7).

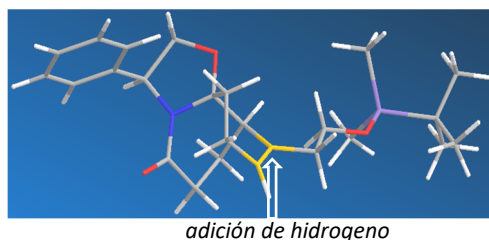


Figura 2.7. Selectividad facial observada durante la hidrogenación.

2.3.3. Eliminación del inductor quiral e introducción de la cadena en C-2

Una vez obtenido el *scaffold* enantiopuro **11**, se exploraron las condiciones para la introducción estereoselectiva la cadena en la posición C-2 del núcleo de DHQ. Para ello, se decidió, en primer lugar, proceder a la eliminación del inductor quiral con posterior activación del carbonilo lactámico convirtiendolo en un vinil triflato y, a continuación, incorporar estereoselectivamente el sustituyente en C-2.

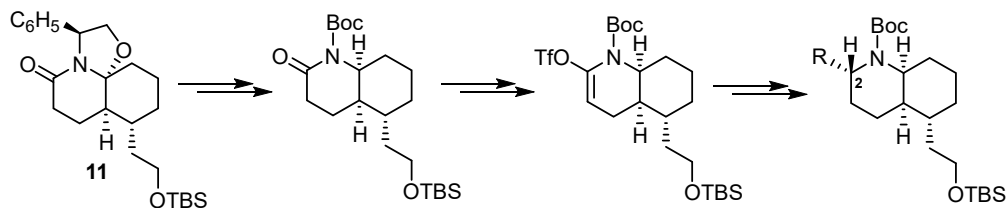
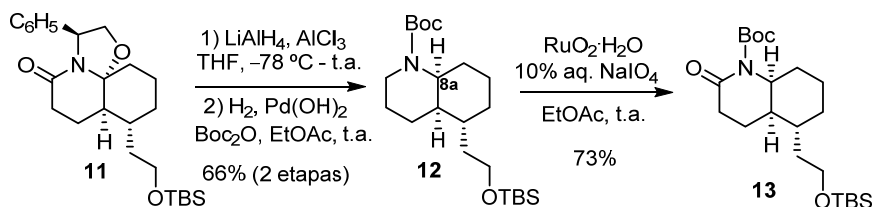


Figura 2.8. Transformaciones necesarias para la funcionalización en C-2.

2.3.3.1. Eliminación del fragmento de feniletanol procedente del inductor quiral

La eliminación estereoselectiva del fragmento de feniletanol procedente del inductor quiral se realizó utilizando el procedimiento descrito previamente en nuestro grupo de investigación,^{63a} mediante una secuencia de dos etapas. Inicialmente se produce la apertura reductora mediada por alano (AlH_3) del anillo de oxazolidina, con reducción simultánea del carbonilo lactámico. En

dicha reacción se genera el centro quiral de la posición C-8a con completa estereoselectividad. La posterior desbencilación y protección del nitrógeno de la DHQ, proporcionó la *N*-Boc *cis*-DHQ **12** con un 66% de rendimiento a partir del *scaffold* quiral **11** y con una completa diastereoselectividad. Finalmente, la oxidación de **12** catalizada por Ru(IV) rindió la lactama **13** con un 73% de rendimiento.⁷⁹



Esquema 2.16. Preparación del compuesto **13**.

La completa retención de configuración del C-8a que se observa en la reducción mediada por alano puede racionalizarse considerando la formación de una sal de iminio incipiente por coordinación del oxígeno oxazolidínico y la especie reductora alano (AlH_3), que actuaría también como ácido de Lewis. Debido a dicha coordinación la transferencia de hidruro procedería por el mismo lado del enlace C–O oxazolidínico.

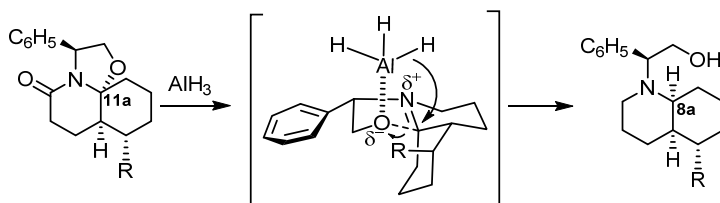
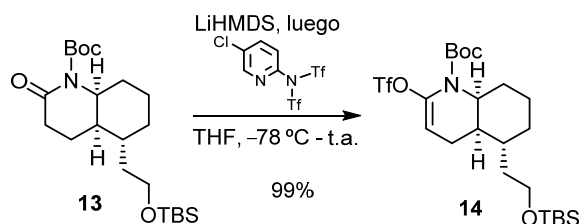


Figura 2.9. Mecanismo de apertura de la oxazolidina con AlH_3 .

⁷⁹ Para ejemplos de oxidaciones mediadas por tetróxido de rutenio de *N*-acilaminas cíclicas a las correspondientes *N*-acil lactamas, consultar: a) Sheehan, J. C.; Tulis, R. W. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2264–2267; b) Moriyama, K.; Sakai, H.; Kawabata, T. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3883–3886.

2.3.3.2. Introducción estereoselectiva de la cadena en C-2

Para introducir la cadena lateral en C-2 se necesitaba en primer lugar la activación del carbonilo lactámico en forma de vinil triflato. Utilizando el protocolo de Comins, la lactama **13** se convirtió en el vinil triflato **14** con excelente rendimiento.⁸⁰



Esquema 2.17. Preparación del vinil triflato **14**.

A partir del vinil triflato **14** se exploraron dos vías alternativas para la introducción de la cadena en C-2.

Vía A: Inicialmente se exploró el acoplamiento cruzado de *B*-alquil Suzuki-Miyaura entre el triflato **14** y un compuesto de organoboro **D**, que permitiría incorporar la función éster α,β -insaturado en una sola etapa sintética, con posterior reducción estereoselectiva del en-carbamato resultante.

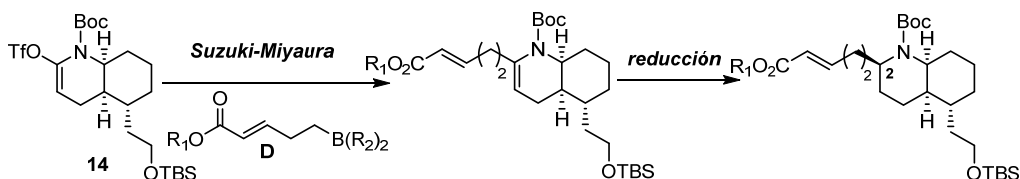
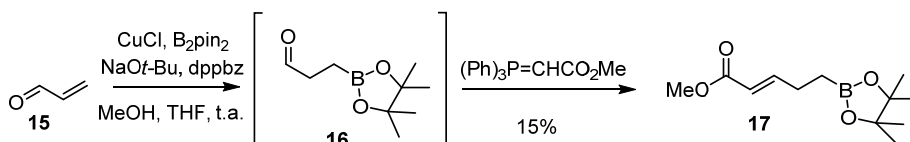


Figura 2.10. Funcionalización estereoselectiva del C-2 en dos etapas.

⁸⁰ a) Comins, D. L.; Dehghani, A. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6299–6302; b) Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2656–2657.

Dicha elección se hizo considerando diferentes factores: i) se puede utilizar una amplia variedad de organoboranos, por ejemplo, ácidos o ésteres borónicos o sales de trifluoroborato (sales de Molander); ii) los compuestos de organoboro son relativamente baratos y fáciles de preparar, y además son menos tóxicos y más seguros para el medio ambiente que los compuestos organoestánnicos o organozíncicos; iii) muchos grupos funcionales toleran las condiciones de reacción, siendo éstas moderadas; iv) los subproductos que contienen boro se pueden eliminar fácilmente mediante un simple *work-up* alcalino.

Después de varios ensayos, el éster borónico requerido **17** se preparó con un rendimiento global del 15%, mediante β -borilación del 2-propenal **15** y posterior olefinación de Wittig.



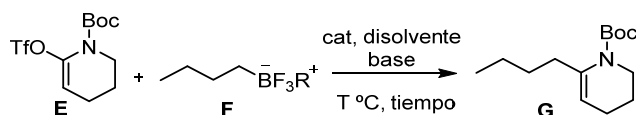
Esquema 2.18. Preparación del éster borónico **17**.

No obstante, el acoplamiento cruzado del éster borónico **17** con el triflato **14** no proporcionó ningún producto de interés, recuperándose el material de partida inalterado a pesar de los numerosos ensayos realizados modificando los diferentes parámetros de la reacción, como por ejemplo la base (K_2CO_3 , K_3PO_4 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3), la temperatura o el disolvente de reacción (tolueno, THF , DMF).

A la vista de estos infructuosos resultados, se estudió la metodología utilizando como modelo el vinil triflato **E**, fácilmente asequible a partir de la *N*-Boc-2-piperidona, evitando de esta manera desperdiciar un producto muy avanzado

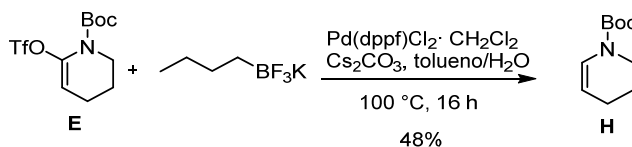
de nuestra ruta sintética, y las sales de Molander, de tetrabutilamonio o de potasio **F**. Se realizaron diferentes ensayos, como se muestra a continuación (Tabla 2.1).

Tabla 2.1. Reacciones de acoplamiento cruzado realizadas con las sales de Molander.



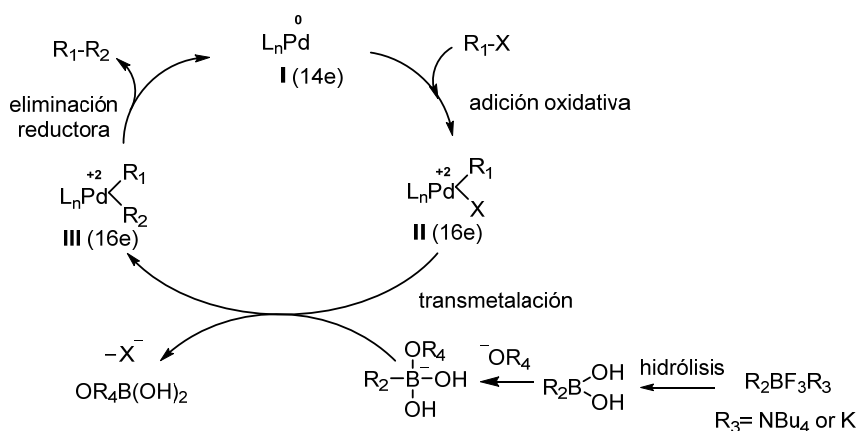
Entrada	R ⁺	catalizador	disolvente	base	tiempo (h)	T °C	%
1	K ⁺	Pd(PPh ₃) ₄	tolueno /H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	6.5	80	-
2	K ⁺	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	THF/H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	22	60	-
3	K ⁺	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	DMF/H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	22	100	-
4	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	tolueno /H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	16	100	-
5	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	THF/ H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	24	60	-
6	<i>n</i> -Bu ₄ N ⁺	Pd(PPh ₃) ₄	tolueno /H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	16	100	-
7	K ⁺	Pd(dppf)Cl ₂ ·CH ₂ Cl ₂	tolueno /H ₂ O	Cs ₂ CO ₃	16	100	-

Como se puede apreciar en la Tabla, las condiciones ensayadas resultaron infructuosas, y en todos los ensayos se recuperó el material de partida **E**. Cabe destacar que en el ensayo correspondiente a la entrada 7, se pudo detectar, por análisis de ¹H-RMN del crudo de reacción, una conversión del 48% del triflato **E** en la tetrahidropiridina **H** (Esquema 2.19).



Esquema 2.19. Formación del producto secundario **H**.

Para la explicación de este resultado es necesario comentar brevemente el mecanismo de las reacciones *B*-alquil Suzuki-Miyaura. Dicho acoplamiento cruzado transcurre a través de un ciclo catalítico que incluye una primera etapa de adición oxidativa del paladio (0) al enlace R_1-X del haluro, seguida de una transmetalación, es decir la transferencia del grupo alquilo de la especie organoboro al complejo de paladio **II**, durante la cual la especie activa no es la sal de trifluoroborato sino el correspondiente ácido borónico formado por hidrólisis del primero en el medio reacción. Finalmente, la eliminación reductora regenera el catalizador y proporciona el producto de acoplamiento R_1-R_2 . Cabe remarcar el crucial rol de la base durante el proceso: al reaccionar con la especie de organoboro genera un complejo más nucleófilo que aumenta la velocidad de transferencia del grupo alquilo al complejo de paladio **II**.



Esquema 2.20. Mecanismo propuesto para la reacción de *B*-alquil Suzuki-Miyaura.

Una de las reacciones colaterales que puede tener lugar durante este proceso es la β -eliminación de hidruro una vez que se ha formado el complejo de órgano paladio **III** de 16 electrones. En nuestro caso, una vez formado el complejo **III** se produciría la eliminación de un alqueno dando lugar al complejo de hidruro metálico **IV**, que experimentaría una eliminación reductora proporcionando la tetrahidropiridina **H** (Figura 2.11).

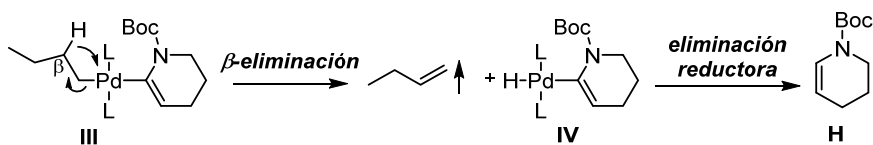
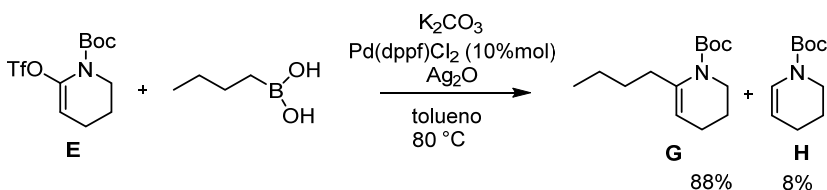


Figura 2.11. Reacción de β -eliminación.

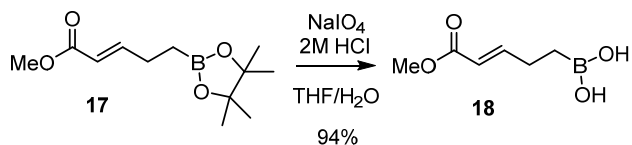
El grupo de investigación de Occhiato resolvió este problema utilizando un ácido borónico como especie organometálica en unas condiciones de reacción específicas, tal como se muestra en el Esquema 2.21. Al operar en estas condiciones, se obtuvo satisfactoriamente el producto de acoplamiento **G** con un 88% de rendimiento y solo un 8% del producto **H**.⁸¹



Esquema 2.21. Condiciones de reacción de Occhiato *et al.* para evitar la β -eliminación.

⁸¹ Occhiato, E. G.; Trabocchi, A.; Guarna, A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 2459-2465.

En vista de los resultados obtenidos y del precedente de Occhiato, se preparó el ácido borónico **18** mediante hidrólisis del éster **17**, con un rendimiento excelente.

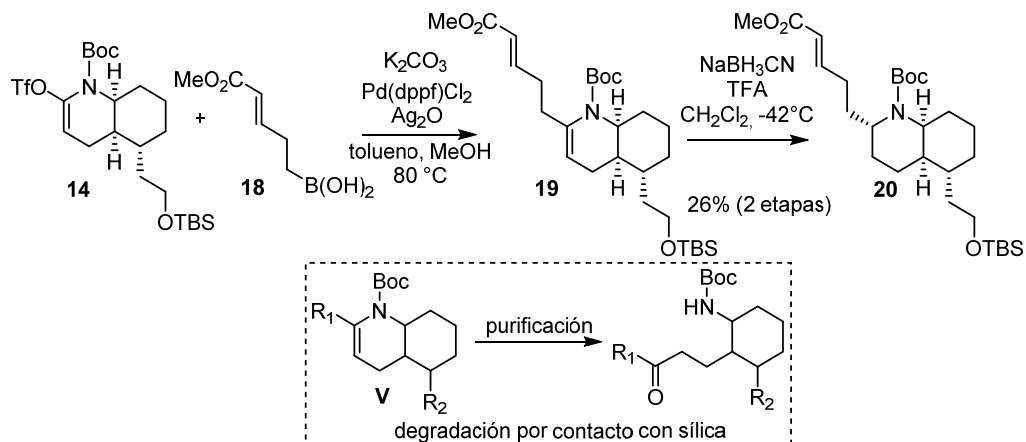


Esquema 2.22. Preparación del ácido borónico **18**.

Modificando únicamente el disolvente de reacción (una mezcla 3:1 de tolueno y metanol en lugar de tolueno), se aplicaron las condiciones Occhiato *et al.* para el acoplamiento cruzado del vinil triflato **14** y el ácido borónico **18**. El análisis del espectro ¹H-RMN del crudo de reacción mostró las señales características del en-carbamato **19** (Esquema 2.23). Dado que en trabajos previos de nuestro grupo de investigación se había detectado que en-carbamatos similares (de tipo **V**, Esquema 2.23) tenían una elevada tendencia a experimentar degradación a las correspondientes amino cetonas por contacto con sílica,⁸² el en-carbamato resultante se utilizó sin purificar en la siguiente etapa de reducción mediante el sistema NaBH₃CN-TFA.⁸³ De esta manera se obtuvo el éster α,β -insaturado **20** con un rendimiento del 26% a partir de **14** y con completa diastereoselectividad. El bajo rendimiento obtenido se debe a que se aisló el compuesto de β -eliminación reducido **12** (ver Esquema 2.16) como producto mayoritario (55%).

⁸² Pinto, A. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona **2017**.

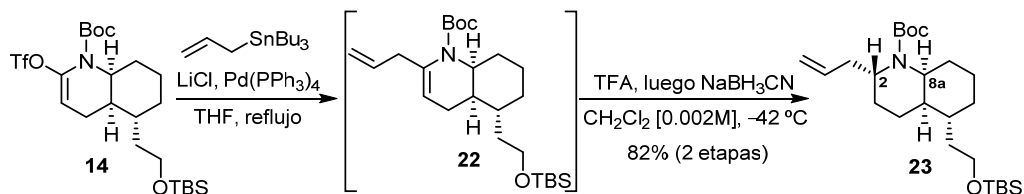
⁸³ Deslongchamps, P. In *Stereoelectronic Effects in Organic Chemistry*; Baldwin, J. E., Ed.; Pergamon: Oxford, **1983**.



Esquema 2.23. Generación del en-carbamato **19** y posterior reducción.

Vía B: Con el fin de mejorar el rendimiento global del proceso de introducción de la cadena lateral insaturada en C-2, se estudió una vía sintética alternativa. En primer lugar, **14** se convirtió en el en-carbamato **22**, sustituido en C-2 con un grupo alilo, mediante un acoplamiento cruzado de Stille.⁸⁴ Debido a su inestabilidad en gel de sílice, **22** se utilizó inmediatamente en la siguiente reacción de reducción estereoselectiva con el sistema $NaBH_3CN$ -TFA, que rindió **23** con un 82% de rendimiento a partir de **14**, como único diastereoisómero y con la correcta relación estereoquímica *trans* entre los protones H-2/H-8a, confirmada mediante NOESY 2D.

⁸⁴ Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 4630-4632.



Esquema 2.24. Formación del en-carbamato **22** y posterior reducción estereoselectiva.

La formación estereoselectiva del isómero *trans* H-2/H-8a **23** puede racionalizarse considerando que el ion *N*-aciliminio intermedio, generado por tratamiento de **22** con un ácido fuerte, adopta una conformación con el enlace C-8/C-8a en disposición axial con el fin de evitar la interacción alílica A^{1,3} entre el grupo Boc y dicho enlace (Figura 2.12). El ataque axial del hidruro a la sal de iminio **J**, bajo control estereoelectrónico, generaría un estado de transición de tipo silla, energéticamente más favorable que el estado de transición de tipo bote que resultaría de la adición del hidruro por la cara opuesta.

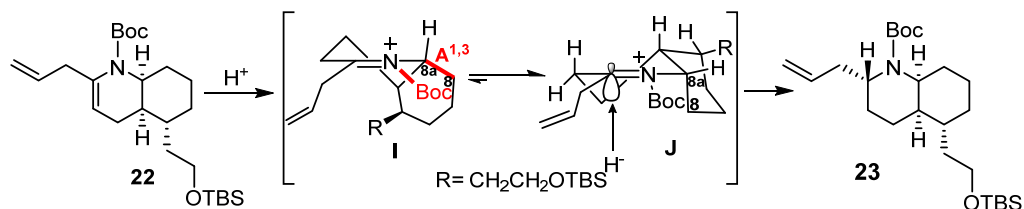
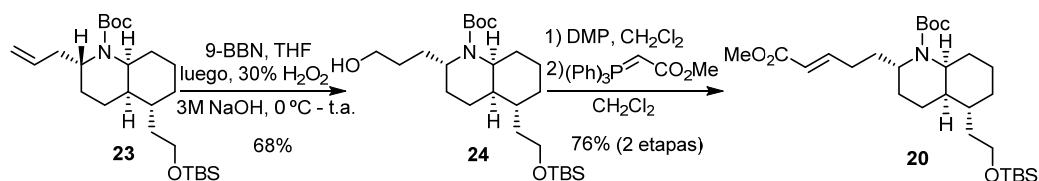


Figura 2.12. Conformaciones del ion *N*-aciliminio intermedio y control estereoelectrónico.

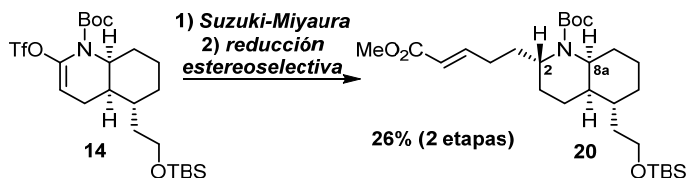
A continuación, el sustituyente alilo de **23** se convirtió satisfactoriamente en el correspondiente éster α,β -insaturado **20** mediante una secuencia de tres etapas que incluye una hidrobromación-oxidación, una oxidación mediada por reactivo de Dess-Martin y finalmente una olefinación de Wittig.



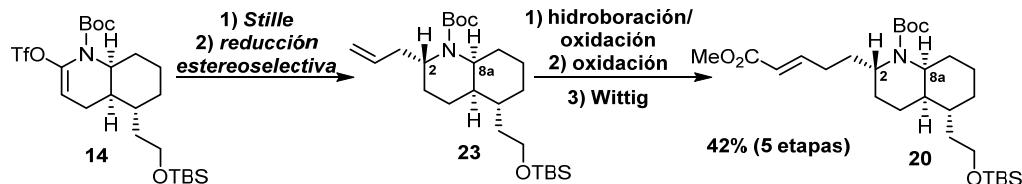
Esquema 2.25. Preparación del éster α,β -insaturado **20**.

En resumen, la primera vía sintética (**vía A**) estudiada proporcionó el intermedio **20** en dos etapas y con un rendimiento del 26%, mientras que la **vía B** permitió obtener **20** con un rendimiento global del 42% a través de cinco etapas sintéticas.

vía A



vía B



Esquema 2.26. Vías sintéticas exploradas para la funcionalización en C-2.

Comparando las dos vías sintéticas exploradas, está claro que en términos de rendimientos la **vía B** es la secuencia más eficiente para la introducción estereoselectiva de la cadena lateral en C-2 del éster α,β -insaturado, requerida para síntesis de la gefirotoxina.

2.3.3.3. Introducción de la función Z-enino en C-5 y cierre del anillo de pirrolidina – Síntesis total de la (+)-gefirotoxina **287C**

Una vez introducida de forma estereoselectiva la cadena lateral en C-2 necesaria para el cierre del anillo de pirrolidina, se estudió la incorporación de la función Z-enino en la cadena lateral en C-5. Inicialmente se planteó realizar esta transformación en una sola etapa sintética a través de la olefinación Yamamoto-Peterson.⁸⁵ Este enfoque resultaba muy atractivo dado que generalmente la mencionada olefinación transcurre con una elevada estereoselectividad Z:E y, entre todas las síntesis publicadas de la gefirotoxina, solo Overman *et al.* utilizaron una reacción similar en su síntesis racémica.^{71k} La olefinación de Yamamoto-Peterson consiste en la metalación de un derivado de 1,3-bis(trialquilsilil)propino con *terc*-butillitio, a baja temperatura, para generar un aleno que, por reacción con isopropóxido de titanio (los derivados de titanio son los que proporcionan mayor diastereoselectividad), rinde una especie de organotitanio alénica. La reacción de dicha especie con un aldehído, favorecida por el efecto quelante del titanio como ácido de Lewis, conduce a un derivado de β -hidroxisililo que, de manera similar a la olefinación de Peterson, experimenta una reacción de eliminación para producir el Z-enino (Figura 2.13).

⁸⁵ a) Yamakado, Y.; Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5568-5570; b) Ishiguro, M.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2225-2227; c) Furuta, K.; Ishiguro, M.; Haruta, R.; Ikeda, N.; Yamamoto, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1984**, *57*, 2768-2776.

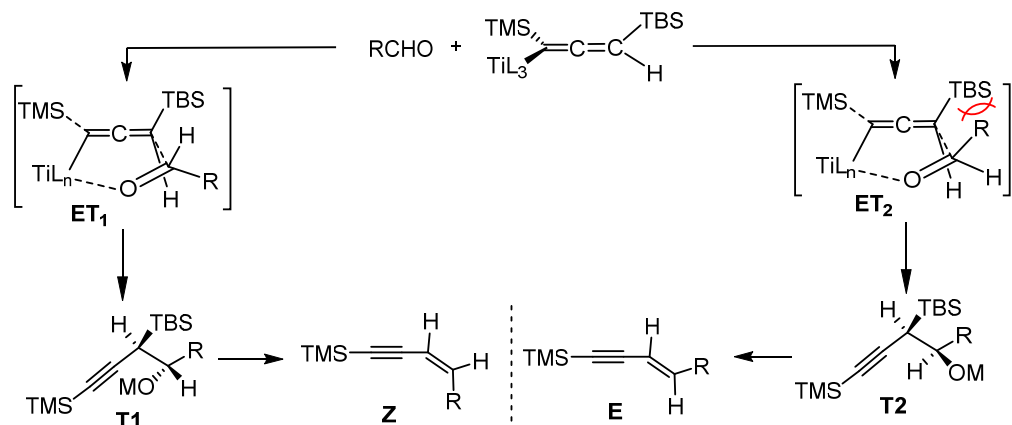
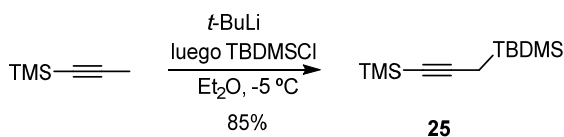


Figura 2.13. Mecanismo propuesto para la olefinación de Yamamoto-Peterson.

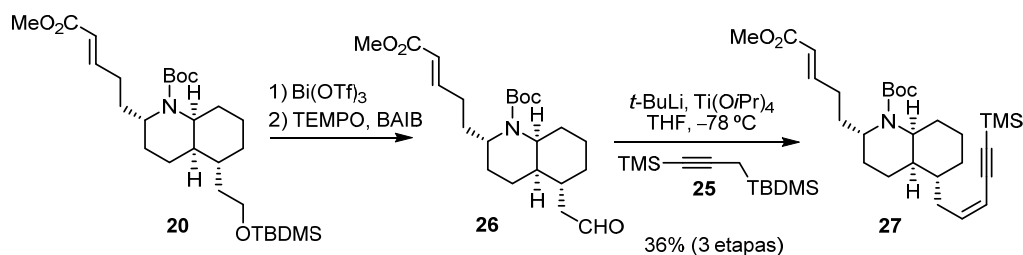
Como puede verse en la Figura 2.13, la formación mayoritaria de uno de los dos intermedios (T1 o T2) se debe a la diferente energía de los estados de transición correspondientes. El estado de transición ET₂ está desfavorecido debido a la repulsión estérica entre el grupo sililo y R. Finalmente, la eliminación *anti* del derivado β-hidroxisililo a partir de T1 proporciona el isómero Z.

En primer lugar, se preparó el derivado 1,3-disililpropino **25**, requerido para nuestra síntesis, tal como está descrito en la literatura.^{85a}



Esquema 2.27. Síntesis del derivado 1,3-disililpropino **25**.

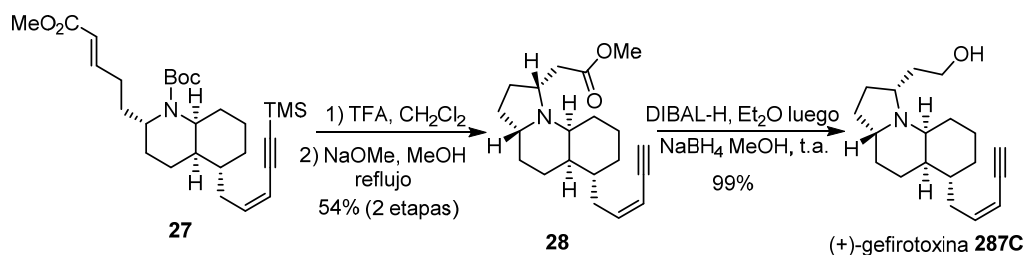
Por otro lado, la desililación del compuesto **20** y posterior oxidación del alcohol primario resultante, proporcionaron el aldehído **26**, que posteriormente se sometió a la olefinación de Yamamoto-Peterson con el derivado 1,3-disililpropino **25**.



Esquema 2.28. Desprotección, oxidación y olefinación.

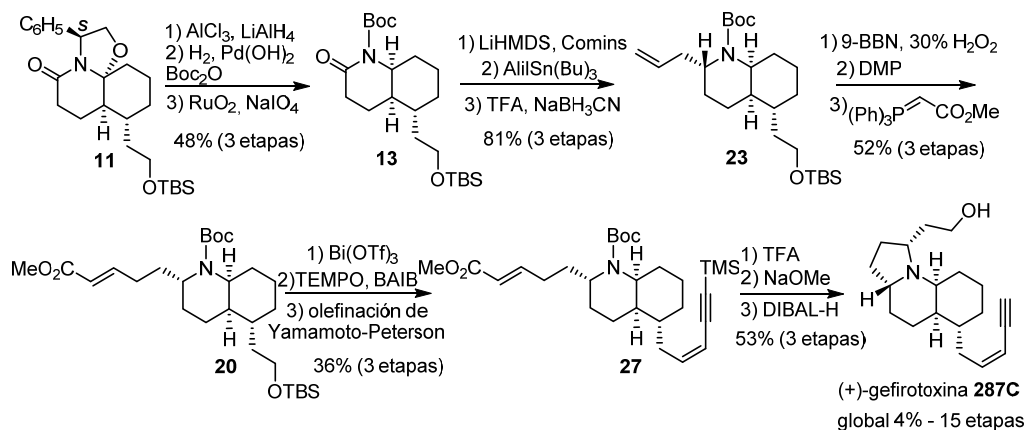
De forma satisfactoria, se obtuvo el compuesto **27** con completa diastereoselectividad y con un 36% de rendimiento global a partir de **20**.

La desprotección del nitrógeno de **27** y la eliminación del grupo TMS, mediante TFA, seguida de una adición de *aza*-Michael intramolecular promovida por metóxido sódico a reflujo de metanol condujeron al compuesto tricíclico **28** con un 54% de rendimiento.⁷⁴ Finalmente, la reducción del éster **28** al alcohol correspondiente proporcionó la (+)-gefirotoxina **287C** con rendimiento prácticamente cuantitativo. El alcaloide sintetizado mostró un valor de rotación óptica dextrorrotatorio ($[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +49.0$, c 0.21, EtOH), de acuerdo con la configuración absoluta propuesta por Smith y Daly.



Esquema 2.29. Cierre del anillo de pirrolidina y transformaciones finales.

En resumen, se ha completado la síntesis total de la (+)-gefirotoxina **287C** mediante una secuencia de 15 etapas con un 4% de rendimiento global a partir del *scaffold* enantiopuro **11**.⁸⁶



Esquema 2.30. Síntesis total de la (+)-gefirotoxina **287C**.

⁸⁶ Picciché, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6654-6657.

Capítulo 3

—————**SÍNTESIS TOTAL DE LOS
ALCALOIDES LYCOPODIUM DE TIPO FLEGMARINA (+)-
SERRATEZOMINA E Y (+)-LUCIDULINA**—————

3. SÍNTESIS TOTAL DE LOS ALCALOIDES *LYCOPodium* DE TIPO FLEGMARINA (+)-SERRATEZOMINA E Y (+)-LUCIDULINA

3.1. LOS ALCALOIDES DEL GÉNERO *LYCOPodium*

Los alcaloides del género *Lycopodium* representan un grupo de productos naturales que comprende más de 250 compuestos conocidos, los cuales se clasifican en cuatro subfamilias según su estructura: las flegmarinas, las licopodinas, las licodinas y las fawcettiminas (Figura 3.1).⁸⁷

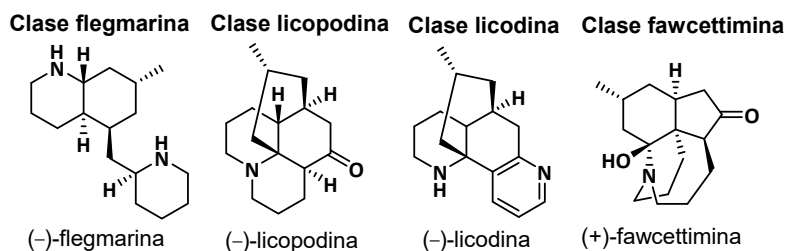


Figura 3.1. Las cuatro clases de alcaloides del género *Lycopodium*.

Tal como se muestra en la Figura 3.1, el anillo de decahidroquinolina constituye el núcleo central de la estructura de los alcaloides *Lycopodium*. En el contexto de la presente Tesis Doctoral se ha abordado la síntesis total de algunos alcaloides del grupo de las flegmarinas, por lo que el contenido de este capítulo se centra en este tipo de alcaloides, en particular los que contienen el núcleo de *cis*-DHQ.⁸⁸

⁸⁷ Saha, M.; Carter, R. G. *Synlett* **2017**, *28*, 2212–2229.

⁸⁸ Para el aislamiento y identificación de los alcaloides flegmarina con núcleo de *trans*-DHQ, consultar: [Hyperzinas](#) a) Gao, W.; Li, Y.; Jiang, S.; Zhu, D. *Planta Med.* **2000**, *66*, 664-667; b) Gao, W.; Li, Y.; Jiang, S.; Zhu, D. *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 1031-1035; c) Bosch, C.; Fiser, B.; Gómez-

3.1.1. Los alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos de tipo flegmarina

Los alcaloides de la clase flegmarina se distinguen por un núcleo central de *cis* o *trans*-DHQ 5,7-disustituido.⁸⁹ Se caracterizan por la presencia de un sustituyente metilo en C-7, y de una cadena lateral en C-5, que puede contener una agrupación (2-piperidil)metilo o (2-piridil)metilo. En algunos casos, el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina puede estar oxidado a la correspondiente nitrona. Además, se pueden dividir estructuralmente en cuatro subclases, A, B, C y D, dependiendo de la relación estereoquímica entre los carbonos de fusión de los anillos (C-4a y C-8a) con el C-7.^{88d}

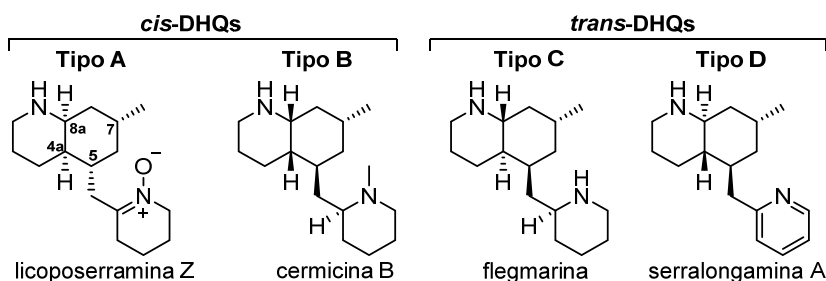


Figura 3.2. Subclases de los alcaloides de tipo flegmarina.

En 2004, el grupo de investigación de Kibayashi aisló los primeros alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos de la clase flegmarina, las cermicinas A y B (Figura 3.3), obtenidas de los extractos de la planta *Lycopodium cernuum*, recolectados en Japón.⁹⁰ Dichos alcaloides pertenecen a la subclase B, debido a la relación

Bengoa, E.; Bradshaw, B.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2015**, *20*, 5084-5087; d) Saborit, G.; Bosch, C.; Parella, T.; Bradshaw, B.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 2629-2634; Licoposerraminas e) Katakawa, K.; Kitajima, M.; Yamaguchi, K.; Takayama, H. *Heterocycles* **2006**, *69*, 223-229; f) Shigeyama, T.; Katakawa, K.; Kogure, N.; Kitajima, M.; Takayama, H. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4069-4072; Serranlongamina D g) Jiang, W.; Ishiuchi, K.; Wu, J.; Kitanaka, S. *Heretocycles* **2014**, *89*, 747-752.

⁸⁹ Ma X.; Gang, D. R. *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 752-772.

⁹⁰ Morita, H.; Hirasawa, Y.; Shinzatob, T.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7015-7023.

estereoquímica de tipo *cis* entre los protones de fusión del núcleo de DHQ H-4a/H-8a y el H-7. Además, se caracterizan por una relación estereoquímica de tipo *trans* entre los protones H-4a y H-5. En ambos casos el átomo de nitrógeno del anillo de piperidina ($N\alpha$) está metilado y difieren únicamente por la presencia de un sustituyente en C-2 en el caso de la cermicina A.

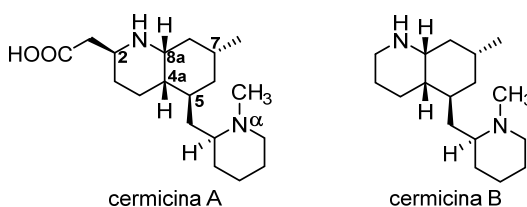


Figura 3.3. Alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos del género *Lycopodium cernuum*.

Al grupo de investigación de Takayama se debe el aislamiento y la caracterización del primer alcaloide de tipo A, la licoposerramina Z, aislada de *Lycopodium serratum* en Japón en 2006.^{88e} A partir de la misma planta, tres años más tarde, el grupo de Kobayashi aisló la serratezomina E, que representa otro miembro de la subclase A de los alcaloides flegmarina (Figura 3.4).³³ Estos alcaloides se caracterizan por una relación estereoquímica de tipo *trans* entre los protones de fusión del núcleo de DHQ H-4a/H-8a y el H-7, mientras que los protones H-4a/H-5 son *trans* en la licoposerramina Z y *cis* en la serratezomina E. La licoposerramina Z representa el único alcaloide de tipo flegmarina *cis*-decahidroquinolínico que contiene en la cadena lateral en C-5 una piperidina oxidada a la correspondiente nitrona, mientras que la serratezomina E es el único alcaloide de tipo flegmarina *cis*-decahidroquinolínico con el $N\beta$ acetilado y el $N\alpha$ libre.

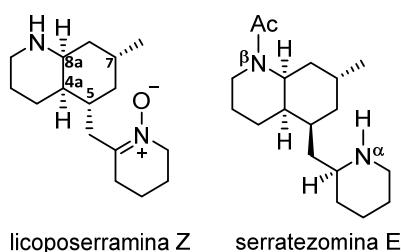


Figura 3.4. Alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos de tipo flegmarina de la subclase A.

En 2019 se publicó el aislamiento de los últimos alcaloides de tipo flegmarina descritos en la literatura, la licofargesiina F,⁹¹ aislada de *Huperzia fargesii*, que representa el primer alcaloide *Lycopodium* que contiene dos nitronas, y las licocernuskinas A y B,⁹² aisladas de *Lycopodium cernuum*, que representan los primeros alcaloides de tipo flegmarina con un sustituyente hidroxilo en el carbono de fusión C-4a (Figura 3.5).

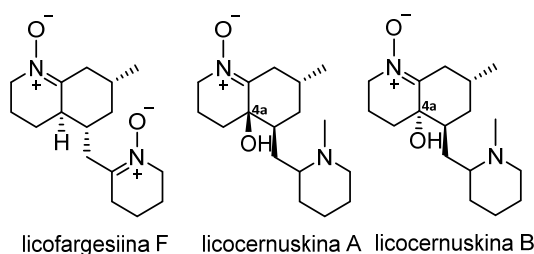


Figura 3.5. Últimos alcaloides aislados del tipo flegmarina.

⁹¹ Xionga, J.; Menga, W.; Zhangb, H.; Zouc, Y.; Wangd, W.; Wanga, X.; Yanga, Q.; Osmana, Ezzat E.A.; Hua, J. *Phytochemistry* **2019**, *162*, 183-192.

⁹² Tanga, Y.; Lib, N.; Zouc, Y.; Aid, Y.; Maa, G.; Osmana, Ezzat E.A.; Xionga, J.; Lib, J.; Jinb, Z.; Hua J. *Phytochemistry* **2019**, *160*, 25-30.

3.1.2. Los alcaloides *Lycopodium* de la clase miscelánea

No obstante, aunque la gran mayoría de los alcaloides *Lycopodium* están relacionados con una de las cuatro clases principales mostradas anteriormente en la Figura 3.1, el descubrimiento de nuevos alcaloides que se desviaban de esta clasificación requirió la creación de una "clase miscelánea",⁸⁹ que finalmente fue incluida en la familia de las flegmarinas, porque todos los compuestos, todavía no clasificados, resultaban derivados de la (-)-flegmarina (Figura 3.2). Algunos ejemplos de alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos de esta clase son la (+)-lucidulina, aislada de los musgos *Lycopodium lucidulum* en Canada,⁹³ que contiene una estructura singular en la que las posiciones 3 y 5 están conectadas por una cadena de dos carbonos, o la (+)-nankakurina A⁹⁴ y la (+)-4 β -hidroxinankakurina B,⁹⁵ aisladas de *Lycopodium hamiltonii* en China, donde el carbono C-1' del anillo de piperidina característico de las flegmarinas está formando un enlace con el carbono C-3 de la DHQ, dando lugar a un sistema espiránico (Figura 3.6). Cabe destacar que dichos alcaloides tienen la misma relación estereoquímica *trans* entre los protones H-4a/H-8a y el H-7 que la serratezomina E.

⁹³ a) Ayer, W. A.; Masaki, N.; Nkunica, D. S. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3631-3642; b) Ayer, W. A.; Trifonov, L. S. *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*; Cordell G. A., Brossi A., Eds.; Vol. 45, Academic Press: **1994**; 233-266.

⁹⁴ Hirasawa, Y.; Morita, H.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3389-3391.

⁹⁵ Wang, Z.; Wu, J.; Zhao, N.; Yang Y.; Chen, Y. *Nat. Prod. Res.* **2016**, *30*, 241-245.

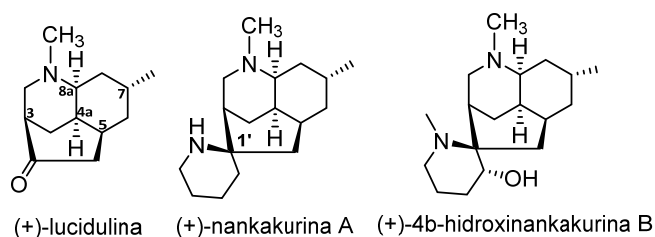
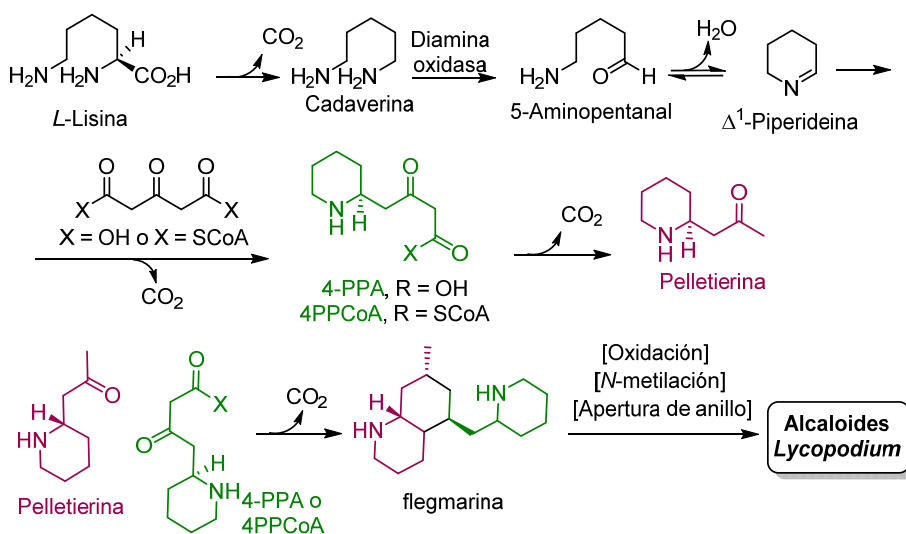


Figura 3.6. Ejemplos de alcaloides de la “clase miscelánea”.

3.1.3. Biosíntesis de los alcaloides de tipo flegmarina

Desde el aislamiento de los primeros alcaloides *Lycopodium* de tipo flegmarina en 1978 por Braekman *et al.*, se identificó a la (-)-flegmarina como el potencial precursor biogénico del resto de alcaloides de dicho grupo.⁸⁹ La ruta biogénica propuesta, comienza con la descarboxilación de la *L*-lisina, catalizada por el enzima Lys-decarboxilasa, proporcionando la cadaverina. Dicho intermedio es oxidado por una diamina oxidasa para dar el 5-aminopentanal, el cual experimenta ciclación generando la Δ^1 -piperideina. A continuación, la adición del ácido acetoadicarboxílico (o su éster *bis*CoA) a la Δ^1 -piperideina y posterior descarboxilación rinde el 4-(2-piperidil)acetoacetato (4PAA) o el 4-(2-piperidil)acetoacetyl-CoA (4PPCoA). El intermedio formado experimenta otra descarboxilación proporcionando la pelletierina. Finalmente, el acoplamiento de la pelletierina con el 4-PPA o 4-PPSCoA conduce a la flegmarina, tras la pérdida de dióxido de carbono. La flegmarina representa entonces el precursor biológico del resto de alcaloides *Lycopodium*, a los cuales se puede acceder a través de posteriores reacciones de oxidación, *N*-metilación, y apertura de anillo.



Esquema 3.1. Plausible ruta biosintética de los alcaloides *Lycopodium*.

3.1.4. Actividad biológica

Hasta la fecha, a pesar del uso de los alcaloides del género *Lycopodium* en la medicina tradicional china durante varios siglos, no hay mucha información sobre la actividad biológica de los alcaloides de tipo flegmarina.⁸⁷ Los estudios biológicos se han visto obstaculizados por la escasa abundancia natural de estos alcaloides, así como por el crecimiento muy lento de las plantas de las que se aíslan. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que las cermicinas A y B poseen una notable citotoxicidad *in vitro* en líneas de linfomas murinos (L1210),³⁷ por lo que podría esperarse que otros alcaloides del grupo mostraran propiedades biológicas interesantes. Por todo ello, el desarrollo de metodologías eficientes y versátiles para la síntesis enantioselectiva de estos alcaloides constituye un área de interés.⁹⁶

⁹⁶ Wolfe, B. H.; Libby, A. H.; Al-awar, R. S.; Foti, C. J.; Comins, D. L. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 8564-8570.

3.2. SÍNTESIS PREVIAS DE ALCALOIDES FLEGMARINA CON NÚCLEO DE *CIS*-DHQ

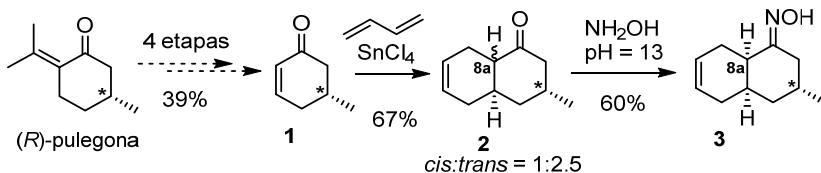
La síntesis total enantioselectiva de alcaloides del grupo de la flegmarina ha centrado el interés de numerosos investigadores, existiendo actualmente descritas en la literatura diversas aproximaciones sintéticas. Por este motivo, en este capítulo se han seleccionado los trabajos previos sobre la síntesis de los dos alcaloides del grupo de las flegmarinas sintetizados en la presente Tesis Doctoral, la (+)-serratezomina E y la (+)-lucidulina,⁹⁷ así como otros trabajos que describen procedimientos generales en el contexto de la síntesis de alcaloides *Lycopodium cis*-decahidroquinolínicos.

3.2.1. Síntesis de la (+)-lucidulina descrita por Oppolzer *et al.*

En el año 1978, Oppolzer *et al.* publicaron la primera síntesis total del alcaloide (+)-lucidulina.⁹⁸ Los autores utilizan como material de partida la (*R*)-5-metilciclohexenona **1**, que incorpora el estereocentro presente en C-7 del alcaloide y que es fácilmente asequible en cuatro etapas sintéticas a partir del producto natural (*R*)-pulegona. Una reacción de Diels-Alder de **1** con butadieno proporcionó el compuesto **2** como mezcla de epímeros en C-8a. Este compuesto se convirtió en la correspondiente oxima, que experimentó epimerización en C-8a proporcionando mayoritariamente el isómero *cis* **3**.

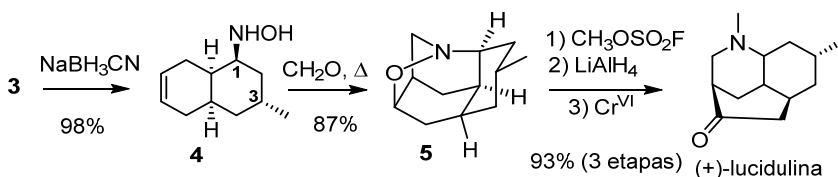
⁹⁷ Síntesis racémicas de la lucidulina: a) Scott, W. L.; Evans, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4779-4780; b) Oppolzer, W.; Petrzilka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6722-6723; c) Szychowski, J.; MacLean, D. B. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1631-1637; d) Schumann, D.; Naumann, A. *Liebigs Ann. Chem.* **1984**, *8*, 1519-1528; e) Cheng, X.; Waters, S. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 205-207.

⁹⁸ Oppolzer, W.; Petrzilka, M. *Helv. Chim. Acta* **1978**, *61*, 2756-2762.



Esquema 3.2. Etapas iniciales de la síntesis de Oppolzer *et al.*

La reducción estereoselectiva de **3** rindió con excelente rendimiento la hidroxilamina **4**, con la correcta configuración en C-1, C-3 (C-5 y C-7 según la numeración de las DHQs). La etapa clave de la secuencia sintética consiste en la reacción de **4** con paraformaldehído para dar una nitrona, que experimenta una adición intramolecular al doble enlace, proporcionando **5**.



Esquema 3.3. Primera síntesis total de la (+)-lucidulina.

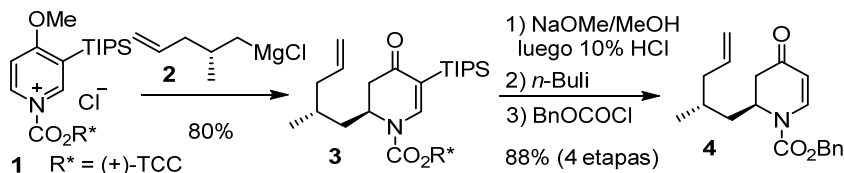
Finalmente, transformaciones convencionales permitieron alcanzar la primera síntesis total de la (+)-lucidulina, a través de una secuencia sintética de 7 etapas a partir de **1** y un rendimiento global del 33%.

3.2.2. Síntesis de la (+)-lucidulina descrita por Comins *et al.*

A mediados del año 1999, Comins *et al.* publicaron la síntesis total de la (+)-lucidulina mediante la utilización de un auxiliar quiral como fuente de quiralidad.⁹⁹ La reacción de la sal 1-acilpiridinio quiral **1** con el reactivo de Grignard **2** rindió la *N*-acildihidropiridona **3** con buen rendimiento. Posteriores

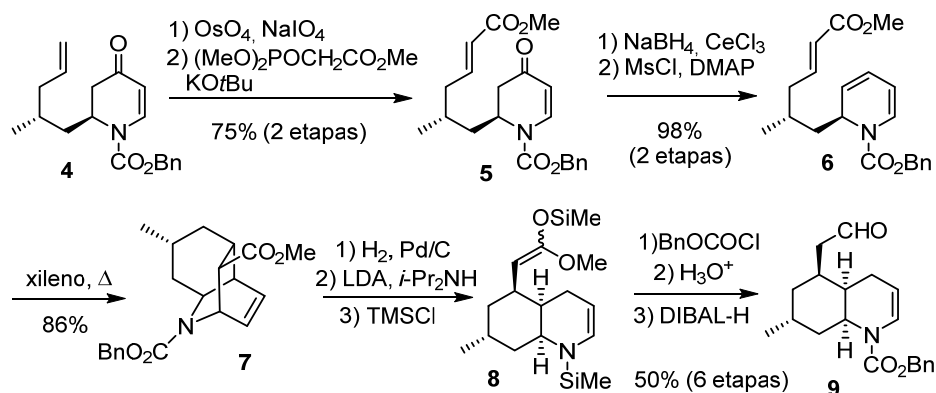
⁹⁹ Comins, D. L.; Brooks, C. A.; Al-awar, R. S.; Goehring, R. R. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 229-231.

reacciones de desprotección/protección proporcionaron el compuesto **4**, recuperándose el 95% del auxiliar quiral (+)-TCC.



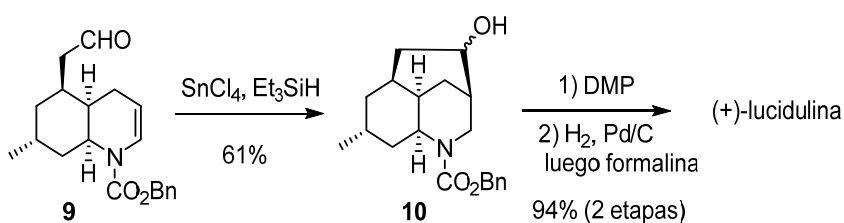
Esquema 3.4. Inducción de quiralidad en la síntesis de Comins.

La ozonólisis oxidativa de **4**, seguida de olefinación de Horner Wadsworth Emmons (HWE), reducción de Luche de la cetona α,β -insaturada **5** y mesilación-eliminación del alcohol alílico resultante, rindió la 1,2-dihidropiridina **6** con excelente rendimiento. Una de las etapas clave de esta estrategia consistió en una reacción de Diels-Alder intramolecular que convirtió la dihidropiridina **6** en el carbamato tricíclico **7**. La hidrogenación catalítica de **7**, seguida de una reacción de tipo retro-Mannich y tratamiento con TMSCl, condujo a una mezcla de derivados polisililados inestables **8**. El crudo de reacción se sometió a transformaciones sintéticas convencionales para convertirlo en el carbamato **9**.



Esquema 3.5. Construcción del núcleo de *cis*-DHQ.

Otra de las etapas clave de la secuencia sintética fue la ciclación del encarbamato presente en **9** con el aldehído de la cadena lateral en C-5, con posterior reducción del ion aciliminio intermedio, para dar el compuesto tricíclico **10** con buen rendimiento. Finalmente, la oxidación de **10**, seguida de desprotección y metilación reductiva del nitrógeno proporcionaron la (+)-lucidulina. La síntesis consta de 14 etapas y transcurre con un rendimiento global del 10%.



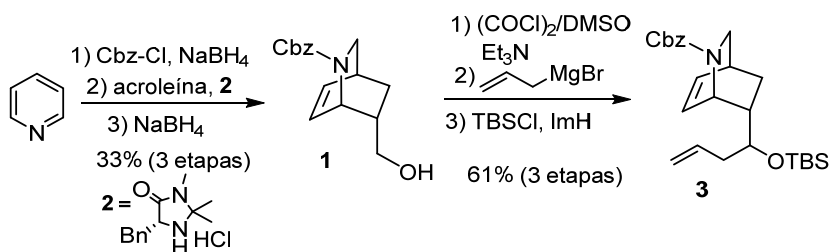
Esquema 3.6. Síntesis de la (+)-lucidulina por Comins *et al.*

3.2.3. Síntesis de la (+)-lucidulina descrita por Charette *et al.*

En 2011, se publicó la síntesis total de la (+)-lucidulina por el grupo de investigación de Charette.¹⁰⁰ Como material de partida se utilizó el intermedio **1**, ya descrito en la literatura por Fukuyama *et al.* mediante cicloadición de Diels-Alder catalizada por el órgano-catalizador de MacMillan **2**.¹⁰¹ La oxidación del grupo hidroxilo de **1**, seguida de adición de un reactivo de Grignard al aldehído resultante y protección del alcohol homoalílico formado rindió el compuesto **3**, en tres etapas y con un rendimiento del 61%.

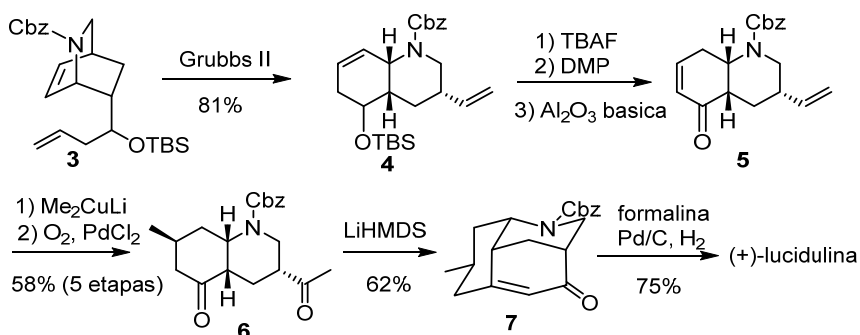
¹⁰⁰ Barbe, G.; Fiset, D.; Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5354-5362.

¹⁰¹ a) Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3239-3245; b) Satoh, N.; Akiba, T.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5734-5736.



Esquema 3.7. Transformaciones iniciales de la síntesis de Charette *et al.*

Una reacción de *tandem*-metátesis intramolecular generó el anillo de *cis*-DHQ. La conversión de **4** en el aceptor de Michael **5**, seguida de adición conjugada estereoselectiva de dimetil-cuprato de litio y de una oxidación de Wacker, proporcionó **6**. Dicho intermedio experimentó una condensación aldólica intramolecular conducente a **7**, que contiene el sistema tricíclico del alcaloide objetivo (+)-lucidulina.

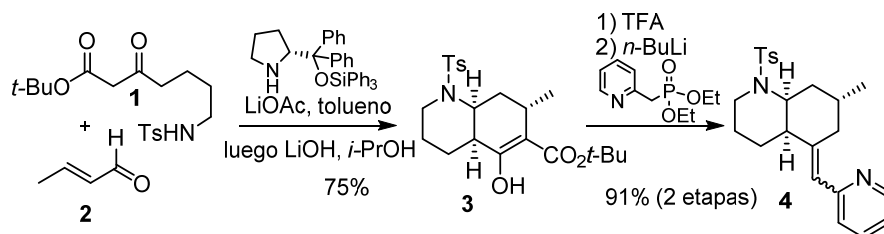


Esquema 3.8. Síntesis total de la (+)-lucidulina por Charette *et al.*

La eliminación del grupo protector Cbz, seguida de una aminación reductora *in situ*, proporcionó la (+)-lucidulina. La síntesis consta de 9 etapas y transcurre con un rendimiento global del 13%.

3.2.4. Estrategia unificada para la síntesis de alcaloides flegmarina de tipo A y B descrita por Bonjoch *et al.*

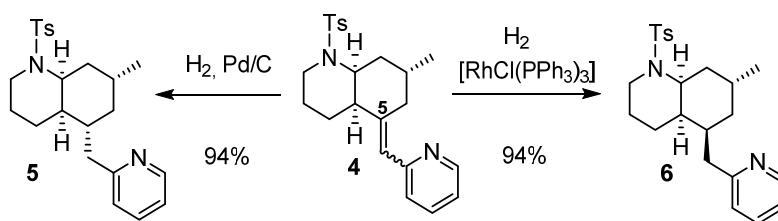
En los últimos diez años el grupo de investigación de Bonjoch, en el contexto de la síntesis total de alcaloides *Lycopodium*,¹⁰² ha desarrollado una estrategia divergente que permite el acceso a los alcaloides flegmarina de los tipos A y B. La etapa clave de la vía sintética consiste en la construcción *one pot* del núcleo de *cis*-DHQ mediante una anulación de Robinson y una reacción *aza*-Michael intramolecular. Estas transformaciones se llevaron a cabo a partir del ceto-éster **1** y el crotonaldehído **2**, utilizando el órgano-catalizador de Hayashi. De este modo se obtuvo el intermedio **3**, cuya descarboxilación, seguida de una olefinación de HWE rindió la vinil piridina **4** como mezcla de isómeros *E:Z*.



Esquema 3.9. Construcción del núcleo de *cis*-DHQ.

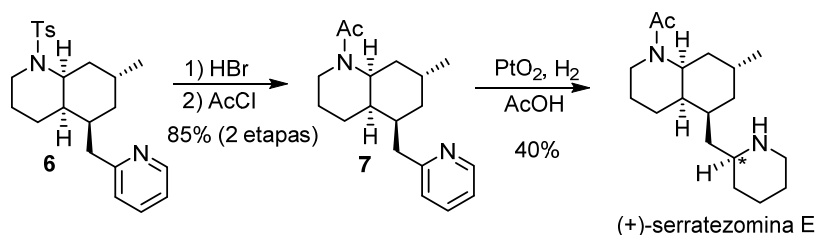
La *cis*-DHQ 5,7-disustituida **4** representa un intermedio versátil en la síntesis de alcaloides del grupo de la flegmarina. Así, un cambio en las condiciones de la hidrogenación catalítica, heterogénea o homogénea permitió la hidrogenación diastereodivergente del doble enlace exocíclico en C-5.

¹⁰² a) Bradshaw, B.; Luque-Corredera, C.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 326-329; b) Bradshaw, B.; Luque-Corredera, C.; Bonjoch, J. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 7099-7102; c) Bosch, C.; Fiser, B.; Gómez-Bengoá, E.; Bradshaw, B.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5084-5087.



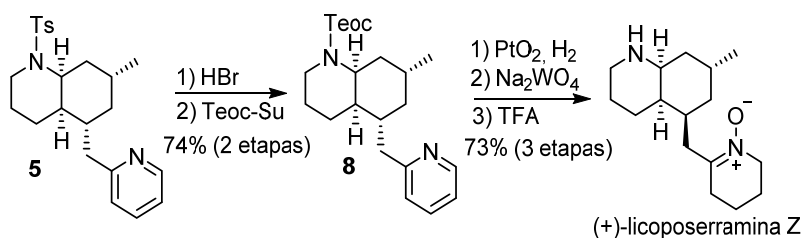
Esquema 3.10. Versatilidad del intermedio 4.

A partir del intermedio 6 se completó la síntesis total de la (+)-serratezomina E. La síntesis consta de un total de 7 etapas y transcurre con un rendimiento global del 21%.



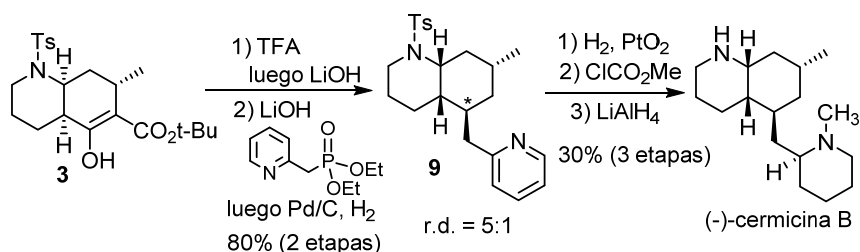
Esquema 3.11. Síntesis de la (+)-serratezomina E por Bonjoch *et al.*

La síntesis total de la (+)-licoposerramina Z se completó a partir de la DHQ 5. Un cambio del grupo protector tosilo (Ts) por el grupo Teoc, seguido de hidrogenación del anillo de piridina del compuesto resultante 8, oxidación de la amina secundaria a nitrona y, finalmente, desprotección del nitrógeno decahidroquinolínico proporcionó (+)-licoposerramina Z en nueve etapas sintéticas y un rendimiento global del 35%.



Esquema 3.12. Síntesis de la (+)-licposerramina Z por Bonjoch *et al.*

Los autores también utilizaron el intermedio **3** para completar la síntesis total del alcaloide (–)-cermicina B. La descarboxilación de **3**, seguida del tratamiento con LiOH provocó la inversión de la configuración de los carbonos de fusión del anillo de la DHQ a través de una reacción de retro *aza*-Michael. El equilibrio Michael-retro-Michael, que se produce durante la reacción, se desplazó gracias a una olefinación de HWE, proporcionando **9** con una muy buena relación diastereomérica (5:1).



Esquema 3.13. Síntesis de la (–)-cermicina B por Bonjoch *et al.*

Finalmente, transformaciones sintéticas convencionales permitieron sintetizar la (–)-cermicina B con un rendimiento global del 20% tras una secuencia de ocho etapas sintéticas.

3.3. SÍNTESIS DE LA (–)-CERMICINA B DESCRITA POR NUESTRO GRUPO DE INVESTIGACIÓN: TRABAJOS PREVIOS

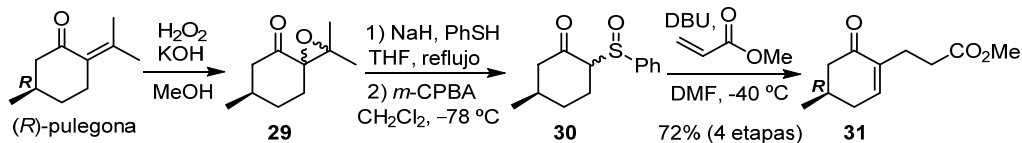
Recientemente, nuestro grupo de investigación se planteó desarrollar un procedimiento para la preparación de lactamas tricíclicas quirales precursoras de *cis*-DHQs sustituidas en C-5 y C-7 con el objetivo último de establecer una metodología general que permitiera el acceso a los alcaloides del grupo de las flegmarinas. Como ya se ha comentado en esta Memoria, los procedimientos descritos previamente por el grupo para la síntesis de DHQs enantiopuras a partir de lactamas tricíclicas permiten acceder a derivados sustituidos en las posiciones C-5, C-6 y C-8 del anillo carbocíclico, pero no en C-7. Sin embargo, los alcaloides del grupo de las flegmarinas poseen en todos los casos un sustituyente metilo en la posición C-7 con la configuración *R* en dicha posición (véase la Figura 3.2). Por ese motivo, para la preparación del oxo-éster necesario para efectuar la reacción de ciclocondensación, se decidió utilizar como material de partida la (*R*)-pulegona,¹⁰³ un compuesto *chiral pool* que posee un sustituyente metilo en posición β de una ciclohexanona con la configuración adecuada para nuestros propósitos.¹⁰⁴

Dicho planteamiento requería transformar la (*R*)-pulegona en un δ -ceto éster adecuado para efectuar la reacción de ciclocondensación con un aminoalcohol enantiopuro. Para ello, la pulegona se convirtió en la ciclohexenona **31** a través

¹⁰³ a) Samame, R. A.; Owens, C. M.; Rychnovsky, S. D. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 188-190; b) Lee, A. S.; Liao, B. B.; Shair, M. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13442-13452; c) Lin, K.-W.; Ananthan, B.; Tseng, S.-F.; Yan, T.-H. *Org. Lett.* **2015**, *7*, 3938-3940.

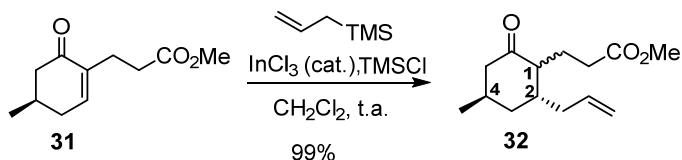
¹⁰⁴La terminología *chiral pool* describe una estrategia sintética que emplea como material de partida compuestos enantiopuros de origen natural. La quiralidad incorporada desde la primera etapa de la ruta sintética se conserva durante el resto de la secuencia. Para más información, consultar: a) Blaser, H. U. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 935-952; b) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Rassa, G.; Spanu, P. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1677-1716.

de una secuencia sintética de cinco etapas previamente descrita en la literatura.¹⁰⁵



Esquema 3.14. Preparación del cetoéster quiral **31**.

La introducción estereoselectiva del sustituyente alilo en C-2 se logró mediante una reacción de Hosomi-Sakurai,¹⁰⁶ utilizando InCl_3 como catalizador y cantidades estequiométricas de TMSCl .¹⁰⁷ El cetoéster **32** se obtuvo con un rendimiento prácticamente cuantitativo y una excelente estereoselectividad en la formación del isómero *trans* C-2/C-4.



Esquema 3.15. Preparación del cetoéster **32**.

La completa selectividad facial observada en la anterior reacción puede atribuirse a la adición axial, bajo control estereoelectrónico, del nucleófilo al doble enlace conjugado (cara inferior de la conformación más estable **K**), lo que genera un estado de transición tipo silla (*via* **A**), favoreciendo la formación

¹⁰⁵ a) Caine, D.; Procter, K.; Cassell, R. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2647-2648; b) Mutti, S.; Daubié, C.; Decalogne, F.; Fournier, R.; Rossi, P. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3125-3128; c) Kozak, J. A.; Dake, G. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4221-4223.

¹⁰⁶ Hosomi, A.; Sakurai, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1673-1675.

¹⁰⁷ Lee, P. H.; Lee, K.; Sung, S.; Chang, S. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8646-8649.

estereoselectiva del isómero *trans*-**32**. Un ataque por la cara opuesta implicaría un estado de transición desfavorecido de tipo bote (*via B*), que llevaría al isómero *cis*-**32**.¹⁰⁸

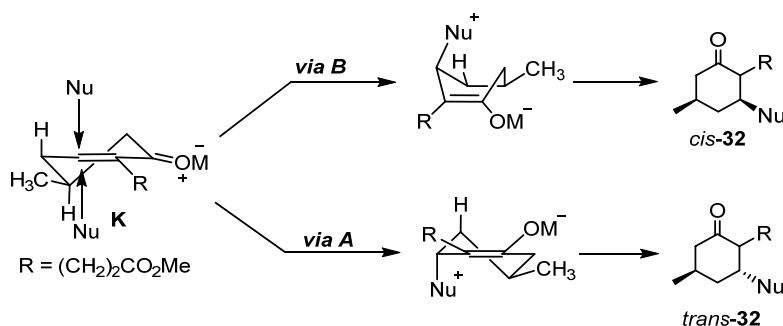
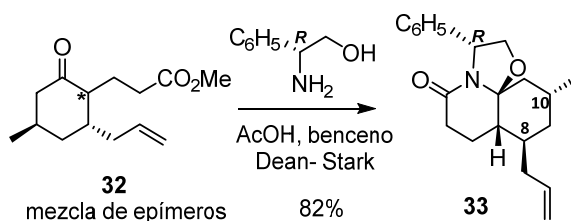


Figura 3.7. Selectividad facial en la adición conjugada.

La reacción de ciclocondensación de la ciclohexanona trisustituida **32** con el (*R*)-fenilglicinol en las condiciones habituales proporcionó la lactama tricíclica **33** con un 82% de rendimiento y como un único estereoisómero (Esquema 3.16). Cabe mencionar que, a partir de la mezcla de epímeros de **32**, en el proceso de ciclocondensación podrían formarse hasta cuatro diastereoisómeros debido a la formación de los dos estereocentros en los carbonos de fusión del núcleo de DHQ.



Esquema 3.16. Preparación de la lactama tricíclica quiral **33**.

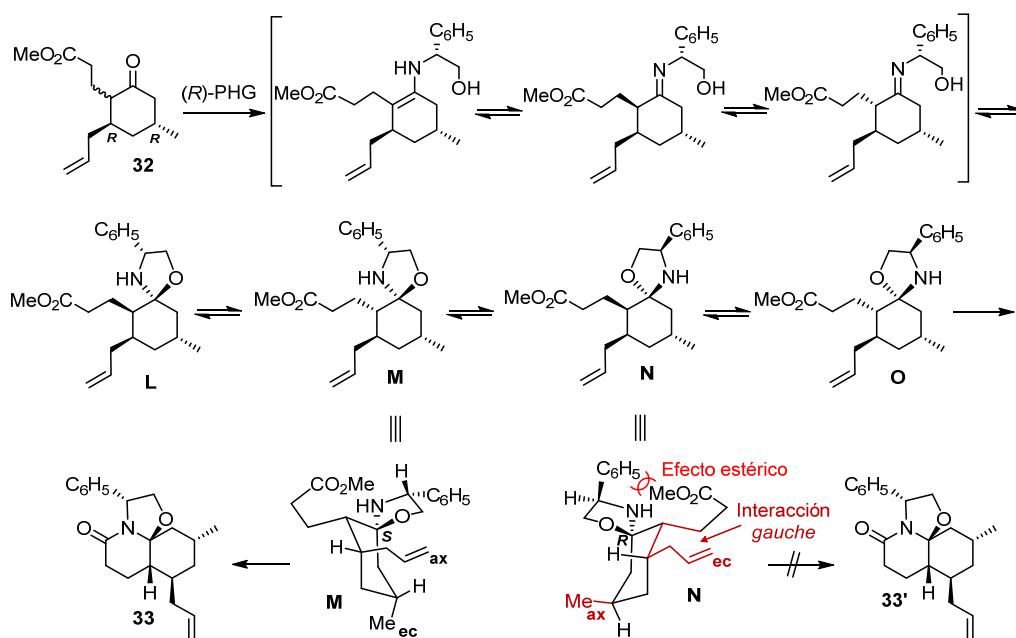
La anterior reacción constituye el primer ejemplo de ciclocondensación de un cetoéster derivado de la ciclohexanona que presenta dos sustituyentes en

¹⁰⁸ Blumenkopf, T. A.; Heathcock, C. H. *J. A. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 2354-2358.

posiciones no isomerizables del anillo carbocíclico con configuración bien definida y puso de manifiesto que su presencia ejerce una influencia decisiva en la estereoselectividad del proceso de ciclocondensación.¹⁰⁹

La excelente estereoselectividad observada se puede racionalizar considerando que la reacción del (*R*)-fenilglicinol con el cetoéster **32** produce una mezcla de cuatro oxazolidinas diastereoméricas (**L-O**), que están en equilibrio a través de las correspondientes iminas-enaminas (Esquema 3.17). Las oxazolidinas **L** y **O** no experimentan lactamización ya que darían lugar a lactamas tricíclicas tensionadas, en las que la fusión entre los dos anillos de seis miembros sería *trans*. Considerando las conformaciones reactivas de las oxazolidinas **M** y **N**, está claro que la etapa de lactamización tendría lugar más rápidamente a partir del isómero **M**, en el que la cadena de propionato se acerca al átomo de nitrógeno desde la cara menos impedida del anillo de oxazolidina, opuesta al sustituyente fenilo, y el grupo metilo se sitúa ecuatorial. Al contrario, en el caso del isómero **N**, el carboxilato de metilo lactamizaría por la cara más impedida, el sustituyente metilo se hallaría en disposición axial y existiría una interacción desestabilizante *gauche* entre el grupo alilo ecuatorial y la cadena de propionato.

¹⁰⁹ Pinto, A.; Griera, R.; Molins, E.; Fernández, I.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1714-1717.

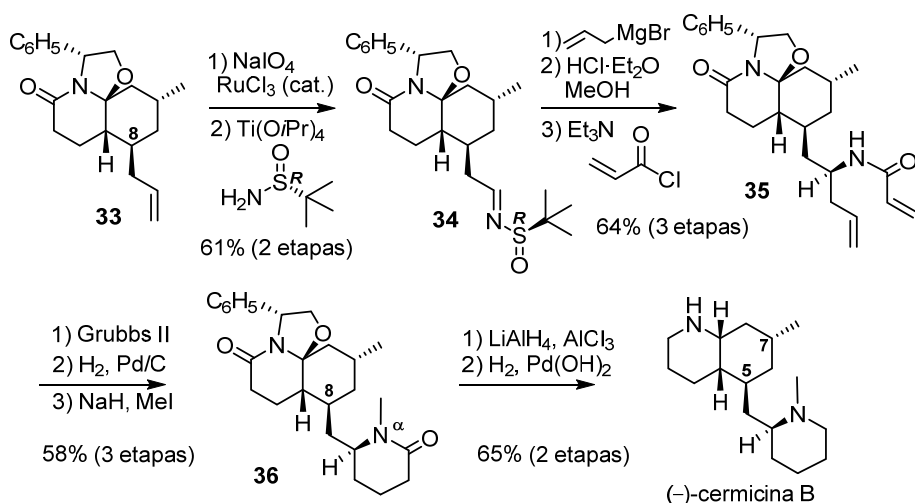


Esquema 3.17. Reacción de ciclocondensación de **32** con *(R)*-PHG.

La configuración absoluta de la lactama **33** se determinó inequívocamente por cristalografía de rayos X, teniendo en cuenta que se usó el *(R)*-fenilglicinol como inductor quiral.

En la Tesis Doctoral del Dr. Alexandre Pinto, la lactama **33** se utilizó en la síntesis del alcaloide (–)-cermicina B (Esquema 3.18).⁸² La oxidación del doble enlace del grupo alilo en C-8 (C-5 según la numeración de las DHQs) de **33**, seguida de tratamiento del aldehído resultante con *(R)*-*tert*-butilsulfinamida rindió la *(R)*-*tert*-butilsulfinil imina **34**. A continuación, la alilación estereoselectiva del doble enlace C=N de **34**, seguida de eliminación del grupo *tert*-butilsulfinilo por metanólisis y acilación de la amina resultante, proporcionó el compuesto **35** con buen rendimiento. La construcción del anillo de piperidina de la cadena lateral en C-5 se llevó a cabo mediante una reacción de *Ring-Closing Metathesis* (RCM)

a partir del dieno **33**, seguida de la hidrogenación del doble enlace resultante y metilación del átomo de nitrógeno de la amida, para dar el compuesto **36**, que posee el esqueleto de la cermicina con la configuración adecuada en los estereocentros. Finalmente, el tratamiento con alano de **36** seguido de una hidrogenación catalítica condujo al alcaloide (-)-cermicina B.



Esquema 3.18. Síntesis de la (-)-cermicina B.

La síntesis total de la (-)-cermicina B se alcanzó a través de una secuencia sintética de diez etapas a partir de la lactama **33** y con un rendimiento global del 15%.

3.4. SÍNTESIS DE ALCALOIDES FLEGMARINA DE TIPO A: TRABAJO PROPIO

Teniendo en cuenta los excelentes resultados conseguidos y comentados en el apartado anterior sobre la síntesis total y enantioselectiva del alcaloide flegmarínico de clase B (–)-cemicina B, centramos nuestros esfuerzos hacia la síntesis total de algunos alcaloides de este grupo pertenecientes a la clase A. De hecho, cambiando la configuración del inductor quiral (*R*)-fenilglicinol por su enantiómero (*S*), *a priori* sería posible acceder a la lactama tricíclica quiral **37a**, que contiene un núcleo *cis*-DHQ con una configuración relativa H-7a/H-8 *cis* (que corresponden a los protones H-4a y H-5 según la numeración de las DHQs), y podría utilizarse como *scaffold* enantiopuro para la síntesis total tanto de la (+)-serratezomina E como de la (+)-lucidulina (Figura 3.8).

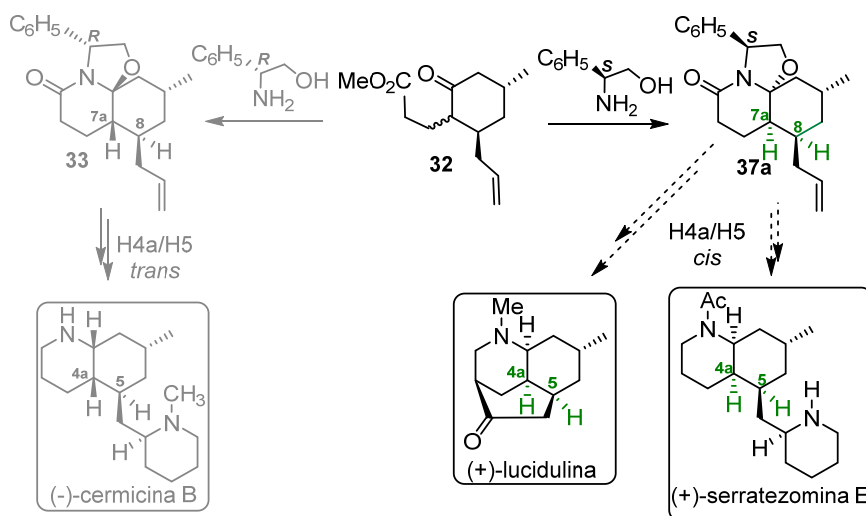
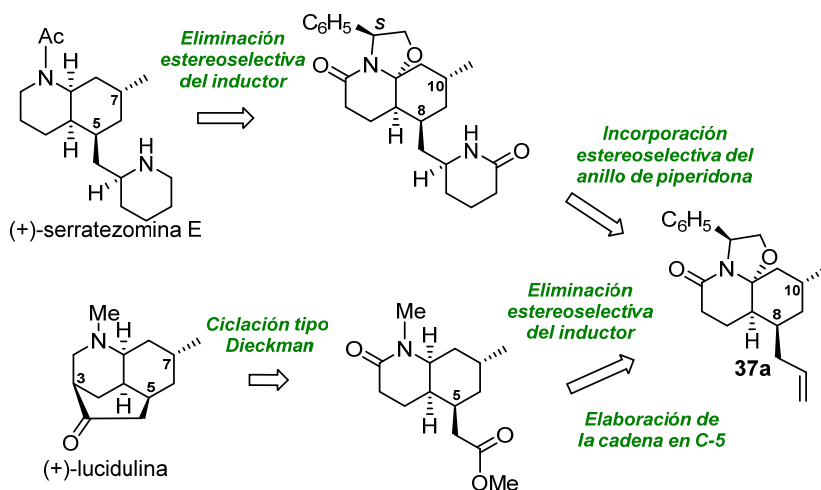


Figura 3.8. Alcaloides flegmarina objetivo del presente trabajo.

3.4.1. Planteamiento sintético

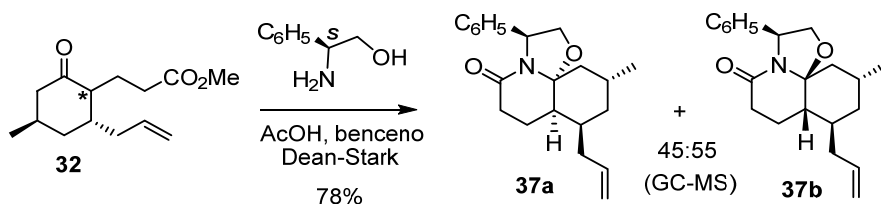
En el Esquema 3.19 se muestran las etapas clave que permitirían la síntesis total de la (+)-serratezomina E y la (+)-lucidulina. La transformación de la lactama tricíclica **37a** en dichos alcaloides implicaría, en ambos casos, la eliminación del residuo de 2-feniletanol del inductor quiral, etapa en la que se genera el estereocentro de la posición C-8a. El resto de las transformaciones clave incluye la manipulación de la cadena de alilo en C-8, en el caso de la (+)-serratezomina E con el fin de introducir el anillo de piperidina, mientras que en la síntesis de la (+)-lucidulina para convertir dicho alilo en una cadena de acetato con el fin de llevar a cabo una ciclación tipo Dieckmann que conectaría las posiciones C-3 y C-5 del anillo de *cis*-DHQ.



Esquema 3.19. Retrosíntesis de la (+)-serratezomina E y la (+)-lucidulina.

3.4.2. Reacción de ciclocondensación de la ciclohexanona **32** con el (*S*)-fenilglicinol

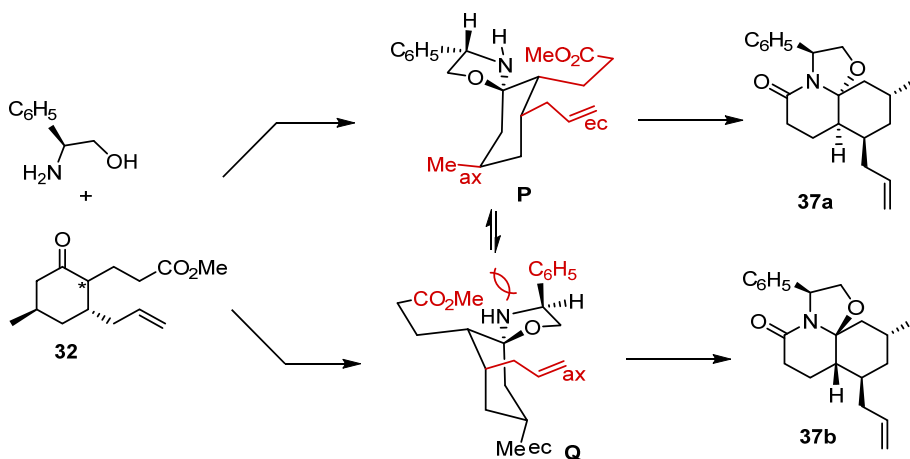
Sorprendentemente, la reacción de ciclocondensación de **32** con el (*S*)-fenilglicinol utilizando las mismas condiciones anteriormente comentadas para su enantiómero, el (*R*)-PHG, proporcionó una mezcla casi equimolecular de los diastereoisómeros **37a** y **37b** (relación diastereomérica de 45:55, determinada mediante GC/MS del crudo de reacción) con un rendimiento global del 78%.



Esquema 3.20. Reacción de ciclocondensación de **32** con (*S*)-PHG.

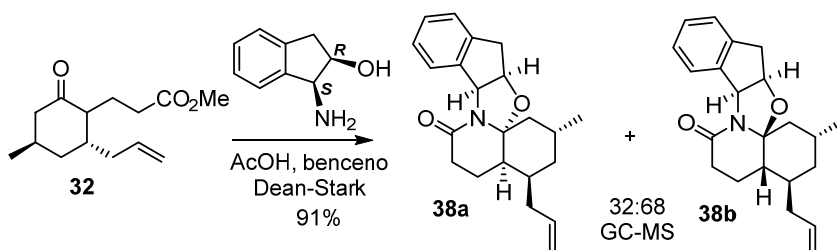
Como se ha comentado anteriormente, aunque en la reacción de **32** con (*R*)- o con (*S*)-fenilglicinol podrían formarse hasta cuatro diastereómeros, aquéllos que presentan una fusión *trans* del sistema de DHQ no se observan debido a la elevada tensión anular. La escasa estereoselectividad observada en la formación de los isómeros con la fusión *cis*, **37a** y **37b**, podría racionalizarse considerando los siguientes factores: i) la formación de la lactama **37a** a partir del isómero **P** de la oxazolidina intermedia implica la aproximación del carboxilato de metilo al átomo de nitrógeno por la cara opuesta al fenilo, aunque existen interacciones desestabilizantes 1,3-diaxiales debidas al metilo e interacciones de tipo *gauche* entre el grupo alilo y la cadena de propionato; ii) por otro lado, la formación del isómero **37b** a partir del isómero **Q** de la oxazolidina requiere que la ciclación del carboxilato se produzca por la cara más

impedida, existiendo además interacciones 1,3-diaxiales del sustituyente alilo en una valencia axial.



Esquema 3.21. Lactamización irreversible de las oxazolidinas **P** y **Q**.

Con el fin de analizar si un cambio en la naturaleza del inductor permitía obtener una mejor diastereoselectividad, también se estudió la ciclocondensación del cetoéster **32** con el (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol.



Esquema 3.22. Reacción de ciclocondensación con (1*S*,2*R*)-(-)-*cis*-1-amino-2-indanol.

El proceso resultó ser más estereoselectivo, proporcionando las lactamas **38a** y **38b** con una relación diastereomérica de 32:68 y con un rendimiento global del 91%. Sin embargo, desafortunadamente, en el isómero mayoritario **38b** la configuración relativa de los estereocentros no es la apropiada para la síntesis

de la (+)-serratezomina E y la (+)-lucidulina. Además, no fue posible separar los dos diastereoisómeros mediante cromatografía sobre gel de sílice, debido a que los dos isómeros tienen el mismo valor de R_f con los eluyentes estudiados.

No obstante, aunque la reacción de ciclocondensación del cetoéster **32** con el (*S*)-fenilglicinol proporcionaba la lactama **37a** con moderada estereoselectividad, el proceso permitía la preparación de dicha lactama a escala multi-gramo, haciendo posible su empleo como *scaffold* enantiopuro para alcanzar la síntesis total de algunos alcaloides flegmarina de tipo A.

3.4.3. Elaboración estereoselectiva del anillo de piperidina en C-5 – Síntesis total de la (+)-serratezomina E

De acuerdo con la estrategia utilizada en la síntesis de la (–)-cemicina B a partir de la lactama **33** (Esquema 3.18), en primer lugar nos planteamos la construcción del anillo de piperidina de la (+)-serratezomina E aprovechando la cadena de alilo presente en **37a**. El hecho de que ambos alcaloides posean la misma configuración en el estereocentro en C-2 del anillo de piperidina nos indujo a reproducir la misma secuencia que había dado buenos resultados en la síntesis de la (–)-cemicina.

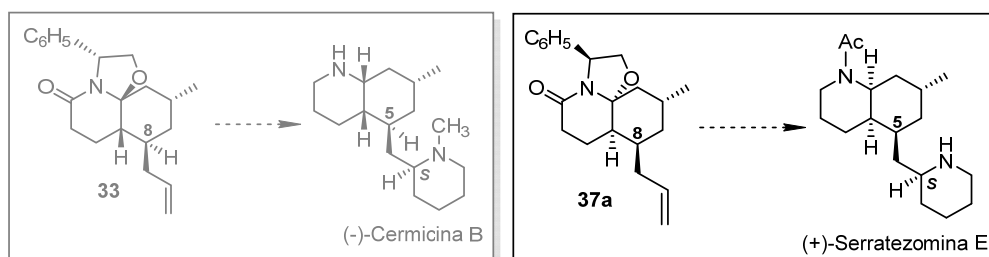
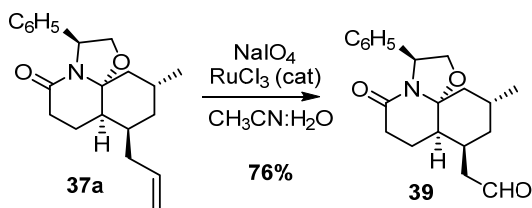


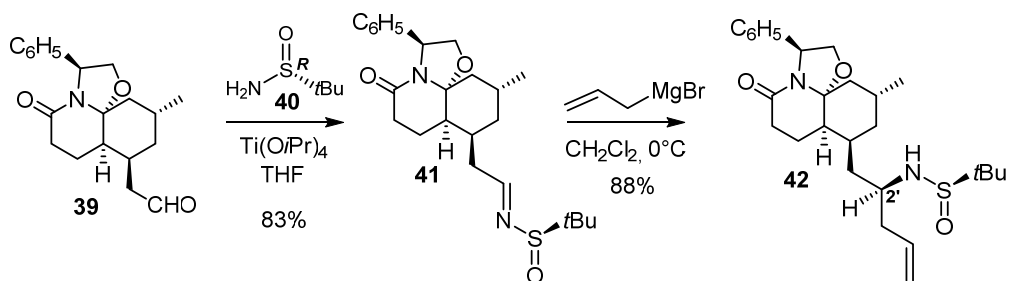
Figura 3.9. Elaboración del anillo de piperidina en la cadena lateral en C-8.

En primer lugar, el doble enlace alílico presente en **37a** se transformó en el aldehído **39** mediante una ruptura oxidativa catalizada por RuCl_3 .¹¹⁰



Esquema 3.23. Ruptura oxidativa de doble enlace C=C.

A continuación, el aldehído **39** se transformó en la (*R*)-*tert*-butilsulfinil imina **41** por condensación con la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida de Ellman (**40**) en presencia de tetraisopropóxido de titanio (Esquema 3.24).¹¹¹ La posterior alilación del doble enlace C=N de **41** mediante adición de bromuro de alilmagnesio proporcionó la sulfinamida **42** como único diastereoisómero y con un rendimiento excelente.



Esquema 3.24. Generación del estereocentro en C-2'.

La excelente estereoselectividad observada puede racionalizarse según el modelo mecanístico propuesto por Ellman, según el cual la reacción tendría

¹¹⁰ Yang, D; Zhang, C. J. *Org. Chem.* **2001**, *66*, 4814-4818.

¹¹¹ Robak, M., T.; Herbage, M., A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600-3740.

lugar a través de un estado de transición cíclico de seis miembros en el que el magnesio (M) coordina con el átomo de oxígeno del grupo sulfinilo (Figura 3.10).¹¹² En dicho estado de transición el sustituyente voluminoso *tert*-butilo se sitúa en una posición alejada en el espacio con el fin de evitar interacciones estéricas, facilitando que la adición se produzca por la cara *Si* de la imina cuando se parte de (*R*)-sulfiniliminas. La activación de la imina por coordinación del magnesio al átomo de nitrógeno en dicho mecanismo concertado justificaría los mayores rendimientos y diastereoselectividades de los derivados de alilmagnesio con respecto a otros reactivos de Grignard.¹¹³

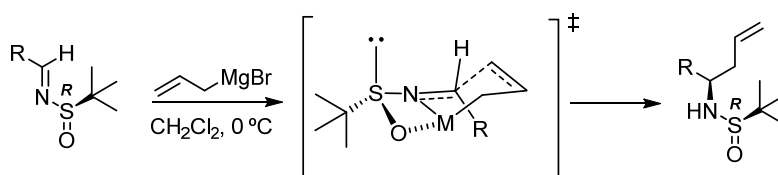
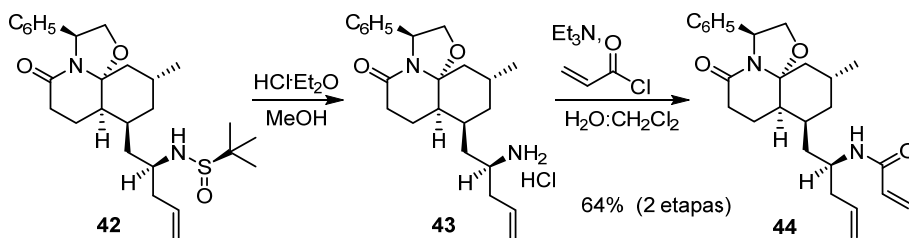


Figura 3.10. Modelo mecanístico propuesto por Ellman.

A continuación, la metanólisis de la sulfinilamida **42**, seguida de acilación de la amina primaria resultante con cloruro de acrilóilo, proporcionó el compuesto **44** con un rendimiento del 64% a partir de **42**.

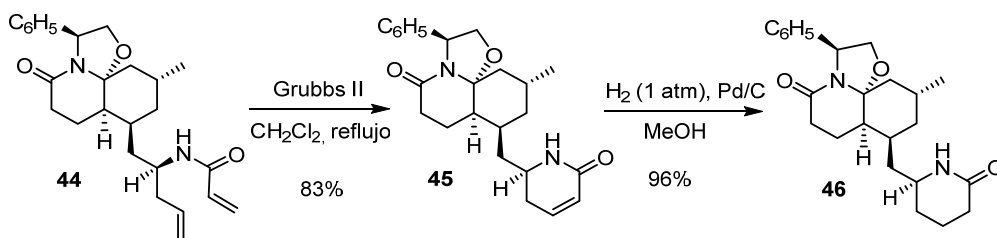
¹¹² a) Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278-1284; b) Cogan, D., A.; Liu, G.; Ellman, J. A. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8883-8904.

¹¹³ Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3823-3825.



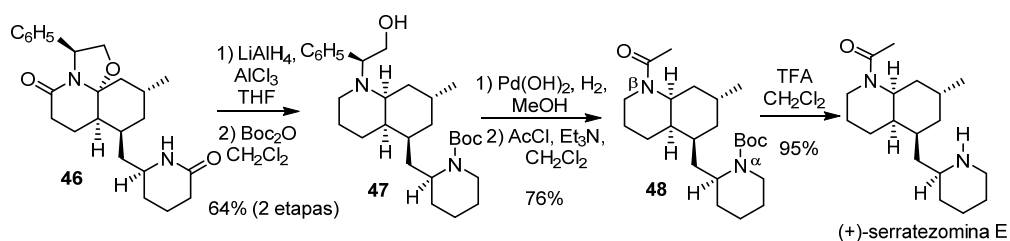
Esquema 3.25. Preparación del compuesto **44**.

El tratamiento de **44** con el catalizador de Grubbs de segunda generación, seguido de una reacción de hidrogenación catalítica de la lactama insaturada **45** resultante, proporcionó la piperidona **46** con un excelente rendimiento global.



Esquema 3.26. Reacción de RCM y posterior hidrogenación catalítica.

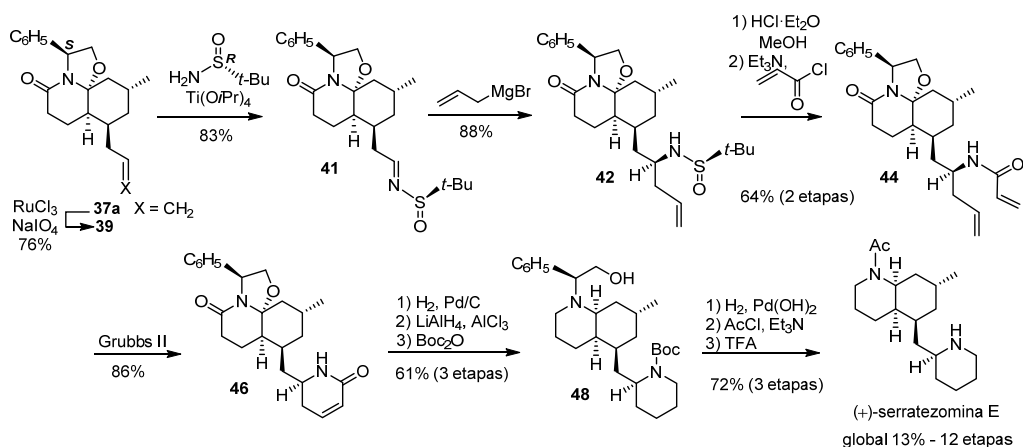
Para la eliminación del inductor quiral inicialmente se provocó la apertura reductora del anillo de oxazolidina mediada por alano, que transcurrió con completa retención de configuración en C-8a y con reducción simultánea de los dos carbonilos lactámicos. La posterior protección del átomo de nitrógeno del anillo de piperidina proporcionó el compuesto **47** con un rendimiento del 64% a partir de **46**. La hidrogenólisis del grupo bencilo de **47** con hidrógeno molecular en presencia del catalizador de Pearlman, seguida de acetilación del átomo de nitrógeno del núcleo de decahidroquinolina rindió **48** con un rendimiento del 76% a partir de **47**. Finalmente, la desprotección del nitrógeno piperidínico de **48** con TFA condujo al alcaloide (+)-serratezomina E.



Esquema 3.27. Síntesis total del alcaloide (+)-serratezomina E.

Los datos de RMN de la (+)-serratezomina E sintetizada coincidieron con los reportados en la literatura.^{88c} Además, el alcaloide mostró un valor de rotación específica ($[\alpha]_D^{20} = +6.1$, c 0.62, CHCl_3) concordante con el valor reportado para el producto natural aislado ($[\alpha]_D^{20} = +9.0$, c 1.0, CHCl_3).¹¹⁴

En resumen, se ha descrito la síntesis total de la (+)-serratezomina E a partir del *scaffold* enantiopuro **37a** en 12 etapas sintéticas y con un 13% de rendimiento global.



Esquema 3.28. Resumen de la síntesis total de la (+)-serratezomina E.

¹¹⁴ Los datos de RMN y de rotación específica reportados para la (+)-serratezomina E aislada corresponden a una muestra parcialmente protonada. Consultar también referencia 33.

3.4.4. Síntesis total de la (+)-lucidulina

Con el fin de demostrar la versatilidad de la lactama tricíclica **37a** en la síntesis de alcaloides *Lycopodium*, nos propusimos abordar la preparación de la lucidulina,¹¹⁵ un alcaloide que posee la misma configuración en los estereocentros C-4a, C-5, C-7 y C-8a del anillo de DHQ que la serratezomina E. La construcción del sistema tricíclico de la lucidulina en las últimas etapas de la síntesis se llevaría a cabo por formación del puente adicional entre los carbonos C-3 y C-5 mediante una ciclación de tipo Dieckmann. La cadena de acetato requerida para dicha ciclación sería fácilmente asequible a partir del sustituyente alilo presente en la lactama **37a**.

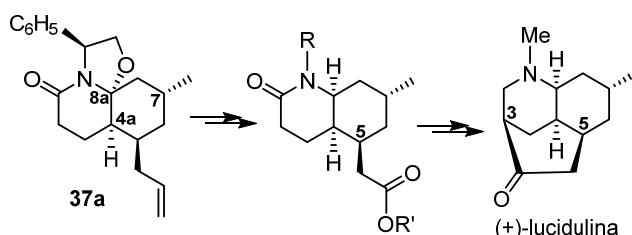
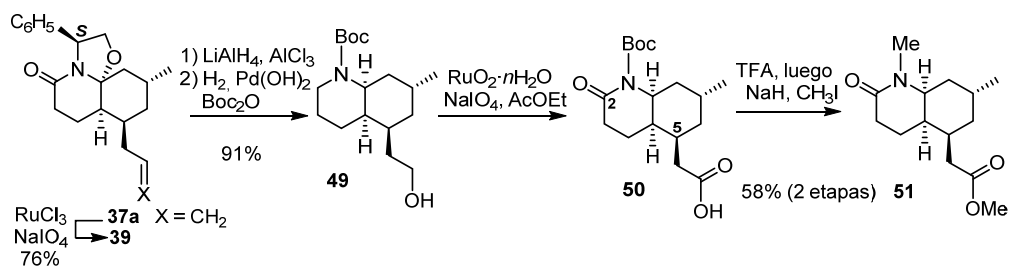


Figura 3.11. La lactama **37a** como *scaffold* quiral para la síntesis de la (+)-lucidulina.

La transformación de la lactama **37a** en el derivado de la DHQ **51**, requerido para ensayar la ciclación de tipo Dieckmann, se llevó a cabo a través de una secuencia de cinco etapas. La oxidación del doble enlace C=C del sustituyente alilo en presencia de rutenio rindió el aldehído **39**. La eliminación del inductor quiral se realizó en las condiciones habituales por tratamiento de **39** con LiAlH₄ y AlCl₃, lo que provocó la reducción estereoselectiva del enlace C-O de la

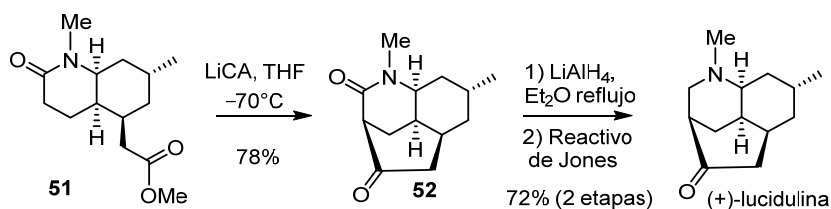
¹¹⁵ a) Para el aislamiento del alcaloide lucidulina, consultar: Manske, R. H. F.; Marion, L. *Can. J. Res., Sect. B* **1946**, *24*, 57–62; b) Para la elucidación estructural del alcaloide lucidulina, consultar: Ayer, W. A.; Masaki, N.; Nkunik, D. S. *Can. J. Chem.* **1968**, *46*, 3631–3642.

oxazolidina, del carbonilo lactámico y del aldehído, seguido de hidrogenólisis del grupo bencilo resultante y protección de la amina. De este modo, se obtuvo la *N*-Boc *cis*-DHQ **49** con excelentes rendimientos. El tratamiento de **49** con tetróxido de rutenio, generado *in situ* por oxidación de $\text{RuO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ con peryodato de sodio (NaIO_4), provocó la oxidación del metileno en C-2, contiguo al nitrógeno de la DHQ así como del grupo hidroxilo de la cadena lateral en C-5, conduciendo al ácido carboxílico **50**. Finalmente, la eliminación del grupo protector Boc de **50**, seguida de metilación de la amida resultante y del ácido carboxílico con yoduro de metilo en medio básico, proporcionó el compuesto deseado **51**.



Esquema 3.29. Preparación del compuesto **51**.

Como se ha comentado, la etapa clave de cierre del anillo carbocíclico se realizó mediante una ciclación de tipo Dieckmann en las condiciones descritas por MacLean en su síntesis racémica de la lucidulina.^{97c} El tratamiento de **51** con isopropilciclohexilamiduro de litio (LiCA) generado *in situ* proporcionó el compuesto tricíclico **51** con un 78% de rendimiento. La conversión de **51** en la (+)-lucidulina se realizó por reducción de **51** con LiAlH_4 seguida de oxidación del alcohol resultante con el reactivo de Jones.



Esquema 3.30. Síntesis total de (+)-lucidulina.

Los datos espectroscópicos de ^1H -RMN y el valor de rotación óptica específica de la (+)-lucidulina sintetizada coincidieron con los descritos en la literatura para el producto natural, de manera que pudimos corroborar la configuración absoluta de todos los estereocentros presentes en la molécula. Además, dado que el grupo de investigación de Waters ha descrito la transformación de la lucidulina en las nankakurinas A y B en la serie racémica,¹¹⁶ la anterior síntesis constituye también una síntesis formal de los alcaloides (+)-nankakurina A y (+)-nankakurina B.¹¹⁷

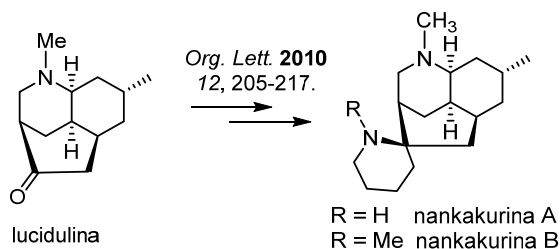
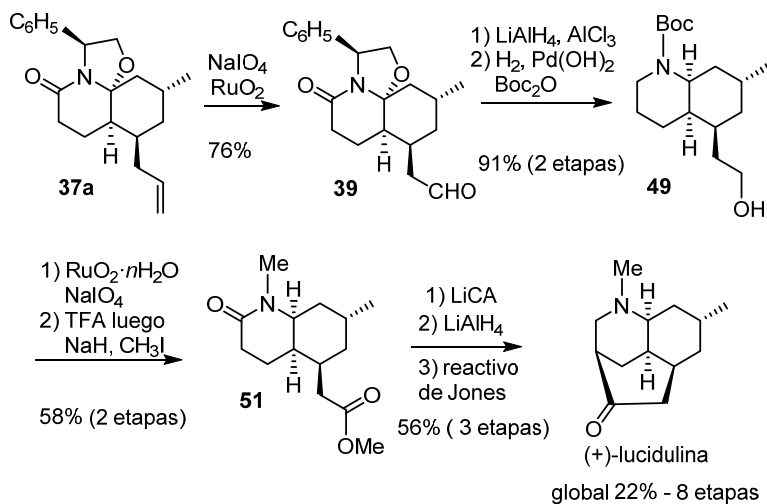


Figura 3.12. Síntesis formal de las nankakurinas A y B.

¹¹⁶ a) Para el aislamiento del alcaloide nankankurina A, consultar: Hirasawa, Y.; Morita, H.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3389–3391; b) Para la elucidación estructural de los alcaloides nankankurina A y B y el aislamiento de la nakankurina B, consultar: Hirasawa, Y.; Kobayashi, J.; Obara, Y.; Nakahata, N.; Kawahara, N.; Goda, Y.; Morita, H. *Heterocycles* **2006**, *68*, 2357–2364.

¹¹⁷ Cheng, X.; Waters, S. P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 205–207.

En resumen, se ha descrito la síntesis total de la (+)-lucidulina con un 22% de rendimiento global en 8 etapas sintéticas a partir del *scaffold* enantiopuro **37a**.¹¹⁸



Esquema 3.31. Resumen de la síntesis total de la (+)-lucidulina.

¹¹⁸ Pinto, A.; Piccichè, M.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 8364–8375.

Capítulo 4

————— ***APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE
LAS CILINDRICINAS H-J*** —————

4. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS DE LAS CILINDRICINAS H-J

4.1. LOS ALCALOIDES DEL GRUPO DE LA CILINDRICINA

Las cilindricinas representan un pequeño grupo de alcaloides *cis*-decahidroquinolínicos, compuesto por once miembros, que se aislaron del invertebrado marino (ascidia) *Clavelina cylindrica* alrededor de la costa este de Tasmania por Blackman y colaboradores a principios de los años 90 (Figura 4.1).¹¹⁹

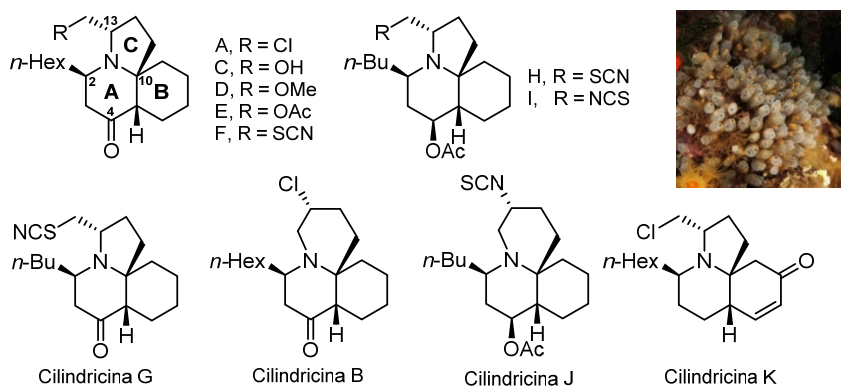


Figura 4.1. Estructuras de las cilindricinas A-K.¹²⁰

Estos alcaloides poseen como característica estructural común un anillo de *cis*-DHQ (sistema AB), que puede estar fusionado con un anillo de pirrolidina o de piperidina (anillo C) entre el C-10 y el átomo de nitrógeno N-1, y difieren entre ellos por la longitud de la cadena lateral en C-2, por la sustitución y el tamaño del anillo C, y por la presencia de un sustituyente oxigenado (una cetona o un

¹¹⁹ a) Blackman, A.; Li, C. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 8645-8656; b) Li, C.; Blackman, A. *Aust. J. Chem.* **1994**, *47*, 1355-1361; c) Li, C.; Blackman, A. *Aust. J. Chem.* **1995**, *48*, 955-965.

¹²⁰ <https://www.biologiamarina.org/clavelina-cilindrica/>

grupo acetoxi) en el C-4 del núcleo de *cis*-DHQ, que además es una característica principal que los distingue estructuralmente de los otros alcaloides decahidroquinolínicos tricíclicos marinos (ver Capítulo 1, apartado 1.1.3).

Las cilindricinas A y B fueron los primeros alcaloides aislados de esta familia, en 1991. En particular, a partir de una muestra de 327 g de ascidias liofilizadas, recolectada a 10 metros de profundidad en la bahía de *Deep Glen*, se aislaron 123 mg de cilindricina A y 113 mg de cilindricina B. Posteriormente, los alcaloides se convirtieron en los correspondientes picratos para establecer su estructura mediante el análisis cristalográfico de rayos X. Curiosamente, se observó que las dos cilindricinas se interconvertían lentamente en medio acuoso, obteniéndose en el equilibrio una proporción 3:2 de cilindricina A respecto la B (Figura 4.2). Como este equilibrio se establecía cuando los alcaloides eran bases libres (los picratos son estables), se dedujo que probablemente la interconversión ocurriría a través de los átomos de nitrógeno y de cloro, los cuales participaban en una reacción estereoespecífica de apertura y cierre del anillo. Esta reacción, que implica la inversión del nitrógeno, puede ser concertada o involucrar un ion aziridinio intermedio.^{119a}

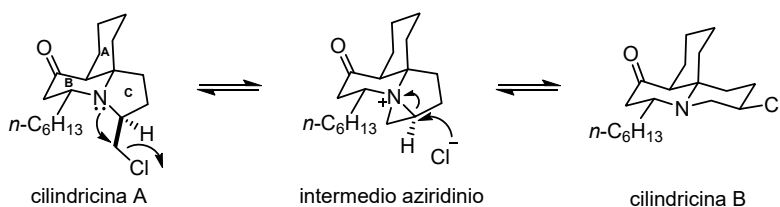


Figura 4.2. Interconversión entre las cilindricinas A y B.

La estructura de las demás cilindricinas se determinó a través de análisis de Resonancia Magnética Nuclear (RMN) mono- y bidimensional y de espectrometría de masas de alta resolución (HRMS). En 1994, gracias a un

análisis más exhaustivo de la muestra liofilizada obtenida de *Clavelina cylindrica*, Blackman y colaboradores lograron aislar las cilindrinas C (30 mg), D (22,5 mg), E (6 mg) y F (20 mg), y su posterior caracterización determinó que se trataba de cuatro aminas terciarias tricíclicas muy similares en estructura a la cilindrina A, que difieren únicamente en el sustituyente de la posición C-13 (Figura 4.1).^{119b} Las cilindrinas G (25 mg), H (45 mg) y I (15 mg) se aislaron a partir del extracto orgánico de una muestra liofilizada de *Clavelina cylindrica* (5.9 g) recolectada en las aguas de *Bruny Island*, una isla de la costa este de Tasmania. Dichas cilindrinas contienen el esqueleto de pirrolo[2,1-*j*]quinolina de la cilindrina A, pero se diferencian de ésta por la presencia de un sustituyente *n*-butilo en C-2, en lugar de *n*-hexilo, por una función oxigenada en C-4, que en el caso de las cilindrinas H y I es un grupo acetoxi, y por la sustitución del anillo C, que en las cilindrinas G y H es un grupo tiocianato, mientras que la cilindrina I contiene un grupo isotiocianato. La cilindrina J, que contiene un esqueleto de pirido[2,1-*j*]quinolina análogo al de la cilindrina B, se diferencia de ésta por poseer una cadena de *n*-butilo en C-2 en lugar de *n*-hexilo. Finalmente, la cilindrina K también está relacionada con la cilindrina A, y es el único alcaloide de este grupo que posee un sustituyente en el anillo carbocíclico del sistema de DHQ.^{119c}

Desgraciadamente, los valores de rotación óptica de las cilindrinas naturales no se midieron durante los trabajos de elucidación estructural y por este motivo no es posible compararlos con los de los correspondientes compuestos sintéticos enantioméricamente puros. Hasta que los compuestos no sean nuevamente aislados, la cuestión de su configuración absoluta permanecerá sin respuesta.

Tampoco se pudo estudiar de forma exhaustiva la actividad biológica de estos productos naturales. De hecho, los únicos ensayos biológicos que se realizaron mostraron una moderada citotoxicidad de la mezcla de cilindricinas A y B.^{119a}

4.2. SÍNTESIS TOTALES PREVIAS EN EL CAMPO DE LAS CILINDRICINAS

Aunque hoy en día no se conoce la configuración absoluta de las cilindricinas naturales, la síntesis total o formal de estos productos naturales marinos ha suscitado un elevado interés, existiendo numerosas publicaciones al respecto de diferentes grupos de investigación.¹²¹ Sin embargo, hasta la fecha, en la literatura no consta ninguna síntesis total de las cilindricinas G-K.

A continuación, se comentarán las síntesis totales enantioselectivas descritas hasta el presente para los alcaloides del grupo de las cilindricinas, destacando las metodologías utilizadas para ensamblar el sistema tricíclico de las mismas,

¹²¹ Síntesis racémicas: a) Snider, B. B.; Liu, T. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 5630-5633; b) Liu, J. F.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8263-8266; c) Flick, A. C.; Caballero, M. J. A.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1871-1874; d) Flick, A. C.; Caballero, M. J. A.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 3643-3650; e) Donohoe, T. J.; Brian, P. M.; Hargaden, G. C.; O'Riordan, T. J. C. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 6411-6420; f) Lapointe, G.; Schenk, Kñ.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4774-4777. Síntesis del esqueleto tricíclico: g) Werner, K. M.; De los Santos, J. M.; Weinreb, S. M.; Shang, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4865-4873; h) Bagley, M. C.; Oppolzer, W. *Tetrahedron* **2000**, *11*, 2625-2633; i) Oppolzer, W.; Bochet, C. G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4761-4770; j) Taniguchi, T.; Tamura, O.; Uchiyama, M.; Muraoka, O.; Tanabe, G.; Ishibashi, H. *Synlett* **2005**, *7*, 1179-1181; k) Chao, W.; Mahajan, Y. R.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Letters* **2006**, *47*, 3815-3818; l) Ciufolini, M. A.; Braun, N. A.; Canesi, S.; Ousmer, M.; Chang, J.; Chai, D. *Synthesis* **2007**, *24*, 3759-3772; m) Zhang, X.; Wang, M.; Tu, Y.; Fan, C.; Jiang, Y.; Zhang, S.; Zhang, F. *Synlett* **2008**, *18*, 2831-2835; n) Vital, P.; Hosseini, M.; Shanmugham, M. S.; Gotfredsen, C. H.; Harris, P.; Tanner, D. *Chem. Comm.* **2009**, *14*, 1888-1890; o) Amorde, S. M.; Jewett, I. T.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3222-3231; p) Meyer, A. M.; Katz, C. E.; Li, S.; Vander Velde, D.; Aube, J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1244-1247; q) Zou, J.; Cho, D.; Mariano, P. S. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5955-5961; r) Dalton, D. M.; Rovis, T. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2346-2349; s) Zheng, X.; He, J.; Li, H.; Wang, A.; Dai, X.; Wang, A.; Huang, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13739-13742; t) Srinivas, K.; Singh, N.; Das, D.; Koley, D. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 274-277.

que pueden clasificarse en tres categorías distintas: i) la formación de un intermedio clave *aza*-espirocíclico (sistema BC de las cilindricinas); ii) la formación concertada del sistema tricíclico; y iii) la formación del sistema ABC mediante reacciones en cascada.¹²²

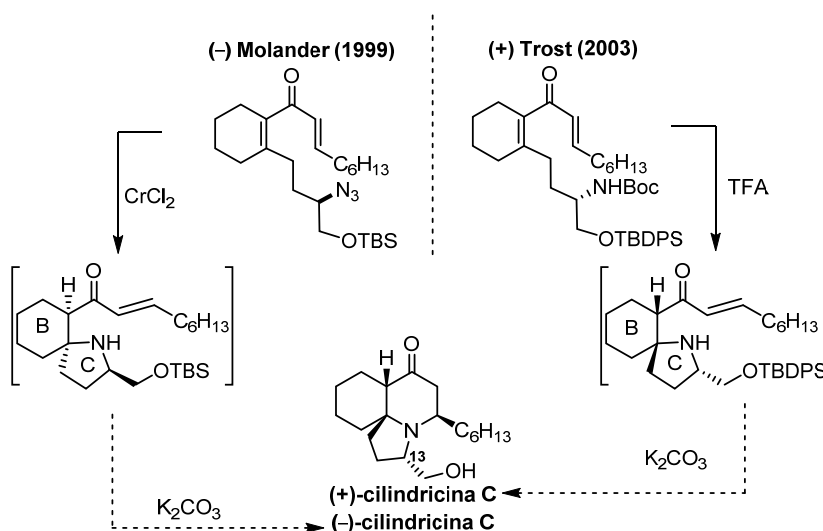
4.2.1. Síntesis de las (-) y (+)-cilindricina C a partir de un *aza*-espirociclo (sistema BC)

Las primeras síntesis totales enantioselectivas de la (-)- y (+)-cilindricina C se deben respectivamente a los grupos de investigación de Molander¹²³ y Trost.¹²⁴ Ambas síntesis empiezan con la preparación de un derivado enantioméricamente puro de un ciclohexeno 1,2-disustituido, y sus etapas clave residen en la generación *in situ* de un intermedio *aza*-espirocíclico mediante una adición de *aza*-Michael intramolecular y la posterior formación del sistema tricíclico mediante una segunda adición de *aza*-Michael intramolecular.

¹²² Kaga, A.; Chiba, S. *Synthesis* **2018**, *50*, 685-699.

¹²³ Molander, G.A.; Rönn, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5183-5185.

¹²⁴ Trost, B. M.; Rudd, M. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4599-4602.



Esquema 4.1. Síntesis de las (-) y (+)-cilindricinas C elaboradas por Molander y Trost.

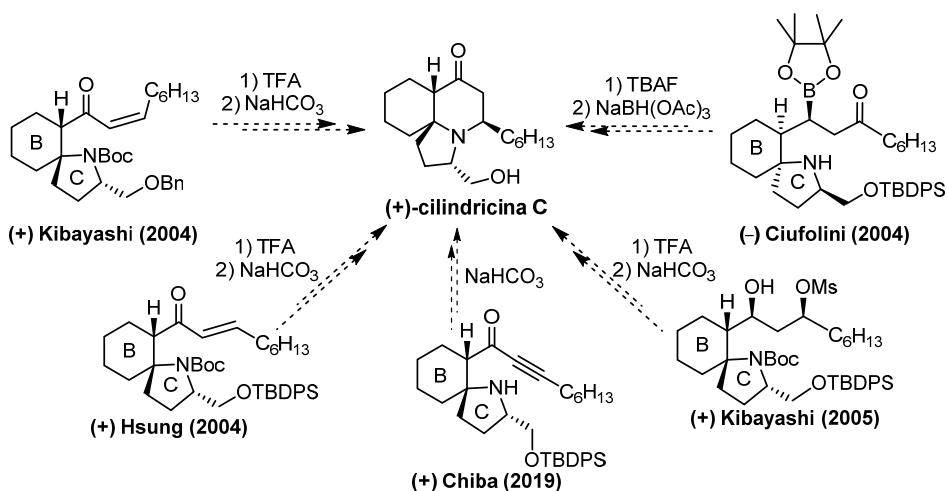
También las síntesis totales de las (-) y (+)-cilindricina C descritas por Kibayashi,¹²⁵ Hsung,¹²⁶ Ciufolini,¹²⁷ y Chiba¹²⁸ se caracterizan por la formación de un intermedio *aza*-bicíclico espiránico como precursor del sistema tricíclico.

¹²⁵ a) Arai, T.; Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 5921–5924; b) Abe, H.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *JACS* **2005**, *127*, 1473–1480.

¹²⁶ a) Liu, J.; Swidorki, J. J.; Peters, D.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2004**, *22*, 3989–3992; b) Liu, J.; Swidorki, J. J.; Peters, D.; Hsung, R. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3898–3902.

¹²⁷ Canesi, S.; Bouchu, D.; Ciufolini M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4336–4338.

¹²⁸ Hiraoka, S.; Matsumoto, T.; Matsuzaka, K.; Sato, T.; Chida, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4381–4385.



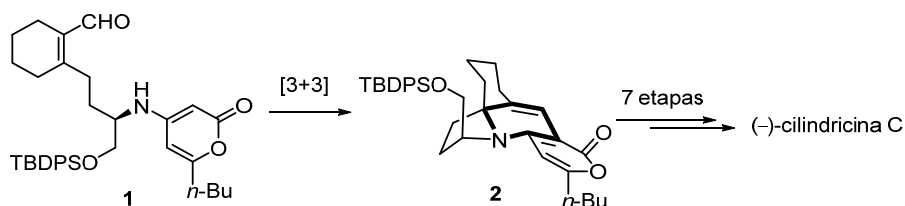
Esquema 4.2. Síntesis de las (-)- y (+)-cilindricinas C a través de un intermedio bicíclico espiránico.

Como se puede apreciar el Esquema 4.2, las síntesis de Kibayashi y de Hsung de 2004 abordan el sistema tricíclico mediante una adición de *aza*-Michael intramolecular, mientras que en la segunda síntesis de Kibayashi la formación del anillo A ocurre mediante alquilación intramolecular del nitrógeno pirrolidínico. En la síntesis de Ciufolini, la formación del sistema tricíclico se consigue a través de una aminación reductora intramolecular. Finalmente, la síntesis más reciente en el campo de la cilindricinas se debe al grupo de Chiba, y también en este caso el cierre del anillo A se produce mediante una *aza*-Michael intramolecular.

4.2.2. Síntesis de la (-)-cilindricina C mediante formación concertada del sistema tricíclico

En 2006, el grupo de investigación de Hsung abordó la síntesis de la (-)-cilindricina C utilizando una estrategia sintética única, cuya etapa clave consiste

en una anulación intramolecular *aza*-[3+3] estereoselectiva¹²⁹ que conduce a la formación concertada del sistema tricíclico a partir de un sustrato acíclico **1**.¹³⁰ Posteriormente, a través de una secuencias de 7 etapas sintéticas el intermedio tetracíclico **2** se convirtió en el producto natural.



Esquema 4.3. Formación concertada del sistema tricíclico ABC de las cilindricinas.

4.2.3. Síntesis de las cilindricinas mediante ciclación *tandem*.

Otra aproximación metodológica para la síntesis de las cilindricinas reside en ensamblar el núcleo tricíclico mediante una serie de reacciones en cascada, o *tandem*, tal como como han descrito Shibasaki en 2006,¹³¹ y Pandey en 2015.¹³²

La ciclación *tándem* de Shibasaki parte de un sustrato acíclico **3** e implica, en primer lugar, la formación intramolecular de la sal de iminio cíclica **4**, tras eliminación de benzofenona. Posteriormente, una reacción de Mannich intramolecular rinde el espirociclo **5**, que, en presencia de MgCl₂ experimenta epimerización en C-5 a través de un enolato de magnesio **6** estabilizado por

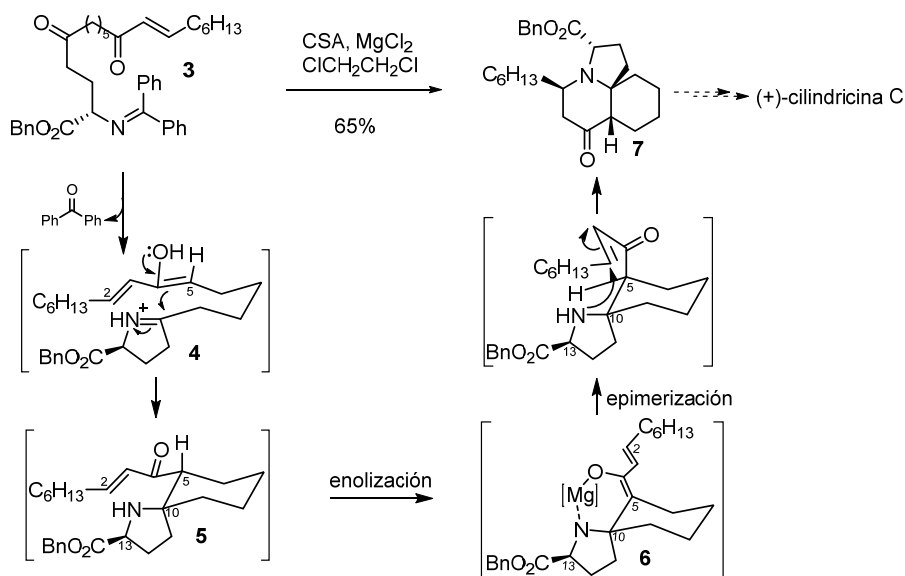
¹²⁹ Lawrence, A.; Gademann, K. *Synthesis* **2008**, 331-351.

¹³⁰ a) Swidorski, J. J.; Wang, J.; Hsung, R. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 777-780; b) Wang, J.; Swidorski, J.; Sydorenko, N.; Hsung, R. P.; Coverdale, H. A. *Heterocycles* **2006**, *70*, 423-459.

¹³¹ a) Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Sakuraba, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4635-4637; b) Mihara, H.; Shibuguchi, T.; Kuramochi, A.; Sakuraba, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 421-438.

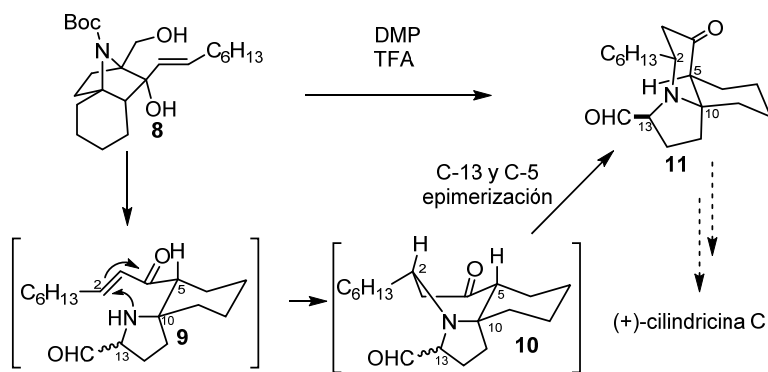
¹³² Pandey, G.; Janakiram, V. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13120-13126,

quelación. Finalmente, una ciclación de *aza*-Michael proporciona el sistema tricíclico **7** precursor de la cilindrincina C (Esquema 4.4).



Esquema 4.4. Síntesis de la (+)-cilindrincina C de Shibasaki *et al.*

La estrategia de Pandey se centra en la preparación del 7-azabicyclo[2.2.1]heptano **8**, que incorpora el anillo B de las cilindrincinas, para acceder al sistema tricíclico mediante una serie de reacciones en cascada. El proceso se inicia con la oxidación del sustituyente hidroximetilo de **8** al correspondiente aldehído, que a través de una reacción retro-aldólica genera la enona **9**, cuya ciclación de *aza*-Michael proporciona **10**. La posterior epimerización en C-13 y C-5 conduce al intermedio tricíclico **11** (Esquema 4.5).



Esquema 4.5. Síntesis de la (+)-cilindricina C de Pandey *et al.*

4.3. APROXIMACIÓN A LA SÍNTESIS TOTAL DE LAS CILINDRICINAS H-J: TRABAJO

PROPIO

Los resultados obtenidos en la síntesis total de la (+)-gefirotóxina **287C**, la (+)-serratezomina E y la (+)-lucidulina pusieron de manifiesto la validez de la estrategia desarrollada en nuestro grupo de investigación, estimulándonos a plantear la síntesis de productos naturales *cis*-decahidroquinolínicos más complejos a partir de lactamas tricíclicas enantioméricamente puras. A fin de completar este objetivo, elegimos como protagonistas de nuestro reto los alcaloides tricíclicos cilindricina H, I y J (este último fácilmente accesible a partir de la cilindricina I) en los que los carbonos C-2 y C-4 están sustituidos y el C-11a (C-10 según la numeración de las cilindricinas) es un carbono cuaternario. Cabe destacar que, hasta el presente, no se ha descrito ninguna síntesis total de estos productos naturales.

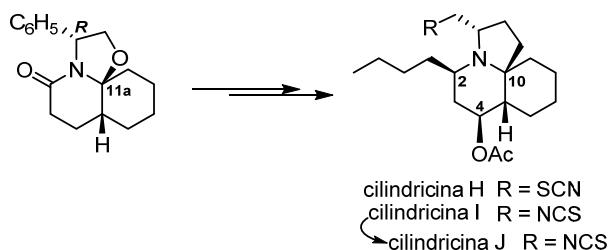


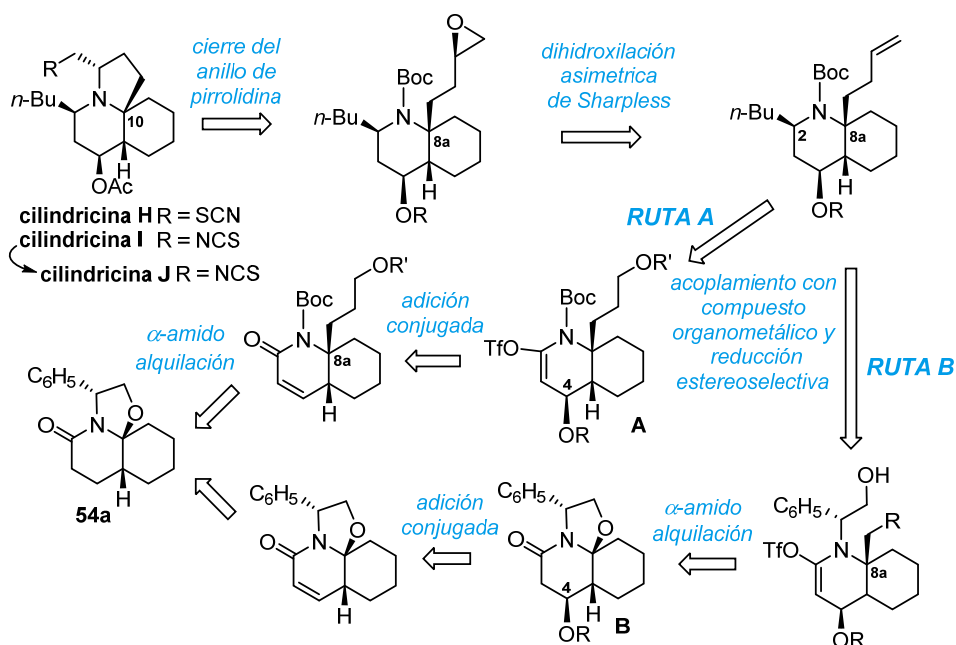
Figura 4.3. Lactama tricíclica quiral para la síntesis de las cilindricinas H-J.

4.3.1. Planteamiento sintético

A fin de optimizar el procedimiento sintético, se plantearon dos vías alternativas (**A** y **B**), que difieren en el orden de las transformaciones, a partir de la lactama quiral **54a** como *scaffold* enantiopuro de partida. En ambas, el cierre del anillo C ocurriría por ataque nucleófilo del nitrógeno decahidroquinolínico sobre el epóxido presente en la cadena lateral en C-8a (C-10 en la numeración de las cilindricinas), generado mediante una dihidroxilación asimétrica de Sharpless. La introducción de la cadena de *n*-butilo en C-2 se llevaría a cabo mediante una reacción de acoplamiento cruzado entre un vinil triflato y un reactivo organometálico.

En el caso de la ruta **A** la introducción estereoselectiva del sustituyente en C-4 se realizaría mediante una adición conjugada a partir de la amida α,β -insaturada **A** y la generación del del centro cuaternario en C-8a ocurriría a partir de la lactama tricíclica **54a** mediante una reacción de α -amidoalquilación.

En el caso de la ruta **B** la generación del centro cuaternario en C-8a tendría lugar a partir de la lactama tricíclica **B**, donde ya se habría funcionalizado oportunamente la posición C-4 a partir del *scaffold* enantiopuro **54a**.

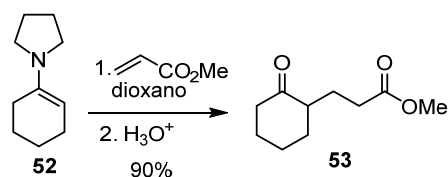


Esquema 4.6. Estrategias sintéticas A y B para la síntesis de las cilindricinas H-J.

4.3.2. Preparación de la lactama tricíclica quiral 54a

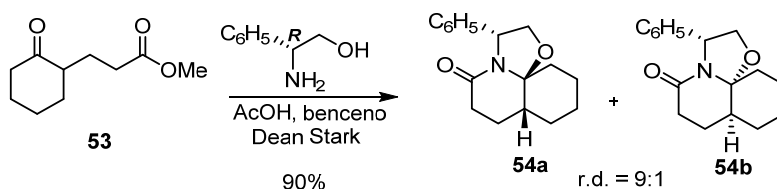
Para llevar a cabo la síntesis de la lactama tricíclica quiral **54a** según la metodología desarrollada por nuestro grupo de investigación, nos centramos en la preparación del cetoéster **53** mediante alquilación de la enamina de Stork **52**, comercialmente disponible, con acrilato de metilo (Esquema 4.7).¹³³

¹³³ Storck, G.; Brizzolara, a.; Landesman, H.; Szmuskovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.



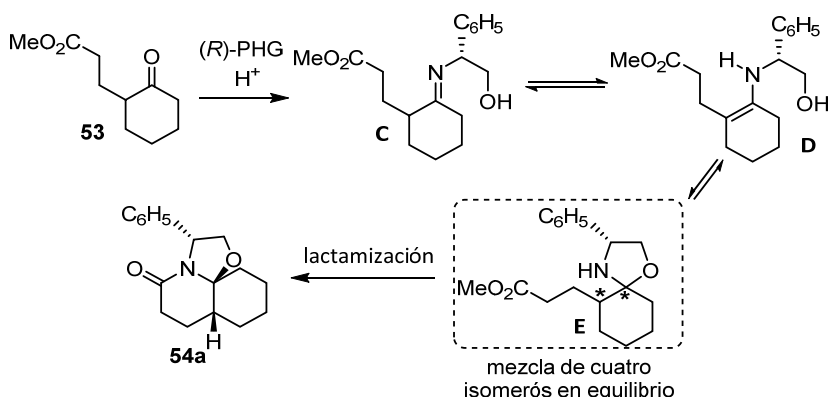
Esquema 4.7. Preparación del cetoéster **53**.

La reacción de ciclocondensación entre la mezcla racémica del cetoéster **53** y el (*R*)-fenilglicinol proporcionó la lactama tricíclica **54a** con un rendimiento del 80%, aislándose la lactama **54b** como producto minoritario (10%).



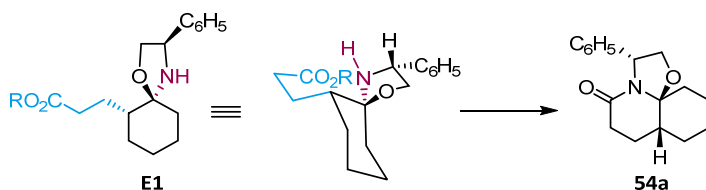
Esquema 4.8. Reacción de ciclocondensación.

El proceso, que implica una resolución cinético-dinámica (DKR) del sustrato racémico, transcurre con la formación inicial de cuatro oxazolidinas diastereoméricas, que están en equilibrio a través de las correspondientes iminas-enaminas (Esquema 4.9).



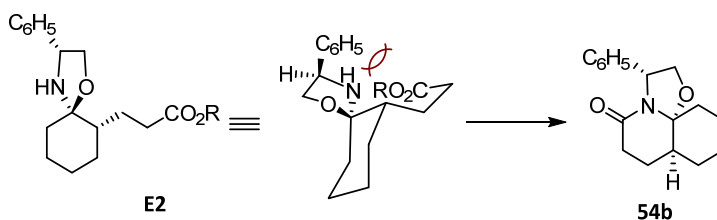
Esquema 4.9. Mecanismo propuesto para la ciclocondensación.

La lactamización final tiene lugar a mayor velocidad a partir de la oxazolidina **E1** a través de un estado de transición de tipo silla en el que el carboxilato se aproxima al átomo de nitrógeno de la oxazolidina por la cara menos impedida, opuesta al grupo fenilo del inductor, conduciendo estereoselectivamente al isómero **54a** de la lactama tricíclica en el que la fusión del sistema de DHQ es *cis*.



Esquema 4.10. Lactamización de la oxazolidina **E1**.

La formación del isómero **54b** tiene lugar a partir de la oxazolidina diastereomérica **E2**, en la que la cadena de propionato se aproxima al átomo de nitrógeno desde la cara más impedida.



Esquema 4.11. Lactamización de la oxazolidina **E2**.

La lactama **54a**, sintéticamente de muy fácil acceso a escala multi-gramo, contiene el sistema AB de *cis*-DHQ del producto natural.

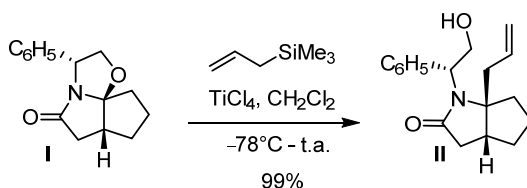
4.3.3. Ruta A: generación del centro cuaternario en C-8a

Como se comentó anteriormente en los capítulos 2 y 3, las lactamas tricíclicas decahidroquinolínicas derivadas del (*R*)-feniglicinol sufren una apertura reductiva estereoselectiva en presencia de un agente reductor y un ácido de Lewis, que probablemente procede a través de un ion *N*-aciliminio incipiente. Es bien conocido que los iones *N*-aciliminio son especies con carácter electrofílico, que poseen una buena reactividad frente a entidades nucleófilas.¹³⁴

Esta reactividad se ilustra con el siguiente ejemplo, en el que Danishefsky y colaboradores aplicaron las condiciones de alilación de Hosomi-Sakurai a la lactama tricíclica **I**, sintetizando la amida alilada **II**.¹³⁵

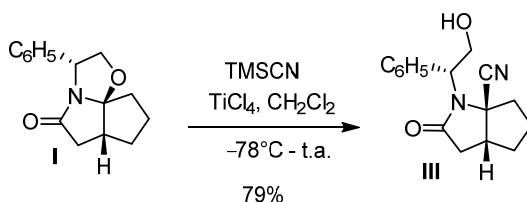
¹³⁴ a) Speckamp, W. N.; Hiemstra, H. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 4367–4416; b) Maryanoff, B. E.; Zhang, H. C.; Cohen, J. H.; Turchi, I. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1431–1628.

¹³⁵ a) Trauner, D.; Danishefsky, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6513–6516; b) Trauner, D.; Schwarz, J. B.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3542–3545.



Esquema 4.12. α -amidoalquilación de la lactama I.

De manera similar, el grupo de investigación de Trauner describió que la misma lactama puede experimentar apertura del anillo de oxazolidina en presencia de TMSCN, en una reacción que tiene muchas similitudes con la alilación de Hosomi-Sakurai descrita anteriormente, para dar el nitrilo **III**.¹³⁶



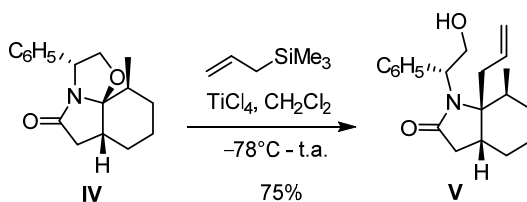
Esquema 4.13. Preparación del nitrilo **III**.

En ambos ejemplos, la alquilación tiene lugar a partir de una lactama tricíclica donde los anillos lactámico y carbocíclico son de cinco miembros, y ocurre con retención de configuración.

Más recientemente, nuestro grupo de investigación describió el primer ejemplo de α -amidoalquilación de una lactama tricíclica octahidroindólica **IV** con alil(trimetil)silano, obteniéndose la lactama bicíclica **V** como único diastereoisómero.¹³⁷

¹³⁶ Dorsey, A. D.; Barbarow, J. E.; Trauner, D. *Org. Lett.* **2003**, *18*, 3237-3239.

¹³⁷ Ghirardi, E. Tesis Doctoral, Universidad de Barcelona **2015**.



Esquema 4.14. Reacción de α -amidoalquilación.

Teniendo en cuenta los ejemplos descritos anteriormente, se estudió la alilación de la lactama **54a**. Se aplicaron las condiciones utilizadas con anterioridad por nuestro grupo en reacciones de α -amidoalquilación similares, se ensayaron asimismo diferentes disolventes e intervalos de temperatura, e incluso se utilizó el bromuro de alilmagnesio en lugar del alil(trimetil)silano, pero en todos los ensayos se recuperó inalterada la lactama de partida. Ello podría atribuirse a la menor tensión anular presente en un sistema de anillos 5-6-6 presente en **54a** respecto al de los ejemplos anteriores (5-5-6 y 5-5-5). A la vista de estos resultados, con el objetivo de incrementar la capacidad del par de electrones del nitrógeno para promover la ruptura heterolítica del enlace C-O del anillo de oxazolidina, decidimos reducir el carbonilo de la lactama **54a**.

Después de una serie de intentos de reducción infructuosos (como por ejemplo, empleando el sistema NaBH₄/MeOH a reflujo de dioxano, o NaBH₄ en presencia de anhídrido triflico), decidimos convertir el *scaffold* quiral **54a** en la tiolactama correspondiente mediante reacción con el reactivo de Lawesson (Figura 4.4.),¹³⁸ uno de los agentes de tionación de compuestos carbonílicos más conocidos.¹³⁹

¹³⁸ a) Rammash, B.K.; Richardson, J. F.; Wong, J. L. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4241-4244; b) Xiang, S.H.; Xu, J.; Yuan, H.Q.; Huang, P.-Q. *Synlett*, **2010**, *12*, 1829-1832.

¹³⁹ a) Scheibye, S.; Pederson, B. S.; Lawesson, S.-O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 229-238; b) Cherkasov, R. A.; Kutyrev, G. A.; Pudovik, A. N. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 2567-2624.

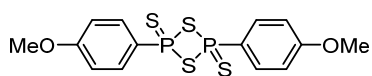
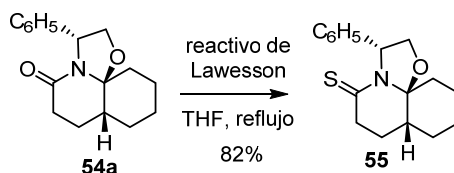


Figura 4.4. Reactivo de Lawesson.

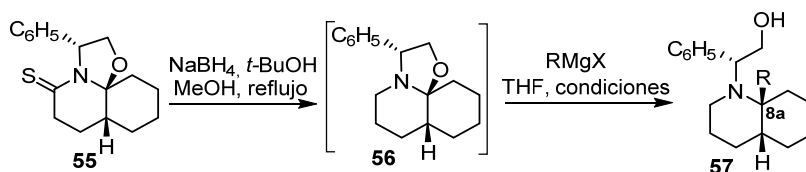
Tal como esperábamos, la tionación de la lactama quiral **54a** proporcionó la tiolactama **55** con un 82% de rendimiento, operando a una escala de 5 g.



Esquema 4.15. Reacción de tionación.

A continuación, utilizando el sistema de reducción $\text{NaBH}_4/\text{MeOH}$ a reflujo de *tert*-butanol, se redujo la tiolactama **55** a la amina tricíclica **56**. Cabe destacar que el proceso de reducción se realizó adicionando lentamente el metanol con la ayuda de una bomba de inyección, para evitar reacciones colaterales de abertura reductiva del anillo de oxazolidina. Debido a su inestabilidad en gel de sílice, la amina **56** se sometió inmediatamente a la siguiente reacción de alquilación, utilizando diferentes reactivos de Grignard, tal como se muestra a continuación (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Ensayos realizados para la reacción de alquilación en C-8a.



Entrada	RMgX (eq)	Condiciones	%	<i>cis:trans</i>
1	etinilMgBr (2)	-78 °C - t.a. (16 h)	-	-
2	etinilMgBr (4)	-78 °C - t.a. (16 h), luego 6h a reflujo	51	99:1
3	alilMgBr (2)	-78 °C - t.a. (16 h)	60	96:4
4	alilMgBr (2)	-78 °C - t.a. (16 h), luego 4h a reflujo	-	-
5	2-metil-1-propenilMgBr (2)	-78 °C - t.a. (16 h)	-	-
6	2-metil-1-propenilMgBr (4)	-78 °C - t.a. (16 h), luego 8h a reflujo	-	-
7	PhMgBr (2)	-78 °C - t.a. (16 h)	-	-
8	PhMgBr (4)	-78 °C - t.a. (16 h)	-	-
9	PhMgBr (4)	-78 °C - t.a. (16 h), luego 6h a reflujo	-	-
10	vinilMgBr (2)	-78 °C - t.a. (16 h)	25	95:5
11	vinilMgBr (2)	-78 °C - t.a. (16 h), luego 6h a reflujo	-	-
12	<i>i</i> PrMgCl·LiCl (2)	-78 °C - t.a. (16 h)	-	-
13	<i>i</i> PrMgCl·LiCl (4)	-78 °C - t.a. (16 h), luego 20h a reflujo	-	-

Como se puede observar en la tabla, en algunos casos la reacción no proporcionó ningún producto de interés, mientras que los ensayos de las entradas 2, 3 y 10 permitieron la preparación de los aminoalcoholes sustituidos

en C-8a *cis*-**57a**, *cis*-**57b** y *cis*-**57c** a partir de **55** con rendimientos de buenos a moderados y excelente diastereoselectividad.

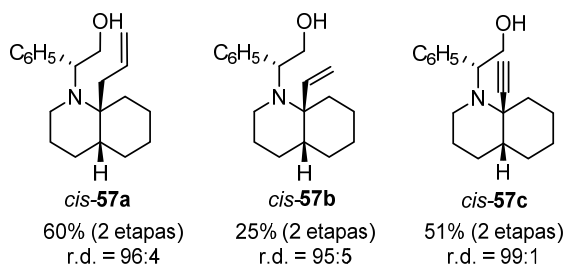


Figura 4.5. Productos sintetizados mediante nuestro protocolo de alquilación en C-8a. La excelente estereoselectividad de la reacción se explicaría considerando la formación del ion iminio incipiente **VI** por coordinación del oxígeno oxazolidínico con el átomo de Mg que, actuando como un ácido de Lewis, dirigiría la incorporación del grupo alílico por la misma cara del sitio de coordinación, es decir, por la cara opuesta al grupo fenilo del inductor quiral, permitiendo finalmente una alquilación con retención de configuración en C-8a (antes C-11a).

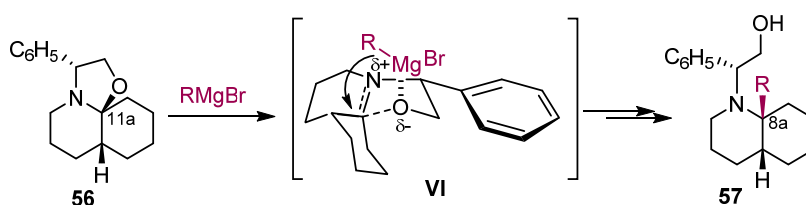


Figura 4.6. Mecanismo propuesto para la reacción de alilación estereoselectiva.

La configuración relativa de los productos de alquilación *cis*-**57a**, *cis*-**57b** y *cis*-**57c**, se confirmó mediante la conversión del derivado alílico *cis*-**57a** en el

compuesto *cis*-**60**, descrito previamente en la literatura por Overman y colaboradores.¹⁴⁰



Esquema 4.16. Preparación del intermedio *cis*-**60** descrito por Overman *et al.*

El protocolo de alquilación del carbono C-8a descrito en la presente Tesis Doctoral representa el primer ejemplo desarrollado en sistemas decahidroquinolínicos.

4.3.4. Ruta B: introducción estereoselectiva de un grupo hidroxilo en C-4 a partir de la lactama **54a**

Paralelamente a los estudios de generación del centro cuaternario en C-8a a partir de la lactama **54a**, se llevaron a cabo los estudios de preparación de la lactama tricíclica α,β -insaturada **61**, que permitiría la introducción estereoselectiva del oportuno sustituyente en C-7 (C-4 según la numeración de las DHQs).

¹⁴⁰ Aron, Z. D.; Ito, T.; May, T. L.; Wang, J.; Overman, L. E. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9929–9948.

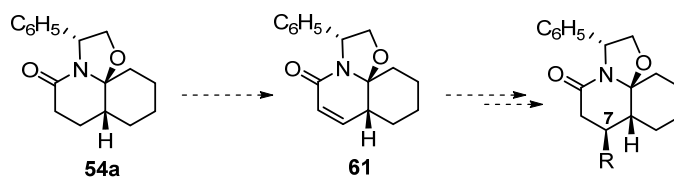
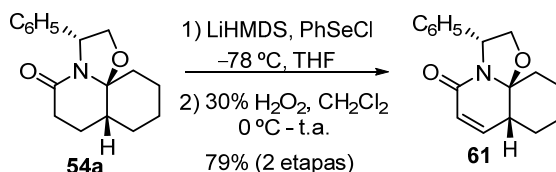


Figura 4.7. Transformaciones clave para la preparación de lactamas tricíclicas sustituidas en C-7.

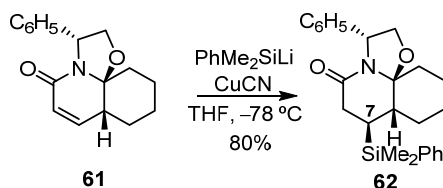
La preparación de **61** se consiguió mediante α -selenación de la lactama **54a** y posterior eliminación del selenóxido, tal como se muestra en el Esquema 4.17.



Esquema 4.17. Preparación de la lactama α,β -insaturada **61**.

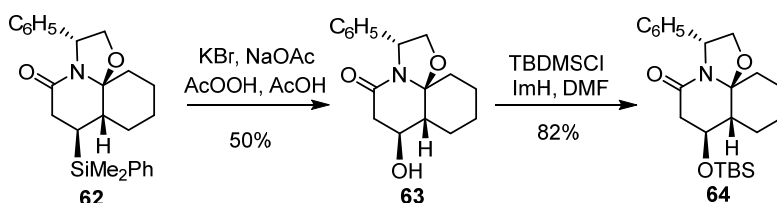
Inicialmente, los primeros ensayos de adición conjugada se dirigieron a la introducción estereoselectiva de un grupo silano en C-7, ya que este grupo representa un potencial alcohol enmascarado.

Así, la reacción de adición conjugada del silil-cuprato de litio $(\text{PhMe}_2\text{Si})_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$, proporcionó el intermedio **62** como único diastereoisómero y con un rendimiento del 80%.



Esquema 4.18. Formación de la lactama **62** sustituida en C-7.

Como ya se comentó en la síntesis de la (+)-gefirotoxina **287C** (ver Capítulo 2, Esquema 2.13), de acuerdo con el protocolo de Tamao-Fleming se procedió con la conversión del derivado de silicio **62** en el sililfluoruro correspondiente, mediada por HBF_4 , y posterior oxidación mediante peróxido.⁷⁸ Desafortunadamente, tanto el empleo del HBF_4 , que de la variante *one-pot* en la que interviene el $\text{Hg}(\text{OAc})_2$ resultaron infructuosos, recuperándose en ambos casos el producto de partida **62**.¹⁴¹ En cambio, la transformación de **62** en el alcohol correspondiente **63** se llevó a cabo de manera satisfactoria a través de una bromo-desililación *one-pot*, aunque con un rendimiento moderado. De este modo, la preparación de **63**, que implica la introducción estereoselectiva del sustituyente hidroxilo en C-7 a partir de la lactama α,β -insaturada **61**, se consiguió con un rendimiento global del 40%. Finalmente, la protección del alcohol secundario en forma de silil-éter proporcionó la lactama **64**.



Esquema 4.19. Formación de la lactama **64** sustituida en C-7.

Con el fin de mejorar la preparación de la lactama **64**, decidimos explorar las condiciones de β -borilación de amidas α,β -insaturadas, desarrolladas por Yun y colaboradores en 2009,¹⁴² mediante adición conjugada de reactivos órgano-boro catalizada por complejos de cobre (I) y fosfinas bidentadas con ángulos de

¹⁴¹ Fleming, I.; Henning, R.; Parker, D.; Plaut, H. E.; Sanderson, P. E. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 317-337.

¹⁴² Chea, H.; Sim, H.-S.; Yun, J. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 855-858.

mordida pequeños. Ensayos realizados sobre una amplia variedad de amidas α,β -insaturadas pusieron de manifiesto el rol fundamental de la base y del alcohol (metanol o etanol) utilizado como aditivo en el proceso.¹⁴³ El mecanismo propuesto implica en primer lugar la formación de un complejo borilado de cobre **VII**, en el que tendría lugar la inserción del sustrato α,β -insaturado en el enlace cobre-boro, llevando a la generación de un enolato de cobre **VIII**. La protonación de dicho enolato, por parte de metanol, conduciría al producto **X** y a un alcóxido de cobre, que regeneraría el catalizador.

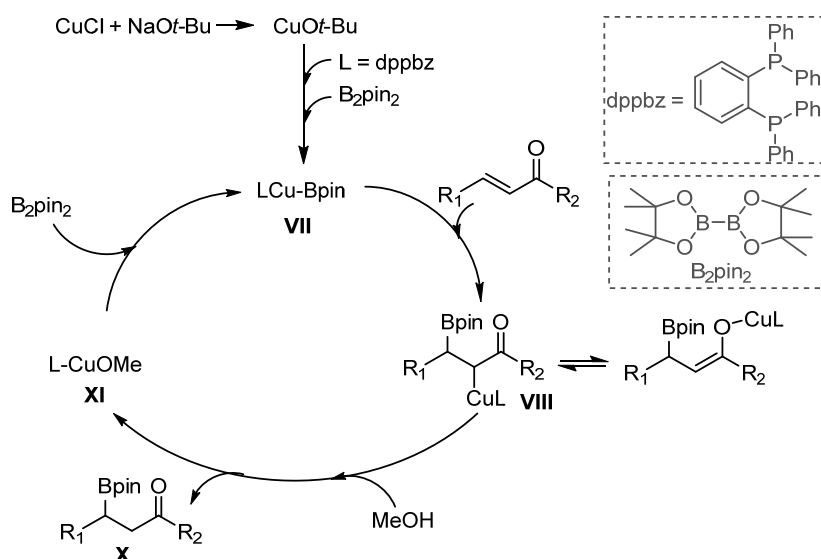
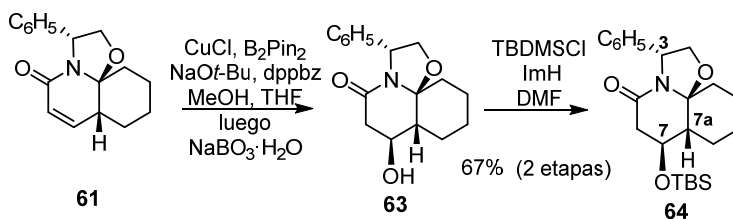


Figura 4.8. Mecanismo propuesto para la β -borilación de amidas α,β -insaturadas.

La aplicación de las condiciones *one-pot* de β -borilación a la lactama tricíclica quiral α,β -insaturada **61**, y con posterior oxidación mediada por borato de sodio

¹⁴³ a) Mun, S.; Lee, J.-E.; Yun, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4887-4889; b) Lee, J.-E.; Yun, J. *Angew. Chem.* **2008**, *129*, 151-153; c) Lee, J.-E.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 145-147; d) Molander, G.A.; McKee, S. A. *Org.Lett.* **2011**, *13*, 4684-4687.

(NaBO₃), proporcionó el alcohol **63**, cuya protección rindió la lactama **64** como único diastereoisómero y un 67% de rendimiento a partir de **61**.



Esquema 4.20. Formación de la lactama **64** sustituida en C-7.

La configuración relativa del nuevo estero centro se confirmó por RMN mediante un experimento de NOESY del compuesto **63**, observándose un efecto NOE entre el protón H-7a contiguo al hidroxilo y el protón bencílico del inductor quiral H-3, mientras que no se detectó ningún efecto NOE entre los protones H-3 y H-7, determinando que su disposición relativa era de tipo *trans*.

La excelente estereoselectividad de la adición conjugada se debería a razones de impedimento estereo que provocan que la adición conjugada tenga lugar selectivamente por la cara menos impedida del sistema tricíclico.

Una vez obtenida la lactama **64** sustituida en C-7 (C-4 en la numeración de las DHQs), se procedió a la aplicación del protocolo de alilación comentado en el anterior apartado 4.3.3. Así, la lactama **64** se convirtió en la correspondiente tiolactama **65**, cuya reducción y posterior alilación proporcionaron el aminoalcohol **66** como una mezcla de epímeros en C-8a que no se pudieron separar por cromatografía sobre gel de sílice. Dicha mezcla se obtuvo con una relación diastereomérica de 6:4 calculada a partir del espectro de ¹H-RMN del crudo de reacción.

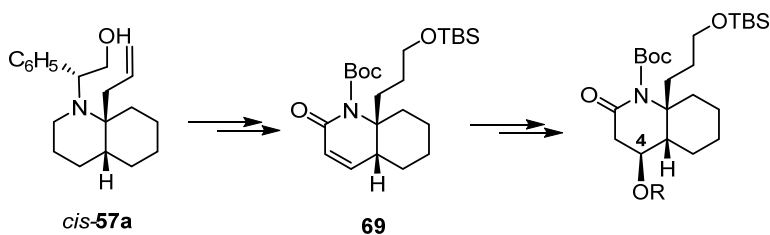
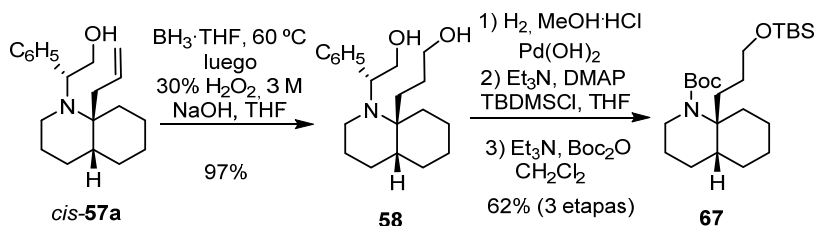


Figura 4.10. Estrategia sintética para la funcionalización del C-4.

El aminoalcohol *cis-57a* se convirtió en el amino-diol **58** con un excelente rendimiento a través de un proceso de hidrobioración-oxidación. Una secuencia de *N*-desbencilación, seguida de la protección del alcohol primario y, a continuación, de la amina secundaria, proporcionó el carbamato **67** con un rendimiento global del 62% a partir de **58**.



Esquema 4.22. Preparación del carbamato **67**.

La oxidación de **67** utilizando Ru(IV) en condiciones catalíticas permitió la reintroducción del grupo carbonilo en C-2, necesario a la preparación de la lactama α,β -insaturada **69**. Posteriormente, utilizando el protocolo de α -selenación/eliminación de selenóxido comentado en el anterior apartado 4.3.4, la lactama **68** se convirtió en la lactama α,β -insaturada **69** con un 87% de rendimiento.

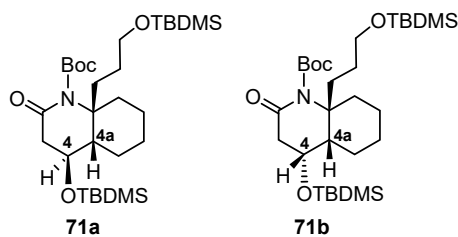


Figura 4.11. Epímeros **71a** y **71b**.

La elucidación estructural de los dos epímeros se llevó a cabo por $^1\text{H-NMR}$ a partir de las constantes de acoplamiento del protón H-4 con el protón H-4a y con los protones diastereotópicos H-3_{ax} y H-3_{ec}, asumiendo que las conformaciones más estables del isómero mayoritario **71a** y del minoritario **71b** son las representadas en la siguiente Figura.

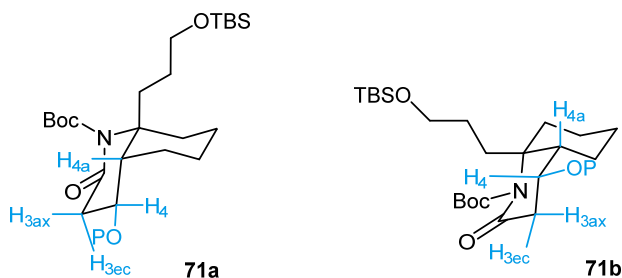


Figura 4.12. Conformaciones de los epímeros **71a** y **71b**.

La asignación de las señales correspondientes a los protones H-4, H-4a, H-3_{ax} y H-3_{ec} de los compuestos **71a** y **71b** se realizó mediante análisis de los datos observados en los espectros de $^1\text{H-RMN}$ mono y bidimensionales.

Para el compuesto **71a** la señal correspondiente al protón H-4 aparece como *td* a 4,12 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son 9,6, 9,6 y 5,6 Hz. Las dos constantes de acoplamiento de valor superior ($J = 9,6$ Hz) son atribuibles al acoplamiento *trans*-diaxial del protón H-4 con los protones axiales de las posiciones contiguas H-3_{ax} y H-4a, mientras que la constante de acoplamiento

de $J = 5,6$ Hz se debe al acoplamiento axial-ecuatorial del protón H-4 con H-3_{ec}. Por otro lado, las señales correspondientes a H-3_{ax} y H-3_{ec} aparecen como dos *dd* a δ 2,35 ppm y 2,74 ppm, respectivamente. El doblete de dobletes que resuena a 2,74 ppm muestra una constante geminal de $J^2 = 16,8$ Hz, y una vecinal mediana de $J^3 = 5,6$ Hz, valores concordantes con una disposición ecuatorial del protón H-3 en la conformación **F**, mientras que para el *dd* a 2,35 ppm se observan unos valores de las constantes de acoplamiento de $J^2 = 16,8$ Hz y de $J^3 = 9,6$ Hz. Finalmente, el protón H-4a se muestra como un doblete de multipletes con una constante de acoplamiento de 9,6 Hz, que correspondería a una constante de acoplamiento *trans*-diaxial con el protón H-4.

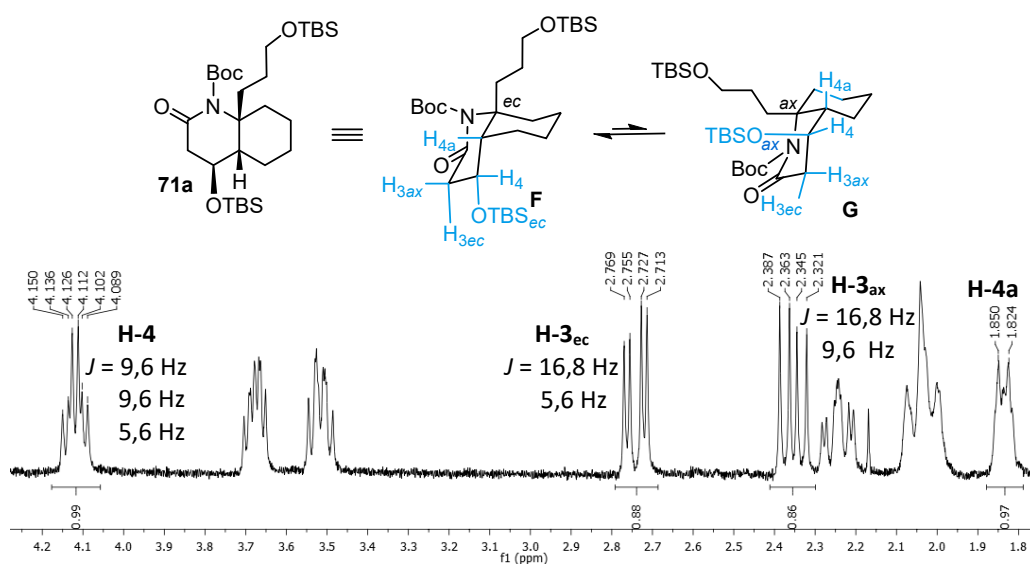


Figura 4.13. Espectro de ¹H-RMN de **71a**.

En el espectro ¹H-RMN de **71b** la señal correspondiente a H-4 aparece como un *ddd* a 4,27 ppm, cuyas constantes de acoplamiento son 10,2, 7,2 y 4,4 Hz. Las dos constantes de acoplamiento de valor mediano (7,2 y 4,4 Hz) se pueden

atribuir al acoplamiento axial-ecuatorial del protón H-4 con los protones ecuatoriales de las posiciones contiguas H-3_{ec} y H-4a, mientras que la constante de acoplamiento de 10,2 Hz se debe al acoplamiento *trans*-diaxial del protón H-4 con H-3_{ax}. Por otra parte, las señales correspondientes a H-3_{ax} y H-3_{ec} aparecen como *dd* a δ 2,44 y 2,60 ppm, respectivamente. En este caso, el protón H-3_{ax} (2,44 ppm) muestra una constante geminal de $J^2 = 18,0$ Hz y una *trans*-diaxial de $J^3 = 10,2$ Hz con el protón H-4, mientras que para el protón H-3_{ec} (*dd* a 2,60 ppm) se observa una constante de acoplamiento geminal de $J^2 = 18,0$ Hz y una vecinal mediana de $J^3_{ax-ec} = 7,2$ Hz con el protón H-4. Finalmente, el protón H-4a se muestra como un multiplete. Los valores de las constantes de acoplamiento comentados muestran que la conformación más estable para el epímero minoritario **71b** es la **H**, donde el sustituyente en C-4 se dispone en ecuatorial respecto el anillo de piperidona.

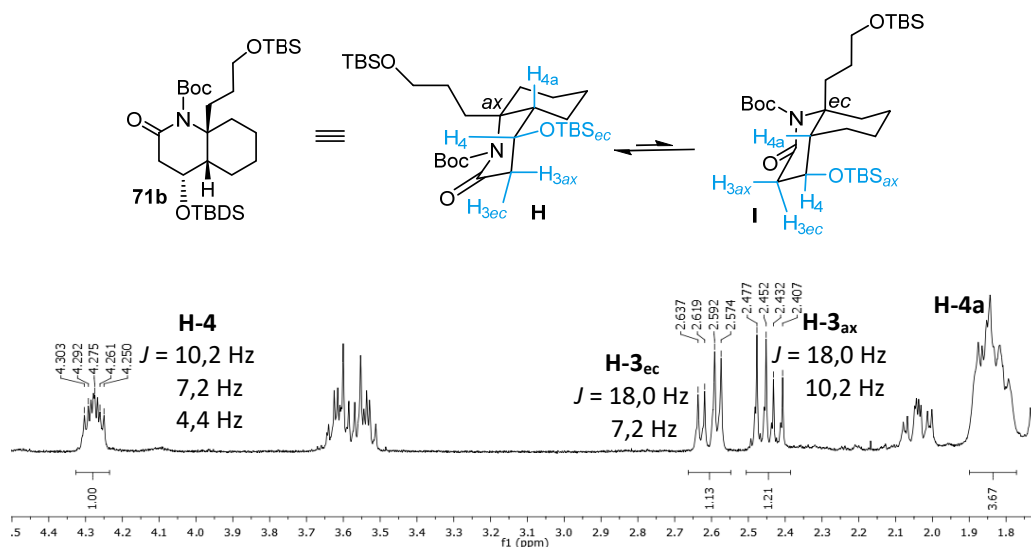


Figura 4.14. Espectro de ¹H-RMN de **70b**.

Teniendo en cuenta las evidencias espectroscópicas comentadas anteriormente, pudimos confirmar en primer lugar que la conformación más

estable del intermedio **71a** es la **F**, en la que la cadena lateral en C-8a y el grupo sustituyente en C-4 se hallan en disposición ecuatorial respecto al anillo de piperidona, y que la reacción *one-pot* de β -borilación/oxidación utilizada proporciona estereoselectivamente la lactama **71a**, sustituida en C-4, en la que la relación estereoquímica relativa entre los protones H-4 y H-4a es de tipo *trans*.

4.3.6. Introducción estereoselectiva del sustituyente *n*-butilo en C-2

Considerando los resultados satisfactorios obtenidos en la introducción estereoselectiva de un sustituyente en C-2 en la síntesis de la (+)-gefirotoxina **278C**, nos planteamos utilizar la misma transformación a partir de la lactama **71a**. Ello implicaría las siguientes etapas: i) la conversión de **71a** en el correspondiente vinil-triflato; ii) una reacción de acoplamiento con un compuesto organometálico para introducir la cadena de butilo; y iii) la reducción estereoselectiva del en-carbamato resultante.

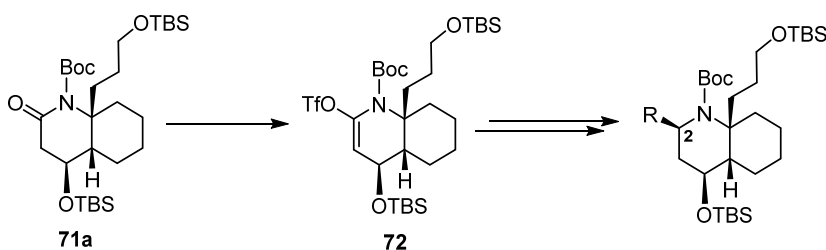
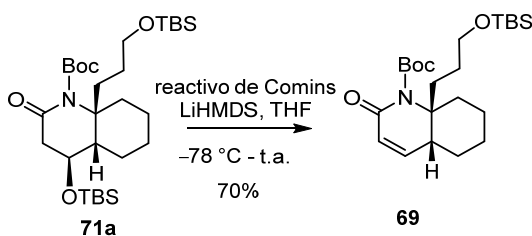


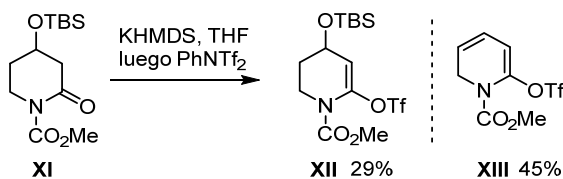
Figura 4.15. Estrategia sintética para funcionalizar el C-2.

Para la preparación del vinil triflato **72** fue necesaria una optimización de las condiciones de reacción, ya que en los primeros ensayos realizados se detectó la formación mayoritaria del producto de eliminación **69**, debido a la eliminación del grupo silil-éter en C-4.



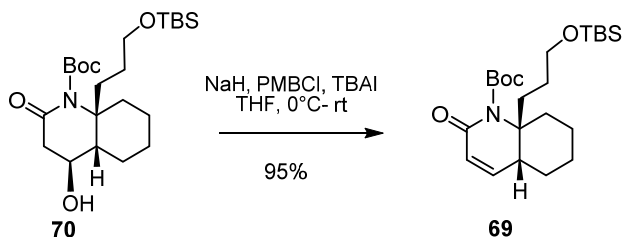
Esquema 4.25. Formación indeseada del compuesto α,β -insaturado **68**.

Cabe mencionar que el grupo de investigación de Occhiato había observado un resultado análogo en la preparación del vinil triflato **XII** a partir de la piperidona **XI**, sustituida en C-4 con un grupo silil-éter (Esquema 4.26). En su caso, el cambio del grupo protector OTBS por OBn permitió realizar la transformación satisfactoriamente.¹⁴⁴



Esquema 4.26. Eliminación del grupo silil-éter en C-4 observada por Occhiato *et al.*

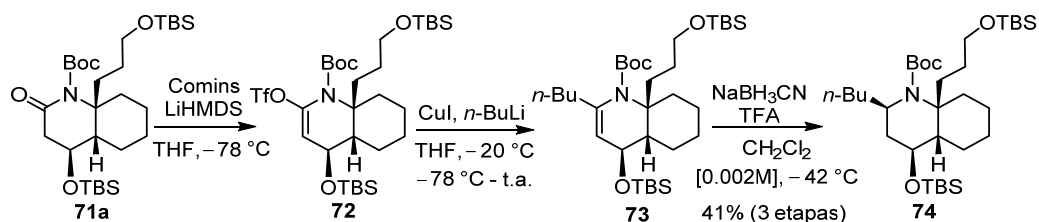
Desafortunadamente, la reacción de *O*-bencilación, del alcohol secundario **70**, en medio fuertemente básico, proporcionó únicamente el producto de eliminación **69**.



Esquema 4.27. Formación indeseada de **69** en medio básico.

¹⁴⁴ Occhiato, E. G.; Scarpi, D.; Guarna, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *3*, 524-531.

Con la finalidad de evitar la reacción de eliminación del grupo silil-éter, la conversión de la lactama **71a** en el correspondiente vinil-triflato, se llevó a cabo manteniendo la temperatura de reacción a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ y disminuyendo el tiempo de formación del enolato de litio de una hora y media a 40 minutos. De esta manera el vinil-triflato **72** se utilizó directamente, sin ninguna purificación, en la etapa de introducción del sustituyente butilo en C-2, que se realizó utilizando *n*-BuLi en presencia de sales de cobre(I). Finalmente, la reducción del ion *N*-aciliminio resultante de la protonación del en-carbamato **73** proporcionó la *N*-Boc-*cis*-DHQ **74** como único diastereoisómero y con un rendimiento del 41% a partir de **71a**.



Esquema 4.28. Síntesis del carbamato **74**.

Como se comentó anteriormente en el Capítulo 2, la reducción del en-carbamato **73** ocurriría a través de un catión *N*-aciliminio, por tratamiento con ácido fuerte (TFA) y posterior reducción por hidruro. En la Figura 4.16 se representan las dos conformaciones más estables de dicho ion, donde puede observarse que la molécula adopta preferentemente la conformación **K** en la que el sustituyente OTBS en C-4 se dispone en una valencia ecuatorial. El ataque axial del hidruro por la cara *Si* de la sal de aciliminio en la conformación **K**, bajo control estereoelectrónico,⁸³ genera un estado de transición de tipo silla, energéticamente más favorable que el estado de transición de tipo bote que se originaría si el ataque del hidruro se produjese por la cara *Re*.

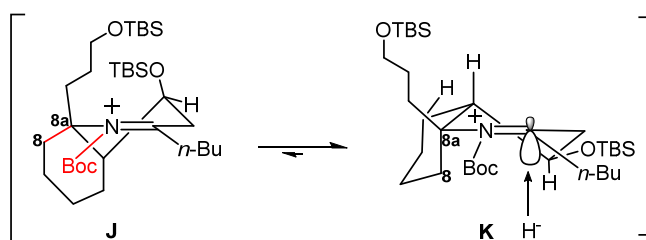


Figura 4.16. Control estereoelectrónico en la reducción del ion *N*-aciliminio.

La anterior hipótesis mecanística permitía prever que en el compuesto **74** la configuración relativa de los sustituyentes *n*-Bu en C-2 y OTBS en C-4 es *cis*. Sin embargo, la confirmación de la configuración relativa del estereocentro en C-2 no fue una tarea sencilla. Desafortunadamente, utilizando los datos del análisis espectroscópico de **74** por ^1H -RMN, tanto mono- como bidimensional, mediante el estudio de multiplicidad de las señales, fue imposible establecer con seguridad la relación estereoquímica entre los protones H-2 y H-4. Tampoco fueron de utilidad los experimentos NOESY 2D y 1D entre los protones H-2 y H-4, debido al solapamiento de las señales correspondientes, como se observa en la Figura 4.17:

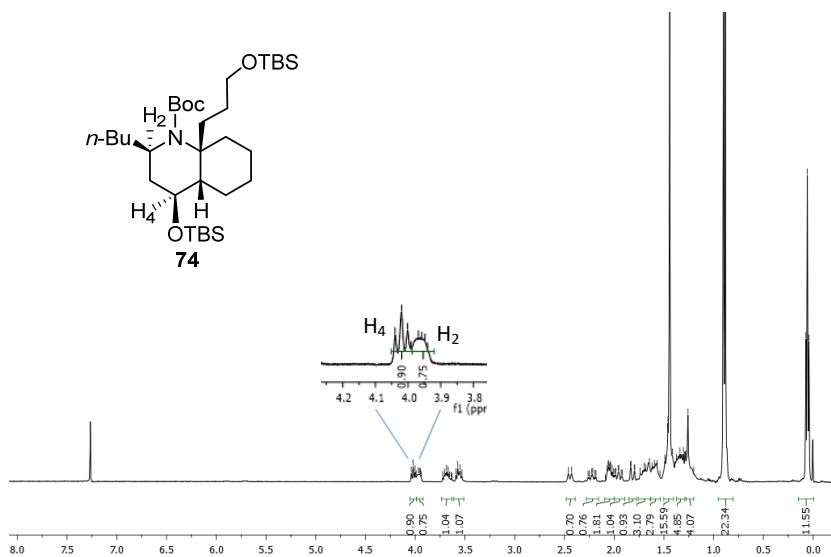


Figura 4.17. Espectro de $^1\text{H-RMN}$ de **74**.

Desafortunadamente el compuesto **74** es un aceite, por lo que no se pudo obtener un cristal con el objetivo de realizar un análisis estructural mediante cristalografía de rayos X. En este punto decidimos descartar la derivatización del compuesto **74** con el objetivo de obtener un cristal y nos centramos en avanzar en la ruta sintética, confiando en que los posteriores intermedios permitirían determinar la relación estereoquímica entre los protones H-2 y H-4.

4.3.7. Elongación de la cadena lateral en C-8a y cierre del anillo de pirrolidina

Para lograr el cierre del anillo de pirrolidina del producto natural, se requería el alargamiento y manipulación de la cadena lateral en C-8a del carbamato **74**. La secuencia sintética que se planteó implicaba la olefinación del aldehído resultante de la desprotección selectiva del alcohol primario seguida de oxidación y la posterior epoxidación del doble enlace de **78** (Figura 4.18). Para

dicha epoxidación se consideró utilizar las condiciones descritas por Sharpless con el fin de definir una configuración absoluta para el estereocentro en C-3'. La desprotección del átomo de nitrógeno del compuesto **82** seguida de la apertura intramolecular del epóxido debería conducir al compuesto tricíclico **83**, precursor inmediato de las cilindricinas H-J.

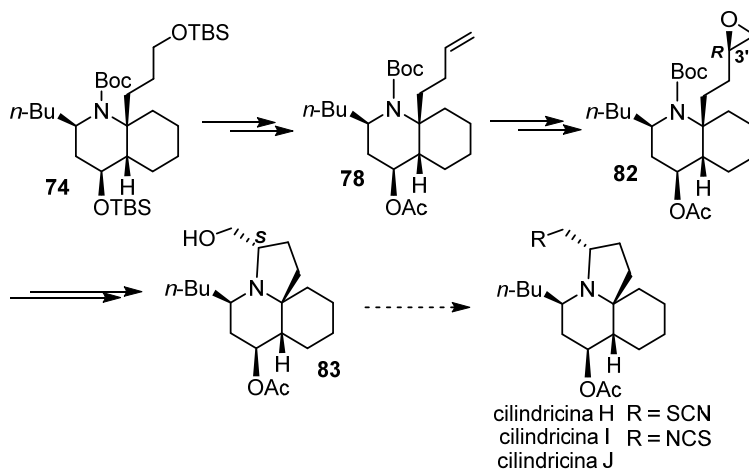
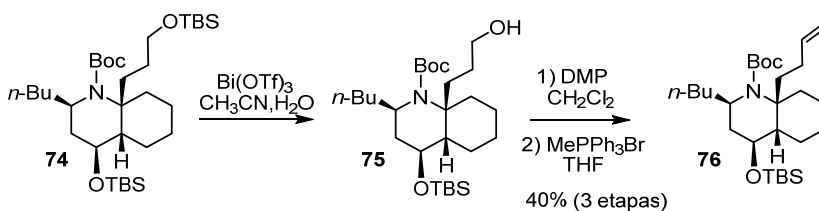


Figura 4.18. Transformaciones finales para la síntesis de las cilindricinas H-J.

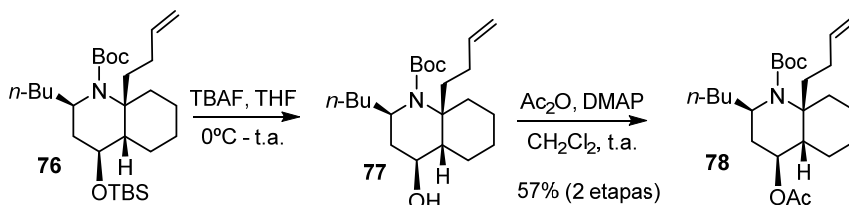
4.3.7.1. Síntesis del producto de olefinación **78** y determinación de la configuración en C-2

En primer lugar, el compuesto **74** se convirtió en el producto de olefinación **76** a través de una secuencia de tres etapas que incluye una desililación selectiva del alcohol primario catalizada por triflato de Bi(III), una oxidación con el reactivo de Dess-Martin del alcohol **75** y una olefinación de Wittig del aldehído resultante. De este modo se obtuvo el compuesto **76** con un rendimiento del 40% a partir de **74**.



Esquema 4.29. Síntesis del intermedio **76**.

A continuación, se sustituyó el grupo silil-éter en C-4 por un grupo acetilo, presente en la estructura de los compuestos objetivo, mediante una reacción de desililación seguida de acetilación. De este modo se obtuvo el intermedio **78** con un rendimiento del 57% a partir de **76**.



Esquema 4.30. Reacciones de desililación y acetilación para la preparación de **78**.

En este punto decidimos reconsiderar el análisis sobre si la configuración del estereocentro en C-2 era la deseada (**78a**, 2*R*) o la opuesta (**78b**, 2*S*) utilizando los datos espectroscópicos del compuesto **78**.

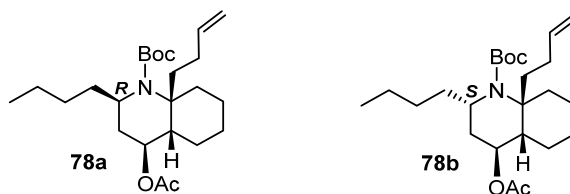


Figura 4.19. Compuestos **78a** y **78b**.

La asignación de los valores del desplazamiento químico de las señales correspondientes a los protones del compuesto **78** se llevó a cabo mediante

experimentos de espectroscopia de ^1H -RMN mono y bidimensional, de ^{13}C -RMN y de heterocorrelación de ^1H y ^{13}C .

Inicialmente se asumió que el compuesto **78** adoptaba la conformación **L**, en la que los sustituyentes *n*-butilo, acetoxi y 3-butenilo de las posiciones C-2, C-4 y C-8a, respectivamente, se situaban en valencias ecuatoriales.

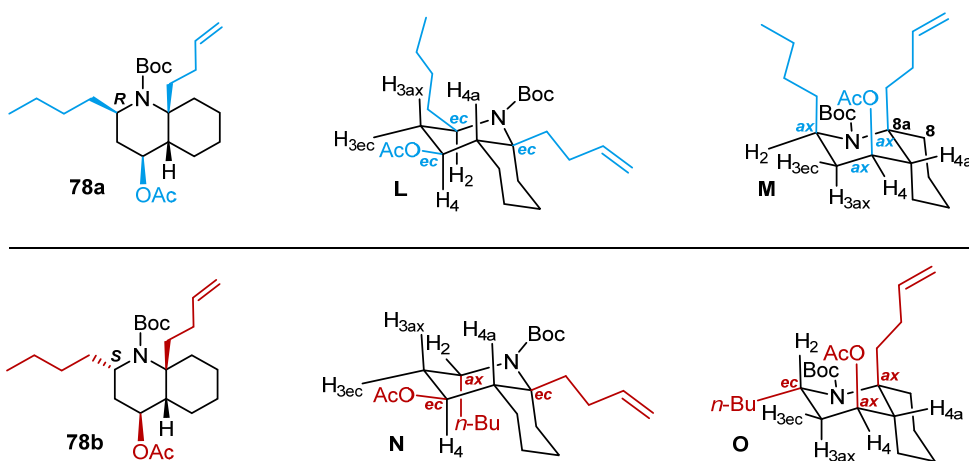


Figura 4.20. Conformaciones que podrían adoptar **78a** y **78b**.

En el espectro de ^1H -RMN de **78** los protones H-3 aparecen a δ 2,18 ppm como un *ddd*, con constantes de acoplamiento de $J = 16,0, 7,5$ y $6,5$ Hz, y a δ 1,88 ppm como un *dd* con constantes de acoplamiento de $J = 16,0$ y $2,0$ Hz. Claramente visible en el espectro de ^1H -RMN también se aprecia el protón H-4 a δ 5,22 como un *t* ($J = 7,5$ Hz). Las anteriores constantes de acoplamiento no serían concordantes con la estructura de **78a** en su conformación **L**, ya que el protón H-3ax debería mostrar tres constantes de acoplamiento grandes (geminal con H-3ec y *trans*-diaxial con H-2 y H-4). De manera análoga, para el isómero **78b** el protón H-3ax debería mostrar dos constantes de acoplamiento grandes en cualquiera de las dos conformaciones de silla **N** y **O** (en la conformación **N** una

constante geminal con H-3ec y una *trans*-diaxial con H-4, y en la conformación **O** una geminal con H-3ec y una *trans*-diaxial con H-2).

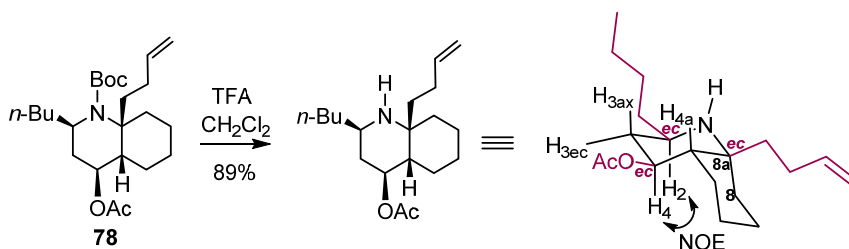
Por otro lado, se realizaron experimentos de espectroscopía nuclear Overhauser monodimensional (NOESY-1D) que mostraron que la irradiación del protón H-2 no provocaba efecto NOE con H-4 ni tampoco con H-4a, hecho que alimentó la sospecha de que el protón H-2 y los protones H-4 y H-4a estuviesen alejados en el espacio. Ello sería concordante con la estructura **78b** en cualquiera de sus dos conformaciones **N** y **O**. Pero también sucedería en el isómero **78a** en su conformación **M**. Una revisión de los datos espectroscópicos de **78** reveló que valores de las constantes de acoplamiento anteriormente mencionadas eran concordantes con la disposición espacial de los hidrógenos H-2, H-3 y H-4 en la conformación **M** de **78a**, ya que el protón H-3ax sólo debe mostrar una constante de acoplamiento grande, tal como se observa en el espectro.

El hecho de que la conformación **M** del isómero **78a**, en la que los tres sustituyentes *n*-butilo, acetoxi y 3-butenilo de las posiciones C-2, C-4 y C-8a, respectivamente, se sitúan en valencias axiales, sea más estable que la conformación **L** puede atribuirse a que, en ésta, la interacción alílica A^{1,3} desestabilizante entre el sustituyente *n*-butilo en C-2 y el grupo acilo (Boc) sobre el nitrógeno es más intensa que las interacciones 1,3-diaxiales de los tres sustituyentes en C-2, C-4 y C-8a.¹⁴⁵

Con el fin de corroborar la anterior hipótesis, el compuesto **78** se trató con TFA a fin de eliminar el grupo protector Boc. El objetivo de este ensayo consistía en

¹⁴⁵ Hoffmann, R. W. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1841-1860.

comprobar si la eliminación del sustituyente acilo sobre el nitrógeno provocaba un cambio conformacional del sistema bicíclico, de modo que los tres sustituyentes en C-2, C-4 y C-8a se dispusieran en valencias ecuatoriales.



Esquema 4.31. Desprotección de **78**.

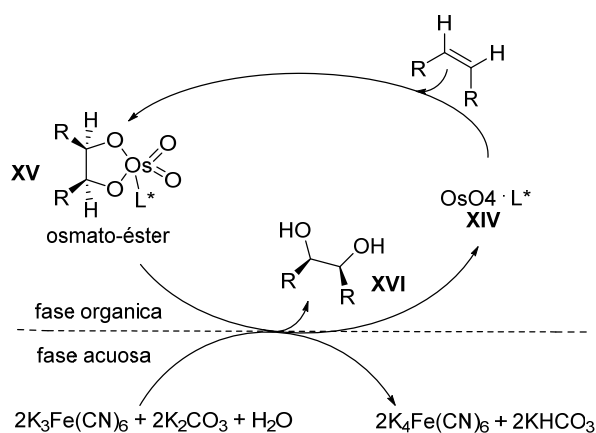
Los datos espectroscópicos del compuesto **79** permitieron corroborar que la configuración del estereocentro en C-2 era *R*, tal como deseábamos para nuestro objetivo sintético. En particular, el experimento NOESY mostró un claro efecto NOE entre los protones H-2 y H-4, determinando que su disposición relativa era de tipo *cis*.

4.3.7.2. Síntesis del epóxido **82** y cierre del anillo de pirrolidina

La dihidroxilación asimétrica de Sharpless (DAS) constituye una de las reacciones enantioselectivas más utilizadas en la preparación de *cis*-dioles vecinales a partir de alquenos.¹⁴⁶ El procedimiento de Sharpless utiliza

¹⁴⁶ a) Jacobsen, E. N.; Markb, I.; Mungall, W. S.; Schrader, G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1968-1970; b) Lohray, B. B.; Kalantar, T. H.; Kim, B. M.; Park, C. Y.; Shibata, T.; Wai, J. S. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2041-2044; c) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Beller, M.; Chen, H.; Hartung, J.; Kawanami, y.; Liibben, D.; Manoury, E.; Ogino, y.; Shibata, T.; Ukita, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4585-4588; d) Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang,

cantidades catalíticas de tetróxido de osmio, compuesto altamente tóxico y costoso, y de una amina quiral como ligando, junto con cantidades estequiométricas de ferrocianuro y carbonato potásicos [$K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3], que actúan respectivamente como reoxidante y base. La reacción es heterogénea y se lleva a cabo en una mezcla 1:1 de H_2O y t -BuOH. Inicialmente, se forma un complejo de tetróxido de osmio-ligando quiral **XIV**, capaz de dirigir el ataque sobre el alqueno con muy elevada selectividad π -facial. A continuación, tiene lugar una cicloadición [3+2] entre el complejo y el alqueno, que conduce a un intermedio osmato-éster **XV**, cuya hidrólisis libera el *cis*-diol.



Esquema 4.32. Mecanismo propuesto para la dihidroxilación asimétrica de Sharpless.

Hoy en día, la mayoría de las DAS se llevan a cabo utilizando como reactivo osmilante uno de los complejos AD-mix- α o AD-mix- β (Figura 4.21), comercialmente disponibles y accesibles a un precio económico. Estos reactivos se diferencian únicamente en la configuración absoluta de las aminas quirales

X.-L. J. *Org. Chem.* **1992**, *57*, 2768-2771; e) Sharpless, K. B. *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4235-4258; f) Kolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; g) Kolb, H. C.; Andersson, P. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 1278-1291.

que se utilizan como ligandos, es decir el derivado de la dihidroquinina (DHQ)₂-PHAL en el complejo α , y el derivado de la dihidroquinidina (DHQD)₂-PHAL en el β .

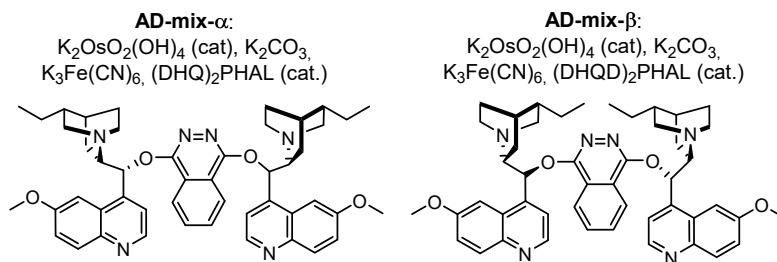


Figura 4.21. Reactivos osmilantes AD-mix- α y AD-mix- β .

Además, Sharpless desarrolló una técnica mnemotécnica empírica a través de la cual es posible prever la selectividad *enantio*-facial del ataque al doble enlace. Consiste en ubicar el doble enlace en un plano y sus sustituyentes en los cuatro cuadrantes del plano: SE (sureste), SO (suroeste), NE (noreste) y NO (noroeste). Para evitar interacciones estéricas, en los cuadrantes SE y NO deben ubicarse los sustituyentes pequeños del doble enlace (H, R_s), mientras que el sustituyente más voluminoso debe ubicarse en el cuadrante SO. Una olefina dispuesta según estas limitaciones experimentaría un ataque por la cara superior del plano, es decir la cara beta, utilizando el AD-mix- β , mientras que ocurrirá un ataque por la cara inferior del plano, la cara alfa, con el AD-mix- α .

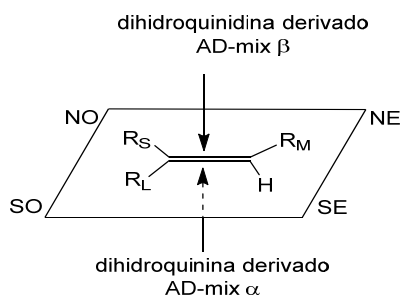
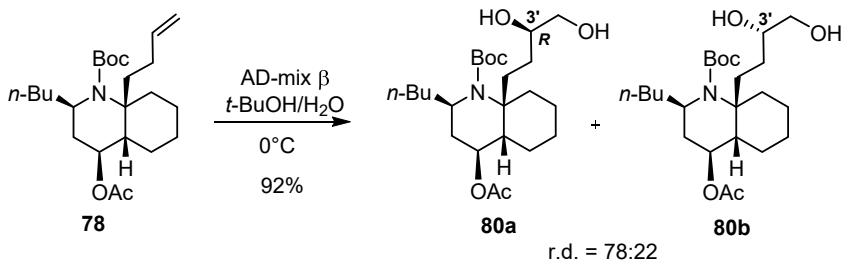


Figura 4.22. Selectividad *enantio*-facial de las DAS.

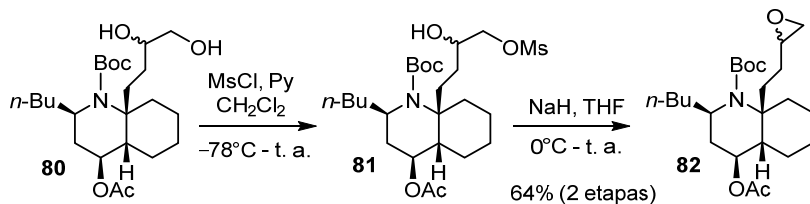
De acuerdo con el estudio mnemotécnico de Sharpless, para convertir el carbamato **78** en el diol correspondiente **80**, que incorpora la correcta configuración *R* en el carbono C-3', necesitábamos el ligando derivado de la dihidroquinidina, contenido en el AD-mix β . Sin embargo, inesperadamente, la dihidroxilación de Sharpless proporcionó el diol **80** con un 92% de rendimiento como una mezcla de dos epímeros con una relación diastereomérica de 78:22 medida por GC/MS del crudo de reacción.



Esquema 4.33. Dihidroxilación de Sharpless.

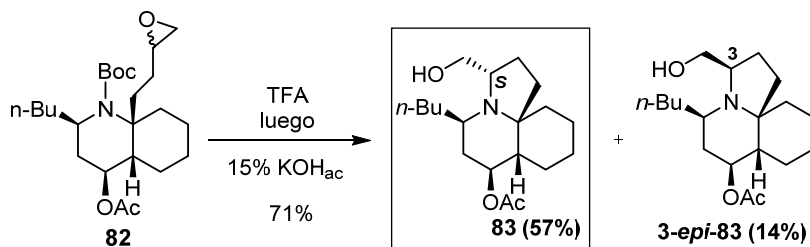
Debido a que no fue posible separar los dos epímeros mediante cromatografía en columna ni por cristalización, la mezcla de dioles **80** se convirtió en el derivado mono-mesilado **81**, que sin ninguna purificación intermedia se utilizó en la siguiente reacción de epoxidación. El tratamiento básico de **81**

proporcionó la mezcla de epóxidos **82** con un rendimiento del 64% a partir de **80**.



Esquema 4.34. Preparación del epóxido **82**.

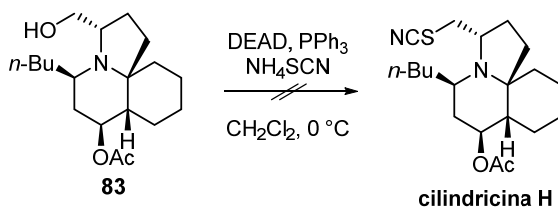
La desprotección del nitrógeno de **82**, seguida del tratamiento básico de la amina protonada resultante, provocó la abertura *in situ* del epóxido por el átomo de carbono más sustituido, rindiendo el compuesto **83** que contiene el sistema tricíclico ABC de las cilindricinas. El compuesto **83** se obtuvo con un 71% como una mezcla de diastereómeros que se pudieron separar fácilmente mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.



Esquema 4.35. Cierre del anillo de pirrolidina.

La comparación de los datos espectroscópicos de **83** con los que están publicados en la literatura para la (+)-cilindricina C y su epímero en C-3 (C-13 según la numeración de las cilindricinas) permitió comprobar que el diastereoisómero mayoritario **83** posee la configuración adecuada para la síntesis de las cilindricinas H-J.^{121e}

La cantidad disponible de la amina **83** (11 mg) solo nos permitió realizar un ensayo para transformarlo en la cilindricina H, cuyo resultado fue infructuoso, recuperándose material de partida inalterado.¹⁴⁷



Esquema 4.36. Ensayo realizado para la obtención de la cilindricina H.

En estos momentos, se está reproduciendo en nuestro laboratorio la secuencia sintética detallada en este apartado con mayor cantidad de producto con el fin de completar la síntesis total de las cilindricinas H-J.

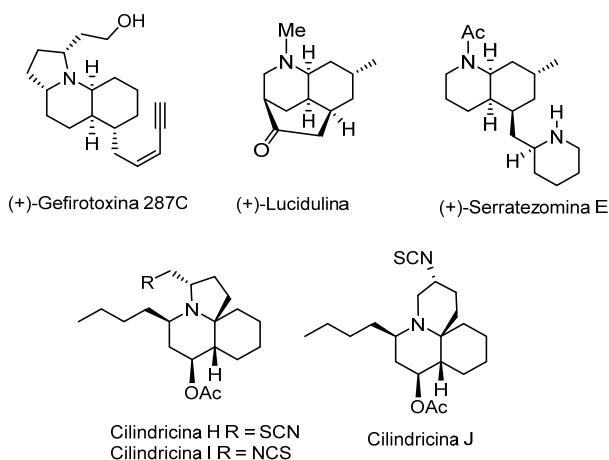
¹⁴⁷ Abe, Hideki.; Aoyagi, S.; Kibayashi, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1473-1480.

Capítulo 5

CONCLUSIONES

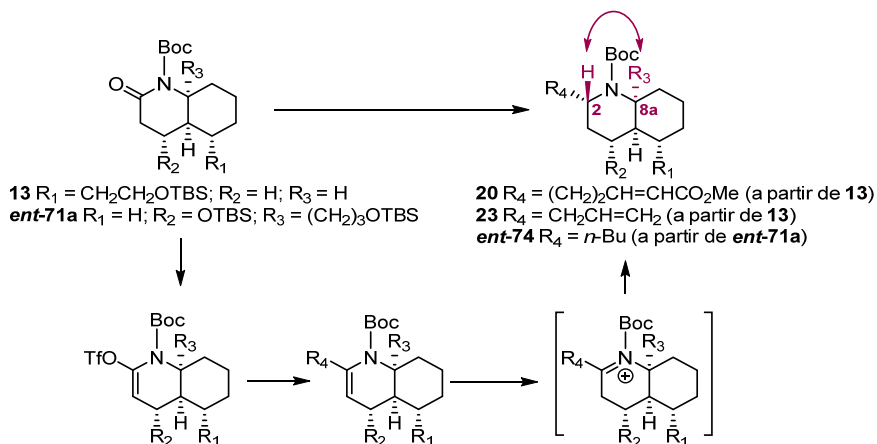
5. CONCLUSIONES

➤ Se ha llevado a cabo la síntesis total de la (+)-gefirotoxina **287C**, (+)-serratezomina **E**, (+)-lucidulina y del alcohol **83**, precursor inmediato de la estructura propuesta para los alcaloides de origen marino cilindricinas H-J. Dichos resultados, junto con los obtenidos en trabajos anteriores llevados a cabo en el grupo de investigación, ponen de manifiesto la versatilidad y utilidad sintética de las lactamas tricíclicas quirales derivadas del (*R*)- o del (*S*)-fenilglicinol para la síntesis de alcaloides decahidroquinolínicos.

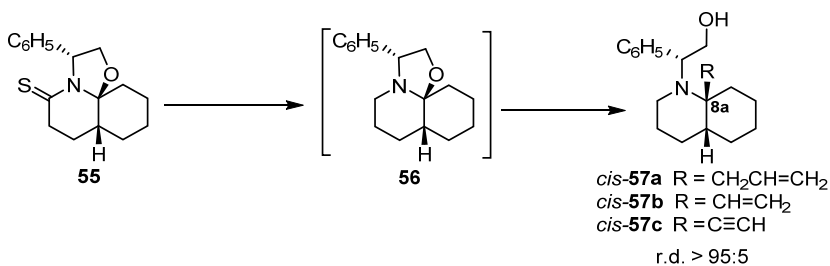


➤ Se ha establecido un procedimiento eficaz para la introducción estereoselectiva de sustituyentes carbonados en posición C-2 de *cis*-DHQs a partir de los derivados de las *N*-Boc *cis*-octahidroquinolin-2(1*H*)-onas **13** y **71a**, precursoras en la síntesis de los alcaloides (+)-gefirotoxina y cilindricinas H-J, respectivamente. El procedimiento implica la conversión de la amida en un triflato de vinilo, seguida de acoplamiento con un derivado organometálico. La reducción estereoselectiva de la sal de aciliminio, resultante de la protonación del en-carbamato, tiene lugar bajo control estereoelectrónico para dar el

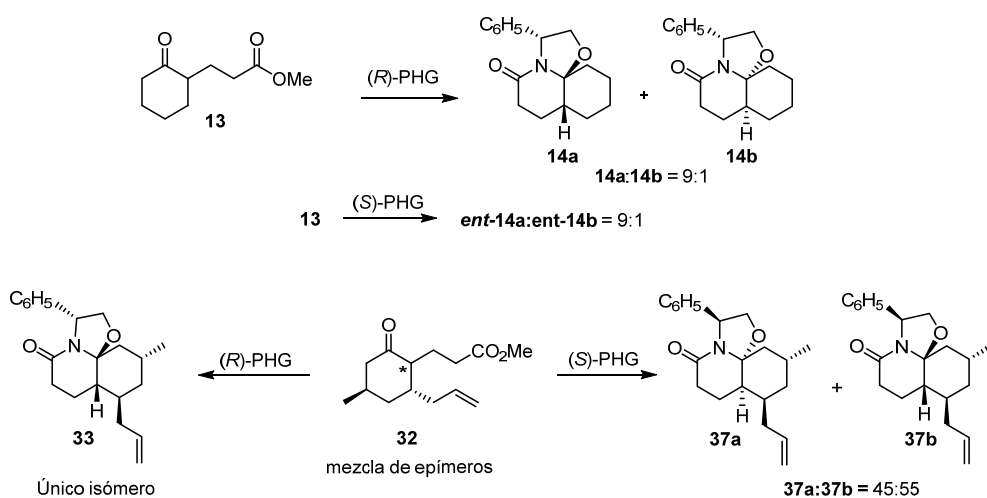
isómero en el que el hidrógeno de la posición C-2 y el sustituyente R₃ en C-8a guardan una relación *trans* con elevada estereoselectividad.



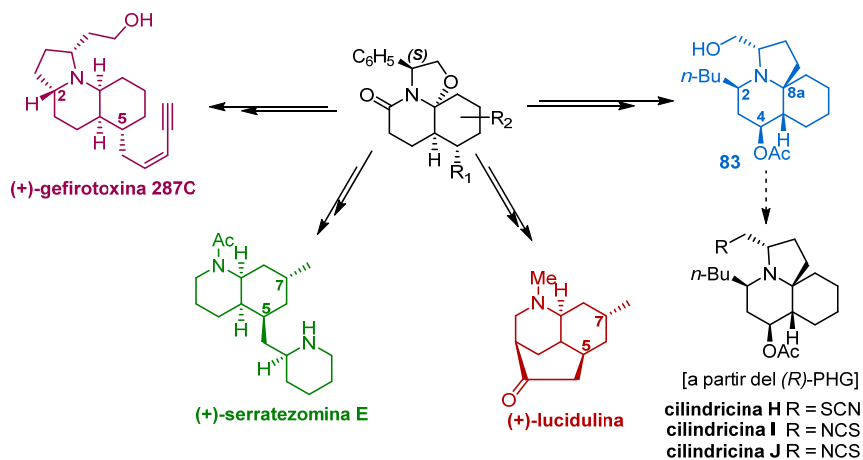
➤ Se ha desarrollado un protocolo para la introducción de sustituyentes carbonados alilo, vinilo y etinilo en posición C-8a del núcleo de DHQ por tratamiento con derivados de Grignard del hemiaminal resultante de la reducción de la tiolactama tricíclica **55**. Se han observado excelentes estereoselectividades en la formación del isómero *cis* de las DHQs resultantes *cis-57a*, *cis-57b*, *cis-57c*. La anterior transformación ha permitido desarrollar una secuencia sintética eficaz para la síntesis de un precursor avanzado (**83**) en la síntesis de la estructura propuesta para las cilindricinas H-J a partir de la alil-DHQ *cis-57a*.



➤ Se ha estudiado la estereoselectividad de la reacción de ciclocondensación de una mezcla de epímeros en C-1 del cetoéster **32**, que contiene dos sustituyentes en las posiciones configuracionalmente estables C-2 y C-4, con (*S*)-fenilglicinol. Dicha reacción conduce a una mezcla prácticamente equimolecular de las dos lactamas tricíclicas **37a** y **37b**, que poseen la configuración opuesta en los dos estereocentros generados en la reacción. La comparación de dicho resultado con los observados previamente en reacciones de ciclocondensación análogas a partir del compuesto **13**, que carece de sustituyentes, y a partir del mismo oxo-éster **32** con (*R*)-fenilglicinol, permite concluir que la presencia de sustituyentes en el anillo de ciclohexanona en posiciones no isomerizables posee una influencia decisiva en la estereoselectividad del proceso. Se ha planteado una justificación mecanística con el fin de racionalizar el resultado observado. La lactama **37a** constituye un precursor avanzado en la síntesis de la (+)-serratezomina E y la (+)-lucidulina, ya que posee la configuración absoluta adecuada en tres de los cuatro estereocentros sobre el anillo de DHQ de dichos alcaloides.



➤ Se ha demostrado la validez de la estrategia planteada en los objetivos de la presente Tesis Doctoral para la síntesis total de los alcaloides (+)-gefirotoxina **287C**, (+)-serratezomina E, (+)-lucidulina y del alcohol **83**, precursor inmediato de la estructura propuesta para los alcaloides de origen marino cilíndricinas H-J.



Capítulo 6

EXPERIMENTAL PART

General Experimental Information

All air sensitive manipulations were carried out under a dry argon or nitrogen atmosphere, with dry freshly distilled solvents using standard procedures. Other solvents and reagents were purchased from Sigma-Aldrich, Alfa-Aesar or TCI, and were used without further purification. Drying of organic extracts during work-up of reactions was performed with MgSO_4 or Na_2SO_4 . Evaporation of solvent was accomplished with a rotatory evaporator. Thin-layer chromatography was performed on SiO_2 (silica gel 60 F₂₅₄), and the spots were located by UV, and either 1% KMnO_4 solution or 3% ethanolic *p*-anisaldehyde. Chromatography refers to flash chromatography and was carried out on SiO_2 (silica gel 60, 230-400 mesh).

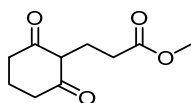
NMR spectra were recorded at a 300, 400, 500 MHz (^1H) and 75.4 or 100.6 MHz (^{13}C), and chemical shifts are reported in δ values, in parts per million (ppm) relative to Me_4Si (0 ppm) or relative to residual chloroform (7.26 ppm, 77.0 ppm), methanol (3.31 ppm, 49.1 ppm), dimethyl sulfoxide (2.54 ppm, 39.52 ppm), and benzene (7.21 ppm, 128.0 ppm) as internal standards, at 25 °C. Data are reported in the following manner: chemical shift, multiplicity, coupling constant (J), in hertz (Hz), integrated intensity, and assignment (when possible). Assignments and stereochemical determinations are given only when they are derived from definitive two-dimensional NMR experiments (*g*-HSQC-COSY).

Melting points were determined in a capillary tube and are uncorrected.

Optical rotations were measured in a Perkin-Elmer 241 polarimeter, using a Na lamp. $[\alpha]^{20}_{\text{D}}$ in $10^{-1} \text{ deg cm}^2 \text{ g}^{-1}$.

IR spectra were performed in a spectrophotometer Nicolet Avatar 320 FT-IR, and only noteworthy IR absorptions (cm^{-1}) are listed.

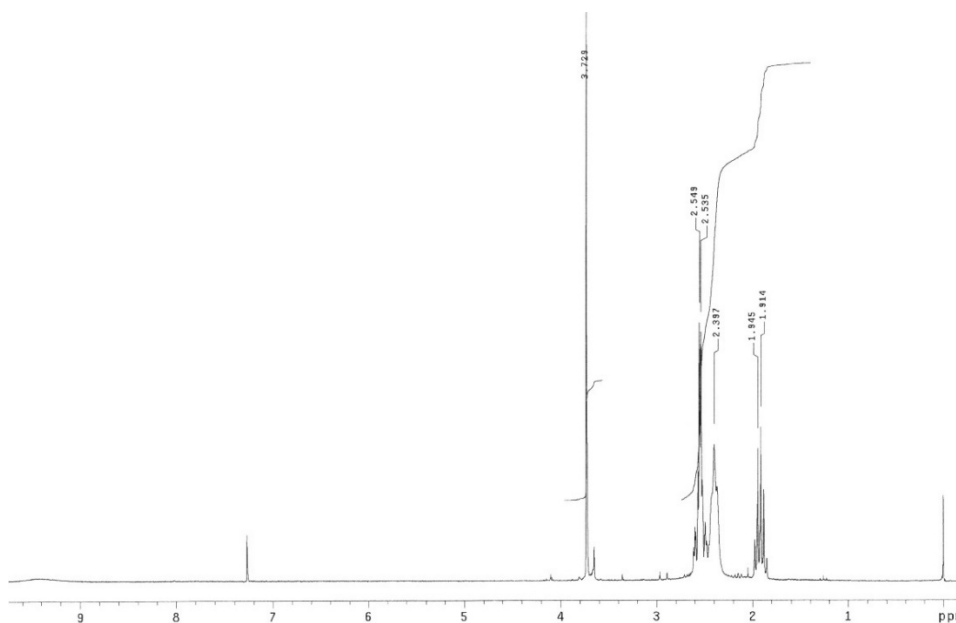
High resolution mass spectra (HRMS) and elemental analyses were performed by the *Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona*.

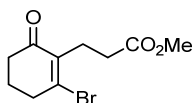


Methyl 2,6-dioxocyclohexanepropionate (1)

A solution of 1,3-cyclohexanedione (51.5 g, 0.446 mol, 97%) in dry DMF (55 mL) was added to a suspension of NaH (11.3 g, 0.446 mol, 95%) in dry DMF (193 mL) at 0 °C. After 30 min at 0 °C, methyl acrylate (48 mL, 0.535 mol) and the mixture were heated to 80 °C for 6h. The reaction mixture was cooled to room temperature, 2M HCl was added until pH=1, and the crude mixture was extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and concentrated to afford pure compound **1** (87.5 g, 99%) as a brown sticky solid.

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.90-1.95 (m, 2H), 2.38-2.60 (m, 9H), 3.73 (s, 3H, CH_3).





Methyl 2-Bromo-6-oxocyclohexenpropionate (**2**)

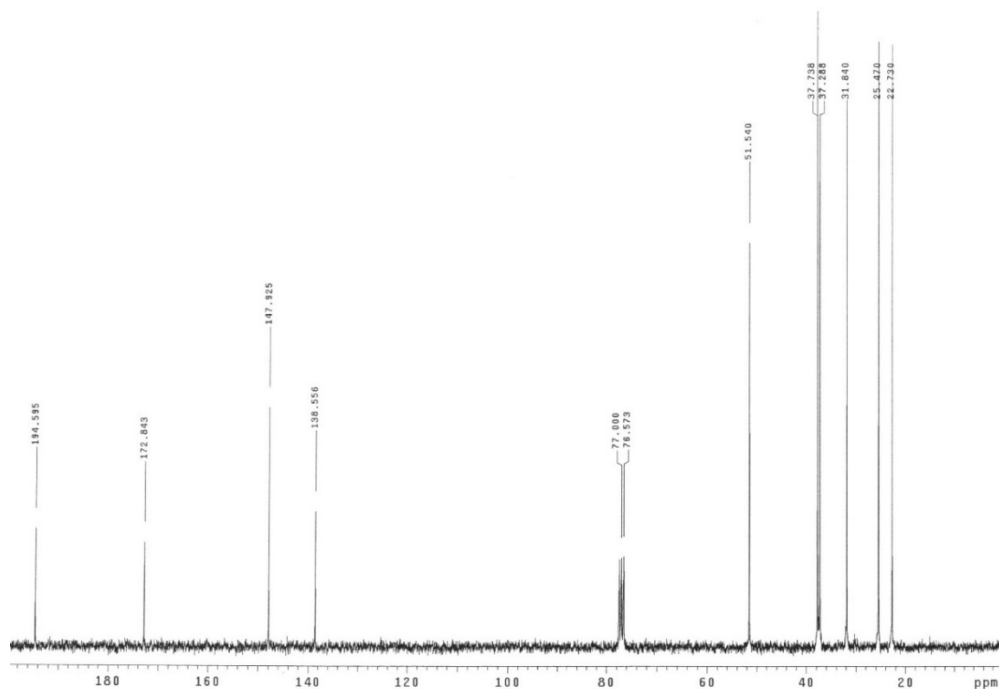
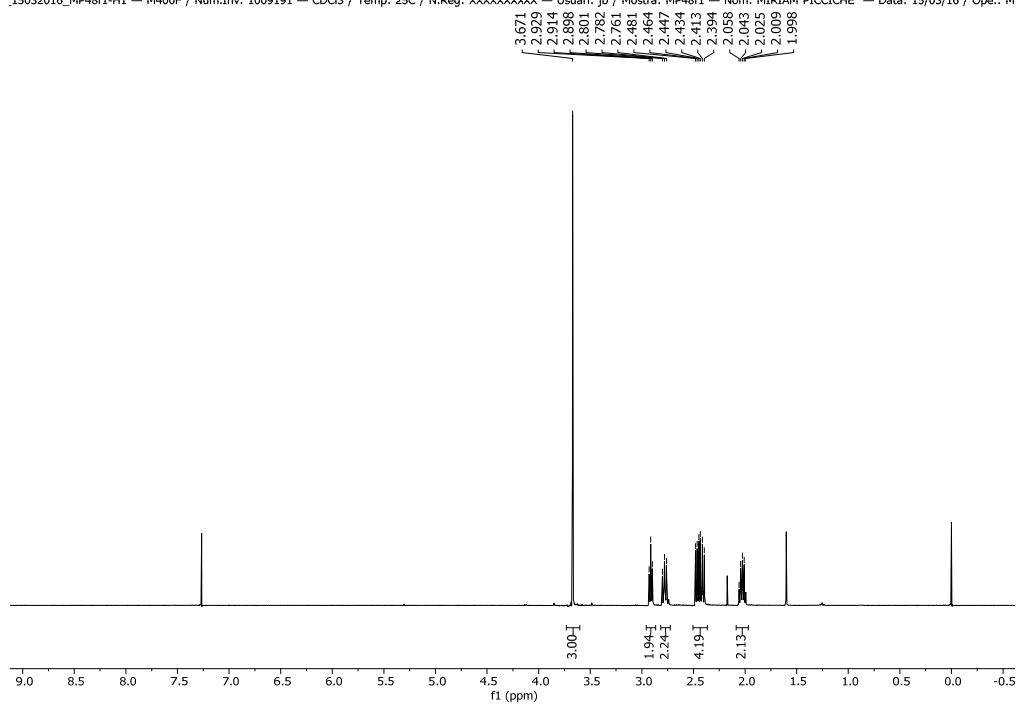
Et₃N (15.8 mL, 0.114 mol) and compound **1** (20.5 g, 0.103 mol) were added to a solution of Ph₃PBr₂ (50 g, 0.114 mol, 96%) in CH₂Cl₂ (570 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 36 h. The solvent was evaporated, and the obtained residue was chromatographed (9:1 hexane–EtOAc), affording compound **2** (20.5 g, 76%) as a yellowish oil.

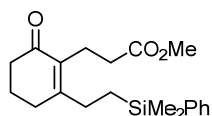
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.99-2.06 (m, 2H), 2.39-2.48 (m, 4H), 2.76-2.80 (m, 2H), 2.90-2.93 (m, 2H), 3.67 (s, 3H, CH₃).

¹³C-NMR (75.4 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 22.7 (CH₂), 25.5 (CH₂), 31.8 (CH₂), 37.3 (CH₂), 37.7 (CH₂), 51.5 (CH₃), 138.6 (C_q), 147.9 (C_q), 172.8 (COO), 194.6 (CO).

HRMS calcd for [C₁₀H₁₃BrO₃ + Na⁺]: 282.995; found 282.994.

_15032016_MP48f1-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP48f1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 15/03/16 / Ope.: M





Methyl 2-[2-(dimethylphenylsilyl)ethyl]-6-oxocyclohexenepropionate (5)

Dimethylphenylvinylsilane (2.8 mL, 15.43 mmol) was slowly added to a solution of 9-BBN (52.5 mL of a 0.5 M solution in THF, 26.2 mmol) at 0 °C, and the mixture was stirred at 60 °C for 14 h. Then, dry DMF (59 mL), K₂CO₃ (3.28 g, 23.74 mmol), PdCl₂(dppf)·CH₂Cl₂ (1.06 g, 1.3 mmol) and compound **2** (3.1 g, 11.87 mmol) were added sequentially at room temperature, and the mixture was stirred overnight at 60 °C. Water (59 mL) was added, and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried and concentrated. Flash chromatography (8:2 hexane–AcOEt) afforded silyl derivative **5** as a yellow oil (3.84 g, 94%).

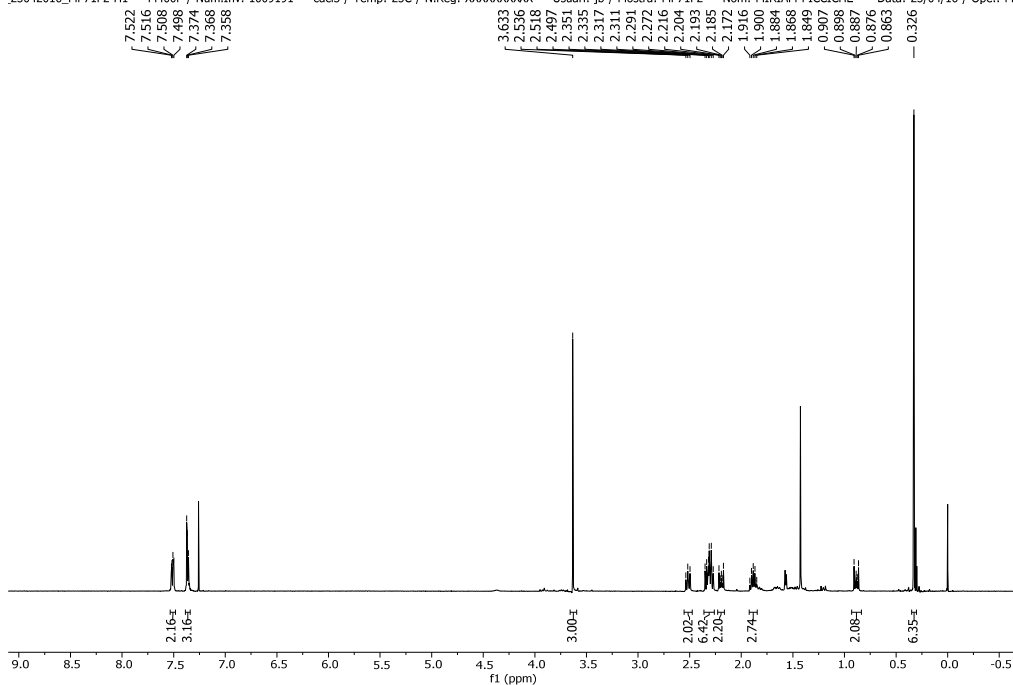
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.33 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.86-0.91 (m, 2H, SiCH₂), 1.85-1.92 (m, 2H), 2.17-2.22 (m, 2H, CH₂CH₂Si), 2.27-2.35 (m, 6H), 2.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.63 (s, 3H, OCH₃), 7.36-7.37 (m, 3H, H-Ar), 7.50-7.52 (m, 2H, H-Ar).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -3.4 [Si(CH₃)₂], 14.6 (SiCH₂), 20.7 (CH₂), 22.5 (CH₂), 28.9 (CH₂CH₂Si), 30.2 (CH₂), 33.5 (CH₂), 37.9 (CH₂), 51.4 (CO₂CH₃), 127.9 (CH-Ar), 129.1 (CH-Ar), 132.4 (C_q-Ar), 133.5 (CH-Ar), 138.2 (C_q), 162.8 (C_q), 173.5 (COO), 198.9 (CO).

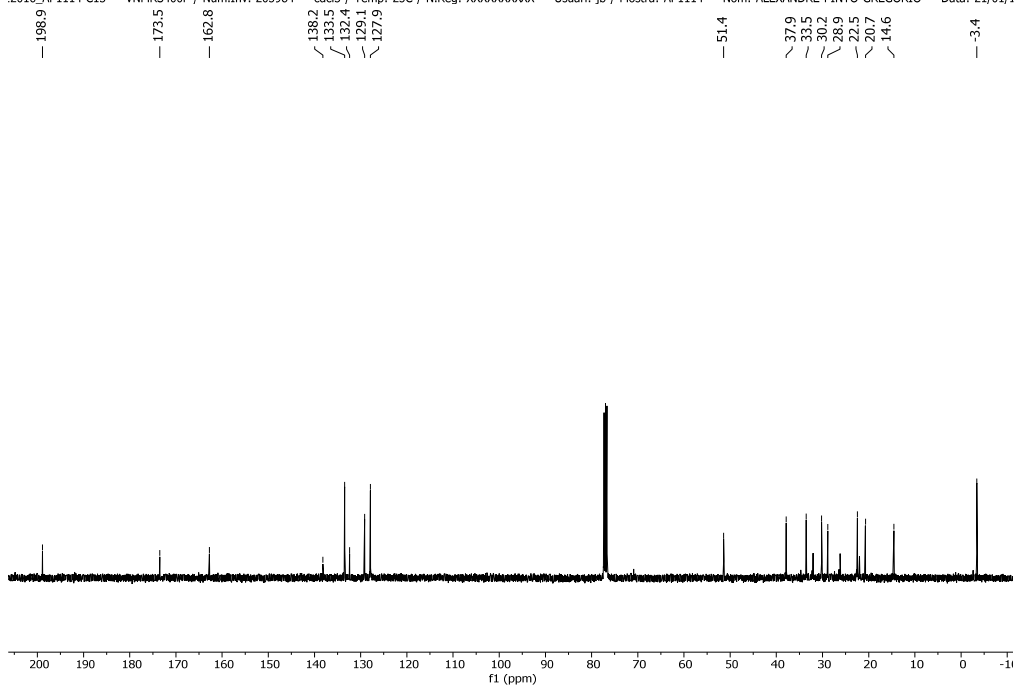
IR (NaCl): 1740, 1656 cm⁻¹.

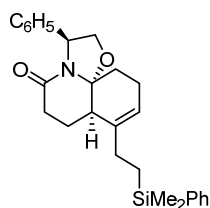
HRMS calcd for [C₂₀H₂₈O₃Si + H⁺]: 345.1880, found 345.1885.

25042016_MP71F2-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP71F2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 25/04/16 / Ope.: M



2016_API1114-C13 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: AP1114 — Nom: ALEXANDRE PINTO GREGORIO — Data: 21/01/1





(3S,7aR,11aR)-8-[2-(Dimethylphenylsilyl)ethyl]-5-oxo-3-phenyl-2,3,5,6,7,7a,10,11-octahydrooxazolo[2,3-j]quinoline (6)

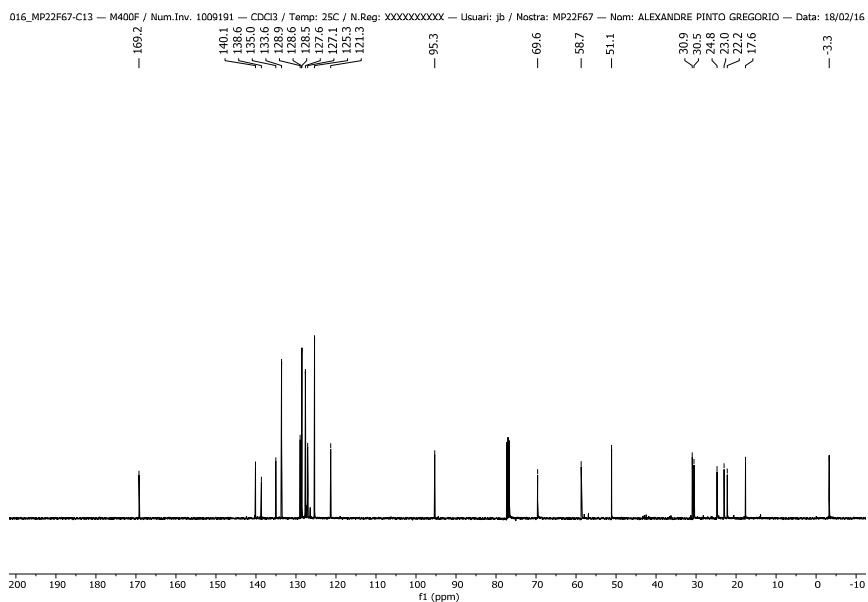
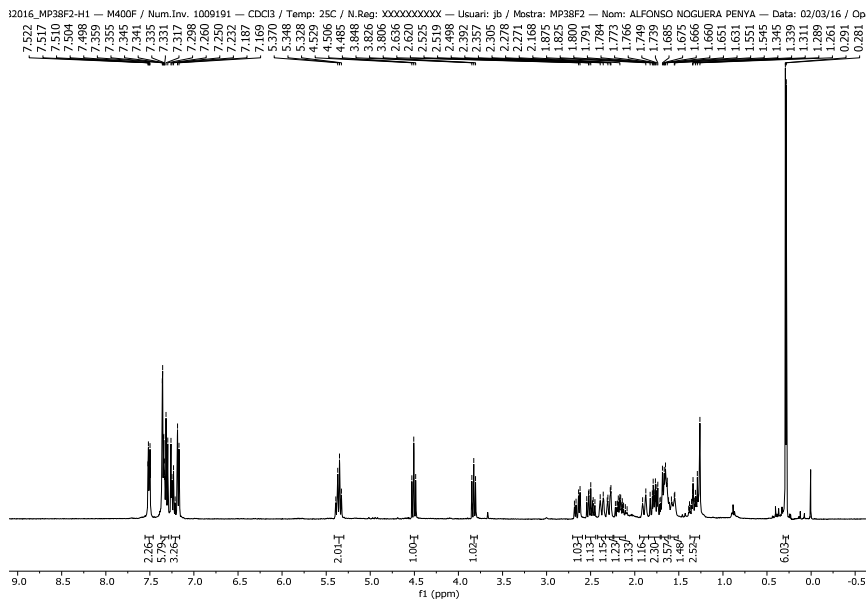
(*S*)-Phenylglycinol (113 mg, 0.83 mmol) was added to a solution of keto ester **5** (184 mg, 0.55 mmol) in benzene (7 mL). The mixture was heated at reflux temperature with azeotropic elimination of water by a Dean-Stark system. Additional 1.5 equiv of (*S*)-phenylglycinol and AcOH were added every 24 h to the reaction mixture, until all starting material was consumed. After 72 h, the mixture was cooled and concentrated, and the resulting oil was taken up with EtOAc. The organic solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (6:4 hexane–EtOAc) afforded lactam **6** as a colourless oil (90 mg, 38%).

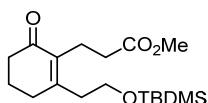
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.28 (s, 3H, SiCH₃), 0.29 (s, 3H, SiCH₃), 1.26-1.39 (m, 2H, SiCH₂CH₂), 1.54-1.55 (m, 1H), 1.60-1.71 (m, 3H), 1.74-1.83 (m, 2H, SiCH₂CH₂), 1.87-1.93 (m, 1H), 2.12-2.22 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H, H-7a), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.45-2.54 (m, 1H, H-6), 2.65 (dd, *J* = 18.0, 6.8 Hz, 1H, H-6), 3.83 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 4.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 5.33-5.39 (m, 2H, H-3, H-9), 7.17-7.25 (m, 3H, H-Ar), 7.29-7.36 (m, 5H, H-Ar), 7.50-7.52 (m, 2H, H-Ar).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -3.3 [Si(CH₃)₂], 17.6 (CH₂), 22.2 (CH₂), 23.0 (C-10), 24.8 (C-7), 30.5 (C-11), 30.9 (C-6), 51.1 (C-7a), 58.7 (C-3), 69.6 (C-2), 95.3 (C-11a), 121.3 (C-9), 125.3 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 127.6 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar),

128.6 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 133.6 (CH-Ar), 135.0 (Cq), 138.6 (C-8), 140.1 (Cq), 169.2 (CO).

HRMS calcd for $[C_{27}H_{34}NO_2Si + H^+]$: 432.2353, found 432.2341.





Methyl 2-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-6-oxocyclohexenepropionate (9)

First step: Tetrafluoroboric acid diethyl ether complex (37.6 mL, 19.2 mmol) was slowly added at 0 °C to a solution of keto ester **6** (3.3 g, 9.58 mmol) in dry CH₂Cl₂ (48 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. Saturated aqueous NaHCO₃ was added, the mixture was extracted with EtOAc, and the organic layer was dried and concentrated.

Second step: Anhydrous KF (2.22 g, 38.3 mmol) and *m*-CPBA (7.28 g, 32.6 mmol, 77%) were added to a solution of the above residue in dry DMF (75 mL), and the pale-yellow suspension was stirred for 16 h. The mixture was diluted with EtOAc, and saturated aqueous NaHCO₃ was added. After extraction with EtOAc, the organic layer was washed with brine, dried and concentrated.

Third step: TBDMSCl (1.11 g, 7.34 mmol) was added to a solution of the above crude alcohol and imidazole (1.50 g, 22.1 mmol) in dry DMF (18 mL), and the mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated and the residue was taken up in CH₂Cl₂. The organic solution was sequentially washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried and concentrated. Flash chromatography (6:4 hexane–EtOAc) afforded keto-ester **9** as a yellow oil (1.86 g, 57% overall yield).

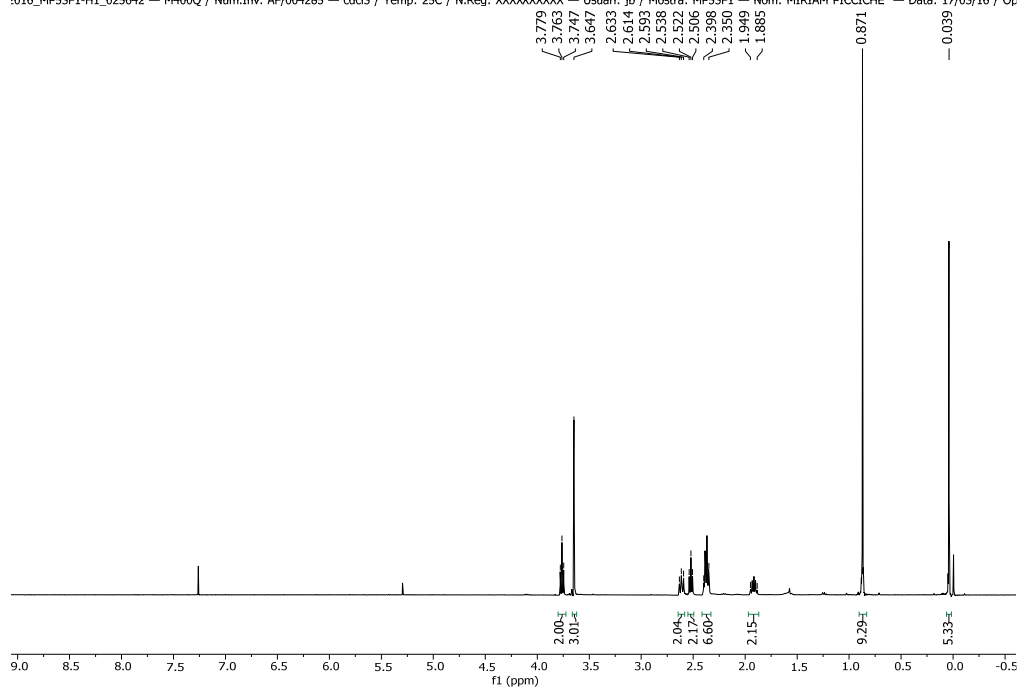
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.87 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.89–1.95 (m, 2H), 2.35–2.40 (m, 6H), 2.52 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 2.61 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.65 (s, 3H, OCH₃), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, OCH₂).

^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.5 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 21.0 (CH_2), 22.3 (CH_2), 25.8 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 31.3 (CH_2), 33.5 (CH_2), 37.9 (CH_2), 38.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 51.4 (OCH_3), 61.2 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CO}$), 135.1 (C_q), 157.5 (C_q), 173.7 (COO), 198.7 (CO).

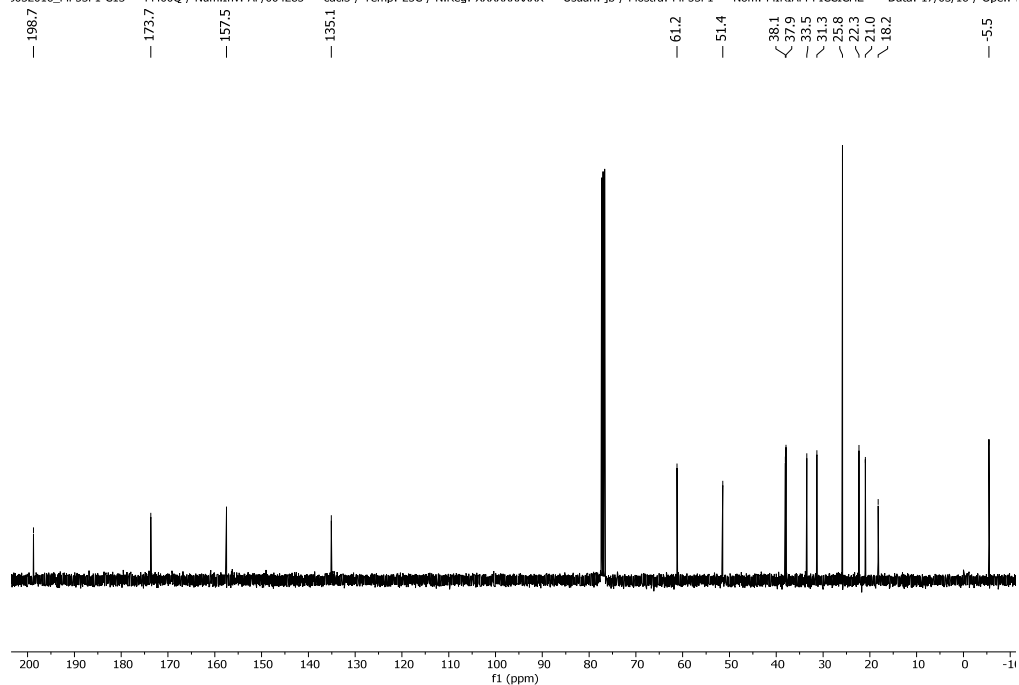
IR (NaCl): 1789, 1667 cm^{-1} .

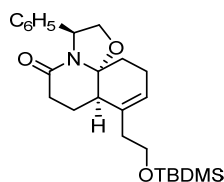
HRMS calcd for [$\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{Si} + \text{H}^+$]: 341.2143, found 341.2141.

1016_MP53F1-H1_025642 — M400Q / Num.Inv. AF/004285 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP53F1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 17/03/16 / Op:



3032016_MP53F1-C13 — M400Q / Num.Inv. AF/004285 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP53F1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 17/03/16 / Ope.: I





(3*S*,7*aR*,11*a**R*)-8-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-5-oxo-3-phenyl-2,3,5,6,7,7*a*,10,11-octahydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline (10)**

(*S*)-Phenylglycinol (3.18 g, 23.2 mmol) was added to a solution of keto ester **9** (3.95 g, 11.6 mmol) and AcOH (1.3 mL, 23.2 mmol) in benzene (116 mL). The mixture was heated at reflux temperature with azeotropic elimination of water by a Dean-Stark system. Additional 1.5 equiv of (*S*)-phenylglycinol and AcOH were added every 24 h to the reaction mixture, until all starting material was consumed. After 72 h, the mixture was cooled and concentrated, and the resulting oil was taken up in EtOAc. The organic solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried and concentrated. Flash chromatography (6:4 hexane–EtOAc) afforded compound **10** as a colourless oil (2.33 g, 47%).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.06 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.90 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.58-1.78 (m, 2H), 1.86 (dd, *J* = 14, 5.8 Hz, 1H), 1.98-2.16 (m, 3H, H-10, H-7*a*), 2.21-2.29 (m, 3H, H-7, OCH₂CH₂), 2.48 (ddd, *J* = 18.6, 7.4, 6.0 Hz, 1H, H-6), 2.68 (dd, *J* = 18.6, 6.0 Hz, 1H, H-6), 3.71 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 3.89 (dd, *J* = 8.8, 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.55 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 5.43-5.48 (m, 2H, H-3, H-9), 7.17-7.19 (m, 2H, H-Ar), 7.22-7.26 (m, 1H, H-Ar), 7.31-7.34 (m, 3H, H-Ar).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -5.3 [Si(CH₃)₂], 18.3 [C(CH₃)₃], 23.0 (C-10), 25.1 (C-7), 25.8 (C-11), 25.9 [C(CH₃)₃], 31.4 (C-6), 37.9 (OCH₂CH₂), 43.8 (C-7*a*),

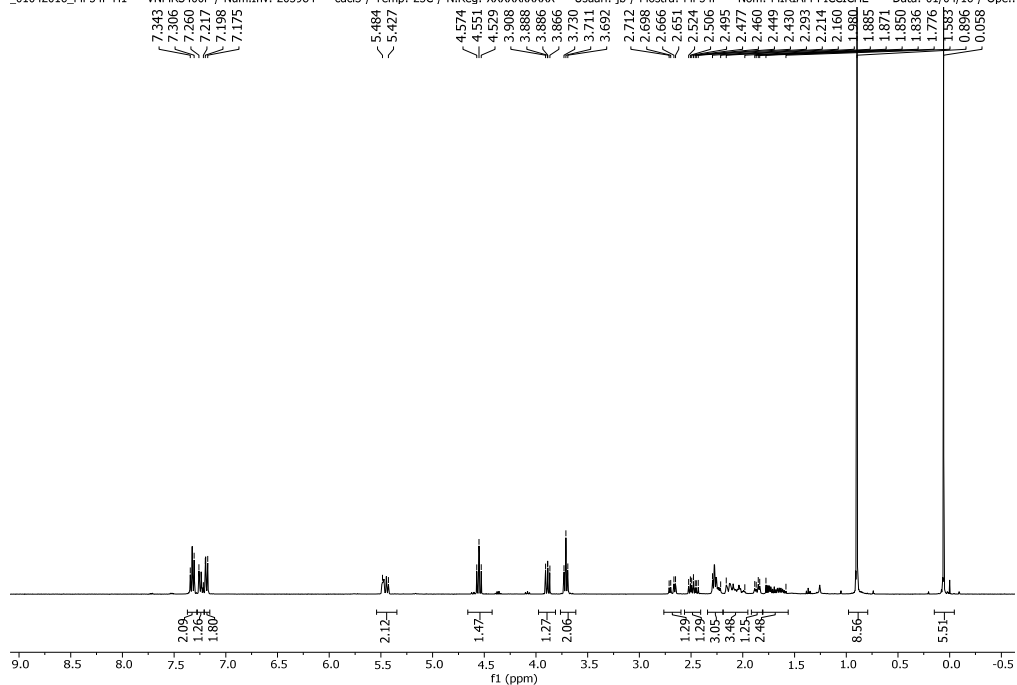
58.4 (C-3), 62.7 (OCH₂CH₂), 69.5 (C-2), 94.3 (C-11a), 122.0 (C-9), 125.2 (CH-Ar),
127.1 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 134.7 (C-8), 140.3 (Cq-Ar), 169.6 (CO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 69.5$ (*c* 1.0, CHCl₃)

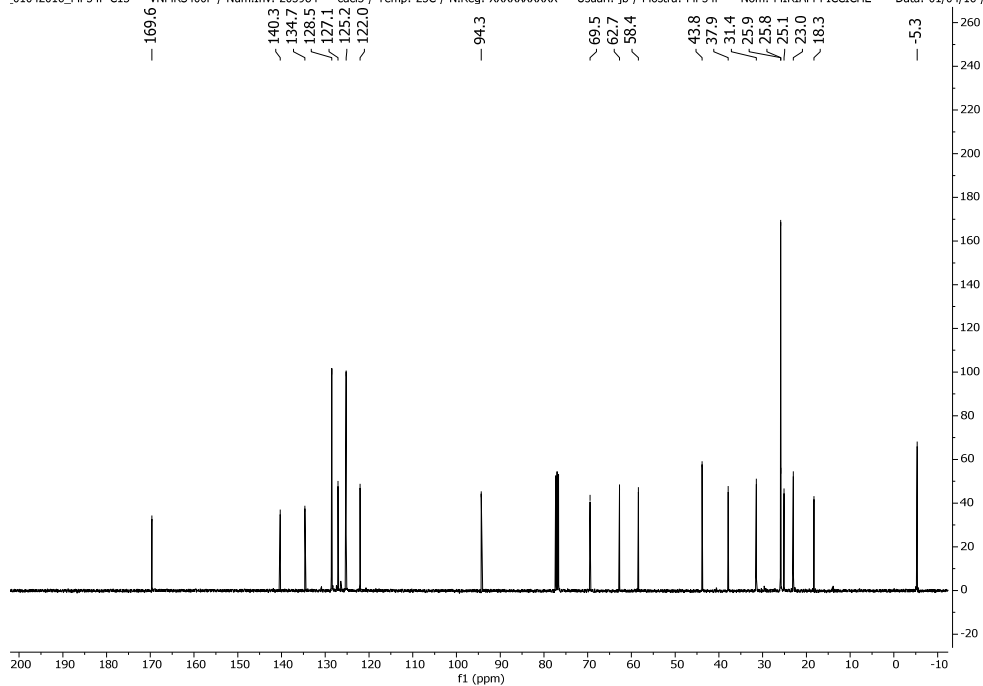
IR (NaCl): 1659 cm⁻¹

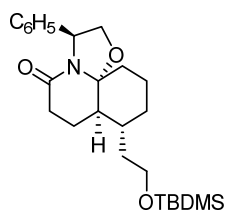
HRMS calcd for [C₂₅H₃₇NO₃Si + H⁺]: 428.2615, found 428.2619

_01042016_MP54F-H1 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP54F — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 01/04/16 / Ope.:



_01042016_MP54F-C13 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP54F — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 01/04/16 / Ope.:





(3S,7aR,8R,11aR)-8-[2-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)ethyl]-5-oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline (11)

A solution of the tricyclic lactam **10** (2.26 g, 5.28 mmol) in EtOAc (7 mL) containing PtO₂ (450 mg) was stirred under hydrogen at 0 °C overnight. The catalyst was removed by filtration over Celite[®], and the filtrate was concentrated to afford compound **11** (2.25 g, 99%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.05 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.90 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.39-1.43 (m, 1H), 1.45-1.48 (m, 1H), 1.56-1.83 (m, 7H, H-7, H-7a, H-9, H-10, H-9, H-11, OCH₂CH₂), 1.88-1.98 (m, 2H, H-8, OCH₂CH₂), 2.11-2.23 (m, 1H), 2.47 (ddd, *J* = 18.4, 10.8, 7.8 Hz, 1H, H-6), 2.65 (dd, *J* = 18.4, 6.8 Hz, 1H, H-6), 3.67 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, OCH₂CH₂), 3.82 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-2), 4.49 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-2), 5.30 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-3), 7.15-7.17 (m, 2H, H-Ar), 7.20-7.24 (m, 1H, H-Ar), 7.28-7.33 (m, 2H, H-Ar).

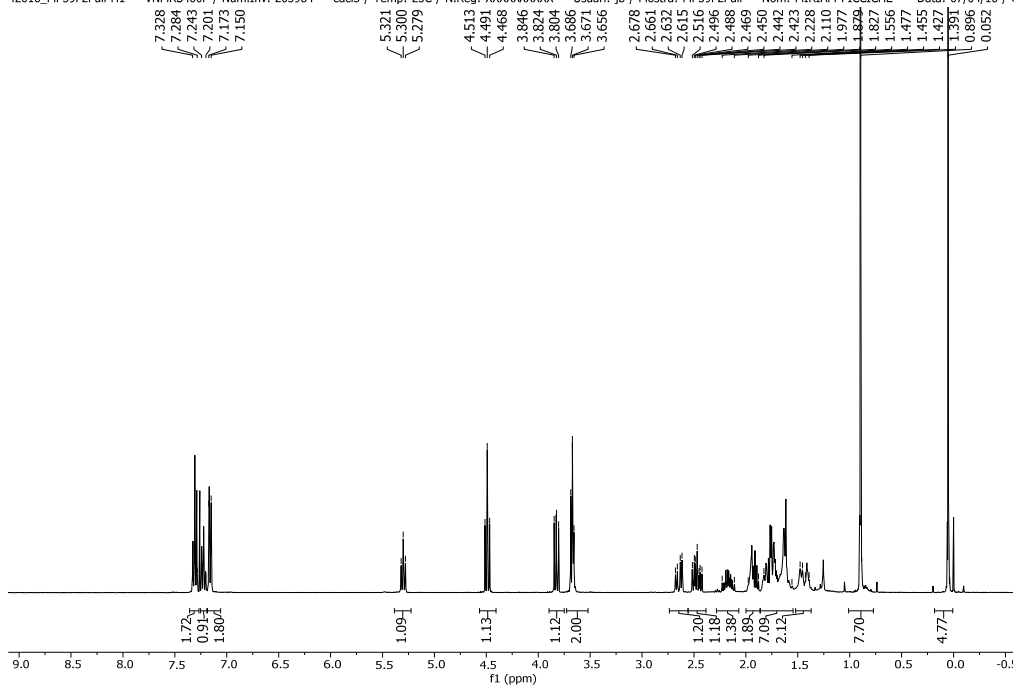
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -5.3 [Si(CH₃)₂], 18.1 (C-10), 18.3 [C(CH₃)₃], 24.5 (C-7), 24.6 (C-11), 25.9 [C(CH₃)₃], 30.5 (C-9), 31.3 (C-6), 35.5 (C-8), 35.9 (OCH₂CH₂), 43.1 (C-7a), 58.0 (C-3), 61.5 (OCH₂CH₂), 69.6 (C-2), 95.4 (C-11a), 125.4 (CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 140.3 (Cq-Ar), 169.5 (CO).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +61.2$ (*c* 0.42, CHCl₃)

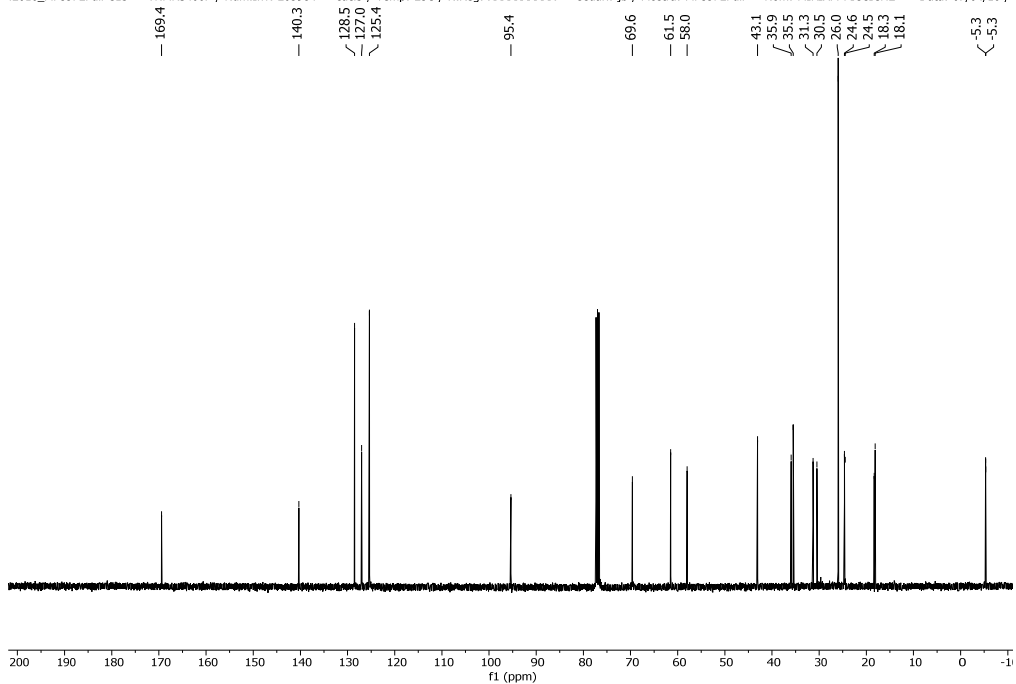
IR (NaCl): 1660 cm⁻¹

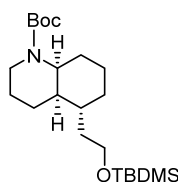
HRMS calcd for [C₂₅H₃₉NO₃Si + H⁺]: 430.2772 found 430.2777

42016_MP59F2Full-H1 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP59F2Full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 07/04/16 / c



42016_MP59F2Full-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP59F2Full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 07/04/16 /





(4aR,5R,8aS)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-5-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]decahydroquinoline (12)

First step: LiAlH₄ (33.7 mL of a solution 1.0 M in anhydrous THF, 33.7 mmol) was slowly added to a suspension of AlCl₃ (1.39 g, 10.4 mmol) in THF (100 mL) at 0 °C. After 30 min, the mixture was cooled at –78 °C and a solution of lactam **11** (2.23 g, 5.19 mmol) in anhydrous THF (12 mL) was added dropwise. The stirring was continued at –78 °C for 90 min and at room temperature for 3 h. Water was slowly added, the resulting mixture was filtered over Celite[®], and the filtrate was extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and concentrated to afford crude *cis*-decahydroquinoline (1.61 g) as a yellow oil.

Second step: A solution of the above crude and Boc₂O (1 g, 4.63 mmol) in EtOAc (25 mL) containing Pd(OH)₂ (322 mg) was stirred under hydrogen at room temperature for 24 h. The catalyst was removed by filtration over Celite[®], and the filtrate was concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane–Et₂O) afforded *cis*-decahydroquinoline **12** (1.36 g, 66% for the two steps) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1.28-1.34 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 16H), 1.61-1.75 (m, 6H), 2.76 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-2), 3.59-3.68 (m, 2H, OCH₂CH₂), 3.90 (br.s, 1H), 4.20 (br.s, 1H).

Several of the signals in the ^{13}C NMR spectrum at 25 °C were broad and ill-defined, even not observed, thus indicating the existence of a slow conformational equilibrium.

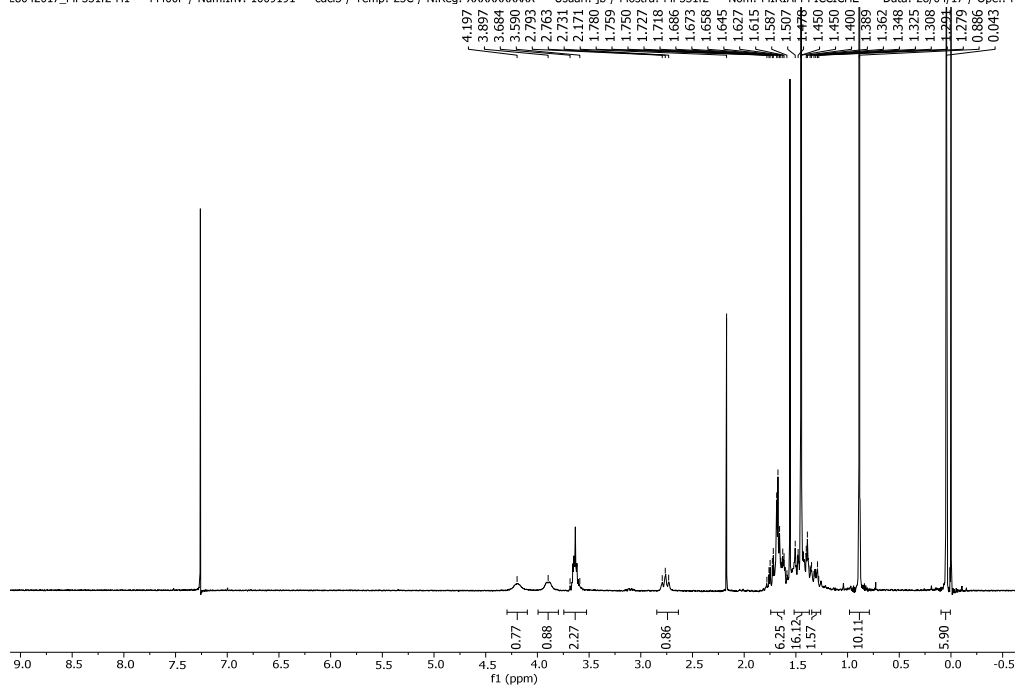
^{13}C -NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 20.6 (CH_2), 23.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 25.8 (CH_2), 25.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 35.3 (OCH_2CH_2), 36.0 (C-5), 39.2 (CH_2), 39.4 (C-4a), 49.4 (C-8a), 61.1 and 61.7 (OCH_2CH_2), 79.0 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 155.0 and 155.4 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.96$ (c 1.22, CHCl_3)

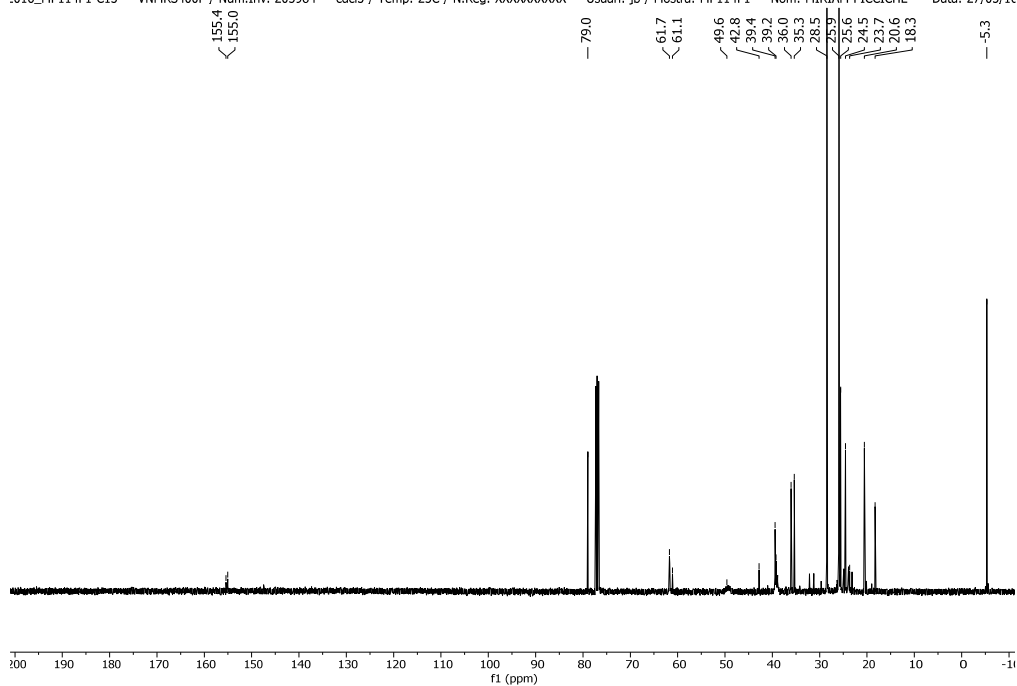
IR (NaCl): 1691 cm^{-1}

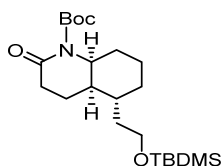
HRMS calcd for [$\text{C}_{22}\text{H}_{43}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}^+$]: 398.3085 found 398.3084

28042017_MP331f2-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP331f2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 28/04/17 / Ope.: P



2016_MP114F1-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP114F1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 27/05/16





(4aR,5R,8aS)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-5-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-2-oxodecahydroquinoline (13)

10% aqueous solution of NaIO₄ (12.6 mL) and RuO₂·*n*H₂O (10 mg, 0.076 mmol) were added to a stirring solution of **12** (1 g, 2.53 mmol) in EtOAc (5 mL). After 2 h, EtOAc (5 mL) was added, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. *i*PrOH (2 mL) was added to the combined organic extracts, the resulting suspension was filtered over Celite[®], and the filtrate was dried and concentrated. Flash chromatography (95:5 hexane–EtOAc) afforded **13** (760 mg, 73%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.02 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.86 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1.31-1.34 (m, 1H), 1.41-1.46 (m, 2H), 1.49 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.50-1.59 (m, 4H), 1.62-1.69 (m, 2H, OCH₂CH₂), 1.82-1.94 (m, 3H, H-4a, H-5, H-6), 2.08-2.19 (m, 1H, H-4), 2.40-2.57 (m, 2H, H-3), 3.59-3.69 (m, 2H, OCH₂CH₂), 4.11-4.16 (m, 1H, H-8a).

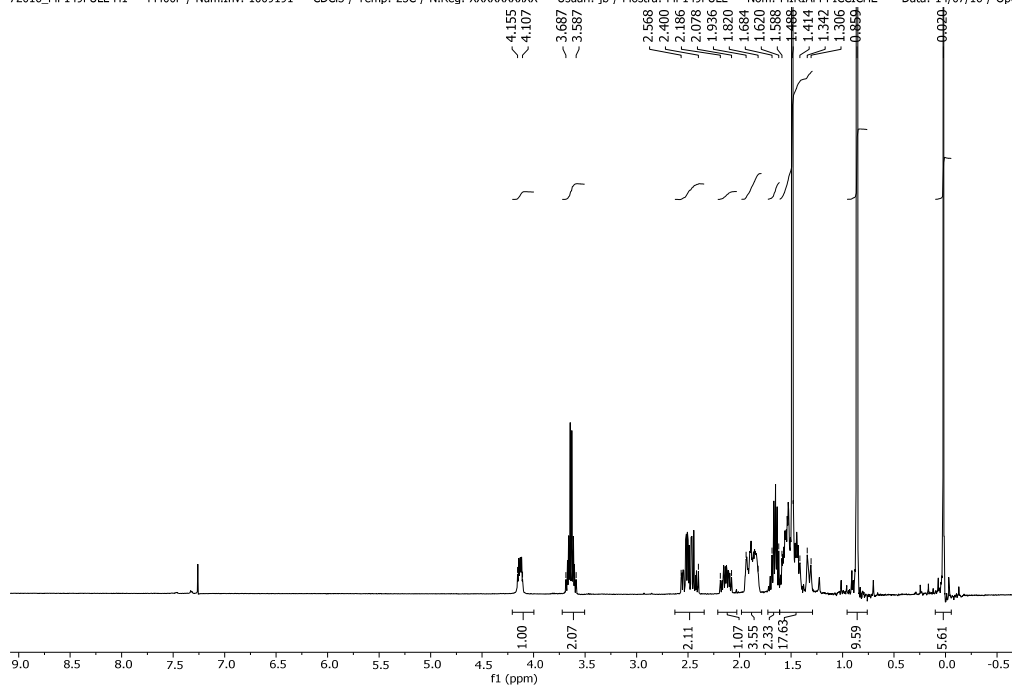
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -5.4 [Si(CH₃)₂], 18.2 [SiC(CH₃)₃], 20.2 (C-7), 22.9 (C-4), 24.4 (C-8), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 27.9 [OC(CH₃)₃], 28.3 (C-6), 34.0 (C-3), 35.2 (C-5), 35.3 (OCH₂CH₂), 37.6 (C-4a), 54.6 (C-8a), 61.4 (OCH₂), 82.6 [OC(CH₃)₃], 153.1 (NCO), 171.3 (CO).

[α]²⁰_D = +15.9 (c 0.53, CHCl₃)

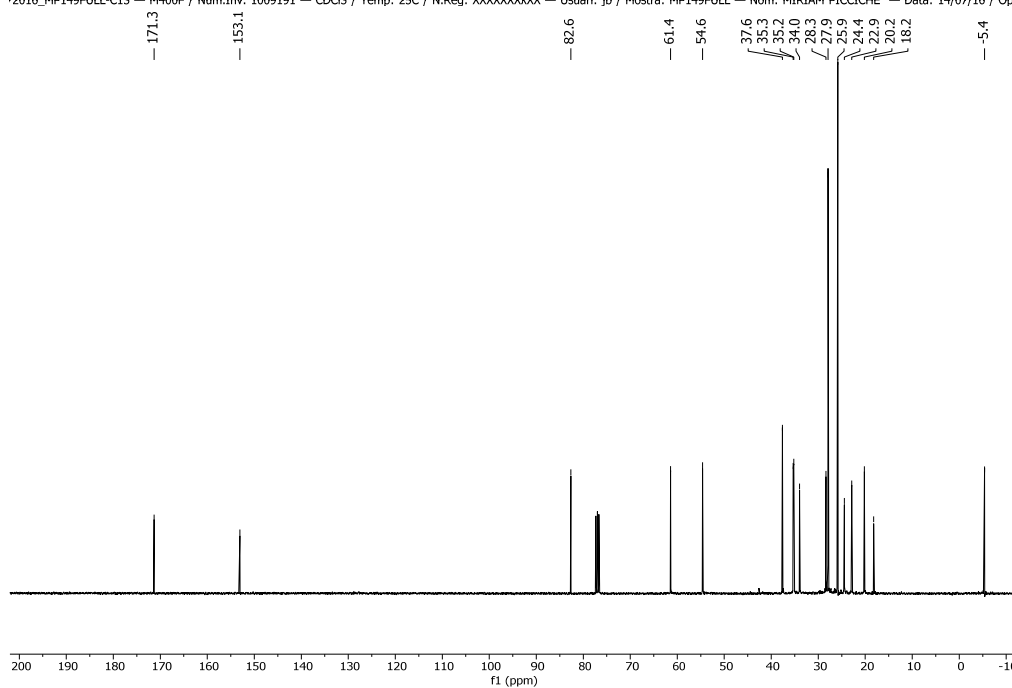
IR (NaCl): 1768, 1711 cm⁻¹

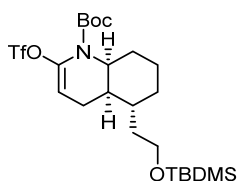
HRMS calcd for [C₂₂H₄₁NO₄Si + Na⁺]: 434.2697, found 434.2699

72016_MP149FULL-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP149FULL — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 14/07/16 / Ope



72016_MP149FULL-C13 — M400F / Num.Inv. 1009191 — CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP149FULL — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 14/07/16 / Op





(4aR,5R,8aS)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-5-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-2-(trifluoromethylsulfonyloxy)-1,4,4a,5,6,7,8,8a-octahydroquinoline (14)

LiHMDS (3 mL of a 1 M solution in anhydrous THF, 2.77 mmol) was added to a solution of lactam **13** (760 mg, 1.85 mmol) in THF (18.5 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was stirred at this temperature for 2 h. Then, a solution of Comins' reagent (1.5 g, 3.69 mmol, 96%) in THF (18.5 mL) was added, and the mixture was allowed to reach room temperature. After 1.5 h of stirring, 10% aqueous NaOH (7 mL) was added, and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (SiO_2 pre-treated with Et_3N ; 95:5 hexane–EtOAc) afforded compound **14** (995 mg, 99%) as a yellowish oil.

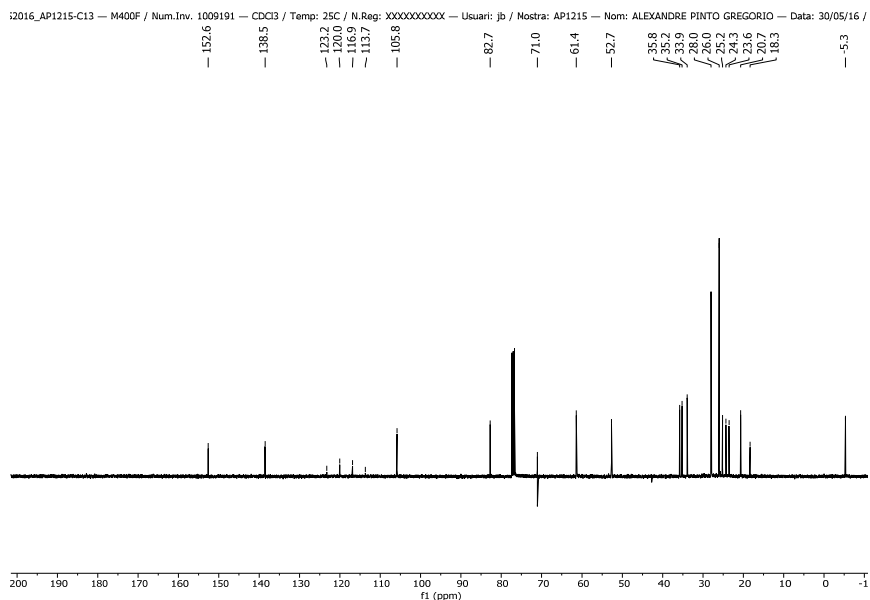
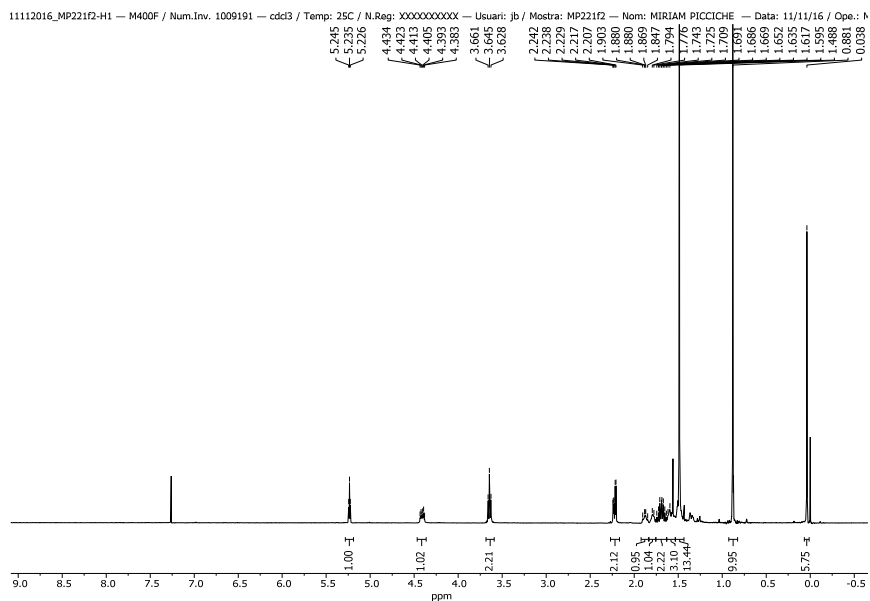
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.88 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.25–1.36 (m, 1H, H-6), 1.38–1.62 (m, 5H), 1.50 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.63–1.75 (m, 2H, OCH_2CH_2), 1.78–1.81 (m, 1H), 1.84–1.90 (m, 1H, H-4a) 2.20–2.24 (m, 2H, H-4), 3.65 (ddd, $J = 12.4, 5.6$ Hz, 2H, OCH_2CH_2), 4.38–4.43 (m, 1H, H-8a), 5.23 (t, $J = 3.8$ Hz, 1H, H-3).

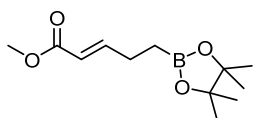
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 20.7 (C-7), 23.6 (C-8), 24.3 (C-6), 25.2 (C-4), 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.0 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 33.9 (C-5), 35.2 (OCH_2CH_2), 35.8 (C-4a), 52.7 (C-8a), 61.4 (OCH_2CH_2), 82.7 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 105.8 (C-3), 118.4 (q, $J = 320$ Hz, CF_3), 138.5 (C-2), 152.6 (NCO).

$[\alpha]_D^{20} = +39.7$ (c 0.63, CHCl_3)

IR (NaCl): 1735, 1648 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{F}_3\text{NO}_6\text{SSi} + \text{NH}_4^+]$: 561.2636, found 561.2626



**Methyl 5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,2,3-dioxaborolan-2-yl)-2-pentenoate (17)**

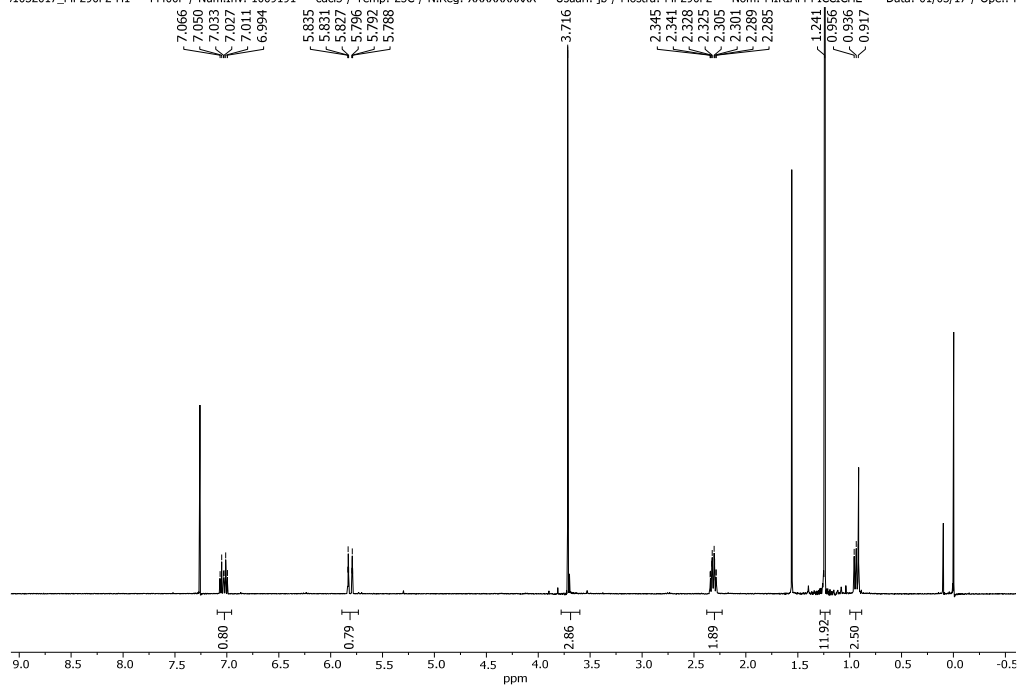
A suspension of CuCl (30 mg, 0.3 mmol), dppbz (134 mg, 0.3 mmol) and NaOt-Bu (43 mg, 0.45 mmol) in anhydrous THF (5.4 mL) was stirred at room temperature for 30 min. Then, a solution of B₂Pin₂ (1.4 g, 5.5 mmol) in anhydrous THF (3.1 mL) was added and the yellow suspension was stirred for 10 min. Acrolein (351 μL, 5 mmol) in anhydrous THF (3.1 mL) and anhydrous MeOH (405 μL, 10 mmol) were added and the resulting brown solution was stirred at room temperature for 3 h. After this time, methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (2.2 g, 6.5 mmol) was added to the above solution, and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 hexane–EtOAc) afforded **17** (180 mg, 15 %) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.94 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz), 1.21 (s, 12H), 2.31 (dd, 2H, *J* = 7.8, 16.0 Hz), 3.72 (s, 3H, OCH₃), 5.81 (dt, *J* = 15.6, 1.6 Hz, 1H, COCH=CH), 7.03 (dt, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H, COCH=CH) ppm.

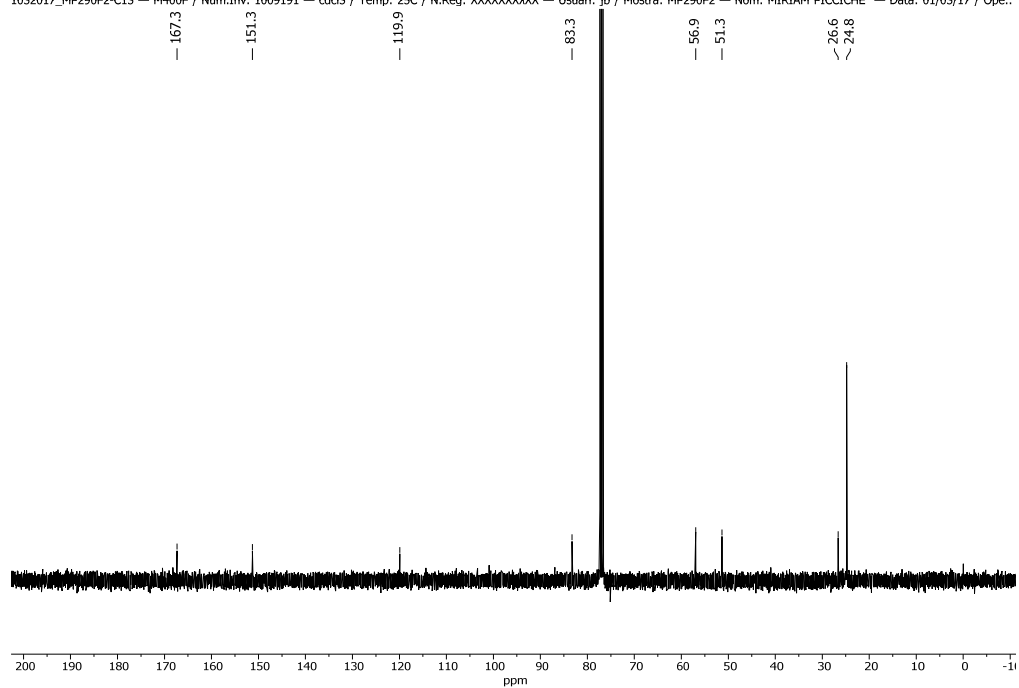
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 24.8 (CH₃), 26.6 (CH₂), 51.3 (CH₂), 56.9 (CH₂), 83.3 (OCH₃), 119.9 (COCH=CH), 151.3 (COCH=CH), 167.3 (CO) ppm.

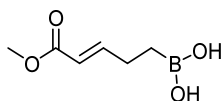
HRMS calcd for [C₁₂H₂₁BO₄ + H⁺]: 241.1533, found 241.1530.

1032017_MP290F2-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP290F2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 01/03/17 / Ope.: I



1032017_MP290F2-C13 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP290F2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 01/03/17 / Ope.: I

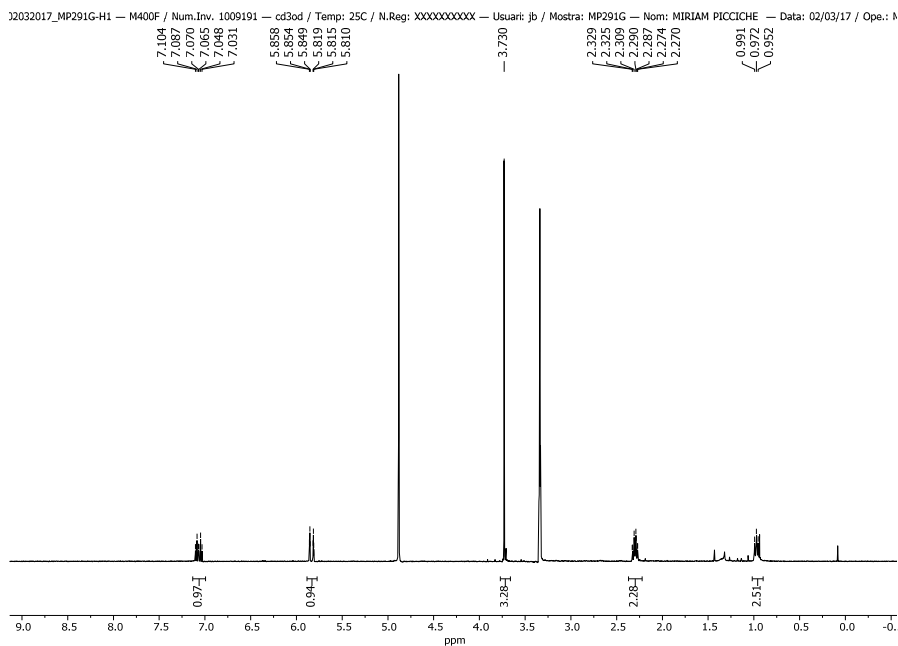


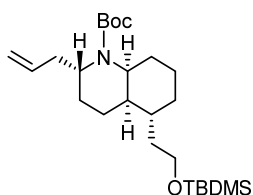


(5-methoxy-5-oxo-3-pentenyl)boronic acid (**18**)

NaIO₄ (400 mg, 1.87 mmol) was added to a stirring solution of **17** (150 mg, 0.625 mmol) in THF/ H₂O (4.2 mL:1 mL) at room temperature. After 5 min, 2M HCl (225 μ L) was added, and the resulting solution was stirred for 1.5 h. After this time the mixture was extracted with EtOAc and the combined organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. The residue was then recrystallized from Et₂O and petroleum ether affording **18** (93 mg, 94%) as a white solid.

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 0.97 (t, 2H, J = 7.6 Hz), 2.31 (dd, 2H, J = 7.6, 16.0 Hz), 3.73 (s, 3H, OCH₃), 5.83 (dt, J = 15.6, 1.6 Hz, 1H, COCH=CH), 7.06 (dt, J = 15.6, 6.6 Hz, 1H, COCH=CH) ppm.





(2R,4aR,5R,8aS)-2-Allyl-1-(tert-butoxycarbonyl)-5-[2-(tert-butyl)dimethylsilyloxy]ethyl]decahydroquinoline (23)

First step: A solution of vinyl triflate **14** (816 mg, 1.5 mmol) in anhydrous THF (17 mL) was added to a mixture of LiCl (458 mg, 10.8 mmol), previously dried *in vacuum* at 90 °C, and Pd(PPh₃)₄ (69 mg, 0.06 mmol). Then, allyltributyltin (575 μL, 1.8 mmol) was slowly added and the mixture was heated to reflux temperature for 24 h. After cooling to room temperature, Et₂O and 10% aqueous NH₄OH were added sequentially. The mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were washed with 1 M aqueous KF, dried, and concentrated.

Second step: NaBH₃CN (566 mg, 9.0 mmol) was added to a stirred solution of the above crude enecarbamate in anhydrous CH₂Cl₂ (750 mL), and the stirring was continued for 15 min. Then, the mixture was cooled to -42 °C, TFA (750 μL) was slowly added, and the stirring was continued for 3 h. A solution of saturated aqueous NaHCO₃/THF (1:1) (350 mL) was added, and the biphasic mixture was stirred for 10 min. The mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were washed with brine, dried and concentrated. Flash chromatography (95:5 hexane–EtOAc) afforded compound **23** (538 mg, 82% for the two steps) as a colourless oil.

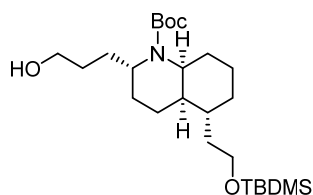
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.15-1.40 (m, 3H), 1.43 (br.s, 9H), 1.50-1.72 (m, 7H), 1.74-1.89 (m, 3H), 1.96-2.02 (m, 1H, H-4a), 2.10-2.19 (m, 1H, $\text{H}_2\text{CHC}=\text{CH}_2$), 2.40-2.45 (m, 1H, $\text{H}_2\text{CHC}=\text{CH}_2$), 3.59-3.69 (m, 2H, OCH_2CH_2), 3.76-3.86 (m, 2H, H-2, H-8a), 4.99-5.07 (m, 2H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.71-5.81 (m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 19.5 (C-4), 20.2 (C-7), 22.1 (C-3), 24.2 (C-6), 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.6 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.8 (C-8), 35.0 (C-5), 35.1 (C-4a), 35.4 (OCH_2CH_2), 40.0 ($\text{H}_2\text{CHC}=\text{CH}_2$), 50.4 (C-8a), 50.7 (C-2), 61.8 (OCH_2CH_2), 78.9 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 116.4 ($\text{HC}=\text{CH}_2$), 136.3 ($\text{HC}=\text{CH}_2$), 155.0 (NCO).

$[\alpha]_D^{20} = +3.95$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (NaCl): 1683 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{25}\text{H}_{47}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}^+$]: 438.3398, found 438.3390



(2*R*,4*aR*,5*R*,8*aS*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-5-[2-(*tert*-butylidimethylsilyloxy)ethyl]-2-(3-hydroxypropyl)-decahydroquinoline (24**)**

9-BBN (4 mL of a 0.5 M solution in THF, 2.0 mmol) was added dropwise to a solution of compound **23** (439 mg, 1.0 mmol) in dry THF (17 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 1h 15 min at room temperature. After cooling to 0 °C, 3 M aqueous NaOH (11 mL) and 30% H₂O₂ (5.2 mL) were added and stirring was continued for 1h at room temperature. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, and the combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (8:2 hexane–EtOAc) afforded compound **24** (310 mg, 68%) as a colourless oil.

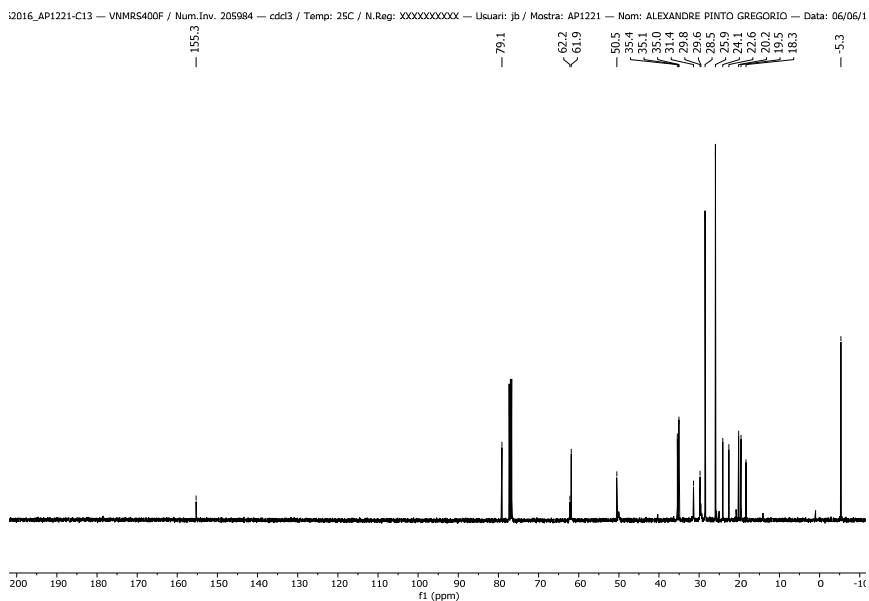
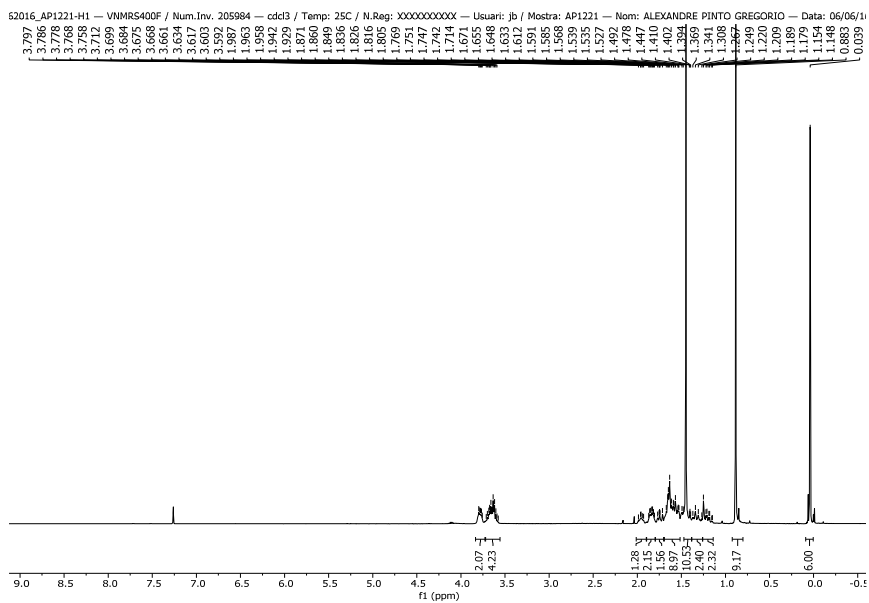
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.88 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1.14-1.23 (m, 2H), 1.25-1.37 (m, 2H), 1.39-1.46 (m, 2H), 1.40 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.49-1.65 (m, 9H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.77-1.85 (m, 2H), 1.92-1.99 (m, 1H), 3.58-3.73 (m, 4H, HOCH₂, SiOCH₂), 3.76-3.80 (m, 2H, H-2, H-8a).

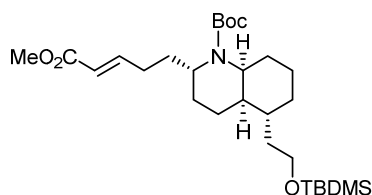
¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): -5.3 [Si(CH₃)₂], 18.3 [SiC(CH₃)₃], 19.5 (C-4), 20.2 (C-7), 22.6 (C-3), 24.1 (C-6), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 28.5 [OC(CH₃)₃], 29.6 (C-8), 29.8 (CH₂), 31.4 (CH₂), 35.0 (C-5), 35.1 (C-4a), 35.4 (CH₂), 50.5 (C-2, C-8a), 61.9 (CH₂), 62.2 (CH₂), 79.1 [OC(CH₃)₃], 155.3 (CO).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -3.12$ (*c* 3.56, CHCl₃)

IR (NaCl): 3447, 1689 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{49}\text{NO}_4\text{Si} + \text{H}^+]$: 456.3504, found 456.3500





(2S,4aR,5R,8aS)-1-tert-Butoxycarbonyl-5-[2-(tert-butyldimethylsilyloxy)ethyl]-2-[4-(methoxycarbonyl)-3-(E)-butenyl]decahydroquinoline (20)

First step: Dess-Martin periodinane (319 mg, 0.75 mmol) was added to a stirring solution of compound **24** (245 mg, 0.54 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4.5 mL) at room temperature. After 1.5 h, Et_2O (8 mL), saturated aqueous $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.2 mL) and saturated aqueous NaHCO_3 (2.2 mL) were added sequentially, and the mixture was stirred for 45 min. The phases were separated, and the aqueous solution was extracted with CH_2Cl_2 . The organic extracts were dried and concentrated.

Second step: Methyl (triphenylphosphoranylidene)acetate (215 mg, 0.64 mmol) was added to a stirred solution of the above residue in dry THF (1 mL), and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (95:5 hexane–EtOAc) afforded **20** (209 mg, 76 % for the two steps) as a green oil.

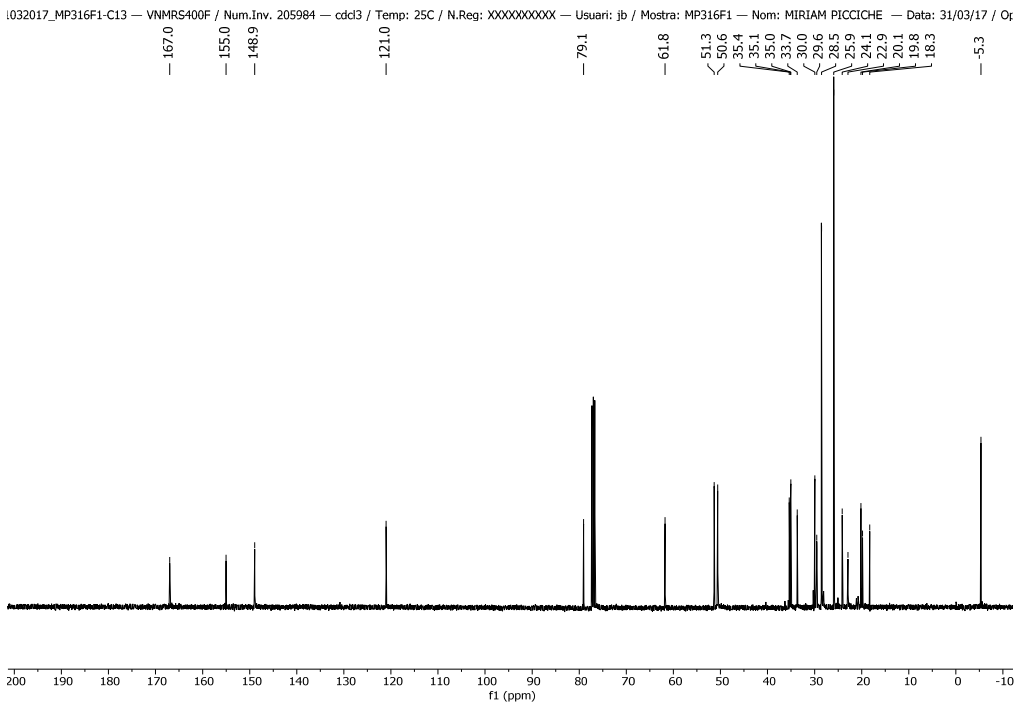
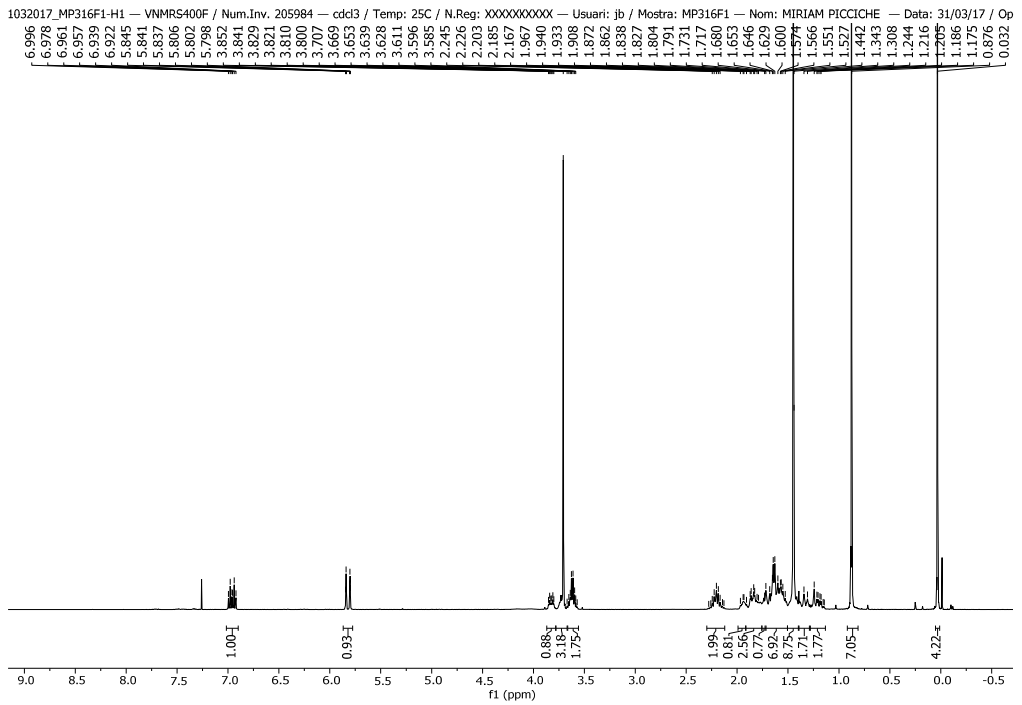
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.03 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.88 [s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.14-1.27 (m, 2H), 1.31-1.36 (m, 2H), 1.45 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.51-1.69 (m, 7H), 1.70-1.74, 1H), 1.77-1.87 (m, 3H), 1.91-1.97 (m, 1H), 2.13-2.28 (m, 2H, $\text{OCCH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 3.57-3.67 (m, 2H, OCH_2), 3.69-3.75 (m, 1H, H-2), 3.71 (s, 3H, OCH_3), 3.80-3.85 (m, 1H, H-8a), 5.82 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$), 6.96 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$).

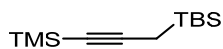
^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 19.8 (CH_2), 20.1 (CH_2), 22.9 (CH_2), 24.1 (CH_2), 25.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 28.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.6 (CH_2), 30.0 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2\text{CH}_2$), 33.7 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2$), 35.0 (CH), 35.1 (CH), 35.4 (OCH_2CH_2), 50.6 (2 CH), 51.3 (OCH_3), 61.8 (OCH_2CH_2), 79.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 121.0 ($\text{COCH}=\text{CH}$), 149.0 ($\text{COCH}=\text{CH}$), 155.0 (NCO), 167.0 (CO).

$[\alpha]_D^{20} = +0.75$ (c 1.19, CHCl_3)

IR (NaCl): 1726, 1686 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{28}\text{H}_{51}\text{NO}_5\text{Si} + \text{H}^+$]: 510.3609, found 510.3606

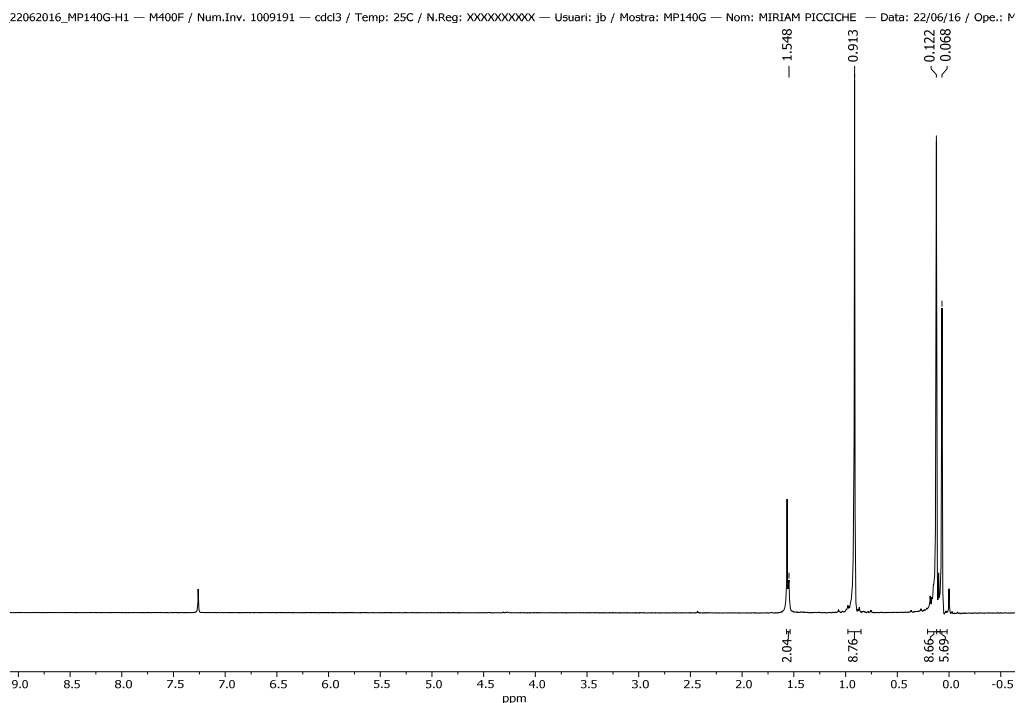


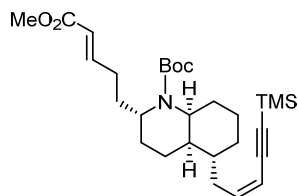


3-(*tert*-Butyldimethylsilyl)-1-(trimethylsilyl)propyne (**25**)

t-BuLi (5.2 mL of a 1.7 M solution in pentane, 8.9 mmol) was added dropwise to a stirred solution of 1-(trimethylsilyl)propyne (1.3 mL, 8.9 mmol) in anhydrous Et₂O (89 mL) at -5 °C. After stirring 1 h at -5 °C, TBDMSCl (1.44 g, 9.3 mmol) was added, and the resulting solution was stirred for 12 h at room temperature. After this time, saturated NH₄Cl solution was added, and the resulting mixture was extracted with Et₂O. The organic extracts were purified by distillation (b.p. 106 °C, affording **25** (1.5 g, 75%) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 0.07 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.12 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 0.91 [s, 9H, SiMe₂(CH₃)₃], 1.55 (s, 2H, CH₂) ppm.





(2S,4aR,5R,8aS)-1-tert-Butoxycarbonyl-5-[(Z)-5-(trimethylsilyl)pent-2-en-4-ynyl]-2-[(E)-4-(methoxycarbonyl)-3-butenyl]decahydroquinoline (27)

First step: Water (32 μL , 1.79 mmol) and $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ (16 mg, 0.025 mmol) were successively added to a stirring solution of **20** (182 mg, 0.358 mmol) in MeCN (2.3 mL) at room temperature. After 5 h, the mixture was concentrated in vacuo. *Second step:* BAIB (184 mg, 0.573 mmol) and TEMPO (4 mg, 0.0251 mmol) were successively added to a solution of the above residue in anhydrous CH_2Cl_2 (1.4 mL) at room temperature. After stirring for 4 h, saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ solution (560 μL) was added, and the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The organic extracts were dried and concentrated. The resulting crude aldehyde was used without further purification in the next step.

Third step: *t*-BuLi (3.15 mL of a 1.7 M solution in pentane, 5.37 mmol) was added dropwise to a stirred solution of a freshly distilled **25** (1.2 g, 5.37 mmol) in anhydrous THF (9 mL) at $-78\text{ }^\circ\text{C}$. After stirring 1 h at $-78\text{ }^\circ\text{C}$, a solution of titanium (IV) isopropoxide (1.6 mL, 5.37 mmol) in dry THF (4.5 mL) was added dropwise and the resulting solution was stirred for 15 min. A portion of this solution (14.5 mL) was withdrawn *via* syringe and discarded. A solution of the above crude aldehyde in anhydrous THF (8.95 mL) was added dropwise to the remainder allene solution and the resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^\circ\text{C}$ for 30 min and at room temperature for 1 h. The mixture was poured into 0.1 N aqueous HCl (44

mL) and extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (95:5 hexane–EtOAc) afforded **27** (63 mg, 36% overall yield) as a yellow oil.

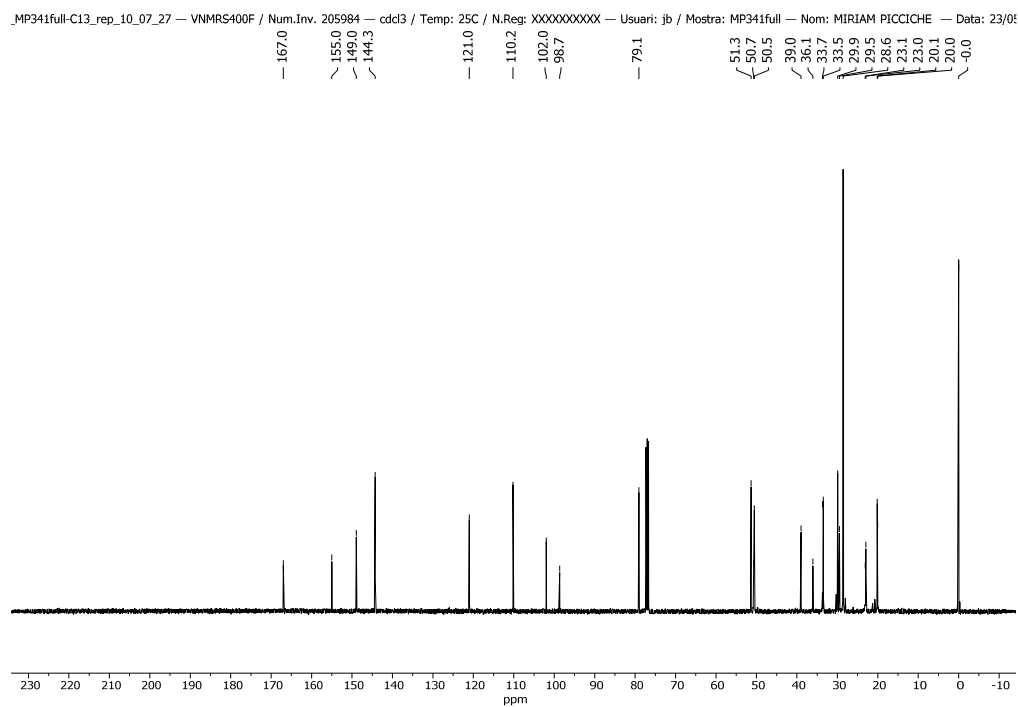
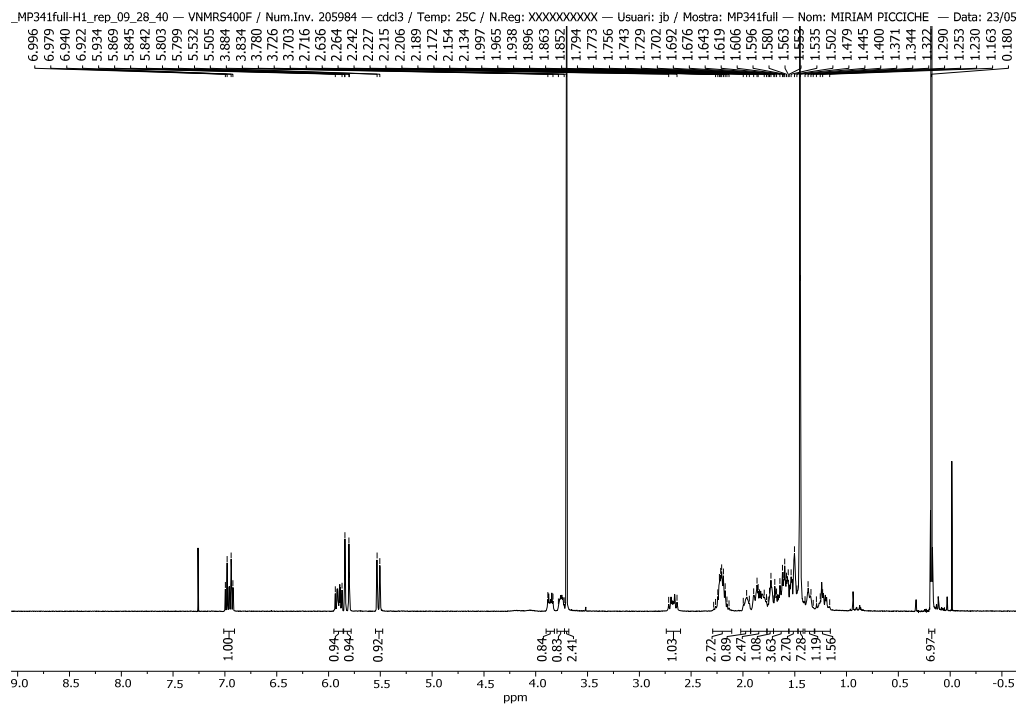
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.18 [s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.16-1.29 (m, 2H), 1.34-1.40 (m, 1H), 1.44 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.48-1.55 (m, 3H), 1.56-1.70 (m, 4H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.77-1.90 (m, 2H), 1.94-1.99 (m, 1H, H-4a), 2.13-2.28 [m, 3H, $\text{OCCH}=\text{CH}-\text{CH}_2$, $\text{H}_2\text{CHC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 2.64-2.72 [m, 1H, $\text{H}_2\text{CHC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 3.70 (s, 3H, OCH_3), 3.73-3.78 (m, 1H), 3.83-3.88 (m, 1H), 5.52 [d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 5.82 (dt, $J = 15.6, 1.4$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{CH}$), 5.87-5.93 [m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 6.96 (dt, $J = 15.6, 7.0$ Hz, 1H, $\text{COCH}=\text{C}$).

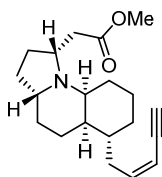
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): -0.03 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 20.0 (CH_2), 20.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 23.1 (CH_2), 28.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.5 (CH_2), 29.9 ($\text{CH}=\text{CHCH}_2$), 33.5 ($\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2$), 33.7 [$\text{H}_2\text{CHC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 36.1 (CH), 39.0 (CH_2), 50.5 (CH), 50.7 (CH), 51.3 (OCH_3), 79.1 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 98.7 [$\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 102.0 [$\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 110.2 [$\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 121.0 ($\text{COCH}=\text{CH}$), 144.3 [$\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 149.0 ($\text{COCH}=\text{CH}$), 155.0 (NCO), 167.0 (CO).

$[\alpha]_D^{20} = +20.4$ (c 1.38, CHCl_3)

IR (NaCl): 1723, 1688 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{28}\text{H}_{45}\text{NO}_4\text{Si} + \text{H}^+$]: 488.3191, found 488.3193





(1R,3aR,5aR,6R,9aS)-1-[(Methoxycarbonyl)methyl]-6-[(Z)-pent-2-en-4-ynyl]dodecahydropyrrolo[1,2-a]quinoline (28)

First step: TFA (99 μ L, 1.3 mmol) was added to a stirred solution of **27** (63 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (1.3 mL). After 1 h, the solvent was evaporated, and the obtained residue was used without further purification.

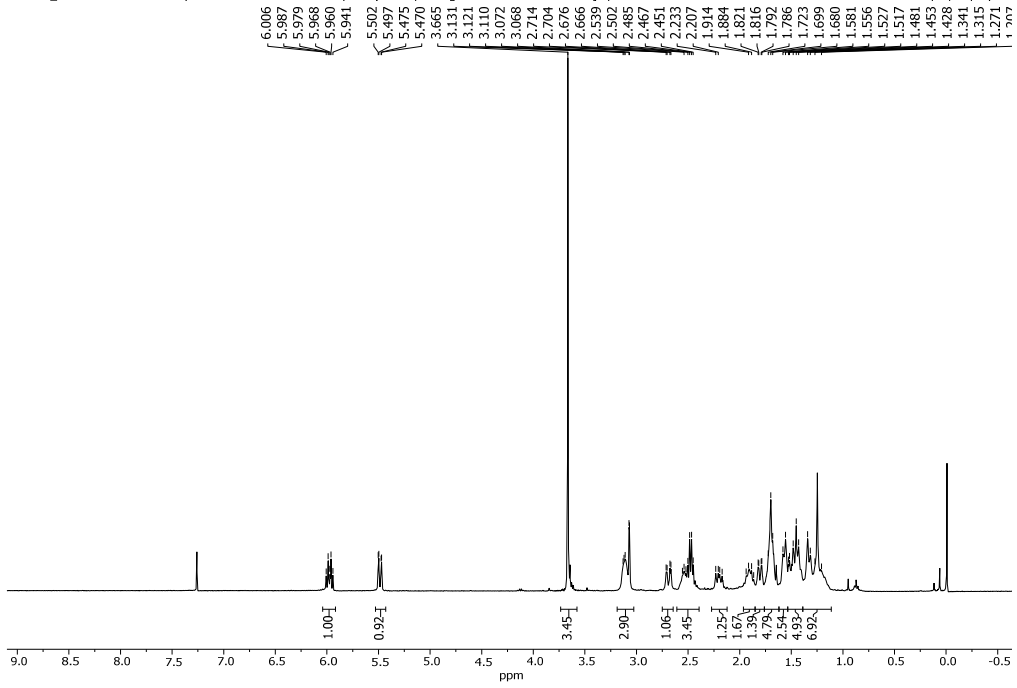
Second step: NaOMe (70 mg, 1.3 mmol) was added to a solution of the above crude in anhydrous MeOH (13 mL). After refluxing overnight, the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (from 75:25 to 1:1 hexane–EtOAc) afforded **28** (22 mg, 54 % for the two steps) as a pale oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.14-1.25 (m, 3H), 1.32-1.34 (m, 2H), 1.40-1.58 (m, 5H), 1.65-1.76 (m, 4H), 1.79-1.82 (m, 1H), 1.86-1.96 (m, 1H), 2.17-2.23 (m, 1H), 2.43-2.58 (m, 3H), 2.69 (dd, $J = 14.8, 4.0$ Hz, 1H), 3.07-3.12 (m, 3H), 3.67 (s, 3H, OCH_3), 5.49 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}$), 5.97 (dt, $J = 10.8, 7.2, 6.0$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}-\text{CC}$).

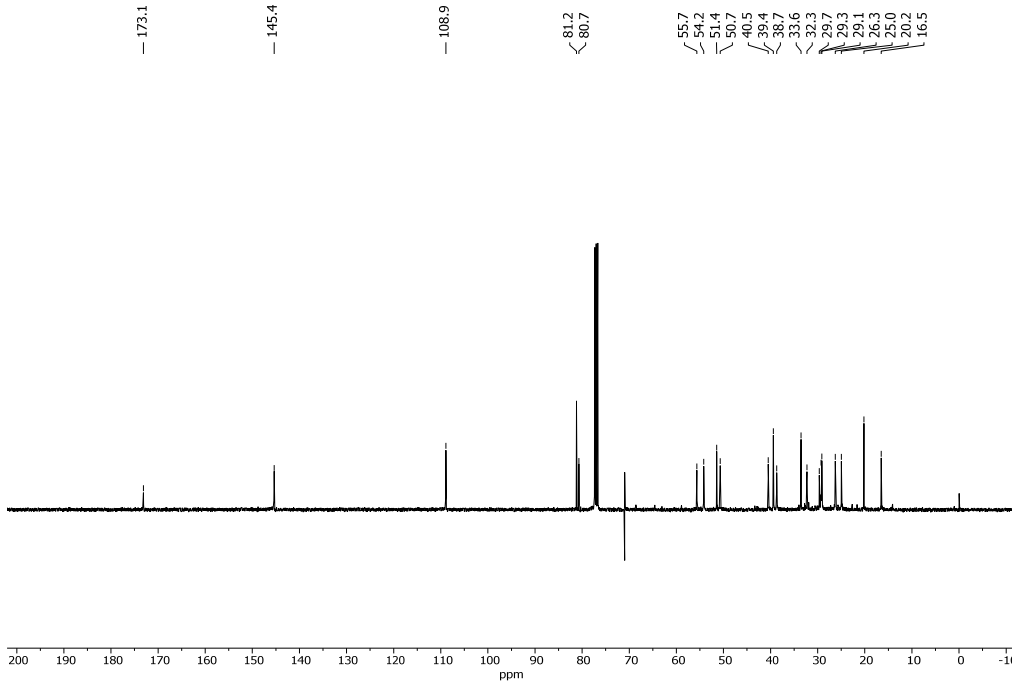
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 16.2 (CH_2), 20.2 (CH_2), 25.0 (CH_2), 26.3 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.7 (CH_2), 32.3 (CH_2), 33.6 (CH_2), 38.7 (CH_2), 39.4 (CH), 40.5 (CH), 50.7 (CH_3), 51.4 (CH), 54.2 (CH), 55.6 (CH), 80.7 (C_q), 81.2 (CH), 108.9 (CH), 145.4 (CH), 173.1 (CO).

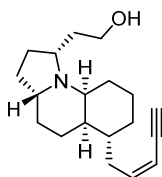
$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = + 54.0$ (c 0.15, CHCl_3)

5052017_MP343full-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP343full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 25/05/17 / Ope.:



5052017_MP343full-C13 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP343full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 25/05/17 / Ope.:





(+)-Gephyrotoxin **287C**

DIBAL-H (207 μ L of a 1.02 M solution in hexane, 0.207 mmol) was added to a stirring solution of **28** (22 mg, 0.07 mmol) in Et₂O (3.5 mL) at -78 °C. After 1 h, MeOH (3.5 mL) was added to the solution at -78 °C. Sodium borohydride (27 mg, 0.7 mmol) was added at room temperature. After 1 h, 2 M aqueous La Rochelle's salt solution (10 mL) was added, and the resulting mixture was stirred vigorously for 1 h. The phases were separated, and the aqueous layer was further extracted with AcOEt. The combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (KP-NH,¹⁴⁸ from 9:1 to 8:2 hexane–AcOEt) afforded (+)-gephyrotoxin **287C** (19.8 mg, 99%).

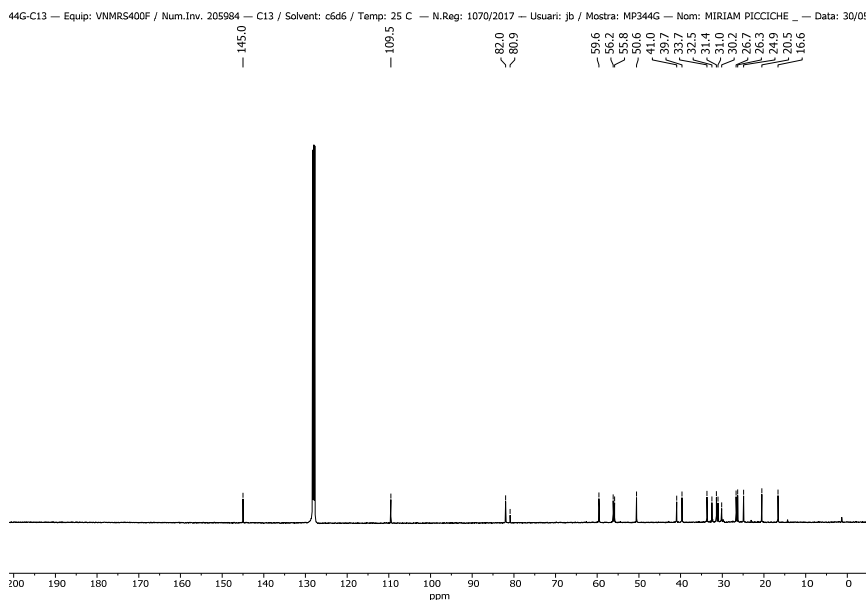
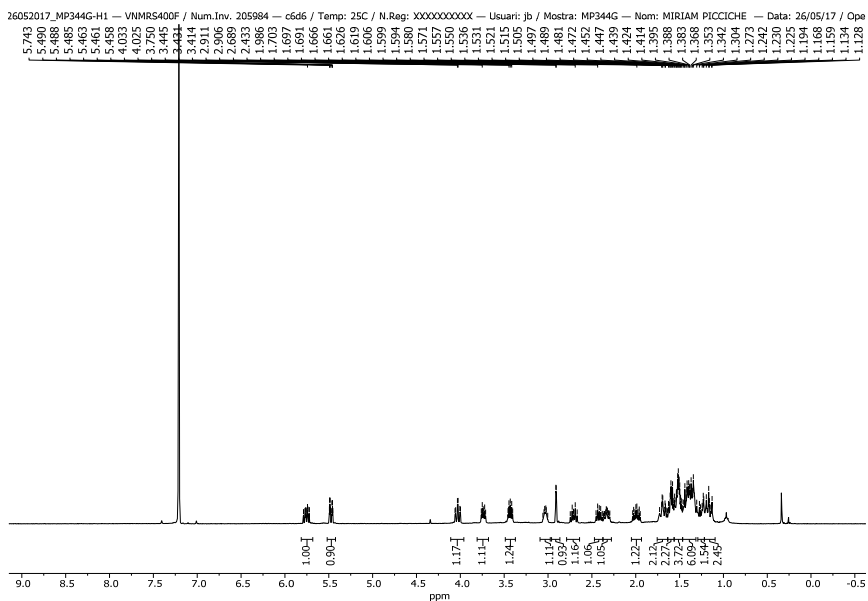
¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆) δ (ppm): 1.07-1.22 (m, 5H), 1.24-1.40 (m, 7H), 1.58-1.42 (m, 5H), 1.60-1.68 (m, 2H), 1.93 (ddd, $J = 20.0, 10.2, 4.2$ Hz, 1H), 2.23-2.39 (m, 1H), 2.65 (dt, $J = 14.0, 8.8$ Hz, 1H), 2.85 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.94-3.0 (m, 1H), 3.34-3.40 (m, 1H), 3.67 (dt, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 3.97 (td, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H), 5.41 (ddd, $J = 10.8, 2.4, 1.2$ Hz, 1H, HC=CH-CC), 5.66-5.73 (m, 1H, HC=CH-CC).

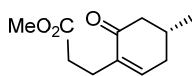
¹³C-NMR (100.6 MHz, C₆D₃) δ (ppm): 16.6 (CH₂), 20.5 (CH₂), 24.9 (CH₂), 26.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 31.0 (CH₂), 31.4 (CH₂), 32.5 (CH₂), 33.7 (CH₂), 39.7 (CH), 40.9

¹⁴⁸ SNAP KP-NH cartridges for Biotage Isolera One system, contains amine functionalized silica.

(CH), 50.6 (CH), 55.8 (CH), 56.2 (CH), 59.6 (CH₂), 80.9 (CH), 82.0 (Cq), 109.5 (CH), 145.0 (CH).

$[\alpha]_D^{20} = + 49.0$ (c 0.21, EtOH).



**Methyl (*R*)-4-methyl-6-oxocyclohexene-2-propionate (31)**

1st step: 5 M aqueous KOH (12.5 mL) was slowly added to a stirring solution of (*R*)-pulegone (1.35 g, 8.71 mmol) and 30% H₂O₂ (12.5 mL) in MeOH (25 mL), at 0 °C. After the addition of the KOH was completed, the reaction was stirred at room temperature for 4 h. The reaction mixture was poured into brine and extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried and concentrated, affording a colourless oil.

2nd step: PhSH (1.78 mL, 17.4 mmol) in dry THF (73 mL) was slowly added to a stirring suspension of NaH (440 mg, 17.4 mmol) in dry THF (29 mL), after the evolution of H₂ stopped, stirring was continued for 40 min at room temperature. The above crude in dry THF (58 mL) was then added *via* cannula and the resulting mixture was heated at reflux for 18 h. After cool to room temperature saturated aqueous NH₄Cl was added to quench the reaction, and the resulting mixture was stirred at this temperature for an additional 1 h. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ and 5% aqueous NaOH, dried and concentrated to afford crude mixture of thioethers, which were used without further purification in the next step.

3rd step: *m*-CPBA (2.15 g, 9.58 mmol, 77%) in CH₂Cl₂ (50 mL) was added to a stirring solution of the above crude thioethers in CH₂Cl₂ (180 mL) at -78 °C. After 5 h of stirring at -78 °C saturated aqueous NaHCO₃ was added, the phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, and brine, dried

and concentrated. The obtained mixture of sulfoxides was used without further purification.

4th step: DBU (1.43 mL, 9.57 mmol) in dry DMF (17 mL) and methyl acrylate (860 μ L, 9.58 mmol) in dry DMF (17 mL) were sequentially added to a solution of the above sulfoxides in dry DMF (22 mL) at -40 °C. The resulting mixture was allowed to slowly warm to room temperature and stirred overnight. Saturated aqueous NH_4Cl was added to quench the reaction, followed by dilution with Et_2O , the phases were separated and the aqueous phase was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (6:4, hexane–EtOAc), afforded keto ester **31** (1.24 g, 72% overall yield) as a dark orange oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.99-2.07 (m, 1H), 2.09-2.13 (m, 1H), 2.14-2.22 (m, 1H, H-5), 2.36-2.99 (m, 1H), 2.41-2.45 (m, 2H), 2.46-2.47 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 2H), 3.65 (s, 3H, OCH_3), 6.93 (ddd, $J = 1.4, 2.6, 5.4$ Hz, 1H, H-3).

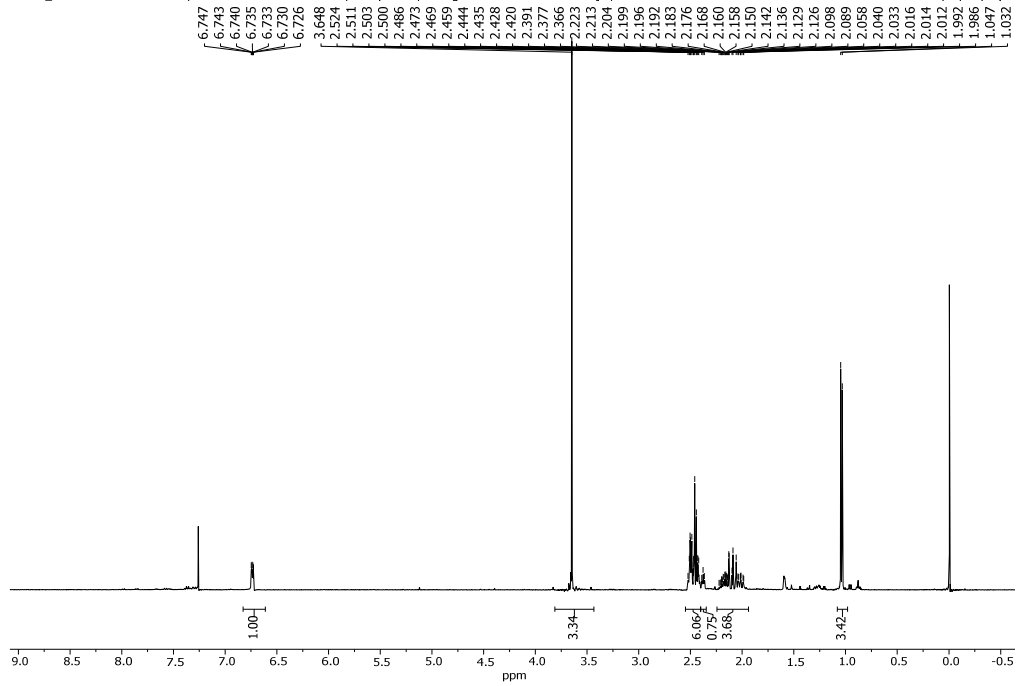
$^{13}\text{C-NMR}$ (100.6 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 21.1 (CH_3), 25.3 (CH_2), 30.5 (C-5), 33.0 (CH_2COO) 34.3 (C-4), 46.5 (C-6), 51.5 (OCH_3), 137.8 (C-2), 143.6 (C-3), 173.6 (COO), 199.3 (C=O).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -50.3$ (c 1.05, CHCl_3).

IR (NaCl): 1736, 1668 cm^{-1} .

HRMS calcd for $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 197.1172, found 197.1179.

162017_MP345F2-2-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP345F2-2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 07/06/17 / Ope.



— 199.3

— 173.6

— 145.6

— 137.7

— 51.5

— 46.5

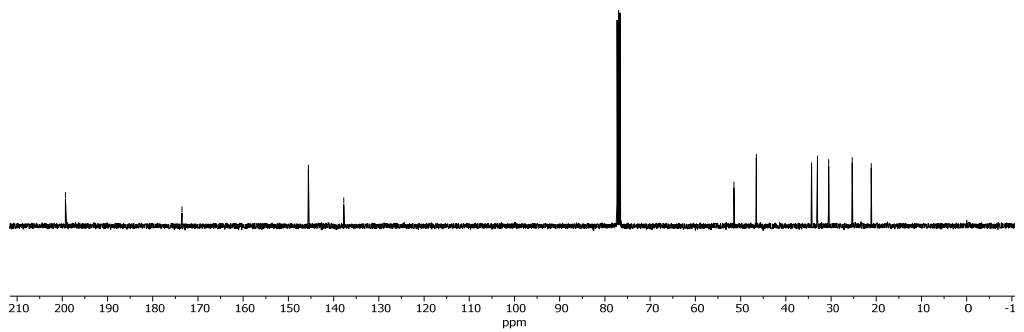
— 34.3

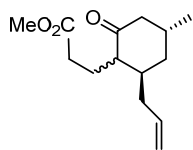
— 33.0

— 30.5

— 25.3

— 21.1



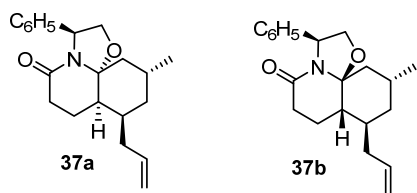
**Methyl (2*R*,4*R*)-2-allyl-4-methyl-6-oxocyclohexanepropionate (32)**

A solution of compound **31** (4.0 g, 20.4 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (8.0 mL), TMSCl (13 mL, 102 mmol), and AllylTMS (3.57 mL, 22.44 mmol) were added sequentially to a solution of InCl₃ (451 mg, 2.04 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (68 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. Saturated aqueous NaHCO₃ was added, and the aqueous phase was separated and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (96:4 hexane–EtOAc), afforded keto ester **32** (4.8 g, 99%; 1:1 mixture of C-1 epimers) as a colourless oil.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.95 and 0.97 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.38-1.45 (m, 1H), 1.47-1.53 (m, 1H), 1.59-1.68 (m, 1H), 1.82-1.98 (m, 2H), 2.00-2.18 (m, 4H), 2.19-2.25 (m, 2H), 2.28-2.41 (m, 1H), 2.51-2.56 (m, 1H), 3.65 (s, 3H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.58-5.77 (m, 1H).

¹³C-NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 21.0 and 22.2 (CH₃), 21.8 (CH₂), 24.7 (CH₂), 29.3 and 29.5 (CH), 31.7 and 31.7 (CH₂), 31.9 (CH₂), 34.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 37.9 (CH₂), 39.1 and 40.4 (CH), 47.1 and 50.2 (CH₂), 51.4 and 51.5 (OCH₃), 52.7 and 53.7 (CH), 116.4 and 117.0 (CH₂), 136.3 and 135.7 (CH), 173.6 and 173.9 (COO), 211.8 and 213.5 (CO).

HRMS calcd for [C₁₄H₂₂O₃ + H⁺]: 239.1642, found 239.1639.



(3*S*,7*aS*,8*R*,10*R*,11*aS*)-8-Allyl-10-methyl-5-oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline (37a) and (3*S*,7*aR*,8*R*,10*R*,11*aR*)-8-Allyl-10-methyl-5-oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline (37b)

(*S*)-Phenylglycinol (1.7 g, 12.6 mmol) was added to a solution of keto ester **32** (2.0 g, 8.39 mmol) and AcOH (720 μ L, 12.6 mmol) in benzene (67 mL). The mixture was heated at reflux with azeotropic elimination of water by a Dean-Stark system. After 24 h, the mixture was cooled to room temperature and concentrated, and the resulting oil was taken up in EtOAc. The organic solution was washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (from 9:1 to 7:3 hexane–EtOAc) afforded pure lactams **37a** (971 mg, 35%) and **37b** (1.15 mg, 43%) as yellowish residues.

37a (higher *R_f*):

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.32-1.41 (m, 1H, H-9), 1.50 (dt, *J* = 5.2, 13.2 Hz, 1H, H-9), 1.79-1.89 (m, 5H, H-7, H-7a, H-11), 2.11-2.23 (m, 3H, -10, H-1'), 2.30-2.35 (m, 1H, H-8), 2.43-2.53 (m, 1H, H-6), 2.66-2.74 (m, 1H, H-6), 3.92 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-2), 4.57 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-2), 5.078-5.14 (m, 2H, CH=CH₂), 5.37 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-3), 5.81-5.85 (m, 1H, CH=CH₂), 7.23 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ar), 7.28-7.33 (m, 1H, H-Ar), 7.38 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H-Ar).

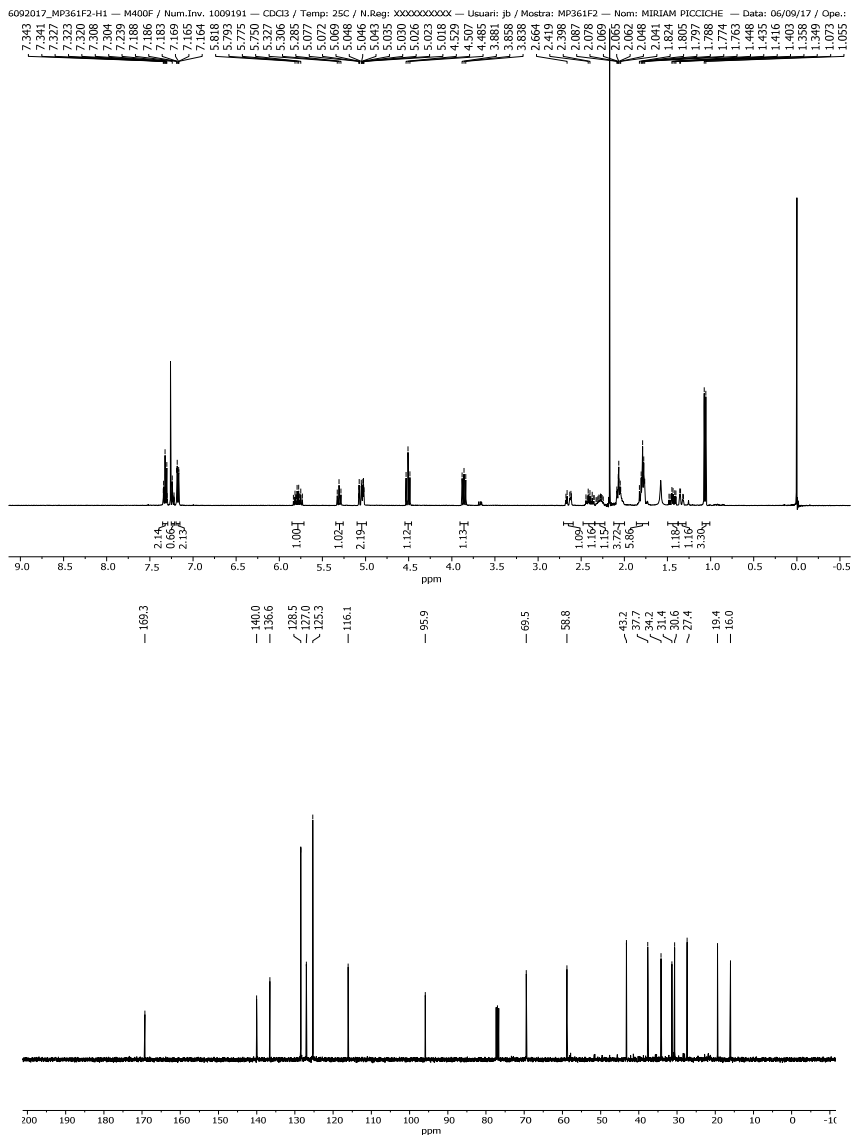
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 16.0 (C-11), 19.4 (CH₃), 27.4 (C-10), 30.6 (C-6), 30.7 (C-8), 31.4 (C-9), 34.2 (C-7), 37.7 (C-1'), 43.2 (C-7a), 58.8 (C-3), 69.5

(C-2), 95.9 (C-11a), 116.1 (C=CH₂), 125.3 (2CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 128.5 (2CH-Ar), 136.6 (CH=C), 140.0 (C_q-Ar), 169.2 (C-5).

[α]_D²⁰ = +79.0 (c 2.0, CHCl₃)

IR (NaCl): 1655, 1398 cm⁻¹

HRMS calcd for [C₂₁H₂₇NO₂ + H⁺]: 326.2115, found 326.2122.



37b (lower R_f):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.15 (t, $J = 13.8$ Hz, 1H, H-11), 1.33 (dt, $J = 4.8, 8.4$ Hz, 1H, H-9), 1.49-1.53 (m, 1H, H-9), 1.71-1.81 (m, 2H, H-7, H-8), 1.87-1.96 (m, 2H, H-10, H-11), 1.97-2.03 (m, 1H, H-7), 2.05-2.12 (m, 1H, H-7a), 2.22-2.30 (m, 1H, H-1'), 2.32-2.40 (m, 2H, H-6, H-1'), 2.48-2.58 (m, 1H, H-1'), 3.86 (dd, $J = 1.8, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.35 (dd, $J = 1.8, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.86 (dd, $J = 1.8, 7.2$ Hz, 1H, H-3), 5.04-5.10 (m, 2H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.80 (dddd, $J = 7.2, 10.2, 14.4, 17.2$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.15-7.20 (m, 1H, H-Ar), 7.22-7.30 (m, 4H, H-Ar).

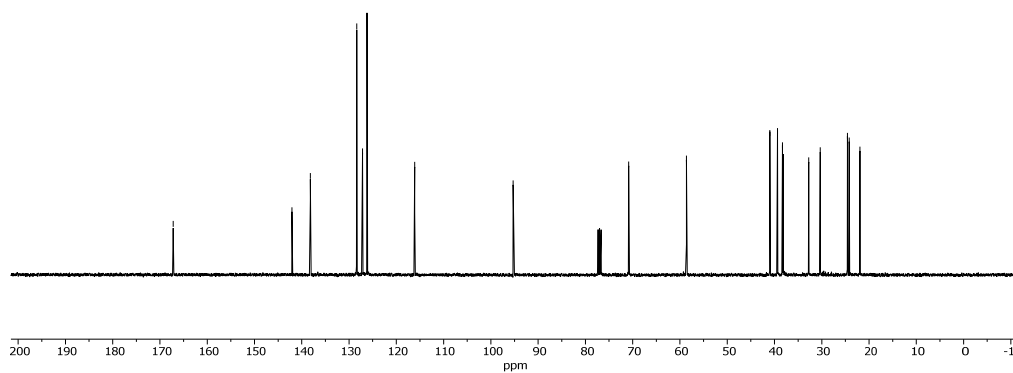
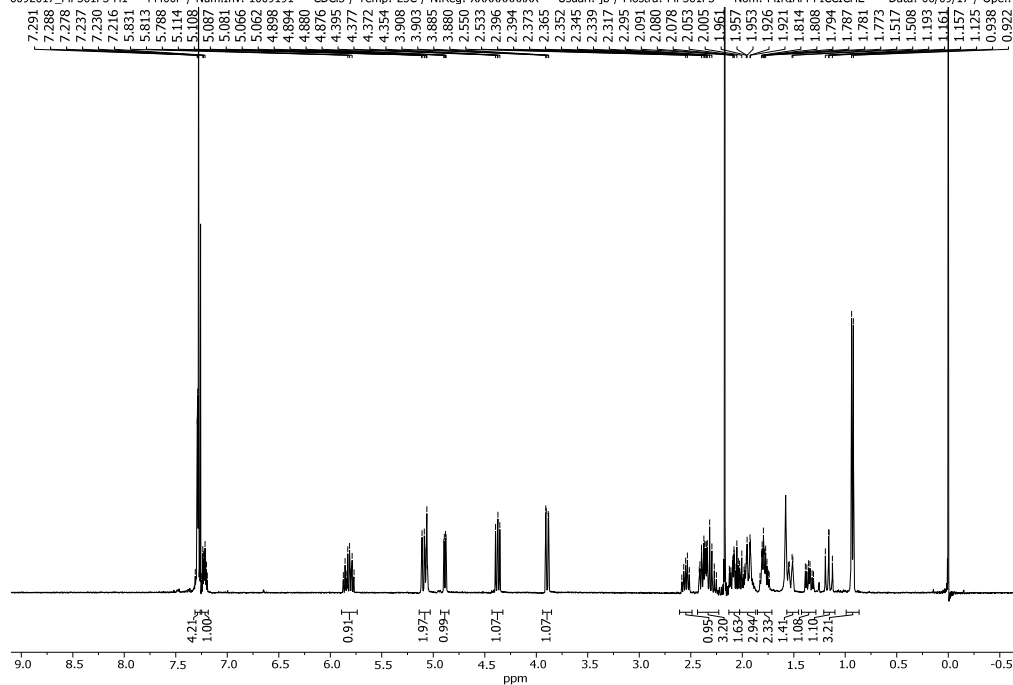
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 21.9 (CH_3), 24.2 (C-7), 24.6 (C-10), 30.3 (C-1'), 32.8 (C-9), 38.1 (C-11), 38.3 (C-6), 39.4 (C-8), 41.0 (C-7a), 58.6 (C-3), 70.8 (C-2), 95.3 (C-11a), 116.1 ($\text{C}=\text{CH}_2$), 126.2 (2CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 128.4 (2CH-Ar), 138.2 ($\text{CH}=\text{C}$), 142.1 (Cq-Ar), 167.2 (NCO).

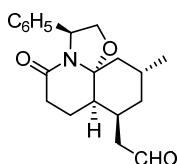
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -44.5$ (c 2.0, CHCl_3)

IR (NaCl): 1656, 1435 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 326.2115, found 326.2119.

6092017_MP361F3-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP361F3 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 06/09/17 / Ope.:





(3S,7aR,8S,10R,11aR)-10-Methyl-5-oxo-8-(2-oxoethyl)-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (39)

RuCl₃·*n*H₂O in H₂O (3.9 mL, 0.14 mmol, 0.035 M stock solution) was added to a solution of lactam **37a** (1.27 g, 3.9 mmol) in MeCN (23 mL) under vigorous stirring. NaIO₄ (1.67 g, 7.8 mmol) was then added in portions over 5 min, and the stirring was continued for 1 h 20 min. Saturated aqueous Na₂S₂O₃ was added, the resulting mixture was diluted with EtOAc, the phases were separated, and the aqueous solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (4:6 hexane–EtOAc) afforded aldehyde **39** (970 mg, 76%) as a white foam.

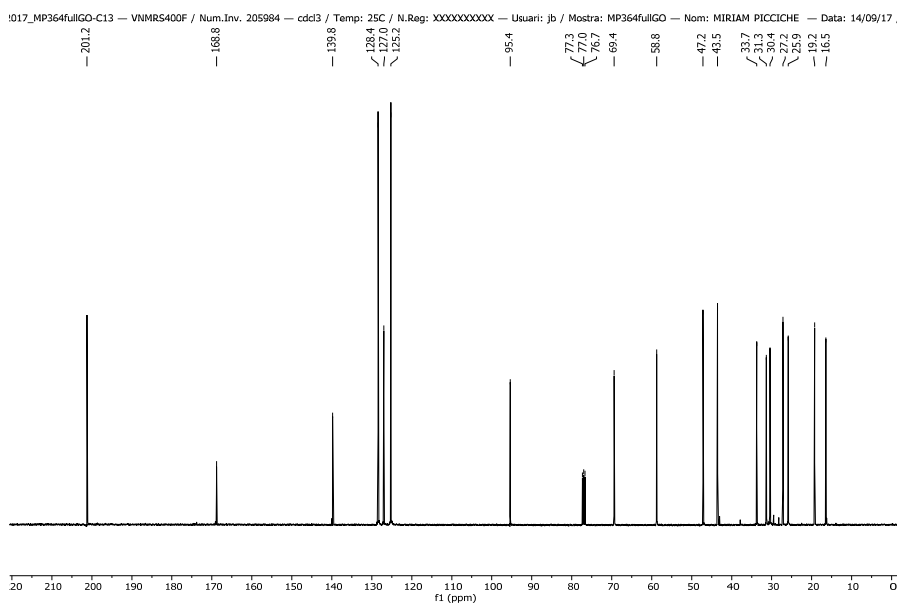
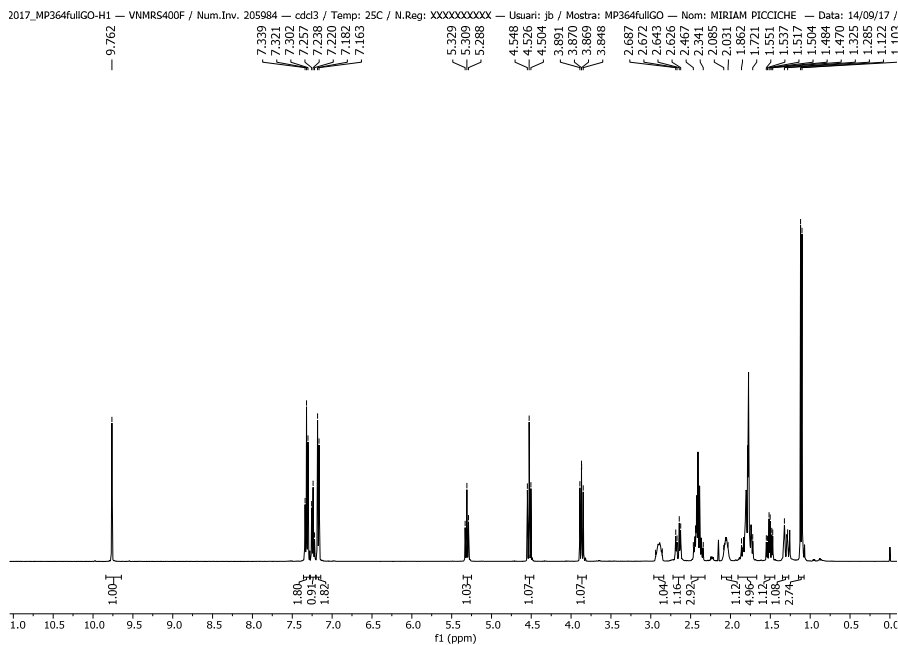
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.28-1.32 (m, 1H, H-9), 1.51 (ddd, *J* = 21.2, 6.8, 5.6 Hz, 1H, H-9), 1.72-1.86 (m, 5H, H-7, H-7a, H-11), 2.03-2.08 (m, 1H, H-10), 2.34-2.47 (m, 3H, H-6, H-1'), 2.66 (dd, *J* = 18, 6.4 Hz, 1H, H-6), 2.86-2.94 (m, 1H, H-8), 3.87 (dd, *J* = 8.4, 8.8 Hz, 1H, H-2), 4.53 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 5.31 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-3), 7.16-7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.22-7.26 (m, 1H, H-Ar), 7.30-7.34 (m, 2H, H-Ar), 9.76 (s, 1H, CHO).

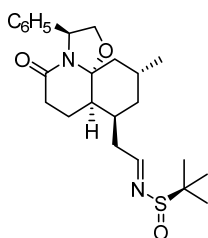
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 16.5 (C-7), 19.2 (CH₃), 25.9 (C-8), 27.2 (C-10), 30.4 (C-6), 31.3 (C-9), 33.7 (C-11), 43.5 (C-7a), 47.2 (C-1'), 58.8 (C-3), 69.4 (C-2), 95.4 (C-11a), 125.2 (2CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 128.4 (2CH-Ar), 140.0 (Cq-Ar), 168.8 (NCO), 201.2 (CHO).

[α]_D²⁰ = +121.1 (c 1.1, CHCl₃)

IR (NaCl): 1721, 1611 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{NO}_3 + \text{H}^+]$: 328.1907, found 328.1916.





(3S,7aR,8S,10R,11aR)-8-[(R,E)-2-(tert-Butylsulfinylimino)ethyl]-10-methyl-5-oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (41)

(R)-(+)-tert-butanesulfonamide (63 mg, 0.55 mmol) was added to a solution of **39** (131 mg, 0.4 mmol) and $\text{Ti}(i\text{OPr})_4$ (270 μL , 0.88 mmol) in anhydrous THF (2 mL) under vigorous stirring. After 7 h at room temperature, brine was added under vigorous stirring, and the mixture was diluted with EtOAc. The suspension was filtered over Celite® and washed with EtOAc. The filtrate was dried and concentrated. Flash chromatography (6:4 hexane–acetone) afforded compound **41** (143 mg, 83%) as a white foam.

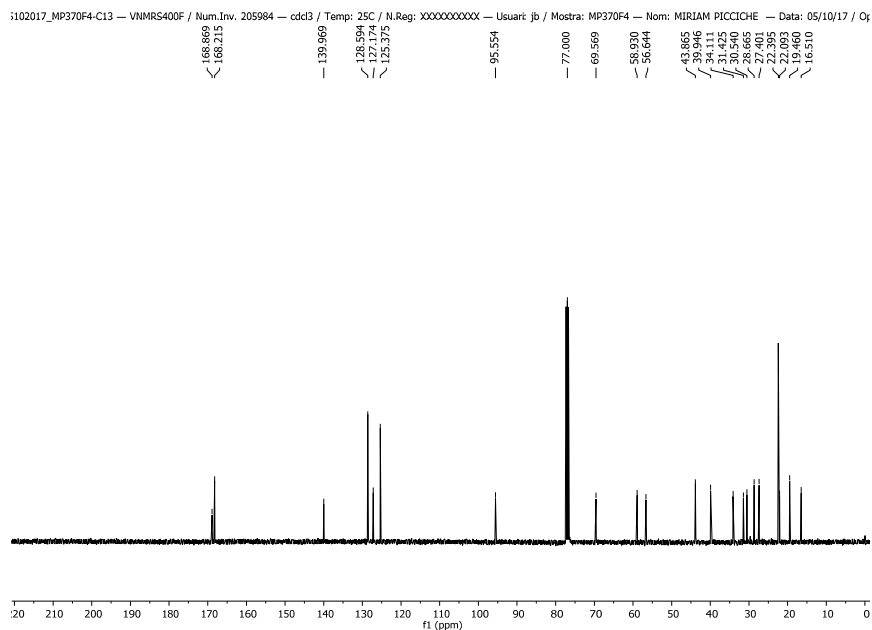
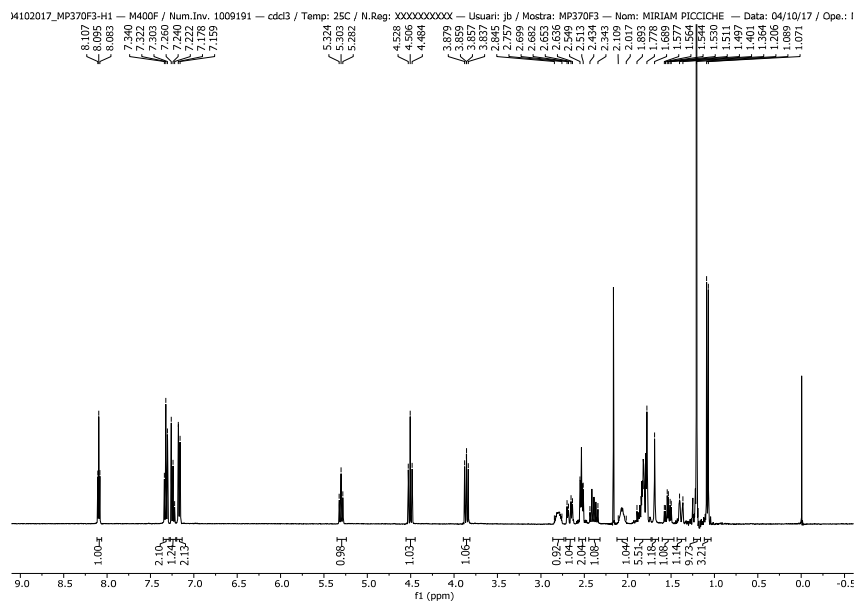
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.21 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.36-1.40 (m, 1H, H-9), 1.54 (ddd, $J = 21.2, 6.6, 5.4$ Hz, 1H, H-9), 1.78-1.89 (m, 5H, H-7, H-7a, H11), 2.02-2.11 (m, 1H, H-10), 2.34-2.43 (m, 1H, H-6), 2.51-2.55 (m, 2H, H-1'), 2.64-2.70 (m, 1H, H-6), 2.76-2.85 (m, 1H, H-8), 3.86 (dd, $J = 8.8, 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.51 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 5.30 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 7.16-7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.22-7.26 (m, 1H, H-Ar), 7.32 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H-Ar), 8.09 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H, H-2').

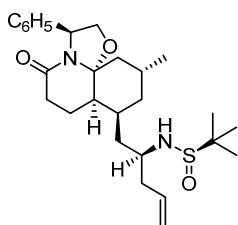
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 16.5 (C-7), 19.5 (CH_3), 22.4 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 27.4 (C-10), 28.7 (C-8), 30.5 (C-6), 31.4 (C-9), 34.1 (C-11), 39.9 (C-1'), 43.9 (C-7a), 56.6 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 58.9 (C-3), 69.6 (C-2), 95.5 (C-11a), 125.4 (2CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 128.6 (2CH-Ar), 140.0 (Cq-Ar), 168.2 (NCO) 168.9 (HC=NSO).

$[\alpha]^{20}_D = -98.35$ (c 0.85, CHCl_3)

IR (NaCl): 1654, 1622, 1082 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+]$: 431.2363, found 431.2365.





(3*S*,7*aR*,8*S*,10*R*,11*aR*)-8-[(*S*)-2-[(*R*)-*tert*-Butylsulfinylamino]pent-4-enyl]-10-methyl-5-oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline (42**)**

Allylmagnesium bromide (4.64 mL, 1 M in Et₂O, 4.64 mmol) was slowly added to a stirring solution of *N*-sulfinyl imine **41** (1.0 g, 2.32 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (23 mL) at 0 °C. After 2 h, saturated aqueous NH₄Cl was added, and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The phases were separated, and the aqueous solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (from CH₂Cl₂ to 9.85:0.15 CH₂Cl₂–MeOH) afforded sulfinamide **42** (965 mg, 88%) as a yellow foam.

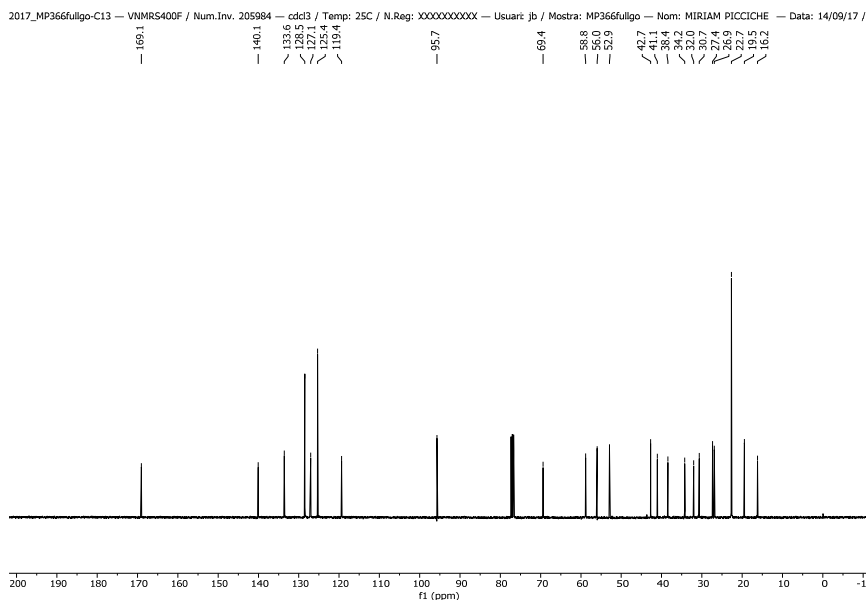
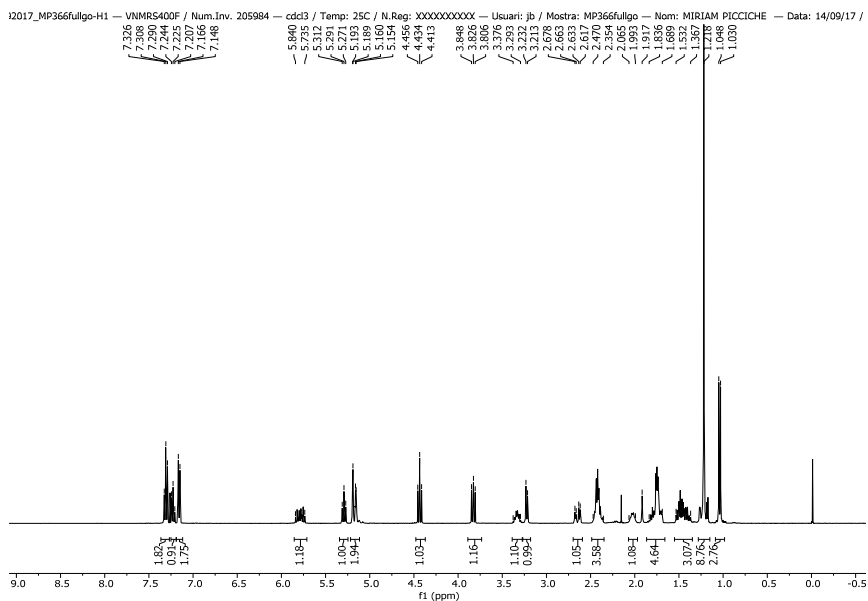
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.22-1.26 [m, 10H, C(CH₃)₃, H-9], 1.36-1.53 (m, 3H, H-9, H-1'), 1.69-1.84 (m, 5H, H-7, H-7a, H-11), 2.00-2.06 (m, 1H, H-10), 2.35-2.47 (m, 4H, H-6, H-3', H-8), 2.65 (dd, *J* = 6.2, 18.2 Hz, 1H, H-6), 3.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, NH), 3.29-3.38 (m, 1H, H-2'), 3.83 (dd, *J* = 8.0, 8.8 Hz, 1H, H-2), 4.43 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-2), 5.15-5.19 (m, 2H, H-5'), 5.29 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-3), 5.73-5.84 (m, 1H, H-4'), 7.15-7.17 (m, 2H, H-Ar), 7.21-7.24 (m, 1H, H-Ar), 7.29-7.33 (m, 2H, H-Ar).

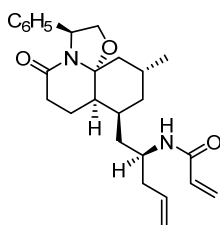
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 16.2 (C-7), 19.4 (CH₃), 22.7 [C(CH₃)₃], 26.9 (C-8), 27.4 (C-10), 30.6 (C-6), 32.0 (C-9), 34.2 (C-11), 38.4 (C-1'), 41.0 (C-3'), 42.7 (C-7a), 52.9 (C-2'), 56.0 [C(CH₃)₃], 58.8 (C-3), 69.4 (C-2), 95.7 (C-11a), 119.4 (C-5'), 125.4 (2CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 128.5 (2CH-Ar), 133.6 (C-4'), 140.0 (Cq-Ar), 169.1 (NCO).

$[\alpha]_D^{20} = +46.3$ (c 0.88, CHCl_3)

IR (NaCl): 3427, 1645, 1056 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3\text{S} + \text{H}^+]$: 473.2832, found 473.2841.





(3S,7aR,8S,10R,11aR)-8-[(S)-2-(Acryloylamino)pent-4-enyl]-10-methyl-5-oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (44**)**

1st step: 1 M HCl in Et₂O (4.14 mL, 4.14 mmol) was slowly added to a stirred solution of sulfinamide **42** (738 mg, 1.66 mmol) in anhydrous MeOH (2 mL). After 1 h, the solvent was evaporated, and the resulting amine HCl salt was used without further purification in the next step.

2nd step: Acryloyl chloride (2.0 mL, 26.5 mmol) was slowly added to a biphasic mixture of the above crude amine hydrochloride in H₂O–CH₂Cl₂ (16.5 mL, 1:1) and Et₃N (3.70 mL, 26.5 mmol) at 0 °C. The mixture was stirred for 20 h at room temperature. Then, the mixture was diluted with CHCl₃, and the layers were separated. The aqueous solution was extracted with CHCl₃. The combined organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (from 4:6 to 3:7 hexane–EtOAc) afforded acrylamide **44** (445 mg, 64%) as a white foam.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.04 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.31-1.33 (m, 1H, H-9), 1.42-1.52 (m, 3H, H-9, H-1'), 1.69-1.80 (m, 5H, H-7, H-7a, H11), 2.00-2.05 (m, 1H, H-10), 2.16-2.44 (m, 4H, H-6, H-8, H-3'), 2.58-2.64 (m, 1H, H-6), 3.82 (dd, J = 8.0, 8.4 Hz, 1H, H-2), 4.07-4.16 (m, 1H, H-2'), 4.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H, H-2), 5.06-5.10 (m, 2H, H-5'), 5.25-5.29 (m, 1H, H-3), 5.58 (dd, J = 1.6, 10.0 Hz, 1H, CH₂=CHCO), 5.71-5.81 (m, 2H, H-4', NH), 6.06 (dd, J = 10.4, 16.8 Hz,

1H, CH₂=CHCO), 6.24 (dd, *J* = 1.6, 16.8 Hz, 1H, CH₂=CHCO), 7.14-7.16 (m, 2H, H-Ar), 7.20-7.23 (m, 1H, H-Ar), 7.28-7.31 (m, 2H, H-Ar).

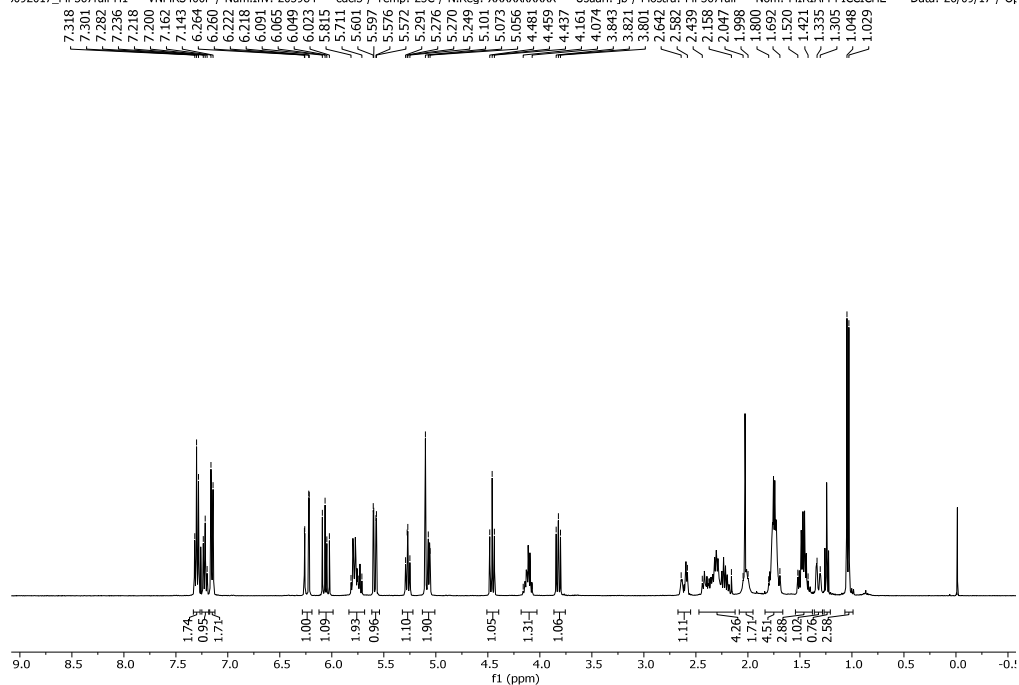
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 16.3 (C-7), 19.4 (CH₃), 27.3 (C-10), 27.6 (C-8), 30.7 (C-6), 31.5 (C-9), 34.2 (C-11), 37.5 (C-1'), 38.7 (C-3'), 43.4 (C-7a), 46.3 (C-2'), 58.8 (C-3), 69.4 (C-2), 95.6 (C-11a), 118.2 (C-5'), 125.3 (2CH-Ar), 126.1 (CH₂=CHCO), 127.0 (CH-Ar), 128.5 (2CH-Ar), 131.0 (CH₂=CHCO), 134.0 (C-4'), 140.1 (C_q-Ar), 165.0 (NCO), 169.0 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +83.55$ (c 1.03, CHCl₃)

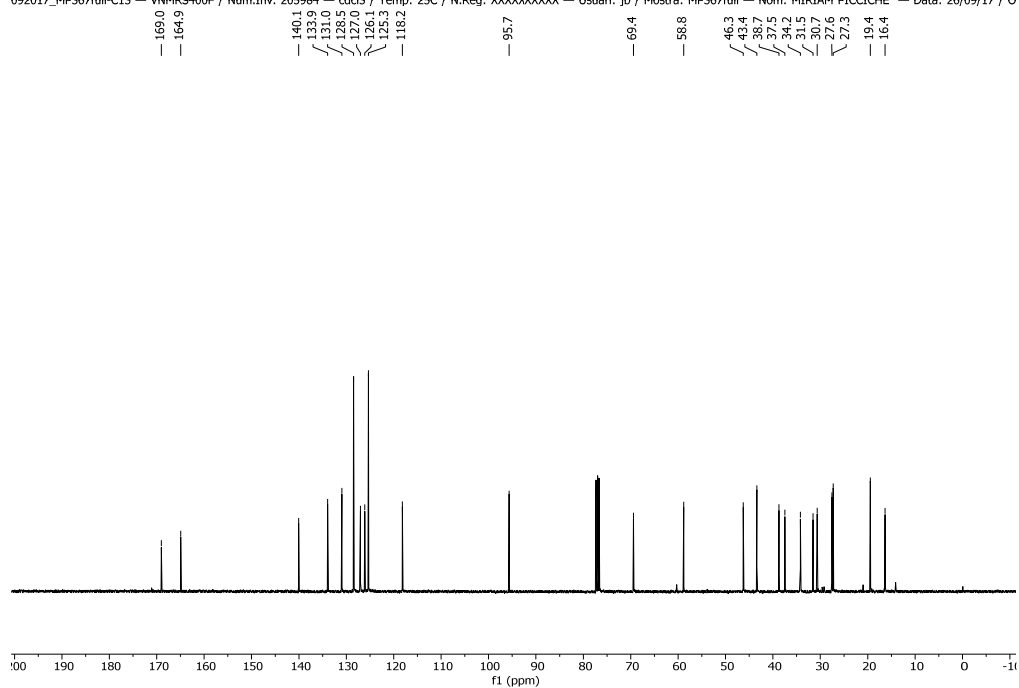
IR (NaCl): 2924, 1655, 1403 cm⁻¹

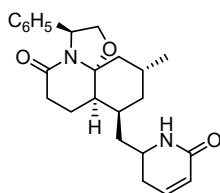
HRMS calcd for [C₂₆H₃₄N₂O₃ + H⁺]: 423.2642, found 423.2640.

092017_MP367full-H1 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP367full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 26/09/17 / O1



092017_MP367full-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP367full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 26/09/17 / O1





(3*S*,7*aR*,8*S*,10*R*,11*aR*)-10-Methyl-8-[[*(S*)-6-oxo-1,2,3,6-tetrahydro-2-piperidyl]methyl]-5-oxo-3-phenyl perhydrooxazolo[2,3-*j*]quinoline (45)

Second generation Grubbs' catalyst (33 mg, 0.04 mmol) was added to a stirring solution of acrylamide **44** (330 mg, 0.78 mmol) in degassed anhydrous CH₂Cl₂ (26 mL). The resulting brown solution was stirred at reflux temperature for 4 h. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (from EtOAc to 95:5 EtOAc–MeOH) afforded dihydropyridone **45** (267 mg, 86%) as a brown foam.

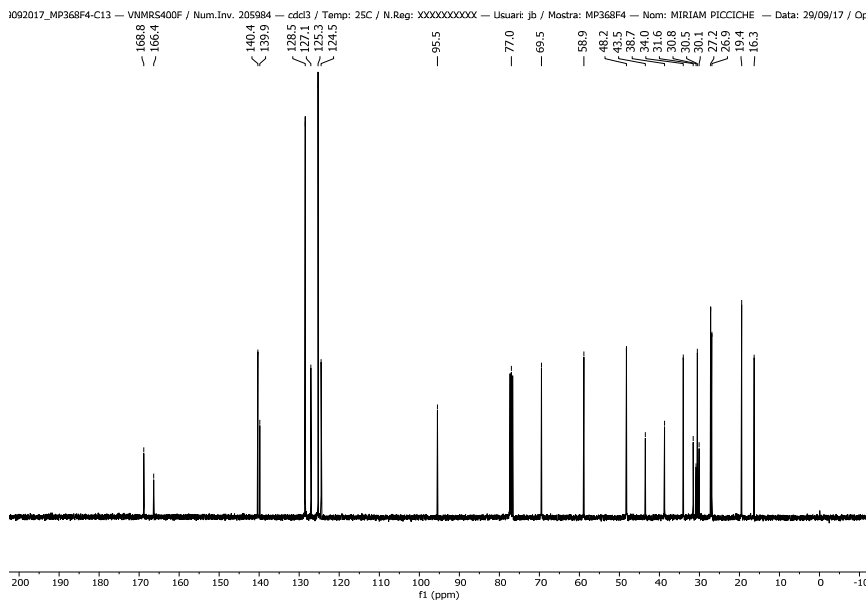
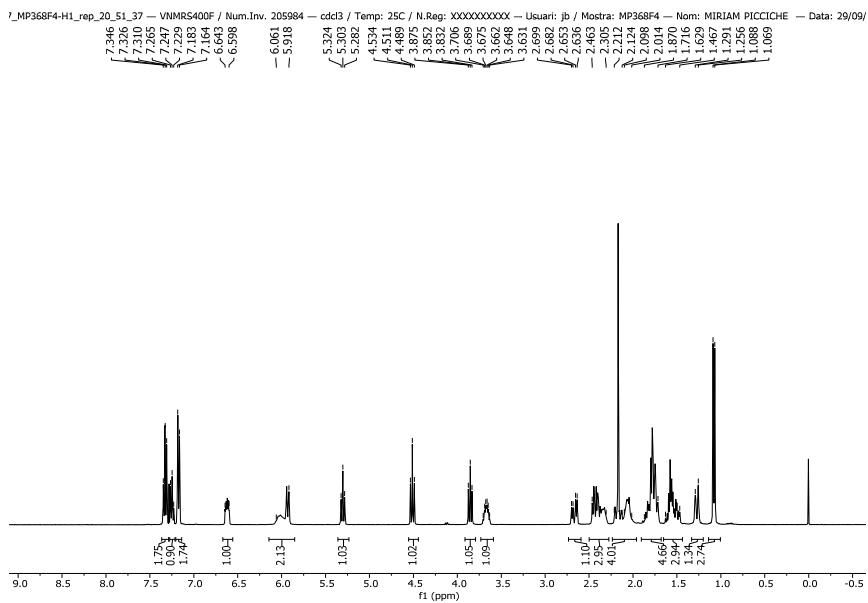
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.08 (d, J = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.26-1.29 (m, 1H, H-9), 1.47-1.63 (m, 3H, H-9, H-1'), 1.72-1.87 (m, 5H, H-7, H-7a, H-11), 2.01-2.21 (m, 3H, H-10, H-7'), 2.31-2.46 (m, 2H, H-6, H-8), 2.67 (dd, J = 6.8, 18.4 Hz, 1H, H-6), 3.63-3.71 (m, 1H, H-2'), 3.85 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H-2), 4.51 (t, J = 8.6 Hz, 1H, H-2), 5.30 (t, J = 8.4 Hz, 1H, H-3), 5.92-6.06 (m, 2H, H-5', NH), 6.59-6.64 (m, 1H, H-6'), 7.16-7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.23-7.27 (m, 1H, H-Ar), 7.31-7.35 (m, 2H, H-Ar).

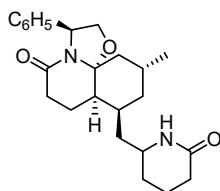
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 16.3 (C-7), 19.4 (CH₃), 27.0 (C-8), 27.1 (C-10), 30.1 (C-7'), 30.5 (C-6), 31.6 (C-9), 34.0 (C-11), 38.7 (C-1'), 43.5 (C-7a), 48.2 (C-2'), 58.9 (C-3), 69.5 (C-2), 95.5 (C-11a), 124.5 (C-5'), 125.3 (2CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 128.5 (2CH-Ar), 140.0 (C_q-Ar), 140.3 (C-6'), 166.3 (NCO), 168.8 (NCO).

$[\alpha]_D^{20} = +61.3$ (c 0.95, CHCl_3)

IR (NaCl): 3229, 1676, 1651 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 395.2329, found 395.2332.





(3S,7aR,8S,10R,11aR)-10-Methyl-8-([(S)-6-oxo-2-piperidyl]methyl)-5-oxo-3-phenyl perhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (46)

A solution of dihydropyridone **45** (262 mg, 0.66 mmol) in MeOH (5.8 mL) containing Pd/C (52 mg, 10% Pd) was stirred under hydrogen at room temperature for 15 h. The catalyst was removed by filtration, and the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (from EtOAc to 95:5 EtOAc–MeOH) afforded **46** (252 mg, 96%) as a colourless oil.

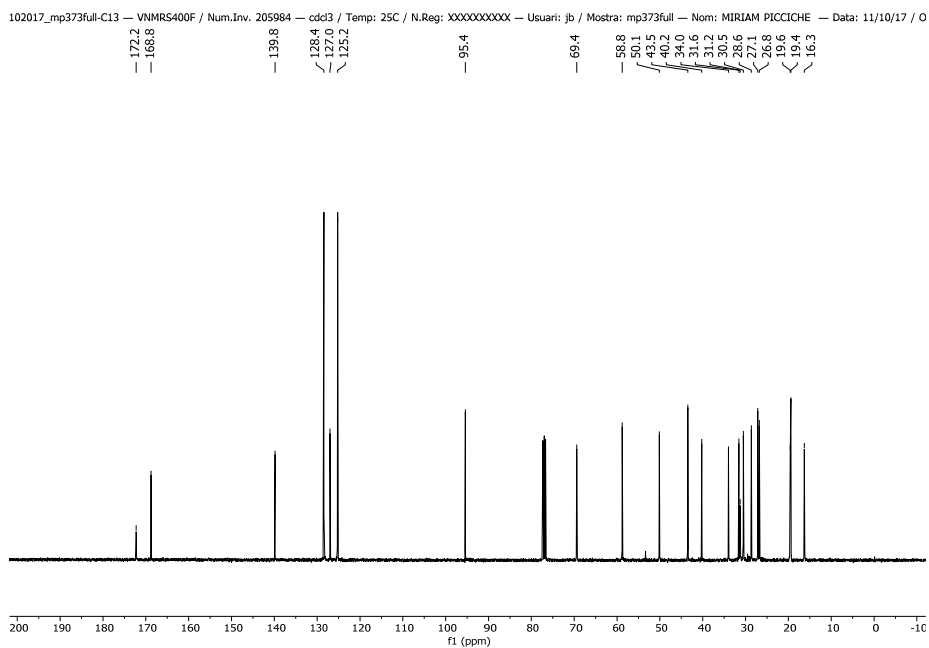
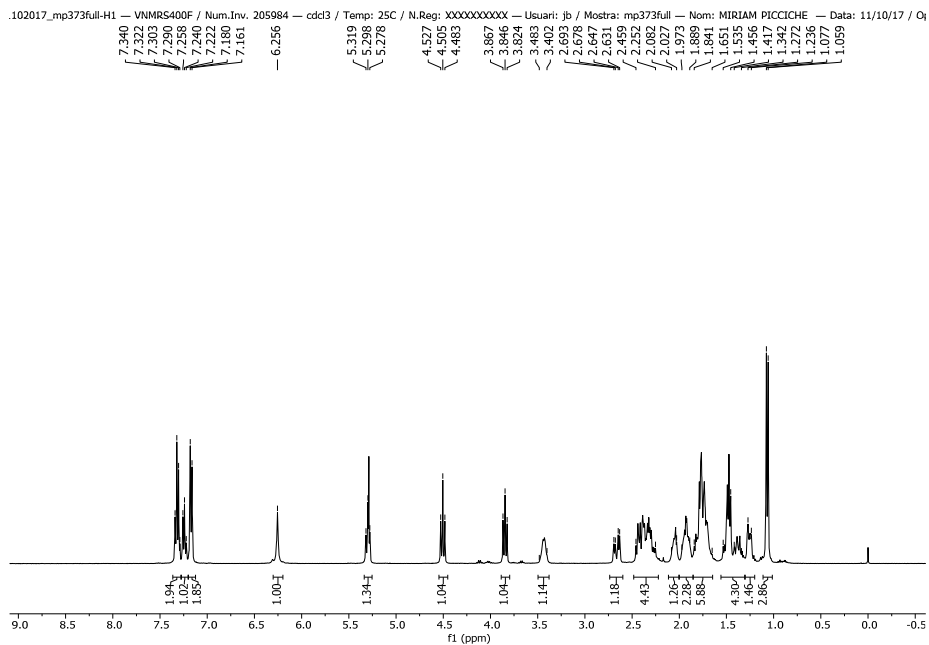
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.23-1.27 (m, 1H, H-9), 1.34-1.53 (m, 4H, H-9, H-1', H-6'), 1.65-1.84 (m, 5H, H-7, H-9, H-7', H-7a, H-11), 1.89-1.97 (m, 3H, H-10, H-6', H-7'), 2.03-2.08 (m, 1H, H-10), 2.25-2.46 (m, 4H, H-6, H-8, H-5'), 2.66 (dd, $J = 6.2, 18.6$ Hz, 1H, H-6), 3.40-3.48 (m, 1H, H-2'), 3.85 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, H-2), 4.51 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 5.30 (t, $J = 8.2$ Hz, 1H, H-3), 6.26 (s, 1H, NH), 7.16-7.18 (m, 2H, H-Ar), 7.22-7.26 (m, 1H, H-Ar), 7.29-7.34 (m, 2H, H-Ar).

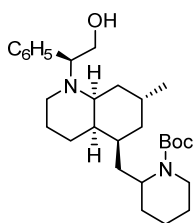
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 16.3 (C-7), 19.4 (CH_3), 19.6 (C-7'), 26.8 (C-8), 27.1 (C-10), 28.6 (C-6'), 30.5 (C-6), 31.2 (C-5'), 31.6 (C-9), 34.0 (C-11), 40.2 (C-1'), 43.5 (C-7a), 50.1 (C-2'), 58.8 (C-3), 69.4 (C-2), 95.4 (C-11a), 125.2 (2CH-Ar), 127.0 (CH-Ar), 128.4 (2CH-Ar), 140.0 (Cq-Ar), 168.8 (NCO), 172.2 (NCO).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +87.2$ (c 1.11, CHCl_3)

IR (NaCl): 2930, 1655 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 397.2486, found 397.2478.





(4aR,5S,7R,8aS)-5-([(S)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-piperidyl]methyl)-1-[(S)-2-hydroxy-1-phenylethyl]-7-methyldecahydroquinoline (47)

1st step: LiAlH₄ (3.57 mL, 1 M in THF, 3.57 mmol) was added to a stirring solution of AlCl₃ (147 mg, 1.10 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at 0 °C. After 10 min, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional 30 min. The mixture was cooled to –78 °C, and after 10 min a solution of compound **46** (218 mg, 0.55 mmol) in anhydrous THF (3.0 mL) was added. The stirring was continued at –78 °C for 90 min and at room temperature for 2 h. Water was slowly added, and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The phases were separated, and the aqueous solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried and concentrated.

2nd step: Di-*tert*-butyl dicarbonate (86 mg, 0.39 mmol) was added to a stirring solution of the above *cis*-DHQ (132 mg, 0.36 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (6 mL) at room temperature. After 24 h, the solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (from CH₂Cl₂ to 8:2 CH₂Cl₂–MeOH) of the residue afforded carbamate **47** (165 mg, 64%) as a brown oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 0.43 (brs, 3H, CH₃), 1.21-1.30 (m, 7H), 1.31-1.41 (m, 4H), 1.47 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.51-1.57 (m, 3H), 1.63-1.78 (m, 1H), 1.80-1.87 (m, 1H), 1.95 (brs, 1H), 2.05-2.43 (m, 5H), 2.66-2.74 (m, 2H), 3.10 (brs, 1H), 3.64-3.94 (m, 3H), 4.19 (brs, 1H), 7.28-7.34 (m, 3H, CH-Ar), 7.42-7.44 (m, 2H, CH-Ar).

Several of the signals in the ^{13}C NMR spectrum at 25 °C were broad and ill-defined, even not observed, thus indicating the existence of a slow conformational equilibrium.

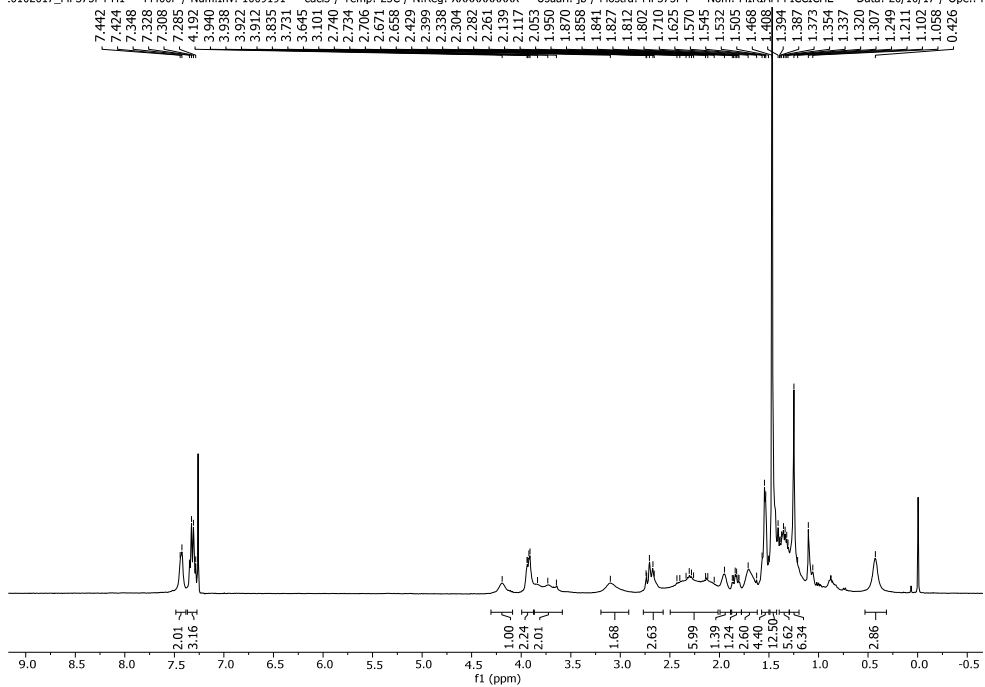
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 16.8 (CH_2), 17.5 (CH_3), 18.9 (CH_2), 23.4, 25.6 (CH_2), 27.2 (CH), 28.4 (CH_2), 28.5 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.2, 29.6 (CH_2), 30.9 (CH_2), 31.0 (CH), 32.5 (CH_2), 33.0 (CH_2), 38.7(CH_2), 44.7 (CH_2), 47.8 (CH_2), 63.2 (C-2'), 67.2 (C-1'), 79.1, [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 128.1 (CH-Ar), 128.5 (2CH-Ar), 129.0 (2CH-Ar), 154.9 (NCO).

IR (NaCl): 3288, 1686 cm^{-1}

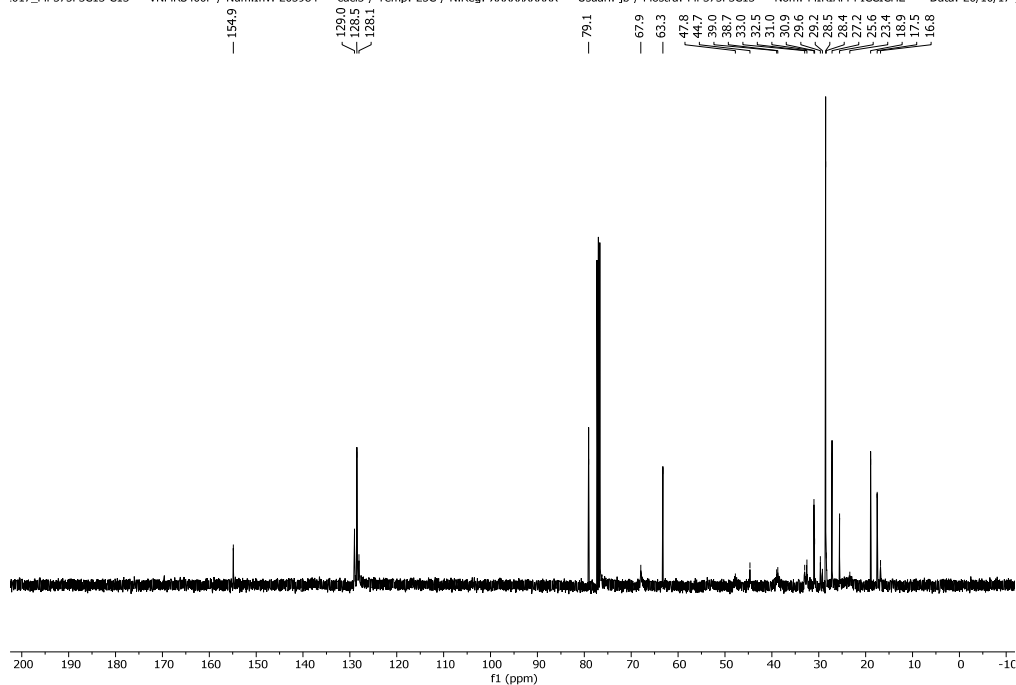
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.16$ (c 1.375, CHCl_3)

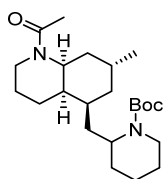
HRMS calcd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+]$: 471.3581, found 471.3576.

0102017_MP375F4-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP375F4 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 20/10/17 / Ope.: I



017_MP375F3C13-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP375F3C13 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 20/10/17





(4aR,5S,7R,8aS)-1-Acetyl-5-[(S)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-piperidyl]methyl]-7-methyldecahydroquinoline (48)

1st step: A suspension of **47** (120 mg, 0.26 mmol) in MeOH (4.6 mL) containing Pd(OH)₂ (48 mg) was stirred under hydrogen at room temperature for 24 h. The catalyst was then removed by filtration over Celite® and washed with MeOH, and the solvent was evaporated to give crude *N*-unsubstituted DHQ.

2nd step: Et₃N (39 μL, 0.28 mmol) and acetyl chloride (18 μL, 0.26 mmol) were added to a stirring solution of the above residue in CH₂Cl₂ (0.5 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred for 15 h at room temperature. Then, saturated aqueous NaHCO₃ was added, the phases were separated, and the aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (from CH₂Cl₂ to 8:2 CH₂Cl₂–MeOH) afforded **48** (78 mg, 76%) as a yellow oil.

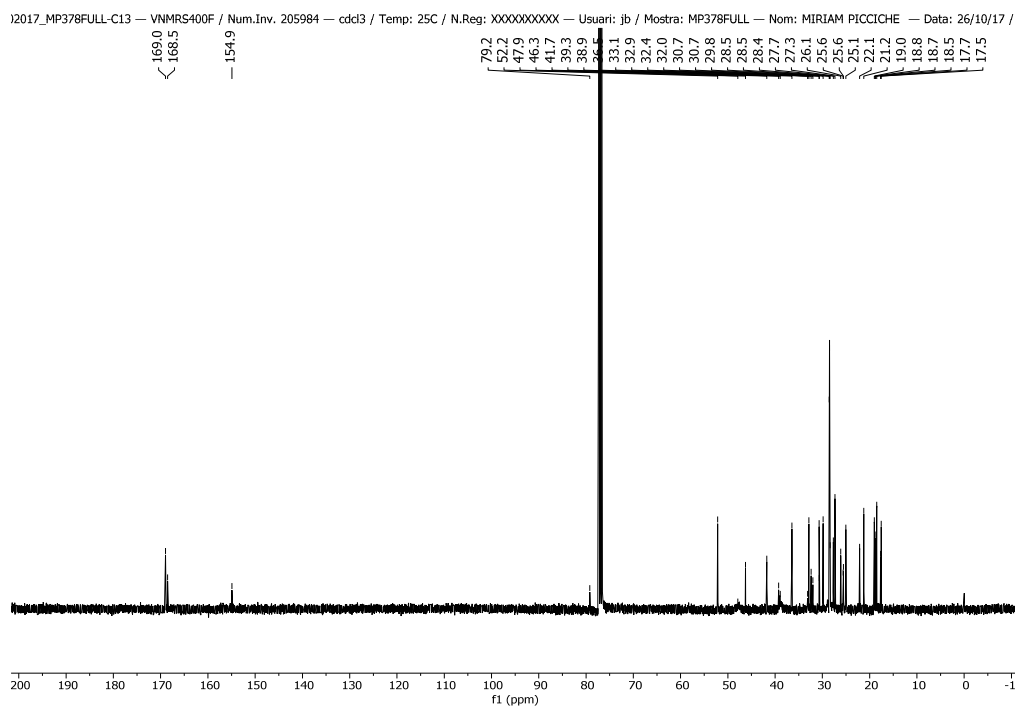
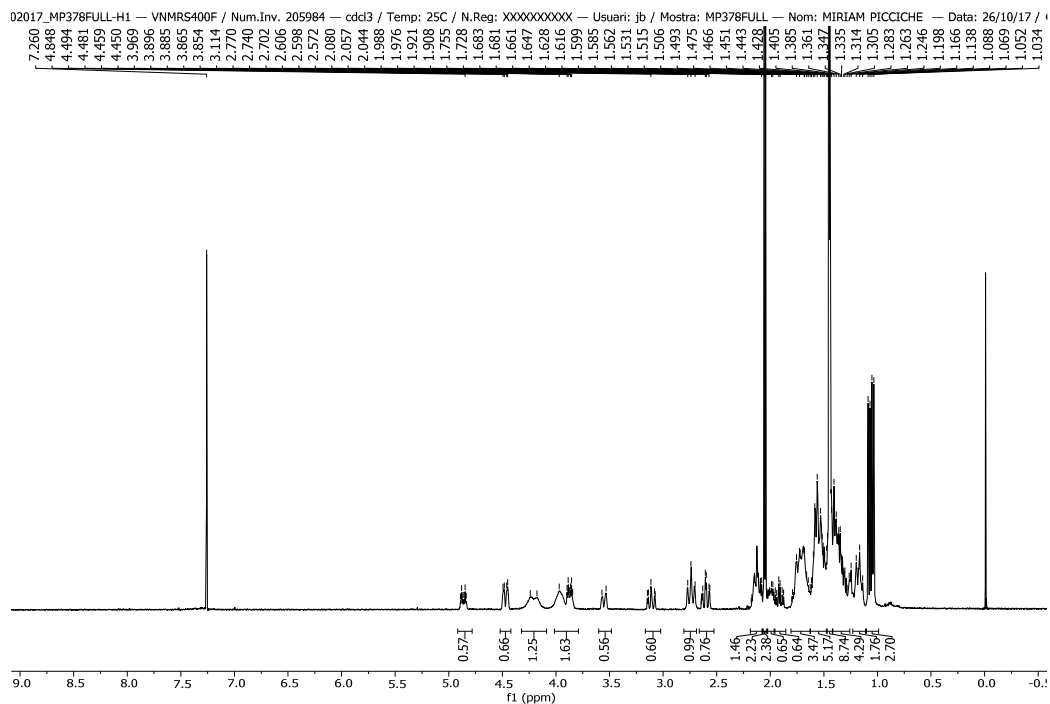
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.08 and 1.04 (d, *J* = 7.6, 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.14-1.20 (m, 2H), 1.28-1.40 (m, 4H), 1.44 and 1.45 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.47-1.58 (m, 5H), 1.62-1.79 (m, 4H), 1.88-1.94 (m, 1H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.04 and 2.06 (s, 3H, COCH₃), 2.08-2.17 (m, 2H), 2.60 (ddd, *J* = 3.2, 13.2, 14.4 Hz, 0.5H, H-2), 2.74 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-4'), 3.11 (ddd, *J* = 2.8, 12.6 Hz, 0.5H, H-2), 3.55 (d, *J* = 14.0 Hz, 0.5H, H-2), 3.87 (ddd, *J* = 2.6, 7.6, 8.8 Hz, 0.5H, H-8a), 3.97 (brs, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H, H-4'), 4.47 (dd, *J* = 2.8, 13.6 Hz, 0.5H, H-2), 4.86 (ddd, *J* = 4.8, 8.4, 9.2 Hz, 0.5H, H-8a).

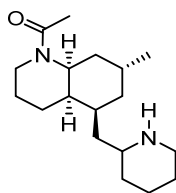
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 17.5 and 17.7 (C-4), 18.5 and 18.7 (CH_3), 18.8 and 19.0 (CH_2), 21.2 and 22.1 (COCH_3), 25.1 and 26.1 (C-3), 25.6 (CH_2), 27.3 and 27.7 (C-7), 28.4 (C-8), 28.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.8 (CH_2), 30.7 (C-5), 32.0 and 32.4 (C-6), 32.9 and 33.1 (C-1'), 36.5 and 41.7 (C-2), 38.9 (C-4'), 38.9 and 39.3 (C-4a), 46.3 and 52.1 (C-8a), 47.9 (C-2'), 79.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 154.9 (NCO), 168.5 and 168.9 (CO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -6.22$ (c 0.58, CHCl_3)

IR (NaCl): 1686, 1644 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{23}\text{H}_{40}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}^+$]: 393.3112, found 393.3100.





(+)-Serratezomine E

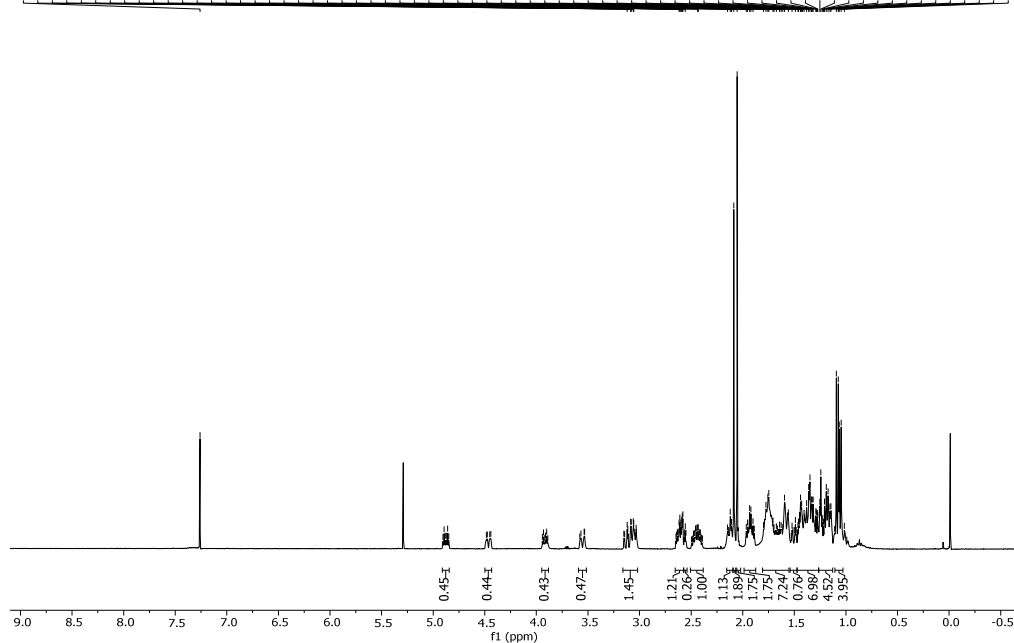
TFA (41 μL , 0.535 mmol) was slowly added to a stirring solution of compound **48** (21 mg, 0.0535 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (535 μL) at room temperature. The mixture was stirred for 1 h, and the solvent was evaporated. Flash chromatography (KP-NH Biotage[®] SNAP cartridges, from CH_2Cl_2 to 8:2 CH_2Cl_2 –MeOH) afforded **(+)-serratezomine E** (14.8 mg, 95%) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): δ 1.06 and 1.08 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.14–1.25 (m, 4H), 1.28–1.46 (m, 6H), 1.51 (m, 1H), 1.60–1.80 (m, 6H), 1.89–1.94 (m, 2H), 2.05 and 2.09 (s, 3H, COCH_3), 2.11–2.15 (m, 1H), 2.39–2.50 (m, 1H), 2.55 (t, $J = 3.2$ Hz, 0.5 H), 2.58–2.65 (m, 1H), 3.03–3.09 (m, 0.5H), 3.12 (td, $J = 4.0, 13.2$ Hz, 1H), 3.55 (m, 0.5H), 3.91 (dt, $J = 4.2, 12.4$ Hz, 0.5H), 4.46 (dd, $J = 4.0, 13.0$ Hz, 0.5 H), 4.88 (dt, $J = 4.4, 13.2$ Hz, 0.5H).

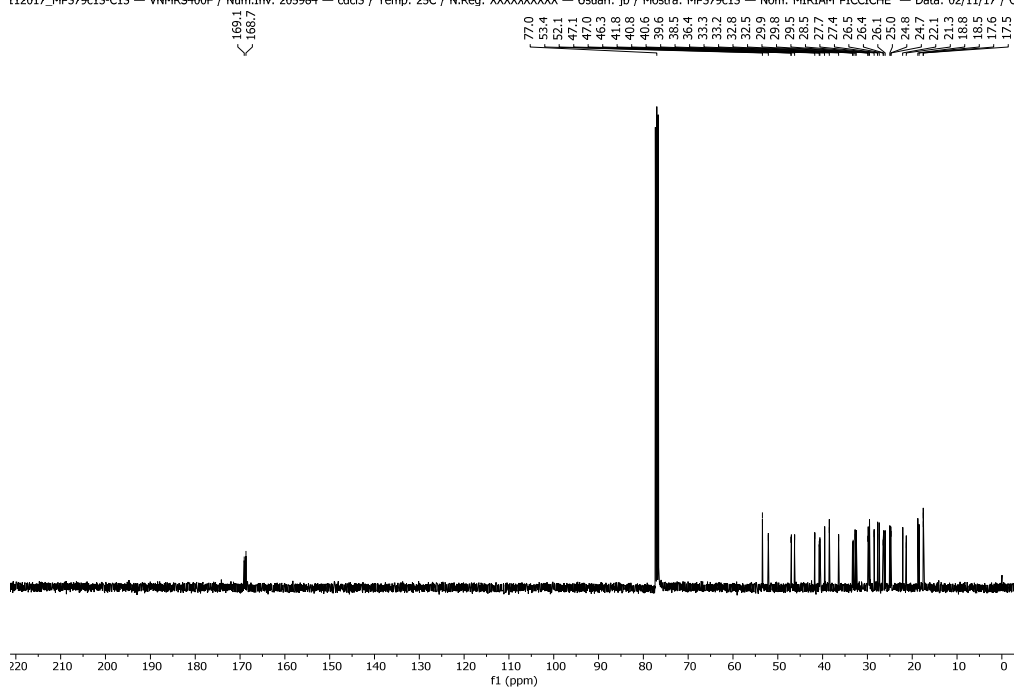
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 17.5 and 17.6 (CH_2), 18.5 and 18.7 (CH_3), 21.3 and 22.1 (COCH_3), 24.7 and 24.8 (CH_2), 25.0 and 26.0 (CH_2), 26.4 and 26.5 (CH_2), 27.3 and 27.7 (CH), 28.5 and 30.0 (CH_2), 29.5 and 29.8 (CH), 32.5 and 32.8 (CH_2), 33.1 and 33.3 (CH_2), 36.4 and 41.8 (CH_2), 38.5 and 39.5 (CH), 40.6 and 40.7 (CH_2), 46.2 and 52.1 (CH), 47.0 and 47.1 (CH_2), 53.4 (CH), 168.6 and 169.1 (CO).

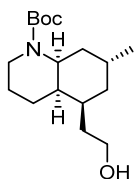
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.10$ (c 0.62, CHCl_3).

27102017_MP379G-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP379G — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 27/10/17 / Ope.: M



112017_MP379c13-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP379c13 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 02/11/17 / C





(4aR,5S,7R,8aS)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-5-(2-hydroxyethyl)-7-methyl decahydroquinoline (49)

1st step: LiAlH₄ (5.85 mL, 1 M in THF, 5.85 mmol) was added to a stirring solution of AlCl₃ (241 mg, 1.8 mmol) in anhydrous THF (18 mL) at 0 °C. After 30 min, the mixture was cooled to –78 °C, and after 10 min a solution of **39** (296 mg, 0.9 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was added. The stirring was continued at –78 °C for 90 min and at room temperature for 3 h. Water was slowly added, and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The phases were separated, and the aqueous solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried and concentrated to give crude dialcohol.

2nd step: A solution of the above residue (267 mg, 0.84 mmol) and Boc₂O (220 mg, 1.0 mmol) in MeOH (17 mL) containing Pd(OH)₂ (107 mg) was stirred under hydrogen at room temperature for 24 h. The catalyst was removed by filtration over Celite[®], and the filtrate was concentrated. Flash chromatography (85:15 hexane–EtOAc) afforded compound **49** (243 mg, 91%) as a colourless oil.

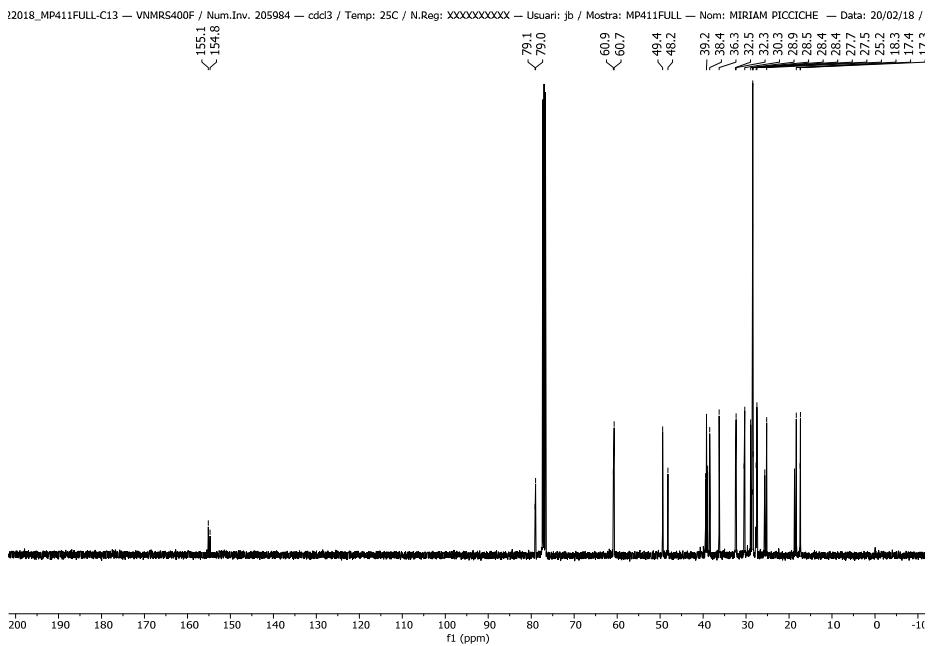
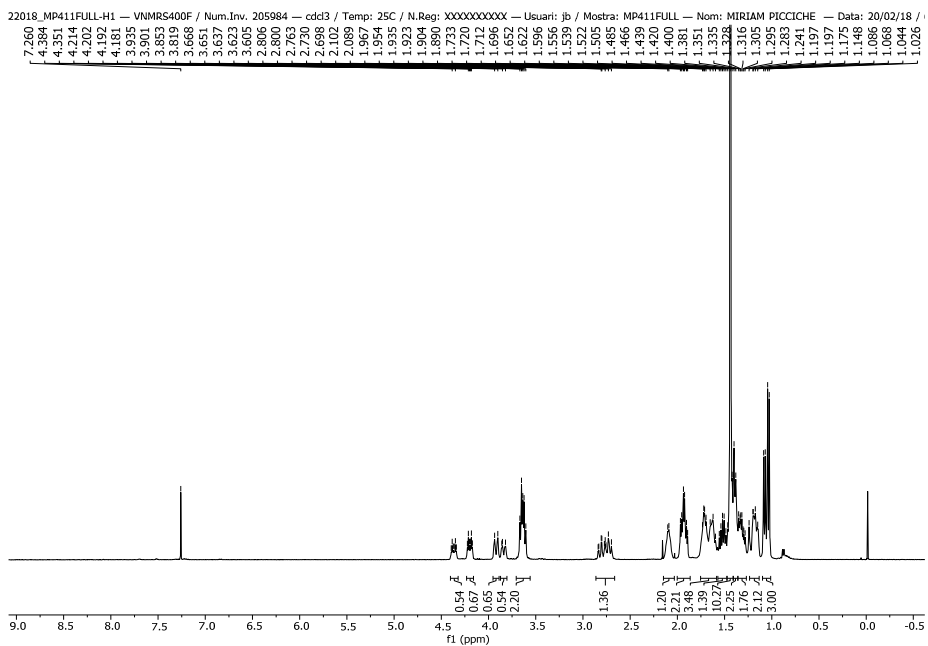
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.03 and 1.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.14–1.24 (m, 2H), 1.28–1.35 (m, 2H), 1.38–1.42 (m, 2H), 1.42–1.47 (m, 10H, C(CH₃)₃), 1.48–1.57 (m, 1H), 1.60–1.73 (m, 2H), 1.89–1.97 (m, 2H), 2.09–2.10 (m, 1H, H-7), 2.70–2.84 (m, 1H, H-2), 3.60–3.69 (m, 2H, CH₂OH), 3.82–3.86 (m, 0.5H, H-2), 3.90–3.93 (m, 0.5H, H-2), 4.20 (dt, *J* = 4.2, 13.2 Hz, 0.5H, H-8a), 4.37 (m, *J* = 4.4, 13.2 Hz, 0.5H, H-8a).

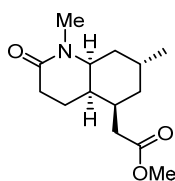
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 17.3 and 17.4 (CH_2), 18.3 and 18.7 (CH_3), 25.2 and 25.6 (CH_2), 27.5 and 27.7 (C-7), 28.4 and 28.9 (CH_2), 28.4 and 28.5 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 30.3 and 30.4 (CH), 32.3 and 32.5 (CH_2), 36.2 and 36.3 (CH_2), 38.4 and 39.4 (C-2), 39.0 and 39.2 (CH), 48.2 and 49.4 (CH), 60.7 and 60.9 (CH_2OH), 79.0 and 79.1 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 154.8 and 155.1 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15.7$ (c 0.97, CHCl_3)

IR (NaCl): 3355, 1732 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{17}\text{H}_{31}\text{NO}_3 + \text{H}^+$]: 298.2377, found 298.2380.



**Methyl (4aR,5S,7R,8aS)-1,7-dimethyl-2-oxodecahydroquinolin-5-acetate (51)**

1st step. 10% aqueous solution of NaIO₄ (3.3 mL) and RuO₂·nH₂O (3 mg, 0.02 mmol) were added to a stirred solution of **49** (197 mg, 0.66 mmol) in EtOAc (1.6 mL). After 17 h, EtOAc was added, the organic layer was separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. *i*PrOH (2 mL) was added to the combined organic extracts, the resulting suspension was filtered over Celite[®], and the filtrate was dried and concentrated to give a crude lactam acid.

2nd step. TFA (505 μL, 6.6 mmol) was slowly added to a stirring solution of the above acid in anhydrous CH₂Cl₂ (6.6 mL) at room temperature. After 1 h of stirring, the solvent was evaporated and the residue was taken up with anhydrous DMF (6.6 mL). NaH (79 mg, 3.3 mmol) was added to the solution, and the resulting suspension was stirred at room temperature for 1 h. Then, MeI (204 μL, 3.3 mmol) was added, and the stirring was continued for 48 h. Saturated aqueous NH₄Cl was added, the mixture was diluted with CH₂Cl₂, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (3:1 hexane–acetone) afforded **51** (97 mg, 58%) as a yellowish oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.23-1.28 (m, 1H), 1.41 (ddd, *J* = 5.0, 6.4, 21.6 Hz, 1H), 1.49-1.58 (m, 2H), 1.72-1.83 (m, 2H), 2.02-2.09 (m, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.18-2.32 (m, 3H), 2.34-2.40

(m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 2.89 (s, 3H, NCH₃), 3.41 (dt, $J = 4.6, 12.4$ Hz, 1H, H-8a), 3.66 (s, 3H, COCH₃).

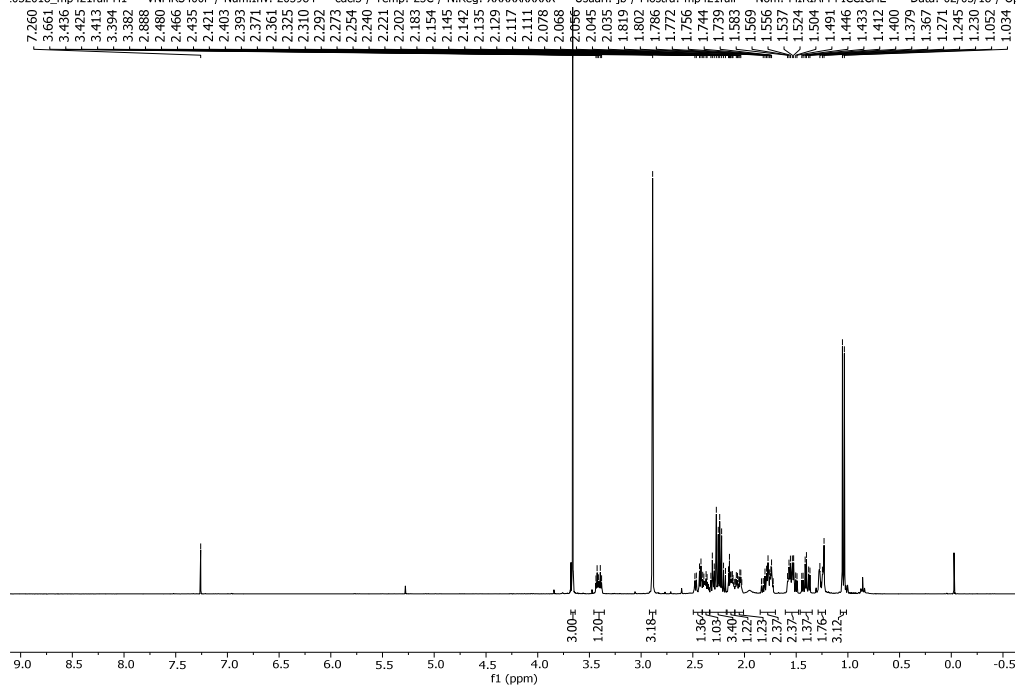
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 15.4 (CH₂), 18.4 (CH₃), 27.2 (CH), 30.6 (CH), 31.1 (CH₂), 31.9 (CH₂), 32.0 (CH₂), 33.7 (NCH₃), 37.4 (CH), 38.1 (CH₂), 51.6 (COCH₃), 56.8 (C-8a), 169.6 (NCO), 172.8 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +22.2$ (c 1.42, CHCl₃)

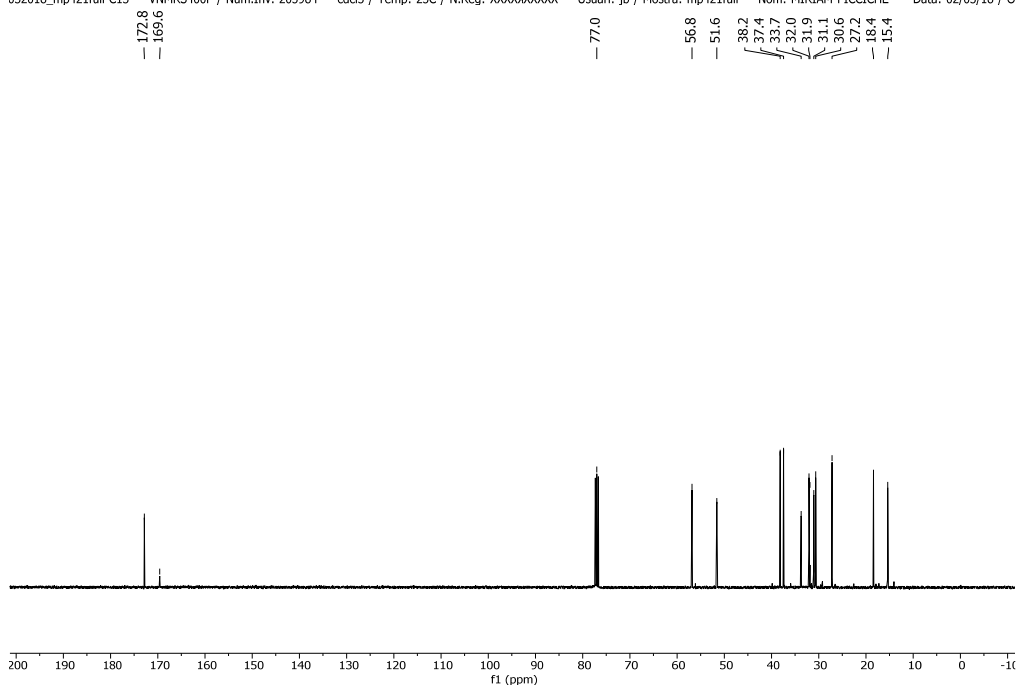
IR (NaCl): 1736, 1639 cm⁻¹

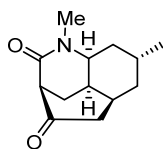
HRMS calcd for [C₁₄H₂₃NO₃ + H⁺]: 254.1751, found 254.1753.

032018_mp421full-H1 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: mp421full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 02/03/18 / O



032018_mp421full-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: mp421full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 02/03/18 / O





Luciduline lactam (**52**)

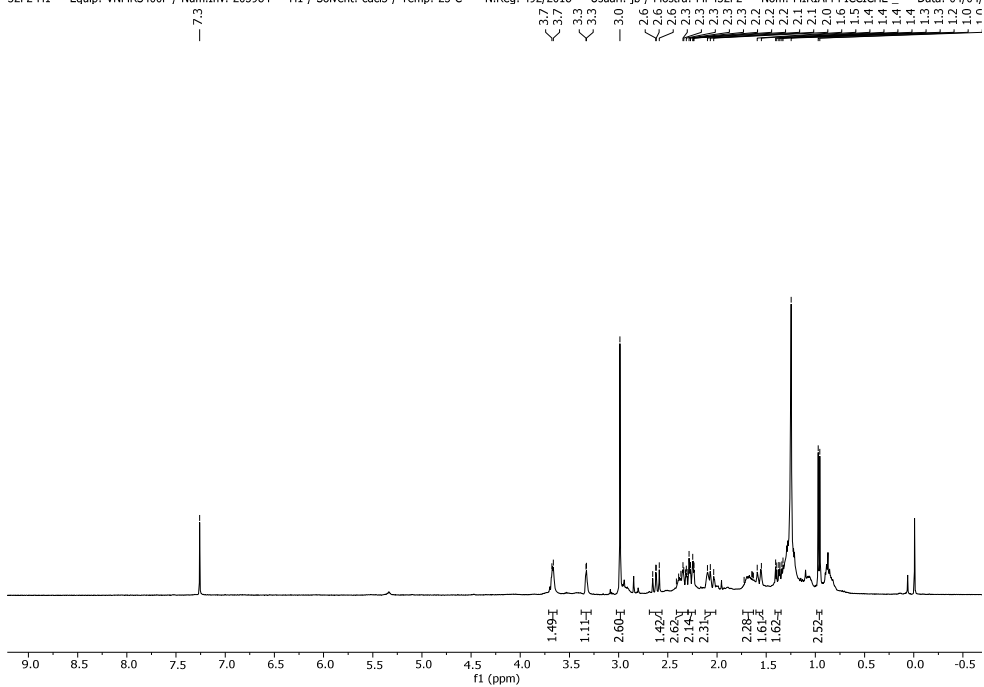
A solution of *N*-isopropylcyclohexylamine (190 μ L, 1.15 mmol) in anhydrous THF (3.8 mL) was treated with *n*-BuLi (720 μ L, 1.6 M in THF, 1.15 mmol) at -78 $^{\circ}$ C, and the mixture was stirred for 30 min at this temperature. The resulting solution was added dropwise under argon at -78 $^{\circ}$ C over 20 min to a solution of **51** (117 mg, 0.46 mmol) in anhydrous THF (23 mL). After stirring at this temperature for 2 h, the solution was poured into 1 M HCl at 0 $^{\circ}$ C, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (3:1 hexane–acetone) afforded **52** (80 mg, 78%) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.96 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, CH_3), 1.34-1.40 (m, 1H), 1.55-1.59 (m, 1H), 1.63-1.72 (m, 2H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.23-2.28 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.62 (dd, $J = 12.4, 14.4$ Hz, 1H), 2.99 (s, 3H, NCH_3), 3.32-3.33 (m, 1H, H-3), 3.66-3.68 (m, 1H, H-6).

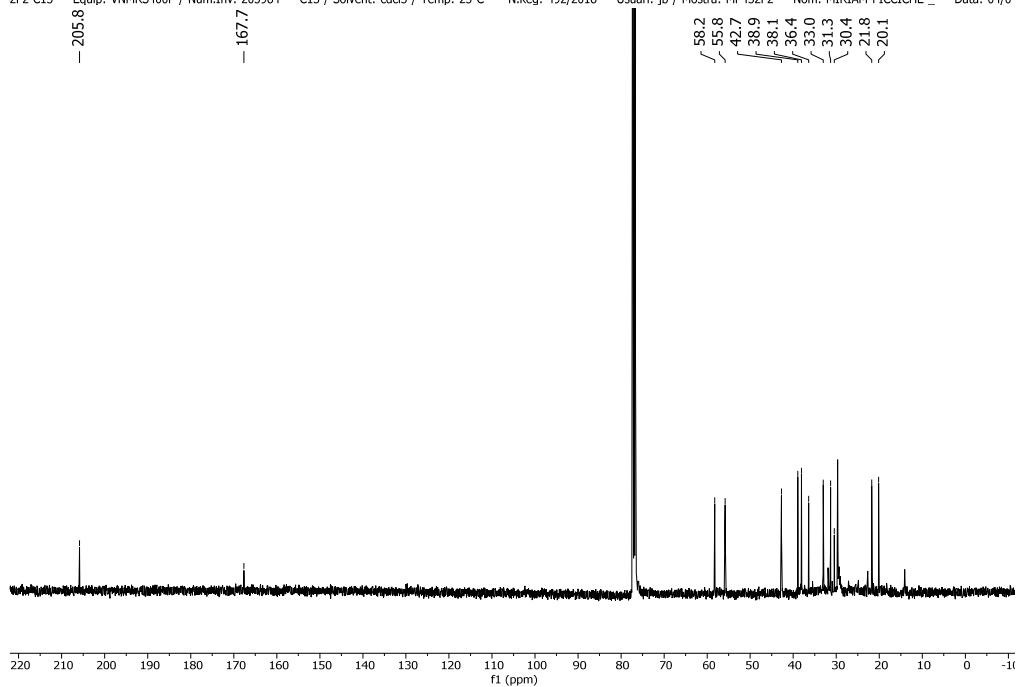
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 20.1 (CH), 21.8 (CH_3), 30.4 (NCH_3), 31.3 (CH_2), 33.0 (CH), 36.4 (CH), 38.1 (CH_2), 38.9 (CH_2), 42.7 (CH_2), 55.8 (CH), 58.2 (CH), 167.7 (NCO), 205.8 (CO).

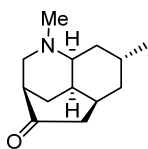
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +92.8$ (c 0.79, CHCl_3).

32F2-H1 — Equip: VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — H1 / Solvent: cdcl3 / Temp: 25 C — N.Reg: 492/2018 — Usuari: jb / Mostra: MP432F2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 04/04/



2F2-C13 — Equip: VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — C13 / Solvent: cdcl3 / Temp: 25 C — N.Reg: 492/2018 — Usuari: jb / Mostra: MP432F2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 04/04/



**(+)-Luciduline**

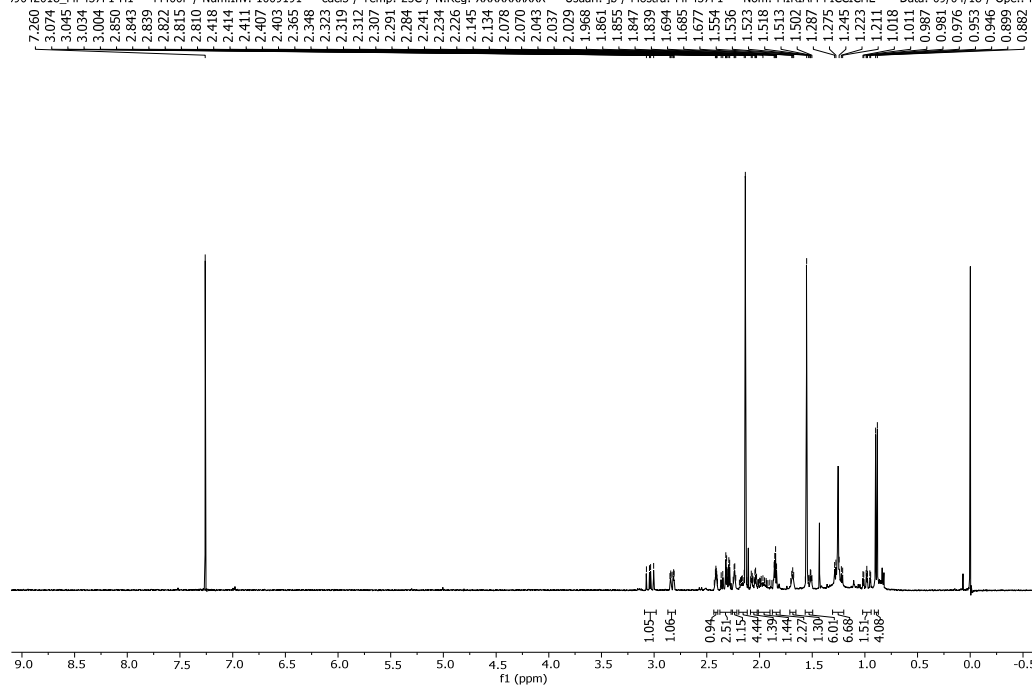
1st step: LiAlH₄ (1.25 mL, 1 M in THF, 5.88 mmol) was added to a stirring solution of **52** (55 mg, 0.248 mmol) in anhydrous Et₂O (15 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at reflux temperature for 1 h. After cooling, water was slowly added at 0 °C, and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried and concentrated to give crude alcohol.

2nd step: A solution of the above residue in acetone (1.6 mL) was added at room temperature to Jones reagent (2.5 mL) freshly prepared by dissolving CrO₃ (700 mg) in water (5 mL), H₂SO₄ (1.2 mL), and acetone (100 mL). After 30 min, water was slowly added at 0 °C, and the resulting mixture was basified with 3 M aqueous NaOH. The aqueous solution was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried and concentrated. Flash chromatography (KP-NH Biotage® SNAP cartridges, from hexane to 8:2 hexane–AcOEt) afforded **(+)-luciduline** (37 mg, 72%) as an unstable light-yellow oil.

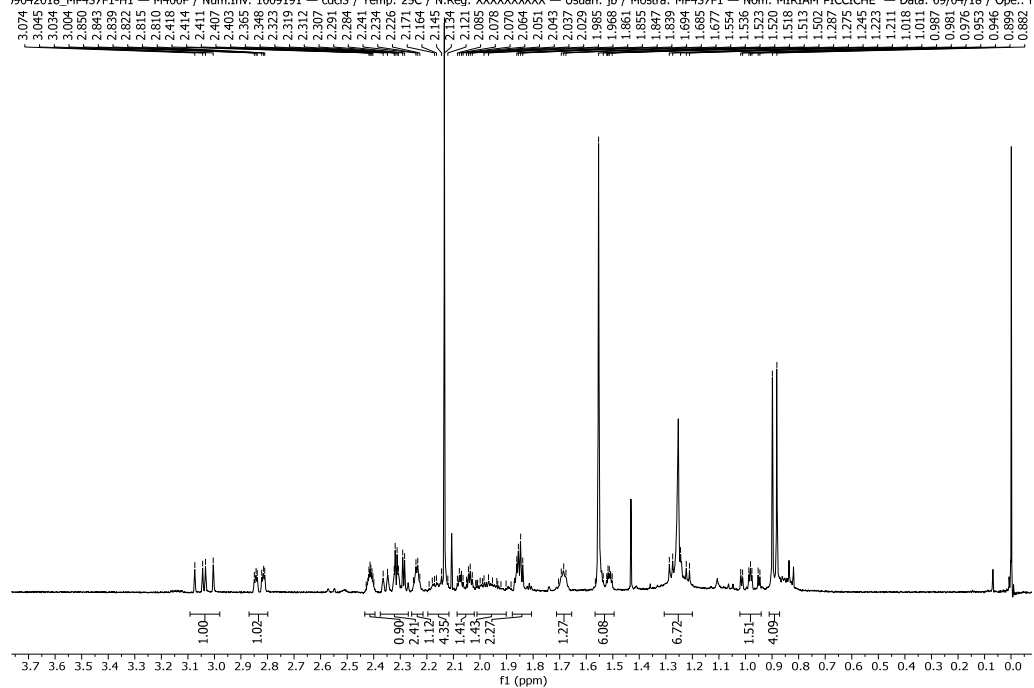
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃), 0.95-1.02 (m, 1H), 1.21-1.29 (m, 1H), 1.50-1.56 (m, 1H), 1.69 (br s, 1H), 1.81-1.90 (m, 2H), 1.91-2.01 (m, 1H), 2.02-2.08 (m, 1H), 2.12-2.18 (m, 1H), 2.13 (s, 3H, NCH₃), 2.23-2.25 (m, 1H), 2.27-2.37 (m, 2H), 2.39-2.43 (m, 1H), 2.81-2.85 (m, 1H), 3.04 (dd, *J* = 11.8, 16.4 Hz, 1H).

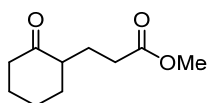
[α]_D²⁰ = + 86.0 (c 0.13, MeOH).

19042018_MP437F1-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP437F1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 09/04/18 / Ope.: I



19042018_MP437F1-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP437F1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 09/04/18 / Ope.: I



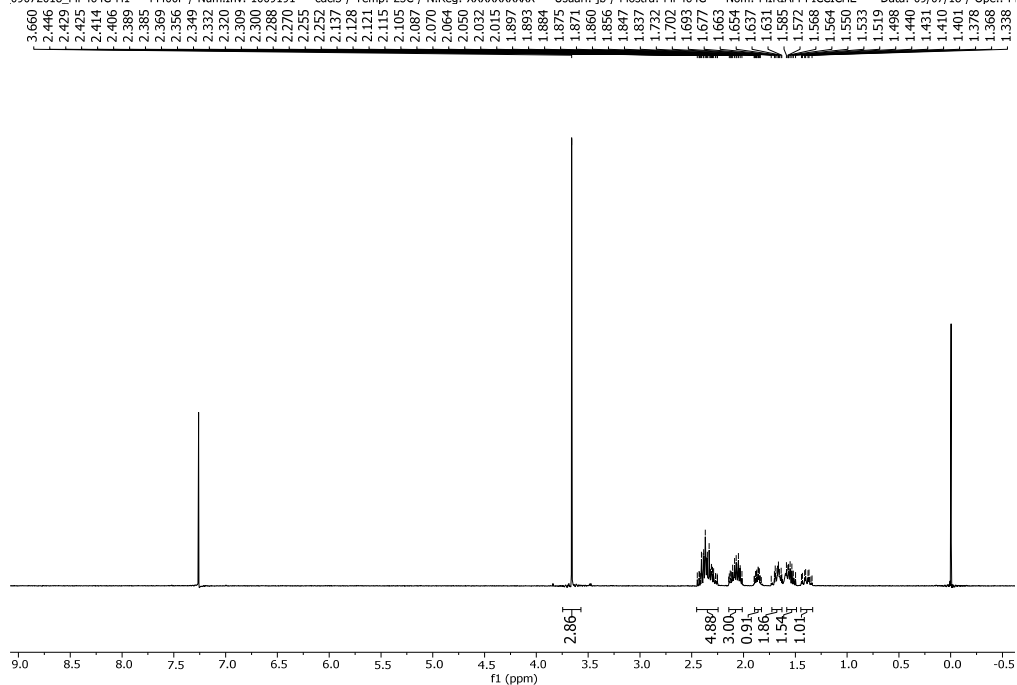
**Methyl 2-oxocyclohexanepropionate (53)**

Methyl acrylate (3.44 mL, 0.04 mol) was added to a solution of commercial 1-pyrrolidino-1-cyclohexene (6.0 mL, 0.04 mol, 97%) in anhydrous dioxane (13.8 mL) and the mixture was heated at reflux. After 3 h, a buffer solution (10 mL, AcOH–H₂O–NaOAc, 10 mL:10 mL:5 g) was added and the mixture was stirred at reflux temperature for 1 h. Then, Et₂O was added to the cooled mixture, and the resulting solution was washed with 2N aqueous HCl and brine. The organic extracts were dried and concentrated to afford pure compound ketoester **53** as a yellow oil (6.05 g, 90%).

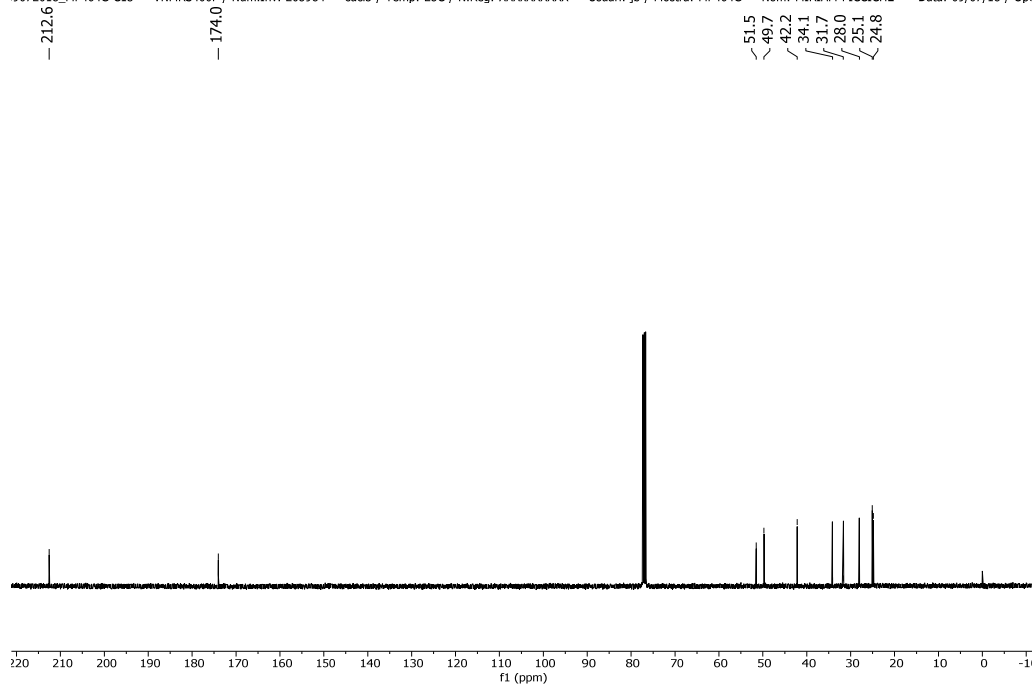
¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.34-1.44 (m, 1H); 1.50-1.59 (m, 1H); 1.63-1.73 (m, 2H); 1.85-1.90 (m, 1H); 2.01-2.14 (m, 3H); 2.25-2.45 (m, 5H); 3.66 (s, 3H, CH₃).

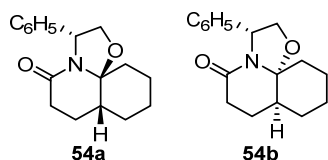
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): 24.8 (CH₂), 25.1 (CH₂), 28.0 (CH₂), 31.7 (CH₂), 34.1 (CH₂), 42.2 (CH₂), 49.7 (CH), 51.5 (CH₃), 174.0 (CO), 212.6 (COO).

09072018_MP464G-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP464G — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 09/07/18 / Ope.: M



09072018_MP464G-C13 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — ccd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP464G — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 09/07/18 / Ope.





(3R,7aR,11aS)-5-Oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (54a) and (3R,7aS,11aR)-5-Oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (54b)

AcOH (2.3 mL, 0.04 mol) was added to a solution of ketoester **1** (4.96 g, 0.03 mol) and (*R*)-phenylglycinol (5.54 g, 0.04 mol) in benzene (207 mL, 0.13M). The mixture was heated at reflux for 24 h with azeotropic elimination of water by a Dean-Stark system. After cooling to room temperature, the solvent was evaporated. The resulting residue was purified by chromatography (from 9:1 to 7:3 hexane–EtOAc) affording tricyclic lactams **54a** as a yellowish solid (6.55 g, 80%) and **54b** as a yellow oil (835 mg, 10%).

54a (higher *R_f*):

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm): 1.39-1.46 (m, 1H), 1.49-1.61 (m, 3H), 1.63-1.74 (m, 3H), 1.82-1.85 (m, 2H), 1.92-2.00 (m, 1H), 2.08-2.18 (m, 1H), 2.50 (ddd, *J* = 18.6, 10.3 and 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.66 (dd, *J* = 18.5 and 7.5 Hz, 1H, H-6), 3.88 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H, H-2), 4.50 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-3), 5.34 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-3), 7.17-7.33 (m, 5H, H-Ar).

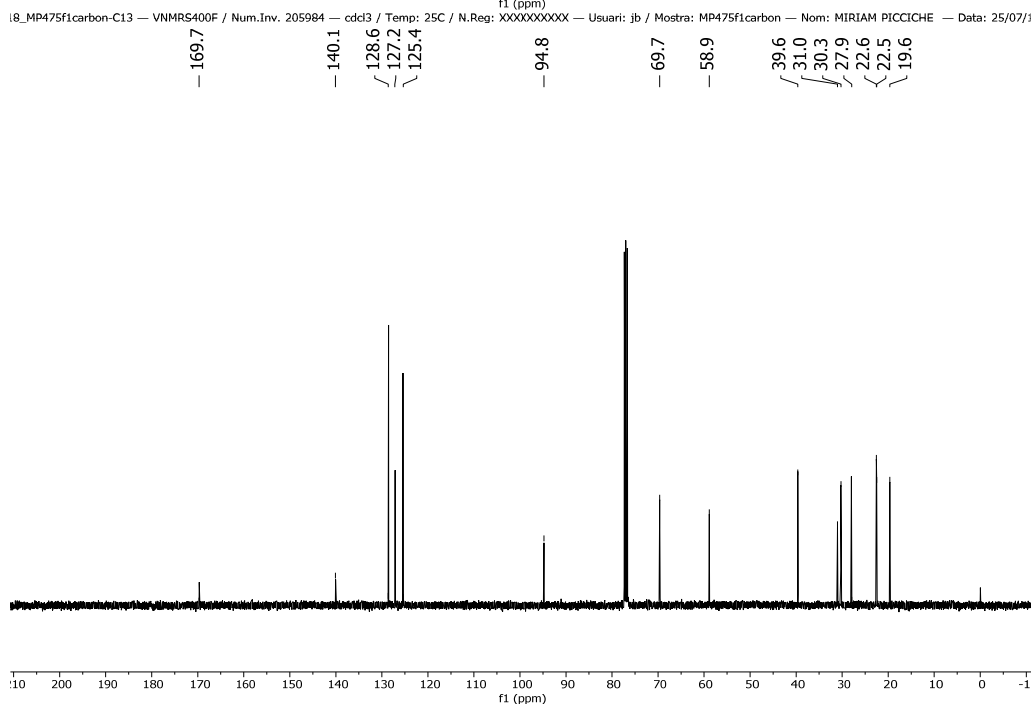
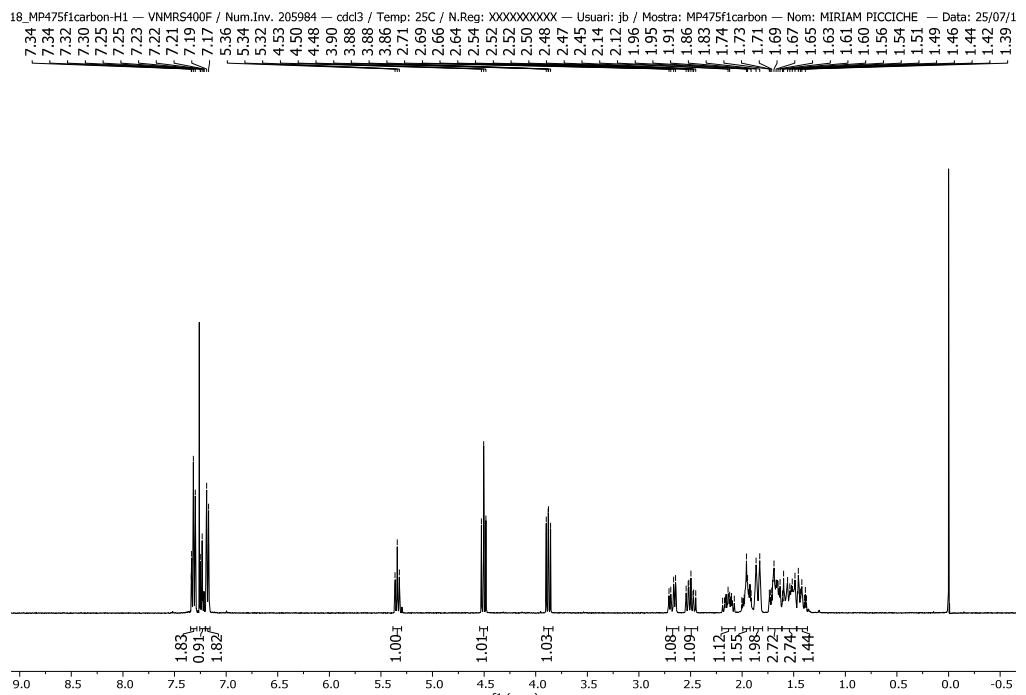
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): 19.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 30.3 (CH₂), 31.0 (C-6), 39.6 (C-7a), 58.9 (C-3), 69.7 (C-2), 94.8 (C-11a), 125.4 (CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 140.1 (C_q-Ar), 169.7 (NCO).

mp: 99-100°C

[α]_D²⁰ = -129.0 (c 1.5, MeOH)

IR (NaCl): 1650 cm⁻¹

HRMS calcd for $[C_{17}H_{21}NO_2 + H^+]$: 272.1645, found 272.1644.



54b (lower R_f):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm): 1.43-1.52 (m, 3H), 1.57-1.63 (m, 2H), 1.70-1.79 (m, 2H), 1.95-1.98 (m, 1H), 2.01-2.11 (m, 2H), 2.13-2.21 (m, 1H), 2.50 (m, 1H, H-6), 3.95 (dd, $J = 1.8, 8.8$ Hz, 1H, H-2), 4.40 (dd, $J = 7.2, 9.2$ Hz, 1H, H-2), 4.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-3), 7.20-7.24 (m, 1H, H-Ar), 7.26-7.32 (m, 4H, H-Ar).

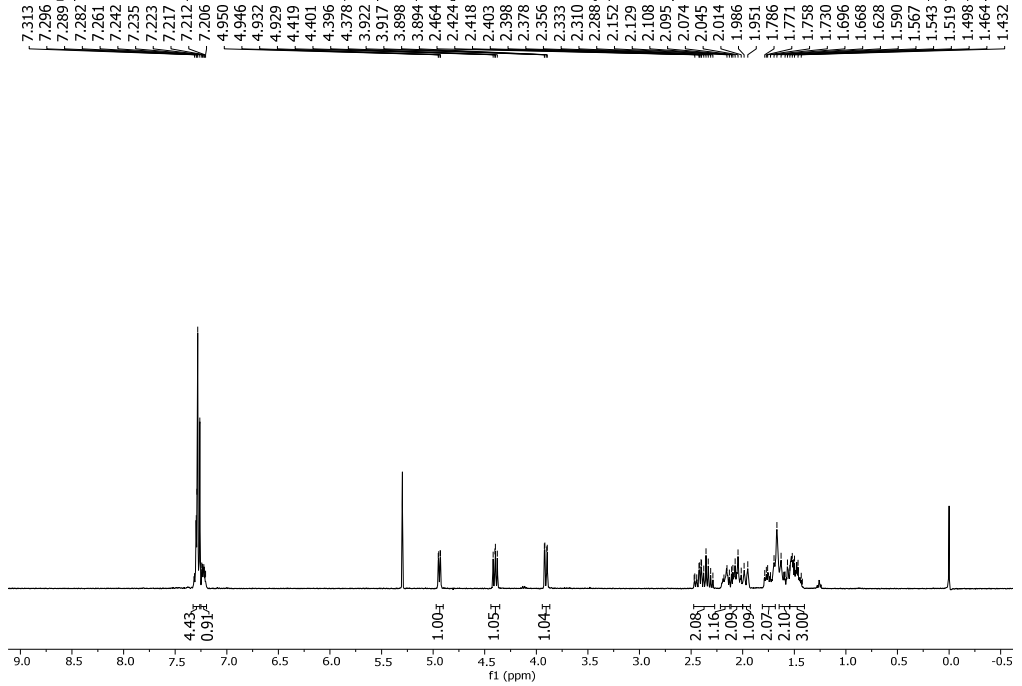
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): 19.2 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 27.4 (CH_2), 29.4 (CH_2), 30.4 (C-6), 38.6 (C-7a), 59.4 (C-3), 71.0 (C-2), 94.3 (C-11a), 126.2 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 141.8 (Cq-Ar), 167.6 (NCO).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +6.91$ (c 1.09, CHCl_3)

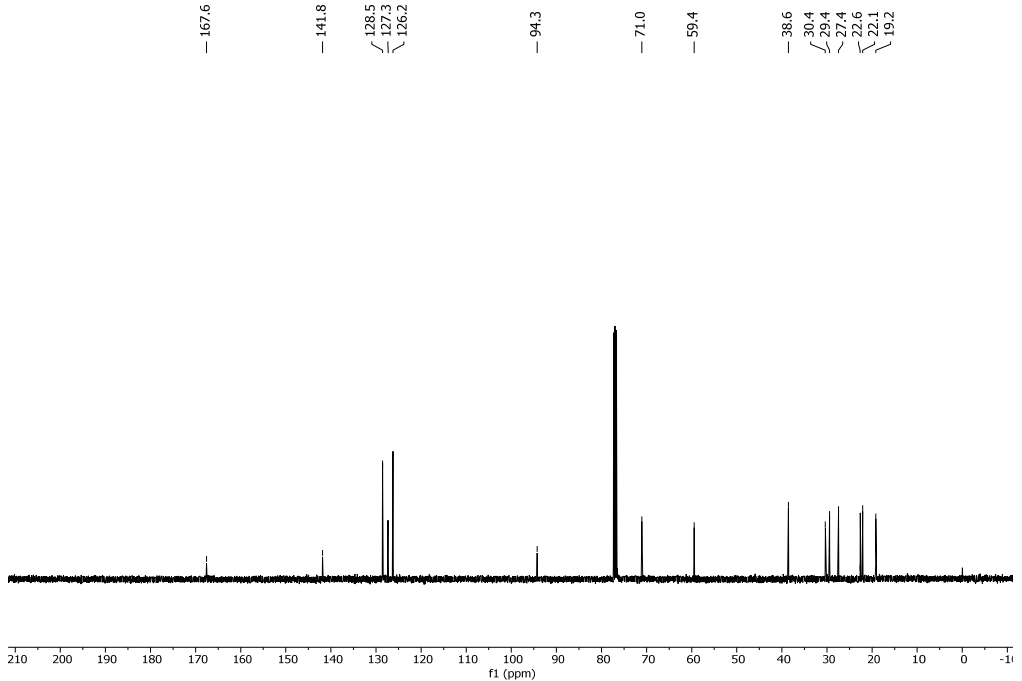
IR (NaCl): 1649 (C=O) cm^{-1}

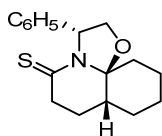
HRMS calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 272.1645, found 272.1648.

28052018_mp452f4-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: mp452f4 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 28/05/18 / Ope.: N



1072018_MP475F2-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP475F2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 24/07/18 / Ope.: N



**(3R,7aR,11aS)-3-Phenyl-5-thioperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (55)**

Lawesson's reagent (8.29 g, 0.02 mol, 97%) was added to a stirring solution of tricyclic lactam **54a** (5.4 g, 0.02 mol) in anhydrous THF (184 mL). The resulting mixture was heated at reflux temperature for 2 h, cooled, and concentrated. Flash chromatography (from 98:2 to 9:1 hexane–EtOAc) afforded pure compound **55** as a white solid (4.71 g, 82%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.45-1.55 (m, 3H), 1.59-1.69 (m, 3H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.88-1.98 (m, 3H), 1.99-2.12 (m, 1H), 3.17-3.22 (m, 2H, H-6), 3.97 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-2), 4.56 (t, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-2), 5.82 (t, $J = 8$ Hz, 1H, H-3), 7.12-7.15 (m, 2H, H-Ar), 7.23-7.27 (m, 1H, H-Ar), 7.30-7.35 (m, 2H, H-Ar).

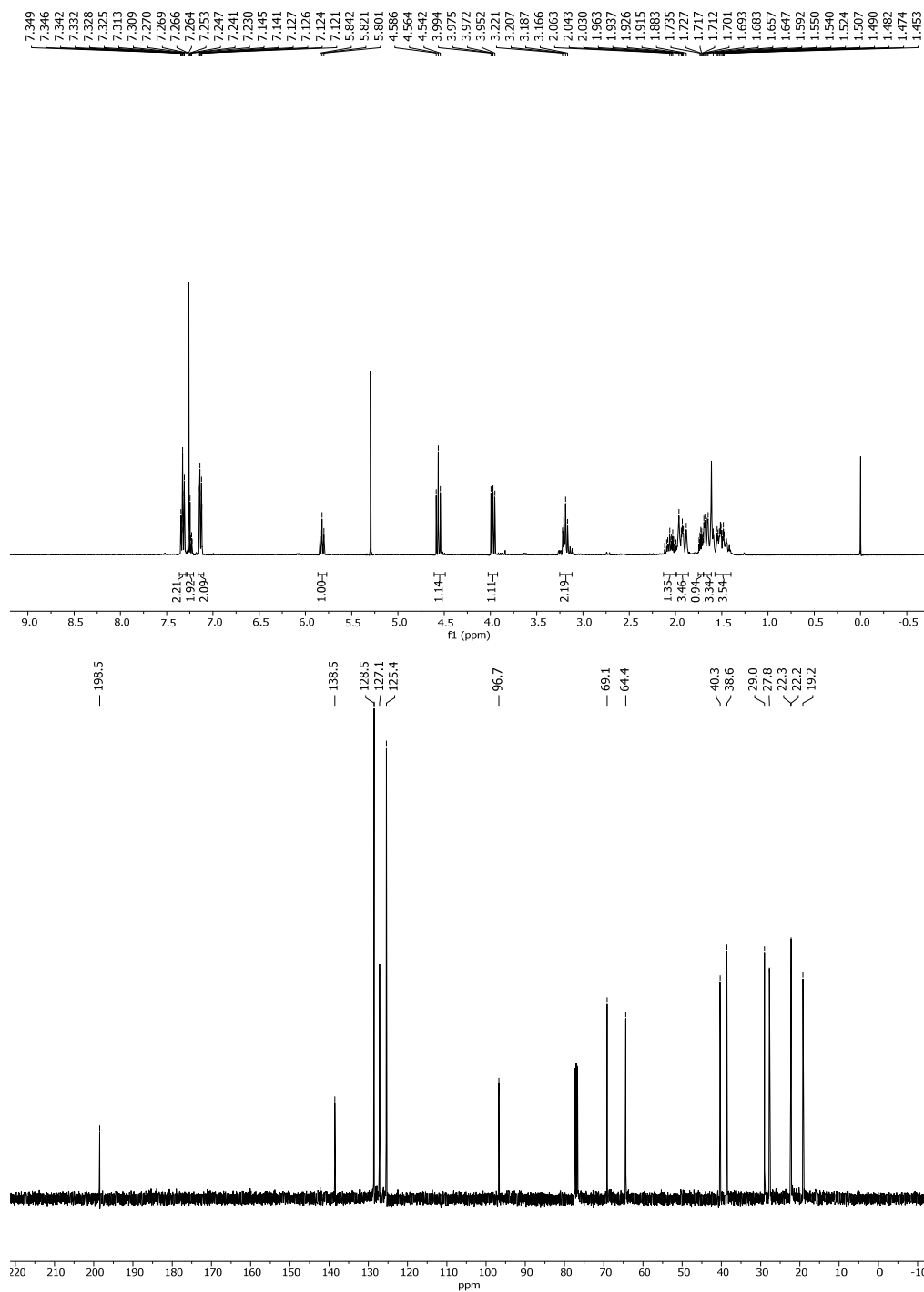
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): 19.2 (CH_2), 22.2 (CH_3), 22.3 (C-8), 27.8 (C-7), 29.0 (C-11), 38.6 (C-7a), 40.3 (C-6), 64.4 (C-3), 69.1 (C-2), 96.7 (C-11a), 125.4 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 138.5 (Cq-Ar), 198.5 (NCS);

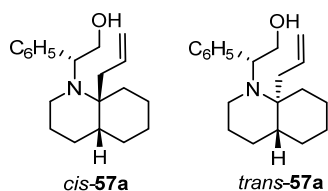
mp: 106-108°

$[\alpha]_D^{20} = -182$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (NaCl): 1154 (C=S) cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NOS} + \text{H}^+]$: 288.1417, found 288.1418.





(4a*R*,8a*S*)-8a-Allyl-1-[(*R*)-1-phenyl-2-hydroxyethyl]decahydroquinoline (*cis*-57a) and (4a*R*,8a*R*)-8a-Allyl-1-[(*R*)-1-phenyl-2-hydroxyethyl]decahydroquinoline (*trans*-57a)

1st step: Methanol (12 mL, 295.7 mmol) was added dropwise via a syringe pump over a period of 6 h to a refluxing solution of thiolactam **55** (1.0 g, 3.48 mmol) and NaBH₄ (2.1 g, 55.7 mmol) in *t*-BuOH (28 mL). Water was added to the cooled mixture and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂. The organic solution was dried, filtrated and concentrated to give crude amine. This compound was used in the next step without further purification.

2nd step: AllylMgBr (7.0 mL of a 1.0 M solution in Et₂O, 7.0 mmol), was slowly added to a stirring solution of the above crude in anhydrous THF (18.3 mL), at –78 °C under argon atmosphere, and the stirring was continued at this temperature for 30 min and at room temperature for 18 h. Then, aqueous saturated NH₄Cl and CH₂Cl₂ were added, the phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (9.5:0.5 hexane–EtOAc), afforded compound *cis*-**57a** as a yellowish oil (635 mg, 61% yield – 2 steps) and *trans*-**57b** as a yellow oil (31 mg, 3% yield – 2 steps).

cis-**57a** (higher R_f):

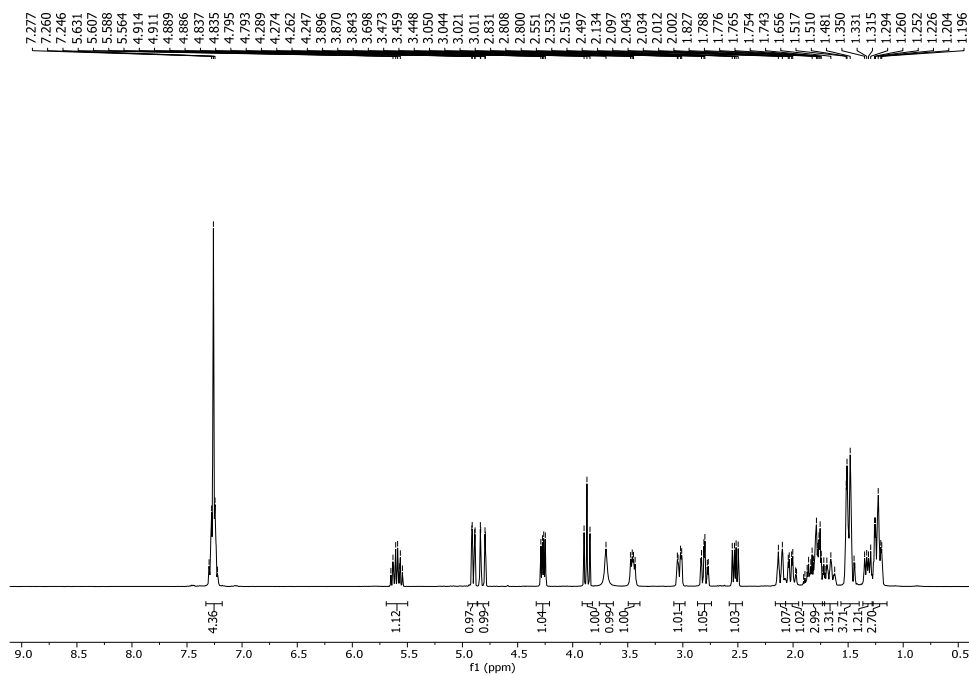
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.20- 1.27 (m, 3H), 1.32 (dd, $J = 7.2, 13.6$ Hz, 1H, H-1''), 1.45-1.53 (m, 4H, H-4a), 1.63-1.72 (m, 1H), 1.73-1.91 (m, 3H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.08-2.14 (m, 1H), 2.52 (dd, $J = 7.6, 13.8$ Hz 1H, H-1''), 2.81 (td, $J = 3.2, 12.0$ Hz, 1H, H-2) 3.02-3.06 (m, 1H, H-2), 3.43-3.48 (m, 1H, H-2'), 3.70 (bs, 1H, OH), 3.87 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H, H-2'), 4.27 (dd, $J = 6.0, 10.8$ Hz, 1H, H-1'), 4.82 (d, $J = 18.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 4.90 (dd, $J = 1.2, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.60 (ddd, $J = 7.6, 9.8, 17.6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 7.22-7.30 (m, 5H, H-Ar).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): 20.7 (CH_2), 21.4 (CH_2), 25.5 (CH_2), 26.4 (CH_2), 27.1 (CH_2), 33.1 (CH_2), 36.7 (C-1''), 37.6 (C-4a), 39.2 (C-2), 59.0 (C-1'), 59.4 (C-8a), 61.2 (C-2'), 116.9 (C= CH_2), 127.5 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 129.1 (CH-Ar), 135.2 (C= CH_2), 139.5 (Cq-Ar).

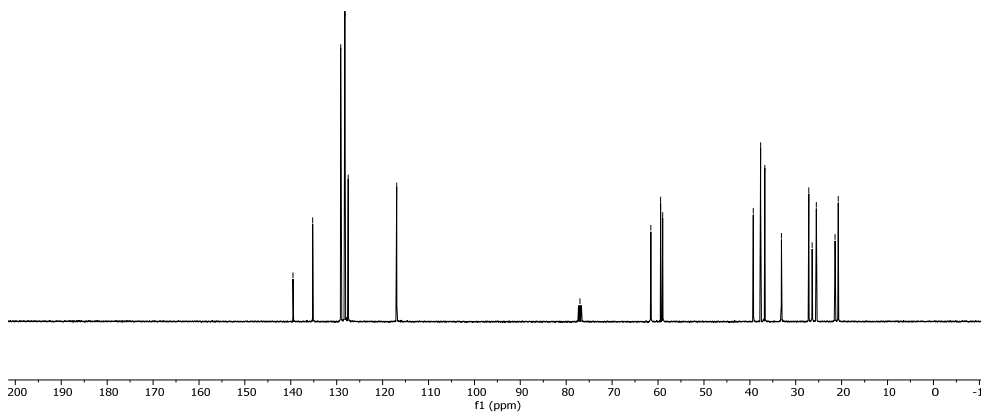
$[\alpha]_D^{20} = -10.9$ (c 1.0, CHCl_3)

IR (NaCl): 3415 (OH), 3067 (C=CH), 1457 (C=C) cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO} + \text{H}^+]$: 300.2332, found 300.2330.



- 139.5
- 135.2
- 129.1
- 128.2
- 127.5
- 116.9
- 77.0
- 61.6
- 59.4
- 59.0
- 39.3
- 37.6
- 36.7
- 33.1
- 27.2
- 26.4
- 25.5
- 21.4
- 20.7



trans-**57b** (lower *R_f*):

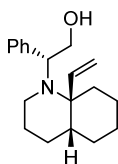
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz,) δ (ppm): 0.68-0.75 (m, 1H), 1.06-1.19 (m, 2H), 1.21-1.38 (m, 5H), 1.57-1.64 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 3H), 1.86-1.92 (m, 1H), 2.35 (dd, *J* = 4.8, 13.8 Hz, 1H), 2.72-2.78 (m, 1H), 2.94-3.06 (m, 2H), 3.18 (bs, 1H, OH) 3.38-3.48 (m, 1H), 3.93 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 4.36-4.38 (m, 1H), 5.19 (d, *J* = 13.6 Hz, 2H, CH=CH₂), 5.86-5.98 (m, 1H, CH=CH₂), 7.30-7.38 (m, 5H, H-Ar);

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): 23.0 (CH₂), 24.3 (CH₂), 26.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 30.0 (CH₂), 30.5 (CH₂), 33.7 (CH₂), 38.5 (C-2), 43.8 (C-4a), 58.4 (C-1'), 59.7 (C-8a), 61.5 (C-2'), 117.7 (C=CH₂), 127.1 (CH-Ar), 128.3 (CH-Ar), 128.4 (CH-Ar), 135.1 (C=CH₂), 142.2 (C_q-Ar).

[α]_D²⁰ = -83.1 (*c* 1.04, CHCl₃)

IR (NaCl): 3417, 2931 cm⁻¹

HRMS calcd for [C₂₀H₂₉NO + H⁺]: 300.2332, found 300.2331.



(4aR,8aS)-1-[(R)-1-Phenyl-2-hydroxyethyl]-8a-vinyldecahydroquinoline (*cis*-57b)

1st step: Methanol (2.4 mL, 59.7 mmol) was added dropwise via a syringe pump over a period of 6 h to a refluxing solution of thiolactam **55** (0.2 g, 0.703 mmol) and NaBH₄ (428 mg, 11.3 mmol) in *t*-BuOH (5.6 mL). Water was added to the cooled mixture and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂. The organic solution was dried, filtrated and concentrated to give crude amine. This compound was used in the next step without further purification.

2nd step: VinylMgBr (1.4 mL of a 1.0 M solution in THF, 1.4 mmol), was slowly added to a stirring solution of the above crude in anhydrous THF (3.7 mL), at –78 °C under argon atmosphere, and the stirring was continued at this temperature for 30 min and at room temperature for 3 h. After this time the reaction mixture was warmed and stirred at reflux temperature for 7 h. Then, aqueous saturated NH₄Cl and CH₂Cl₂ were added, the phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane–EtOAc), afforded compound *cis*-**57b** (50 mg, 25% yield – 2 steps) as a yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.08- 1.19 (m, 1H), 1.21-1.32 (m, 4H, H-2), 1.34-1.38 (m, 1H), 1.43-1.64 (m, 7H, H-4a), 1.95 (bs, 1H, OH), 2.18 (dt, *J* = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 2.89-3.03 (m, 2H, H-2), 3.81 (dd, *J* = 5.6, 11.2 Hz, 1H, H-

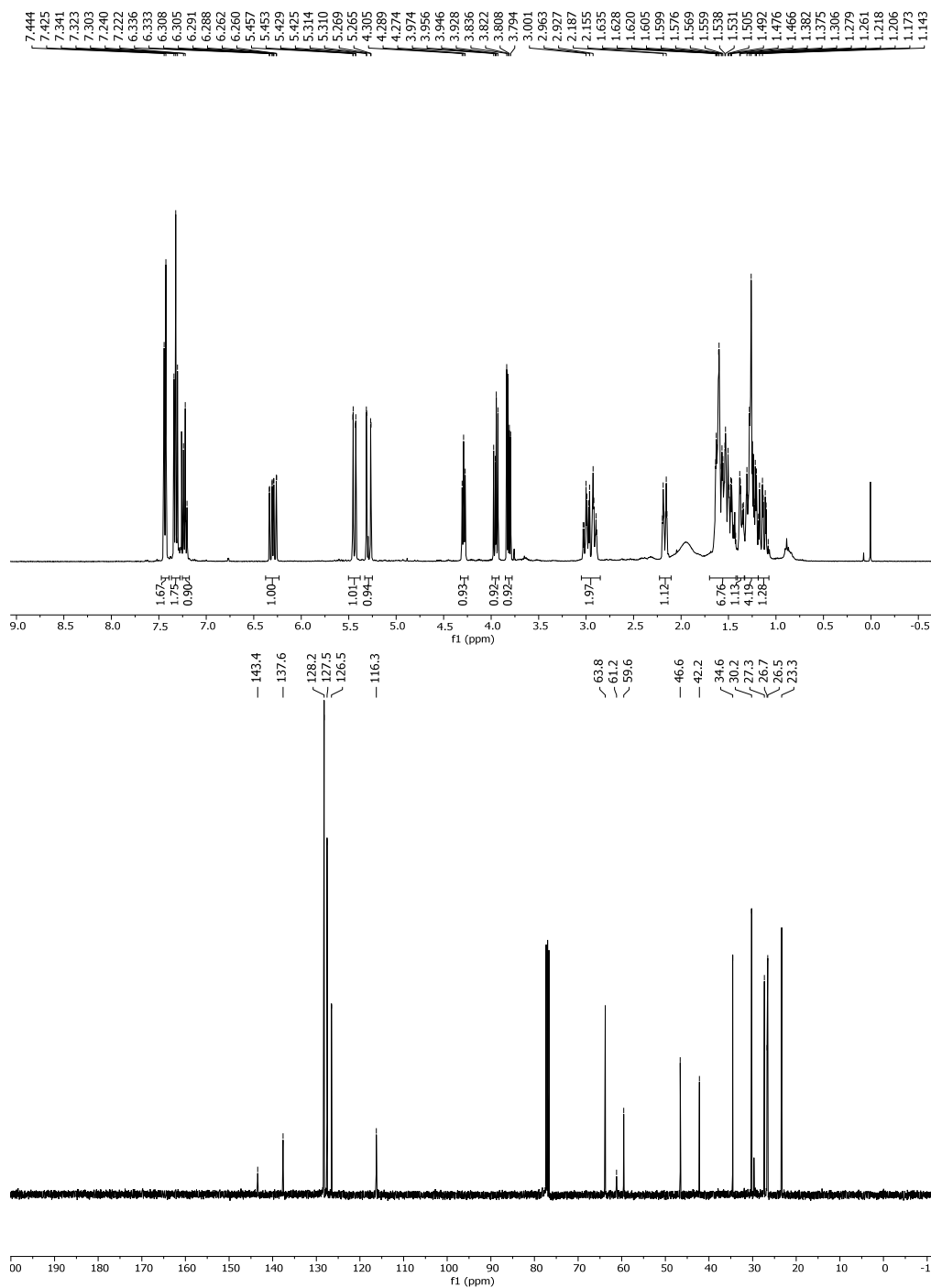
2'), 3.95 (dd, $J = 7.2, 11.2$ Hz, 1H, H-2') 4.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H, H-1'), 5.29 (dd, $J = 1.6, 18.0$ Hz, 1H, CH=CH₂), 5.44 (dd, $J = 1.6, 11.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 6.3 (dddd, $J = 18.6, 11.8, 1.2$ Hz, 1H, CH=CH₂), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-Ar), 7.43 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-Ar).

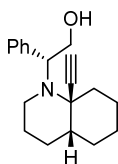
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): 23.3 (CH₂), 26.5 (CH₂), 26.7 (CH₂), 27.3 (CH₂), 30.2 (CH₂), 34.6 (CH₂), 42.2 (C-2), 46.6 (C-4a), 59.6 (C-1'), 61.2 (C-8a), 63.7 (C-2'), 116.3 (CH=CH₂), 126.5 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 137.6 (CH=CH₂), 143.5 (C_q-Ar).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +50.2$ (c 0.305, CHCl₃)

IR (NaCl): 3402, 2926 cm⁻¹

HRMS calcd for [C₁₉H₂₈NO + H⁺]: 286.2165, found 286.2165.





**(4aR,8aS)-8a-Ethynyl-1-[(R)-1-phenyl-2-hydroxyethyl]decahydroquinoline
(cis-57c)**

1st step: Methanol (2.76 mL, 68 mmol) was added dropwise via a syringe pump over a period of 6 h to a refluxing solution of thiolactam **55** (230 mg, 0.803 mmol) and NaBH₄ (486 mg, 12.8 mmol) in *t*-BuOH (6.4 mL). Water was added to the cooled mixture and the resulting solution was extracted with CH₂Cl₂. The organic solution was dried, filtrated and concentrated to give crude amine. This compound was used in the next step without further purification.

2nd step: EthynylMgCl (1.6 mL of a 1.0 M solution in THF, 1.6 mmol), was slowly added to a stirring solution of the above crude in anhydrous THF (4.3 mL), at –78 °C under argon atmosphere, and the stirring was continued at this temperature for 30 min and at room temperature for 18 h. Then, aqueous saturated NH₄Cl and CH₂Cl₂ were added, the phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (9.5:0.5 hexane–EtOAc), afforded compound *cis*-**57c** (116 mg, 51% yield – 2 steps) as a yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.18-1.33 (m, 2H, H-2), 1.35-1.50 (m, 6H, H-4a), 1.52-1.56 (m, 1H), 1.64-1.77 (m, 3H), 2.19 (bs, 1H, OH), 2.31 (dt, *J* = 3.4, 12.0 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H, C≡CH), 2.74-2.78 (m, 1H, H-2), 2.90-2.96 (m, 1H, H-2), 4.05 (dd, *J* = 4.8, 11.6 Hz, 1H, H-2'), 4.22 (dd, *J* = 7.0, 11.6 Hz, 1H,

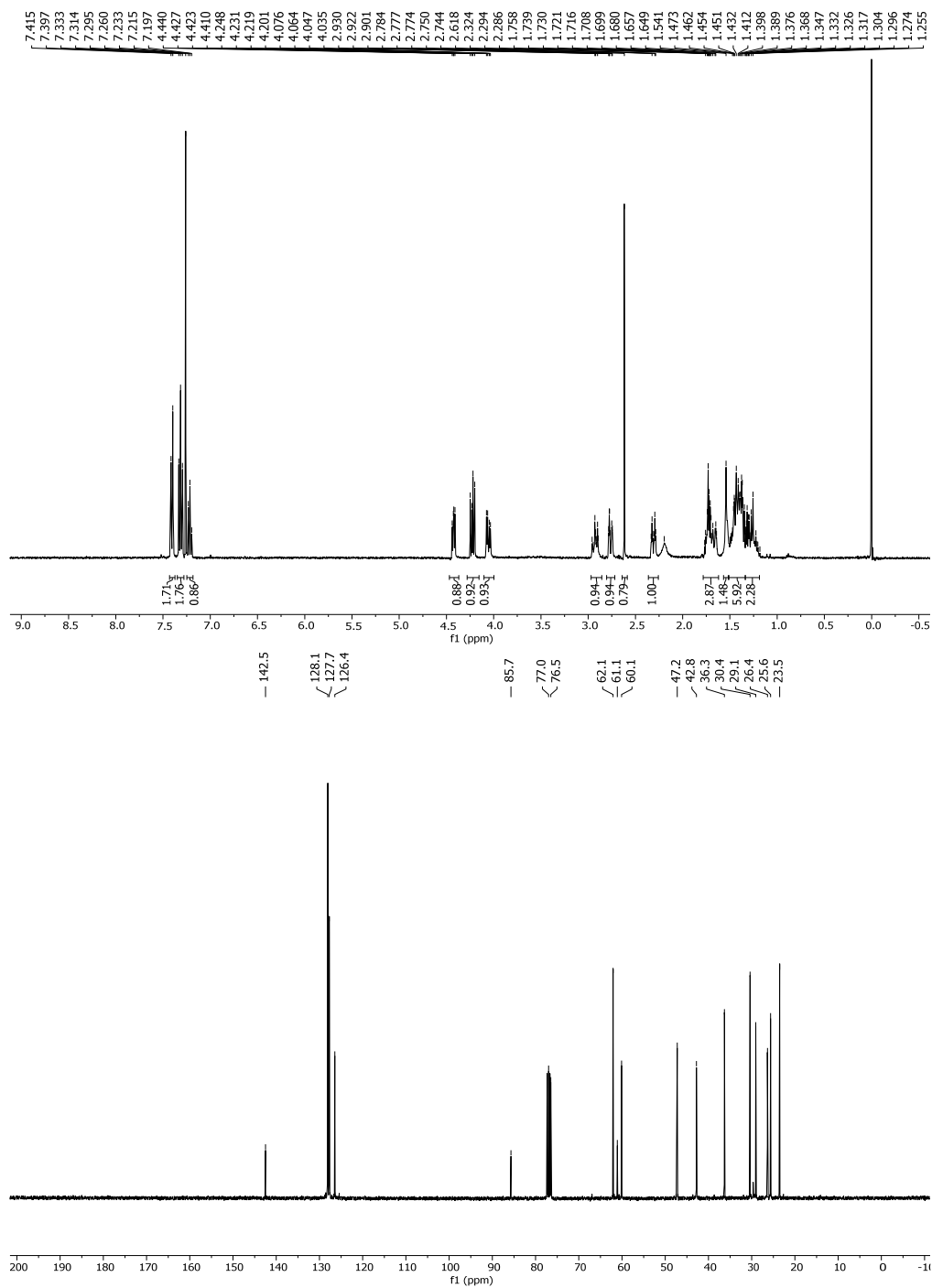
H-2') 4.42 (dd, $J = 6.8, 5.2$ Hz, 1H, H-1'), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H-Ar), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-Ar), 7.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H-Ar).

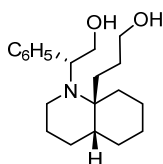
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): 23.5 (CH_2), 25.6 (CH_2), 26.4 (CH_2), 29.1 (CH_2), 30.4 (CH_2), 36.3 (CH_2), 42.8 (C-2), 47.2 (C-4a), 60.1 (C-1'), 61.1 (C-8a), 62.1 (C-2'), 76.5 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 85.7 ($\text{C}\equiv\text{CH}$), 126.4 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 128.1 (CH-Ar), 142.5 (Cq-Ar).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -15.1$ (c 0.465, CHCl_3)

IR (NaCl): 3293, 2926 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{NO} + \text{H}^+]$: 284.2009, found 284.2006.





**(4aR,8aS)-1-[(R)-2-Hydroxy-1-phenylethyl]-8a-(3-hydroxypropyl)
decahydroquinoline (58)**

BH₃·THF (7.25 mL of a 1.0 M solution in THF, 7.25 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the compound *cis*-**57a** (1.67 g, 5.57 mmol) in anhydrous THF (55.7 mL) at 0 °C, and the mixture was stirred at 60 °C for 2 h. Then, 3 M aqueous NaOH (18.5 mL) and 30% aqueous H₂O₂ (18.5 mL) were added sequentially at 0 °C, and the mixture was stirred at 70 °C for 2 h. After cooling to room temperature, aqueous saturated K₂CO₃ was added, the phases were separated, and aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (KP-NH Biotage® SNAP cartridges, 7:3 EtOAc–hexane) afforded compound **58** (1.72 g, 97%) as a white solid.

¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.25-1.40 (m, 5H), 1.46-1.53 (m, 3H), 1.58-1.64 (m, 1H), 1.67-1.86 (m, 4H), 1.98 (br, 1H, OH), 2.14-2.19 (m, 1H), 2.82-2.94 (m, 1H), 3.02-3.06 (m, 1H), 3.20-3.29 (m, 2H), 3.33-3.36 (m, 1H), 3.58-3.65 (m, 1H, H-2), 3.97 (dd, *J* = 2.0, 8.2 Hz, 1H, H-2), 4.27 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-3), 7.24-7.28 (m, 1H, H-Ar), 7.30-7.34 (m, 2H, H-Ar), 7.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-Ar).

^{13}C -NMR (CD_3OD , 100.6 MHz) δ (ppm): 22.6 (CH_2), 26.1 (CH_2), 27.1 (CH_2), 28.2 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.2 (CH_2), 38.5 (C-7a), 41.1 (CH_2), 41.2 (CH_2), 60.2 (C-11a), 60.7 (C-3), 63.7 (2 carbons CH_2), 128.0 (CH-Ar), 129.1 (CH-Ar), 130.1 (CH-Ar), 142.1 (Cq-Ar).

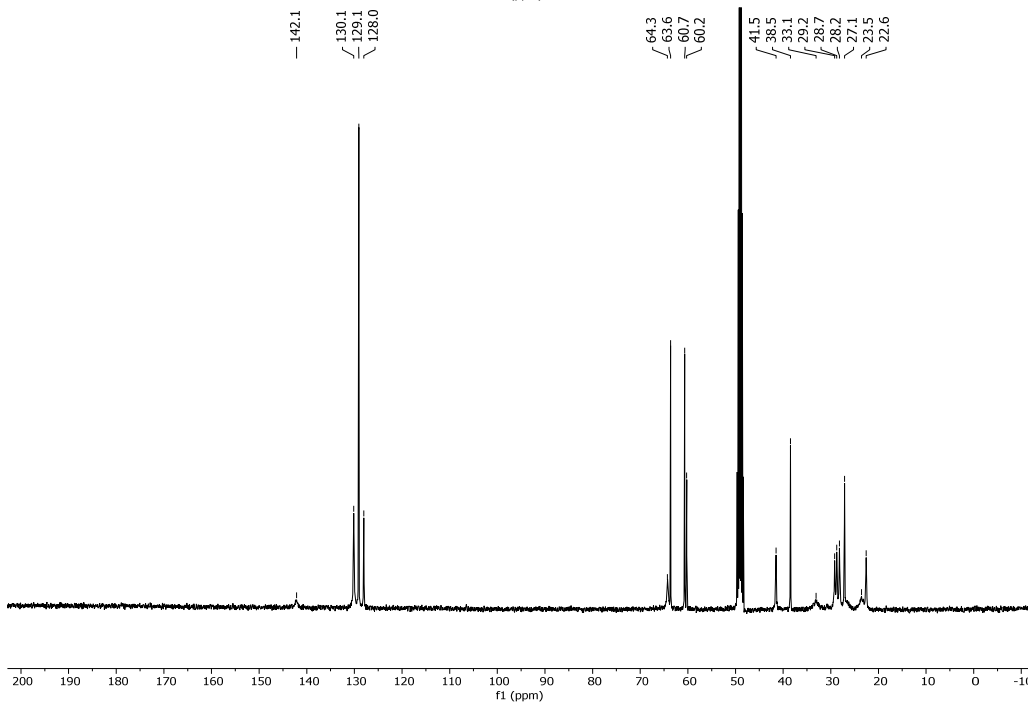
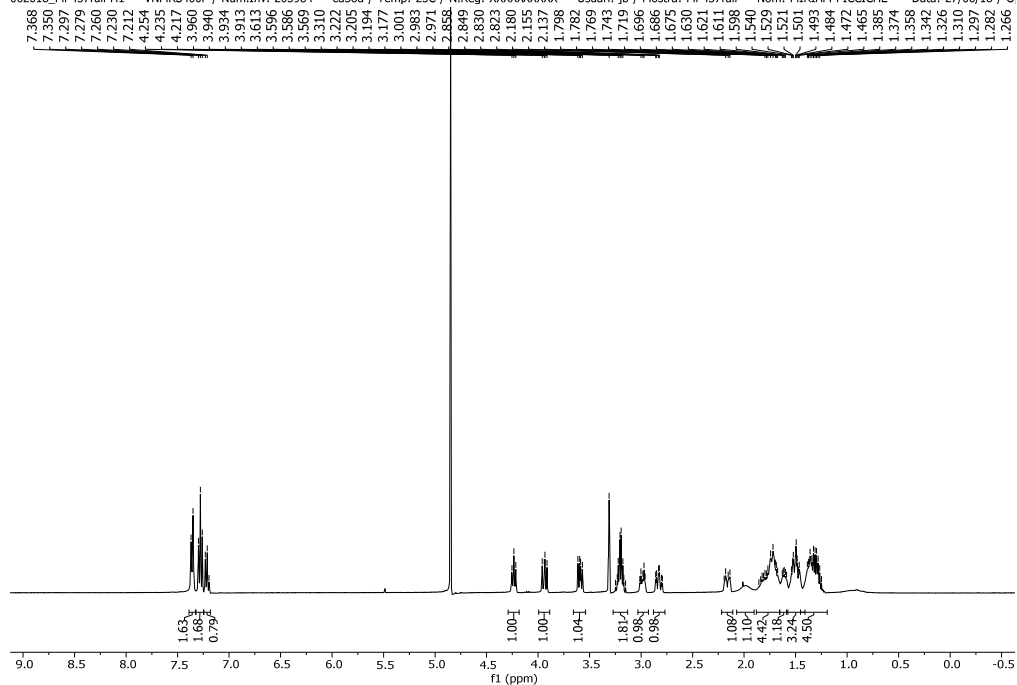
mp: 117-119 °C

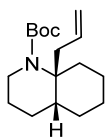
$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +10.15$ (c 1.05, MeOH)

IR (NaCl): 3392, 3400 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 318.2428, found 318.2423.

062018_MP457full-H1 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cd3od / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP457full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 27/06/18 / O





(4aR,8aS)-8a-Allyl-1-[(R)-1-tert-butoxycarbonyl]decahydroquinoline (59)

1st step: A solution of **58** and Boc₂O (200 mg, 0.63 mmol) in EtOAc (1.5 mL) containing Pd(OH)₂ (80 mg) was stirred under hydrogen at room temperature for 24 h. The catalyst was removed by filtration over Celite[®], and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The obtained residue was used in the next step without further purification.

2nd step: *n*-Bu₃P (187 μL, 0.75 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the above crude and *o*-nitrophenyl selenocyanate (208 mg, 0.75 mmol) in anhydrous THF (2.1 mL) at room temperature. After 2h, H₂O₂ (790 μL) was added, and the resulting mixture was stirred for 14h at room temperature. H₂O was added, and the layers were separated, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (7:3 hexane–EtOAc) afforded compound **59** (63 mg, 36%–2 steps) as a colourless oil.

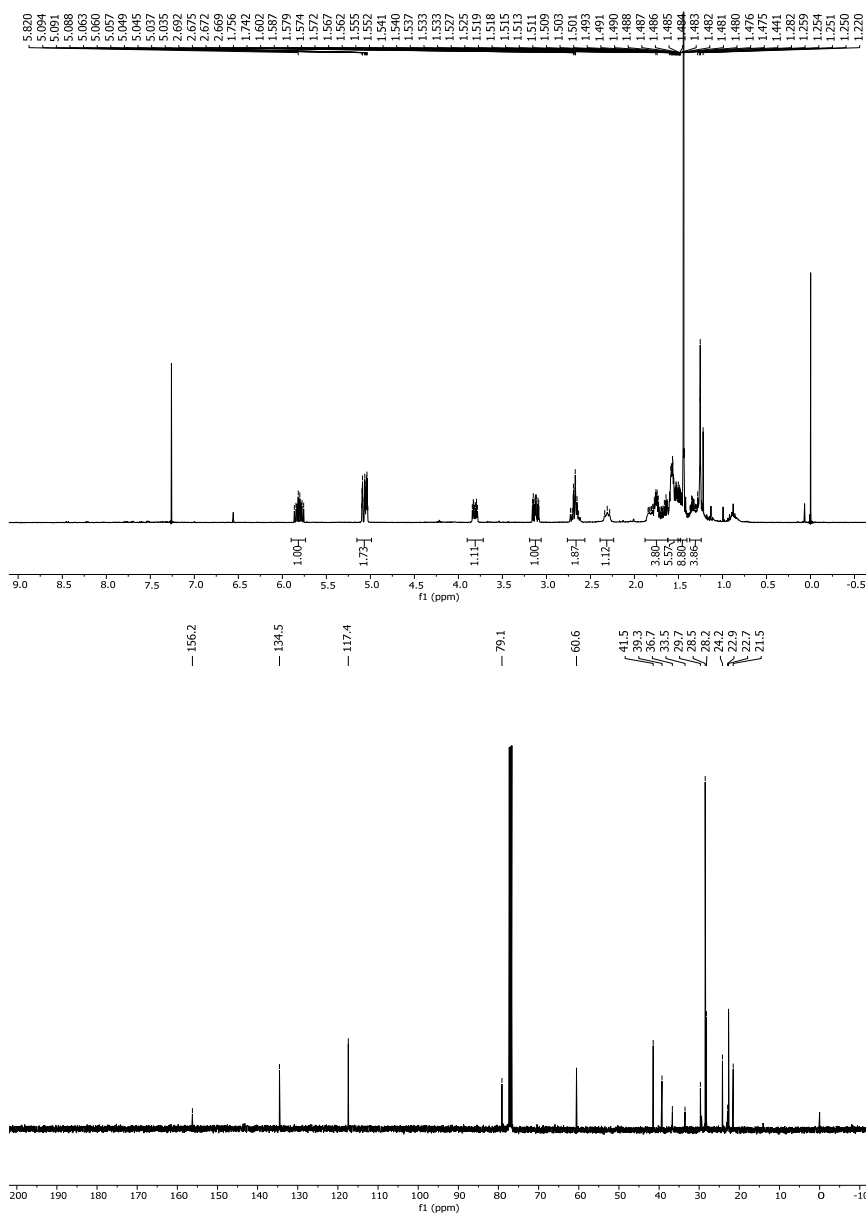
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.20-1.37 (m, 3H), 1.44 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.45-1.60 (m, 5H), 1.63-1.84 (m, 4H), 2.30 (brs, 1H, H-2), 2.62-2.73 (m, 2H, H-1'), 3.08-3.16 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 13.8, 4.7 Hz, 1H), 5.03-5.10 (m, 2H, CH=CH₂), 5.76-5.86 (m, 1H, CH=CH₂).

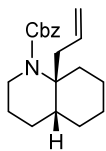
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): 21.5 (CH₂), 22.7 (CH₂), 22.9 (CH₂), 24.2 (CH₂), 28.2 (CH₂), 28.5 [OC(CH₃)₃], 29.7 (CH₂), 33.5 (C-2), 36.7 (C-4a), 39.3 (C-1'), 41.5 (CH₂), 60.6 (C-8a), 79.1 [OC(CH₃)₃], 117.4 (C=CH₂), 134.5 (C=CH₂), 156.2 (CO).

$[\alpha]_D^{20} = +45.05$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (NaCl): 2929, 1695 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 280.2271 found 280.2278.

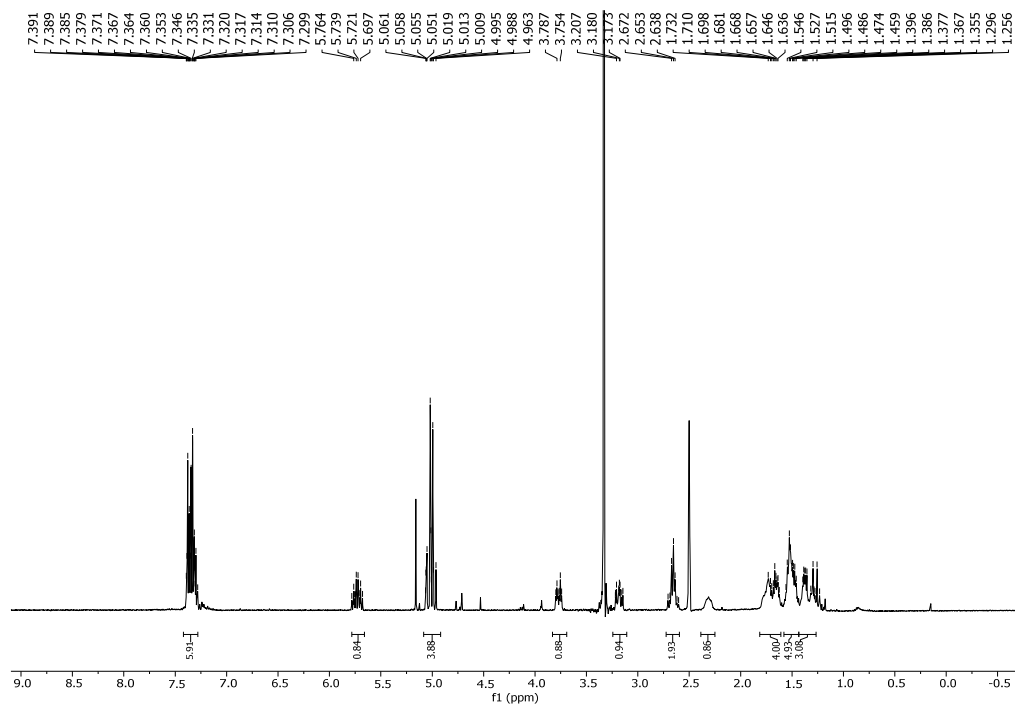


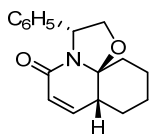
**(4aR,8aS)-8a-Allyl-1-[(R)-1-benzyloxycarbonyl]decahydroquinoline (60)**

First step: TFA (170 μ L, 2.2 mmol) was added to a stirred solution of **59** (63 mg, 0.22 mmol) in CH_2Cl_2 (2.2 mL). After 1 h, the solvent was evaporated, and the obtained residue was taken up with CH_2Cl_2 . The organic solution was sequentially washed with saturated aqueous NaHCO_3 and brine, dried and concentrated. The obtained residue was used in the next step without further purification.

2nd step: CbzCl (30 μ L, 0.26 mmol) was added dropwise to a stirring solution of the above crude and K_2CO_3 (60 mg, 0.44 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (500 μ L) at room temperature. After 14h, H_2O was added, the layers were separated, and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (9:1 hexane–EtOAc) afforded compound **60** (42 mg, 61%–2 steps) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 1.26-1.43 (m, 3H), 1.44-1.58 (m, 5H), 1.61-1.80 (m, 4H), 2.32 (brs, 1H), 2.60-2.71 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.77 (dt, $J = 13.2, 4.7$ Hz, 1H), 4.96-5.05 (m, 4H), 5.67-5.78 (m, 1H), 7.28-7.39 (m, 5H).





(3R,7aR,11aS)-5-Oxo-3-phenyl-2,3,5,7a,8,9,10,11,-octahydrooxazolo[2,3-j]quinoline (61)

1st step: LDA (3.5 mL of a 1 M solution in THF, 3.5 mmol) was added to a solution of compound **54a** (800 mg, 2.95 mmol) in anhydrous THF (15 mL) at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the mixture was stirred at this temperature for 1 h and 20 min. Then, a solution of PhSeCl (678 mg, 3.5 mmol) in dry THF (17.5 mL) was added dropwise, and the stirring was continued at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h and at room temperature for 30 min. Saturated aqueous NaHCO_3 was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO_3 , dried, filtered and concentrated. The obtained residue was used in the next step without further purification.

2nd step: H_2O_2 (632 μL , 20.65 mmol) was added to a stirring solution of the above crude and pyridine (286 μL , 3.5 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (147.5 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. Then, the stirring was continued at room temperature for 1 h and 30 min. H_2O was added, and the mixture was diluted with CH_2Cl_2 . The phases were separated, and the aqueous phase was further extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (7:3 hexane–EtOAc) afforded **61** (627 mg, 79% yield) as a yellow solid.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.24-1.35 (m, 1H), 1.41-1.52 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 2H), 1.78-1.96 (m, 4H), 2.81 (bs, 1H, H-7a), 4.01 (dd, $J = 1.8, 9.0\text{ Hz}$, 1H, H-2), 4.44 (dd, $J = 1.8, 9.0\text{ Hz}$, 1H, H-2), 5.27 (t, $J = 6.8\text{ Hz}$, 1H, H-

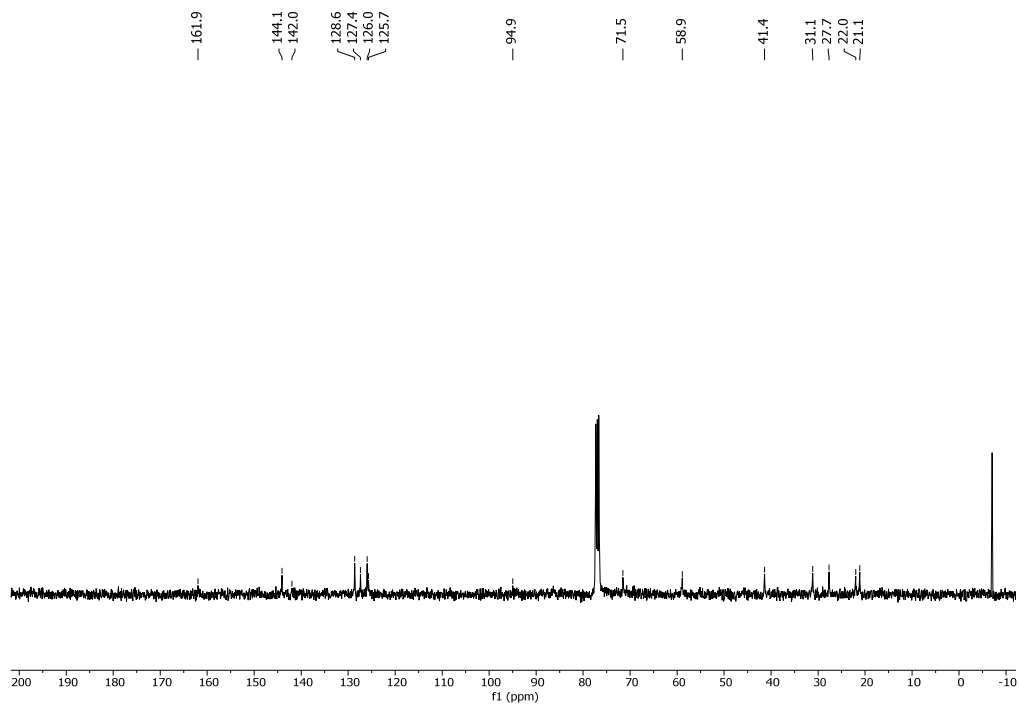
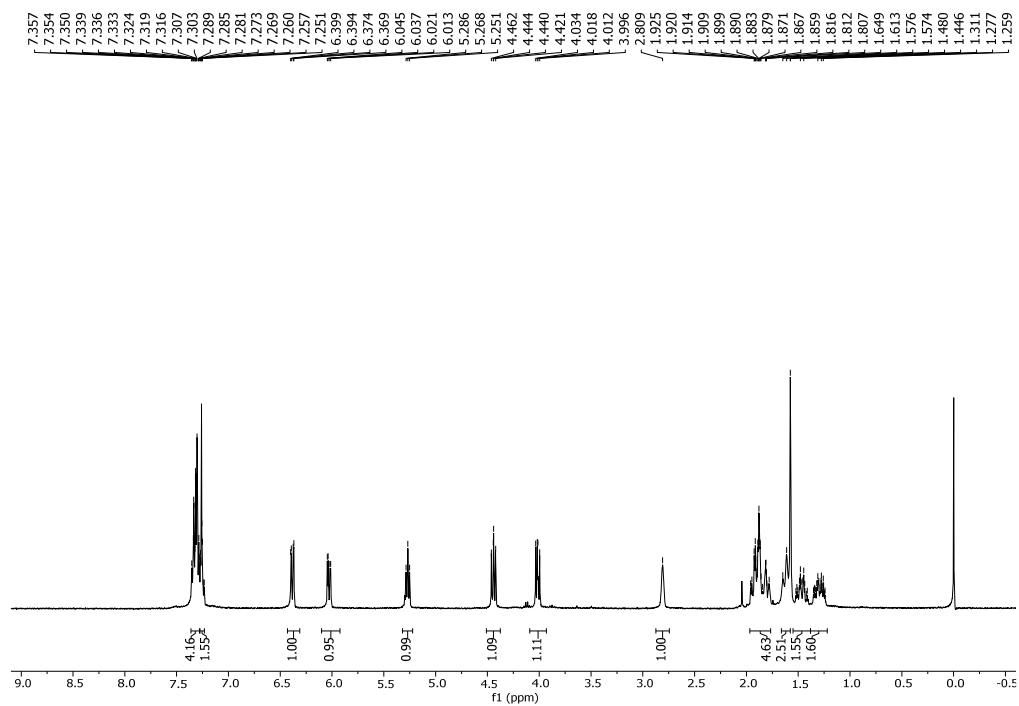
3), 6.03 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H, H-7), 6.38 (dd, $J = 2.0, 10.0$ Hz, 1H, H-7), 7.23-7.36 (m, 5H, H-Ar).

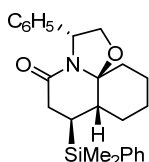
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): 21.1 (CH_2), 22.0 (CH_2), 27.7 (CH_2), 31.1 (CH_2), 41.4 (C-7a), 58.9 (C-3), 71.5 (C-2), 94.9 (C-11a), 125.7 (C-6), 126.0 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 142.0 (Cq-Ar), 144.1 (C-7), 161.9 (C-5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.1$ (c 1.17, CHCl_3)

IR (NaCl): 1664 (NCO) cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{H}^+]$: 270.1489 found 270.1489.





(3R,7S,7aS,11aS)-7-Dimethylphenylsilyl-5-Oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j] quinoline (62)

Preparation of PhMe₂SiLi:¹⁴⁹ Dimethylphenylsilyl chloride (1 mL, 5.96 mmol) was slowly added to a vigorously stirring suspension of granular lithium (83 mg, 11.9 mmol) in anhydrous THF (7 mL) at $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$. The reaction mixture was slowly allowed to warm up to $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ over 6 h. After this time, the reaction mixture was placed in the freezer overnight ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) and use the next day.

PhMe₂SiLi in THF (6.1 mL, 5.2 mmol, 0.85 M) was added to a suspension of CuCN (231 mg, 2.6 mmol) in dry THF (20 mL) at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 30 min at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ the mixture was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ and a solution of compound **61** (200 mg, 0.74 mmol,) in dry THF (2.5 mL). After 2 h and 30 min, saturated aqueous NH₄Cl was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, and the resulting mixture was stirred for 10 min at room temperature. The phases were separated, and the aqueous phase was further extracted with EtOAc. The combined organic extracts were sequentially washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane: EtOAc) afforded compound **62** (240 mg, 80% yield) colourless oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.37 (s, 3H, CH₃), 0.40 (s, 3H, CH₃), 1.06-1.12 (m, 1H), 1.23-1.27 (m, 1H), 1.34-1.46 (m, 1H), 1.46-1.52 (m, 1H),

¹⁴⁹ Fleming, I.; Newton, T. W.; Roessler, F. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, *1*, 2527-2532.

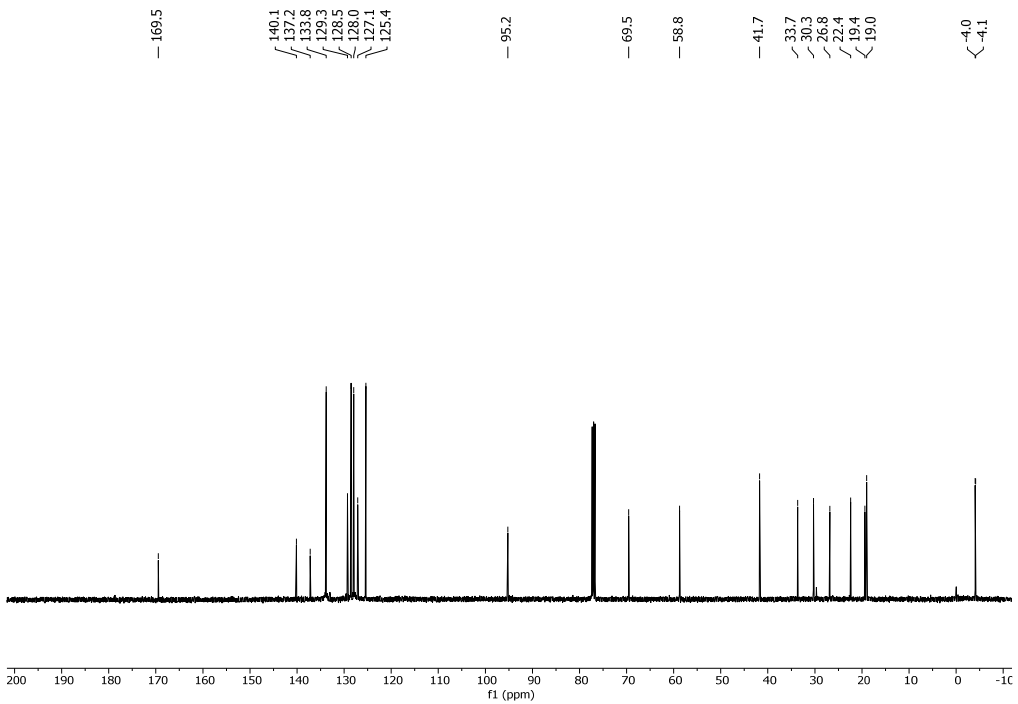
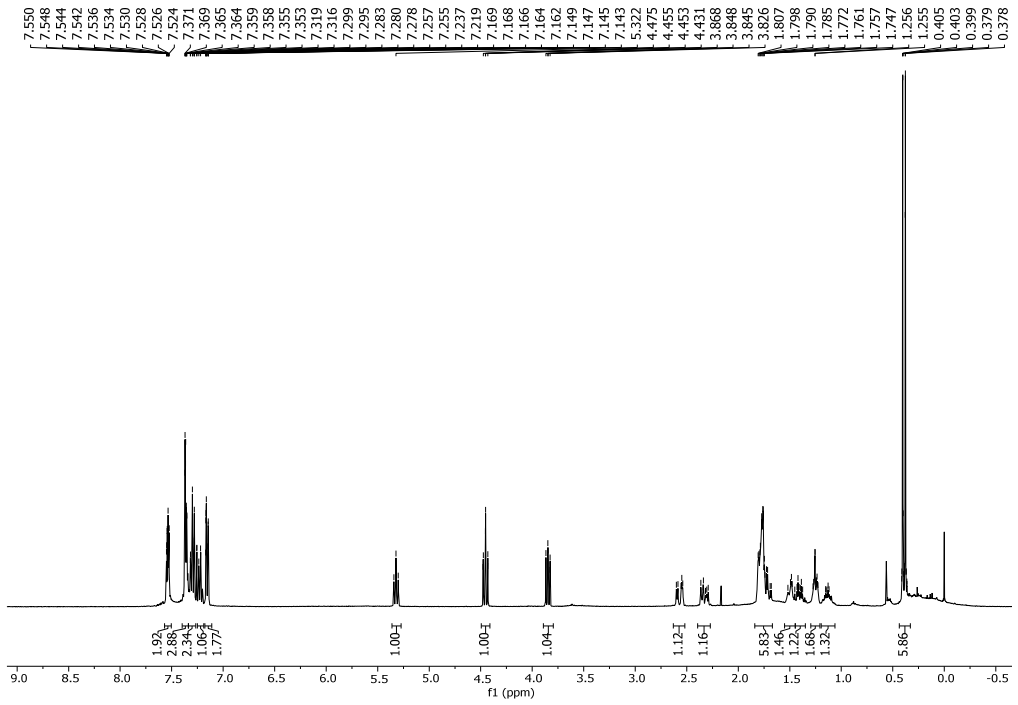
1.68-1.81 (m, 5H), 2.29-2.36 (m, 1H, H-6), 2.54-2.60 (m, 1H, H-6), 3.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-2), 4.55 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-2), 5.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 7.14-7.17 (m, 2H, CH-Ar), 7.20-7.26 (m, 1H, CH-Ar), 7.28-7.32 (m, 2H, CH-Ar), 7.34-7.38 (m, 3H, CH-Ar), 7.52-7.55 (m, 2H, CH-Ar).

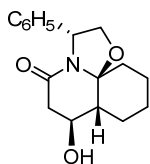
^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): -4.1 (CH_3), -4.0 (CH_3), 19.0 (C-7), 19.4 (CH_2), 22.4 (CH_2), 26.8 (CH_2), 30.3 (CH_2), 33.7 (CH_2), 41.7 (C-7a), 58.8 (C-3), 69.5 (C-2), 95.2 (C-11a), 125.4 (CH-Ar), 127.1 (CH-Ar), 128.0 (CH-Ar), 128.5 (CH-Ar), 129.3 (CH-Ar), 137.2 (Cq-Ar), 140.1 (Cq-Si), 169.5 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -51.2$ (c 0.295, CHCl_3)

IR (NaCl): 1649 (NCO) cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{NO}_2\text{Si} + \text{H}^+]$: 406.2197 found 406.2203.





(3R,7S,7aR,11aS)-7-Hydroxy-5-Oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (63)

KBr (70 mg, 0.59 mmol) and anhydrous AcONa (64 mg, 0.77 mmol) were successively added to a solution of compound **62** (100 mg, 0.25 mmol) in AcOH (2.0 mL). The mixture was cooled to 0 °C and AcOOH (2.0 mL of a 32 wt.% solution in AcOH) was slowly added. The resulting mixture was stirred for 6h at room temperature. Saturated aqueous NaI and saturated aqueous Na₂S₂O₃ were added and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (6:4-hexane:EtOAc) afforded compound **63** (106 mg, 50% yield) as a yellowish oil.

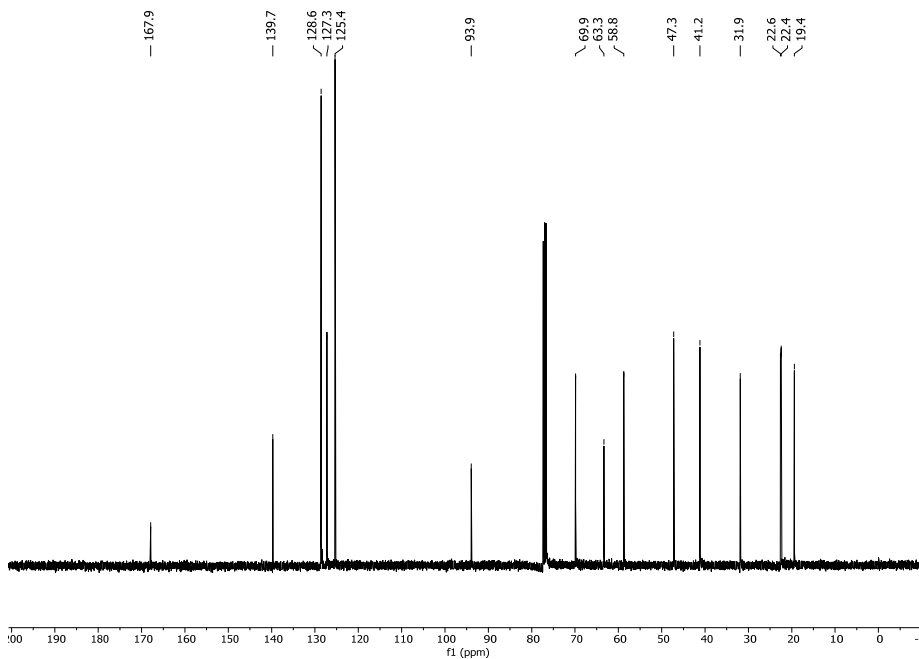
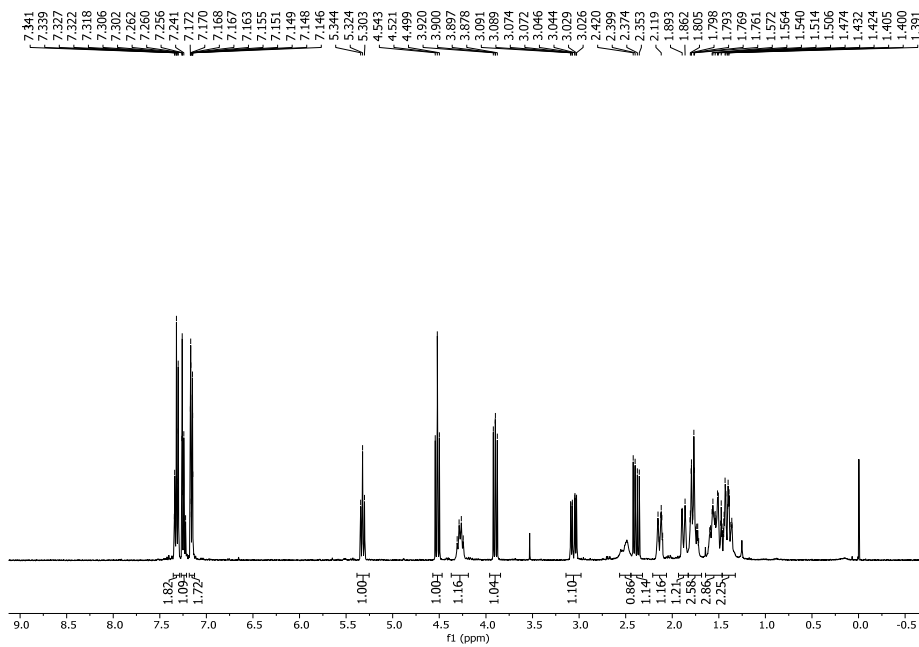
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 1.35-1.45 (m, 2H), 1.47-1.63 (m, 3H), 1.71-1.83 (m, 3H, H-7a), 1.84-1.91 (m, 1H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.39 (dd, $J = 7.8, 18.0$ Hz, 1H, H-6), 2.53 (brs, 1H, OH), 3.05 (dd, $J = 7.8, 18.0$ Hz, 1H, H-6), 3.90 (dd, $J = 7.8, 9.0$ Hz, 1H, H-2), 4.22-4.33 (m, 1H, H-7), 4.52 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-2), 5.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-3), 7.15-7.18 (m, 2H, CH-Ar), 7.21-7.27 (m, 1H, CH-Ar), 7.29-7.34 (m, 2H, CH-Ar).

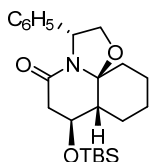
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): 19.4 (CH₂), 22.4 (CH₂), 22.6 (CH₂), 31.9 (CH₂), 41.2 (C-6), 47.3 (C-7a), 58.8 (C-3), 63.3 (C-7), 69.9 (C-2), 93.9 (C-11a), 123.4 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 139.7 (Cq-Ar), 167.9 (NCO).

$[\alpha]_D^{20} = -107.9$ (c 0.28, CHCl₃)

IR (NaCl): 1635 (NCO), 3400 (OH) cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{H}^+]$: 288.1594, found 288.1598.





(3R,7S,7aR,11aS)-7-(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5-oxo-3-phenylperhydrooxazolo[2,3-j]quinoline (64)

Method 1: TBDMSCl (160 mg, 1.04 mmol) was added to a solution of **63** (200 mg, 0.52 mmol) and imidazole (212 mg, 3.1 mmol) in dry DMF (1 mL), and the mixture was stirred overnight. The solvent was evaporated, and the residue was taken up in CH₂Cl₂. The organic solution was sequentially washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried and concentrated. Flash chromatography (Hexane: EtOAc 9:1) afforded compound **64** (171 mg, 82% yield) as a white solid.

Method 2

1st step: CuCl (2.3 mg, 0.023 mmol), dppbz (10.2 mg, 0.023 mmol) and NaOt-Bu (3.3 mg, 0.034 mmol) were successively added to a small reaction vial under Argon atmosphere. Anhydrous THF (0.40 mL) was added, and the mixture stirred for 30 min at room temperature. B₂Pin₂ (104 mg, 0.408 mmol) in dry THF (0.23 mL) was added and the resulting suspension was stirred for 10 min. Compound **61** (100 mg, 0.37 mmol) in anhydrous THF (0.23 mL) and anhydrous MeOH (30 μL, 0.742 mmol) were added and the resulting solution was stirred for 2h 30 min at room temperature. NaBO₃·H₂O (74 mg, 0.742 mmol) and H₂O (1.0 mL) were added and stirring was continued for 2h. H₂O was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic solution was sequentially washed with saturated aqueous NaHCO₃ and brine, dried and concentrated. The obtained residue was used in the next step without further purification.

2nd step: TBDMSCl (112 mg, 0.74 mmol) was added to a stirring solution of imidazole (152 mg, 2.23 mmol) and the above crude in dry DMF (0.8 mL). The mixture was stirred overnight at room temperature. Saturated aqueous NaHCO₃ was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (Hexane: EtOAc 9:1) afforded compound **64** (100 mg, 67% yield–2 steps) as a white solid.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.12 (s, 3H, SiCH₃), 0.13 (s, 3H, SiCH₃), 0.91 [s, 9H, Si(CH₃)₃], 1.25-1.44 (m, 4H), 1.47-1.62 (m, 4H), 1.65-1.74 (m, 1H), 1.78-1.91 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.40 (dd, $J = 8.4, 18.0$ Hz, 1H, H-6), 3.00 (dd, $J = 6.8, 17.2$ Hz, 1H, H-6), 3.90 (dd, $J = 7.8, 18.0$ Hz, 1H, H-2), 4.23-4.30 (m, 1H, H-7), 4.53 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-2), 5.35 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 7.15-7.18 (m, 2H, CH-Ar), 7.22-7.26 (m, 1H, CH-Ar), 7.29-7.34 (m, 2H, CH-Ar).

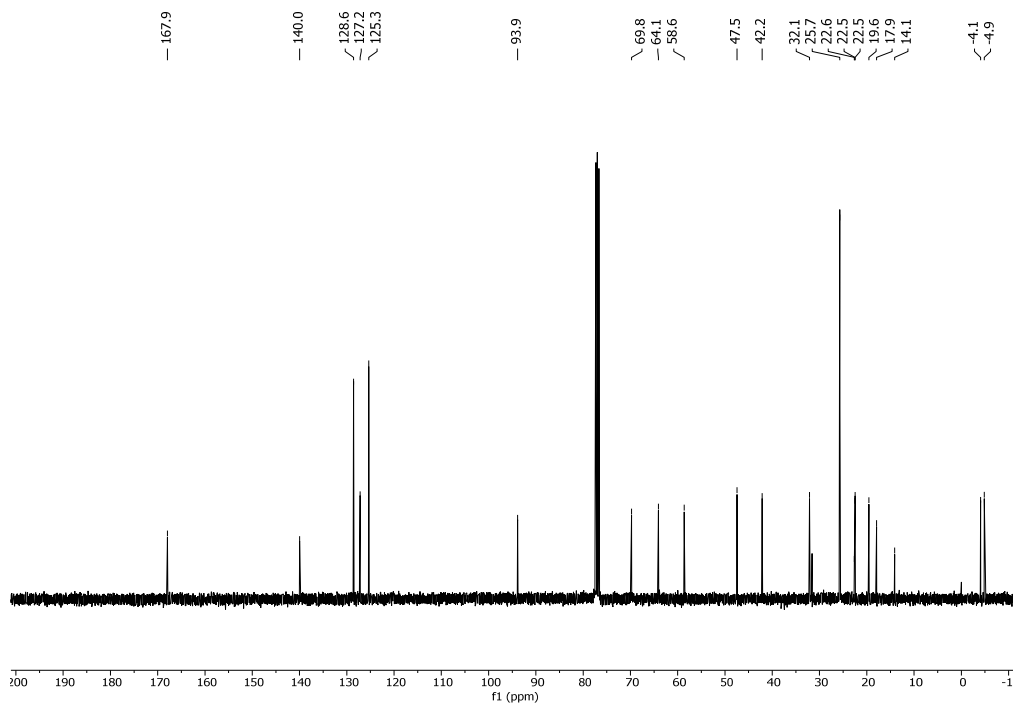
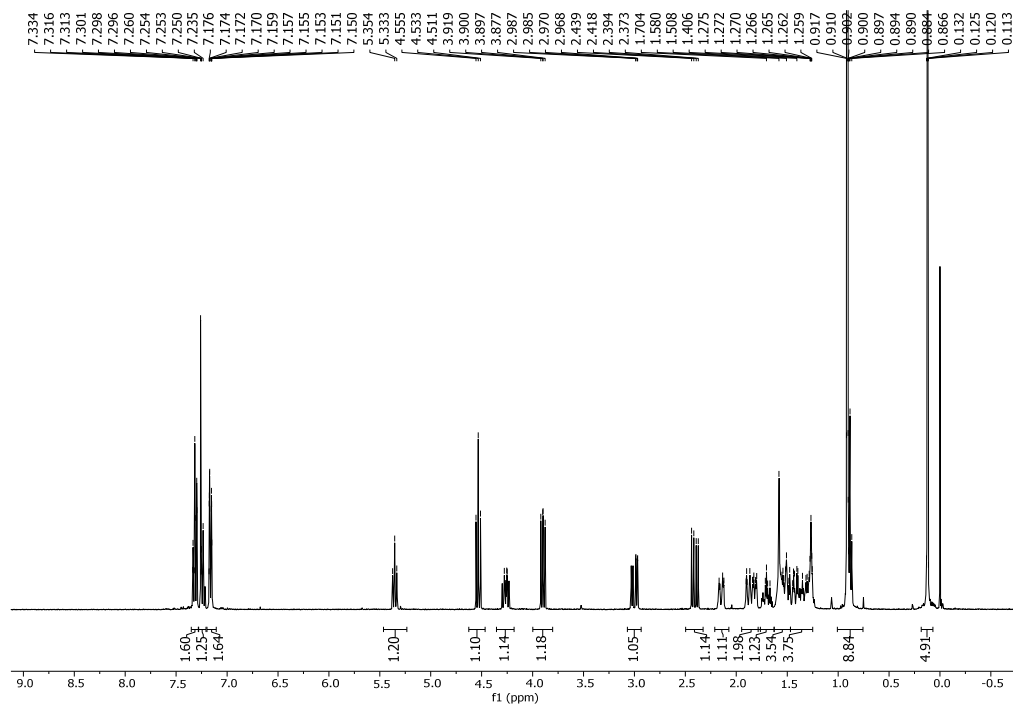
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): -4.9 (CH₃), -4.1 (CH₃), 14.1 (C_q), 19.6 (CH₂), 22.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 25.7 [Si(CH₃)₃], 32.1 (CH₂), 42.2 (C-6), 47.5 (C-7a), 58.6 (C-3), 64.1 (C-7), 69.8 (C-2), 93.9 (C-11a), 125.3 (CH-Ar), 127.2 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 140.0 (C_q-Ar), 167.9 (NCO).

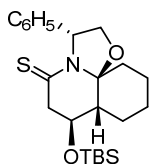
m.p.: 110 - 113 °C

$[\alpha]^{20}_D = -58.5$ (c 0.55, CHCl₃).

IR (NaCl): 1635 (NCO), 3400 (OH) cm⁻¹

HRMS calcd for [C₂₃H₃₅NO₃Si + H⁺]: 402.2459, found 402.2459.





(3R,7S,7aR,11aS)-7-(*tert*-Butyldimethylsilyloxy)-3-phenyl-5-thioperhydrooxazolo[2,3-*j*] quinoline (65)

Lawesson's reagent (222 mg, 0.55 mmol) was added to a stirring solution of tricyclic lactam **64** (200 mg, 0.5 mmol) in anhydrous THF (5 mL). The resulting mixture was heated at reflux temperature for 2 h, cooled, and concentrated. Flash chromatography (from 95:5 to 8:2 hexane–EtOAc) afforded pure compound **65** as a white solid (185 mg, 89%).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.11 (s, 3H, SiCH_3), 0.14 (s, 3H, SiCH_3), 0.91 [s, 9H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 1.32-1.43 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 4H), 1.47-1.65 (m, 1H), 1.67-1.76 (m, 1H), 1.88-1.95 (m, 2H), 2.09-2.14 (m, 1H), 3.06 (dd, $J = 7.8, 18.8$ Hz, 1H, H-6), 3.56 (dd, $J = 7.8, 18.8$ Hz, 1H, H-6), 3.90 (dd, $J = 7.8, 9.2$ Hz, 1H, H-2), 4.24 (dt, $J = 7.2, 14.6$ Hz, 1H, H-7), 4.61 (t, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-2), 5.82 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-3), 7.10-7.12 (m, 2H, CH-Ar), 7.23-7.27(m, 1H, CH-Ar), 7.30-7.35 (m, 2H, CH-Ar).

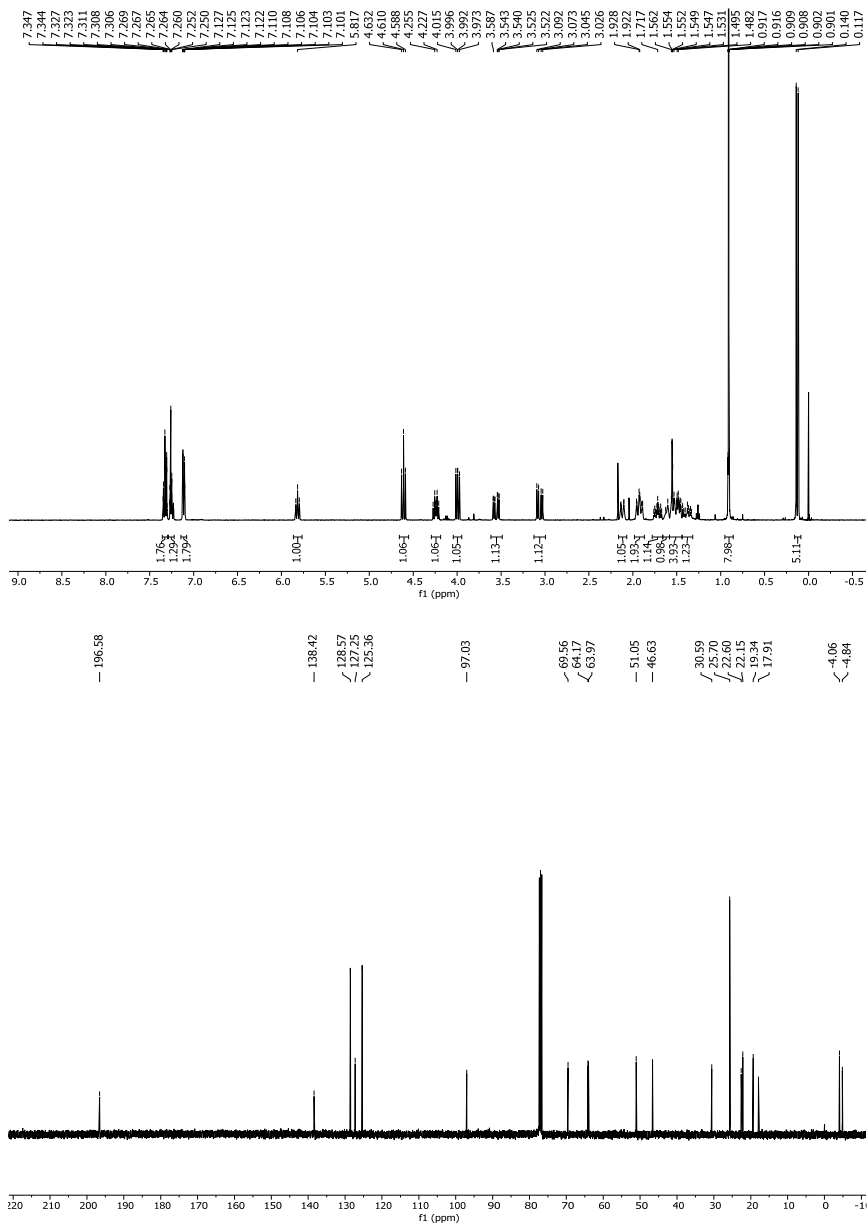
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): -4.8 (CH_3), -4.1 (CH_3), 17.9 (C_q), 19.3 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.6 (CH_2), 25.7 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 30.6 (CH_2), 46.6 (C-6), 51.0 (C-7a), 64.0 (C-3), 64.2 (C-7), 69.6 (C-2), 97.0 (C-11a), 125.4 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 138.4 (C_q -Ar), 196.6 (NCO).

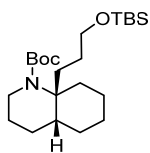
m.p.: 115 - 117 °C

$[\alpha]_D^{20} = -111.1$ (c 0.45, CHCl_3)

IR (NaCl): 1077 (C=S) cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{NO}_2\text{Si} + \text{H}^+]$: 418.2231, found 418.2229.





(4aR,8aS)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-8a-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl] decahydroquinoline (67)

1st step: A suspension of **58** (1.17 g, 3.68 mmol) in 1.25 M HCl in MeOH (61 mL) containing Pd(OH)₂ (468 mg) was stirred under hydrogen at room temperature for 24 h. The catalyst was then removed by filtration over Celite[®]. The solvent was evaporated, and the residue was taken up in CH₂Cl₂ and 2 M aqueous HCl. The layers were separated, and the aqueous phase was washed with CH₂Cl₂. The aqueous phase was then basified with solid KOH and extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. The obtained residue was used in the next step without further purification.

2nd step: TEA (667 μ L, 4.78 mmol), DMAP (23 mg, 0.184 mmol) and TBDMSCl (665 mg, 4.42 mmol) were added to a stirring solution of the above crude in anhydrous THF (18.4 mL) at room temperature. After 20 h, 5% aqueous KOH was added, and the layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated.

3rd step: Di-*tert*-butyl dicarbonate (1.2 g, 5.52 mmol) was added to a stirring solution of the above crude and DMAP (45 mg, 0.368 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (13 mL) at 0 °C. After stirring overnight at room temperature, the mixture was diluted with CH₂Cl₂ and saturated aqueous NH₄Cl was added. The phases were separated, and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂. The combined

organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (from 99:1 to 95:5 hexane–EtOAc) afforded **67** (940 mg, 62%) as a yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.26-1.35 (m, 1H), 1.39-1.51 (m, 15H), 1.56-1.77 (m, 8H), 2.07 (ddd, $J = 4.6, 8.9, 21.6$ Hz, 1H), 2.40-2.48 (m, 1H), 3.02-3.09 (m, 1H, H-2) 3.52-3.64 (m, 2H, CH_2OSi), 3.81-3.88 (m, 1H, H-2).

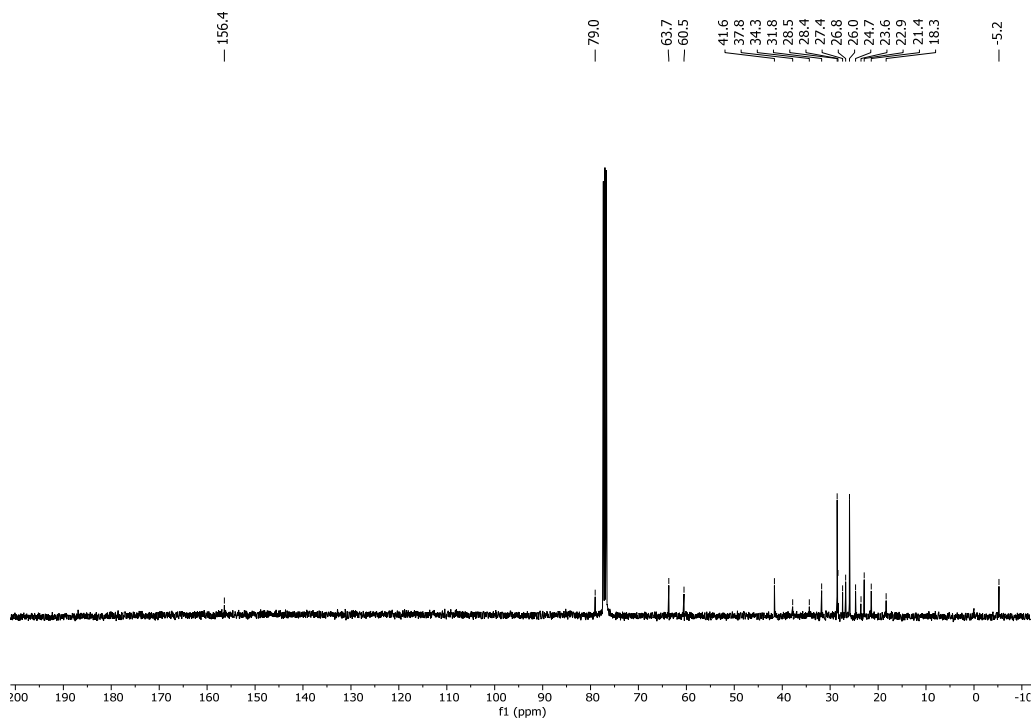
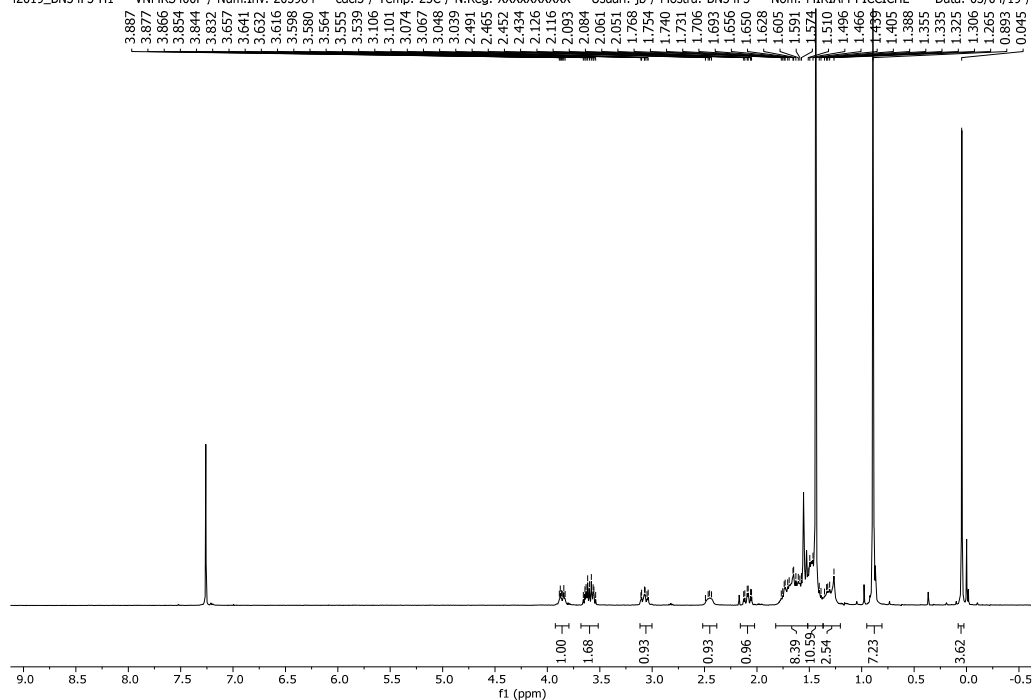
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): -5.2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.3 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 21.4 (CH_2), 22.9 (CH_2), 23.6 (CH_2), 24.7 (CH_2), 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.8 (CH_2), 28.4 (CH_2), 28.5 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 31.8 (CH_2), 34.4 (CH_2), 37.8 (C-4a), 41.6 (C-2), 60.5 (C-8a), 63.7 (CH_2OSi), 79.0 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 156.4 (CO).

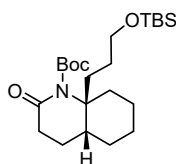
$[\alpha]_D^{20} = + 18.24$ (c 1.525, CHCl_3)

IR (NaCl): 1699 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{23}\text{H}_{45}\text{NO}_3\text{Si} + \text{H}^+$]: 412.3241 found 412.3248.

42019_BN34F3-H1 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: BN34F3 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 03/04/19 /





(4aR,8aS)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-8a-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-2-oxodecahydroquinoline (68**)**

RuO₂·*n*H₂O (8.8 mg, 0.066 mmol) was added to a stirring heterogeneous mixture of **67** (900 mg, 2.19 mmol) in EtOAc (4.4 mL) and 10% aqueous NaIO₄ (11 mL) at room temperature. After stirring for 2 h, the phases were separated, and the aqueous phase was further extracted with EtOAc. 2-Propanol was added to the combined organic extracts, and then a black precipitate was formed. The resulting suspension was filtered over Celite[®], and the solvent was evaporated. The crude was purified by column chromatography (from 95:5 to 8:2 hexane–EtOAc) affording lactam **68** as a yellowish oil (764 mg, 82 %).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 [s, 6H, Si(CH₃)₂], 0.89 [s, 9H, SiC(CH₃)₃], 1.26-1.38 (m, 1H), 1.45-1.54 [m, 3H], 1.51 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.58-1.70 (m, 7H), 1.79-1.88 (m, 2H, H-4a), 1.91-2.02 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.33-2.41 (m, 1H, H-3), 2.45-2.54 (m, 1H, H-3), 3.58 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, CH₂OSi).

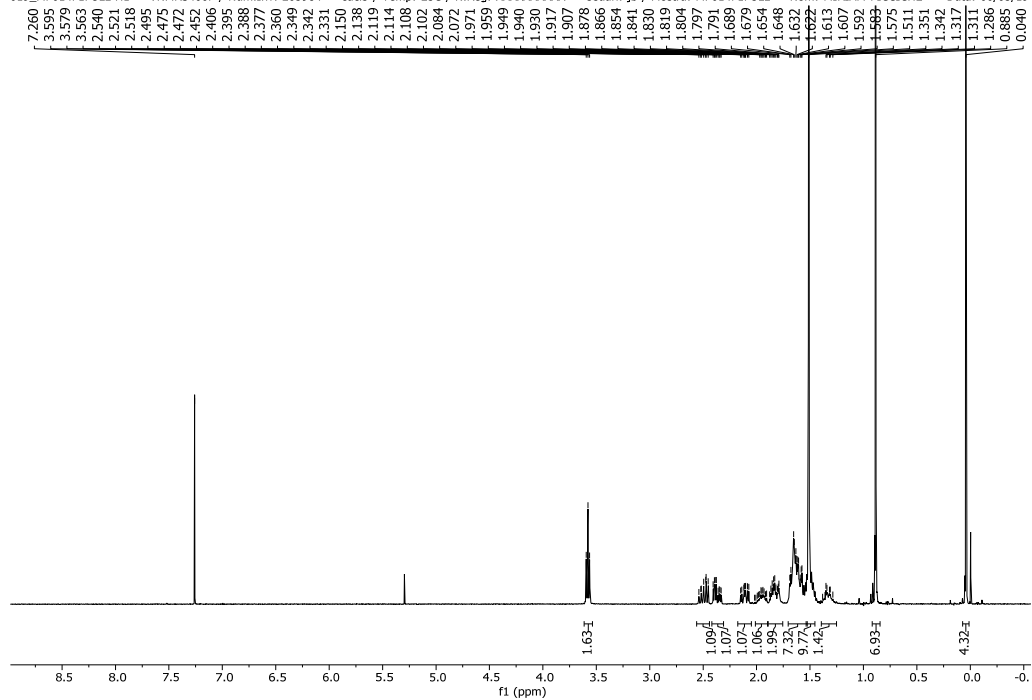
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): –5.3 [Si(CH₃)₂], 18.3 (Si-C_q), 21.9 (CH₂), 22.1 (CH₂), 24.2 (CH₂), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 26.8 (CH₂), 27.4 (CH), 27.6 [COOC(CH₃)₃], 29.0 (C-3), 33.2 (CH₂), 35.1 (C-4a), 35.5 (CH₂), 63.2 (CH₂OSi), 63.3 (C-8a), 83.3 [OC(CH₃)₃], 154.0 (COO), 171.5 (NCO).

[α]_D²⁰ = +8.98 (c 1.385, CHCl₃)

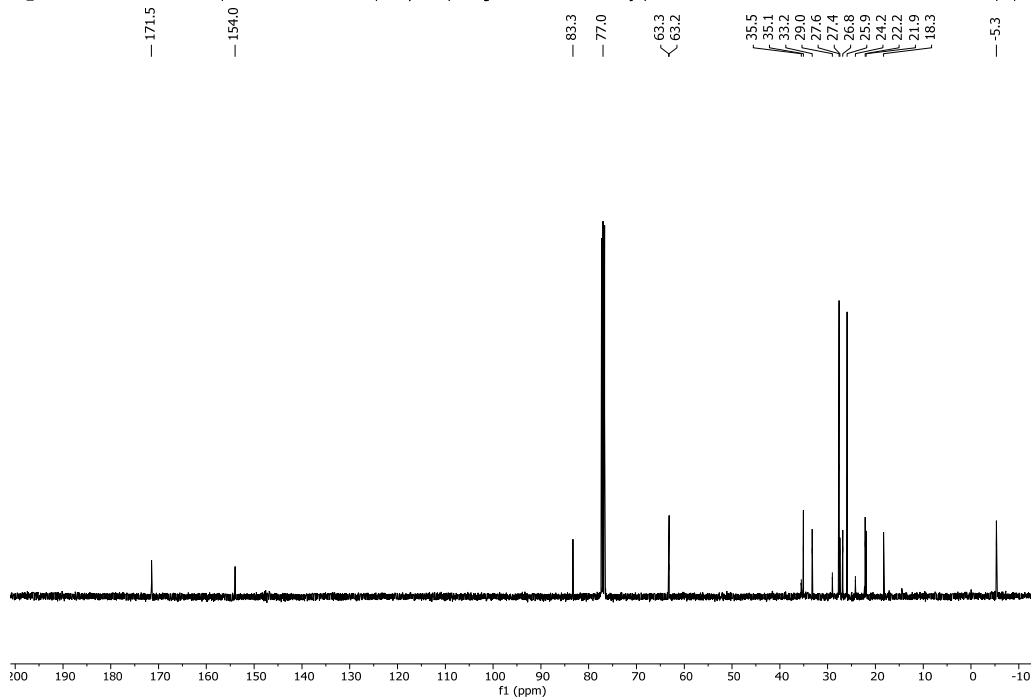
IR (NaCl): 1699, 1740 cm⁻¹

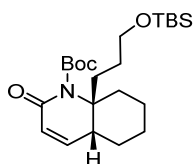
HRMS calcd for [C₂₃H₄₃NO₄Si + Na⁺]: 448.2854, found 448.2857

019_MP614F1FULL-H1 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdc3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP614F1FULL — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 06/05/19



019_MP614F1FULL-C13 — VNMRS400F / Num.Inv. 205984 — cdc3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP614F1FULL — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 06/05/19





(4aR,8aS)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-8a-[3-(tert-butylidimethylsilyloxy)propyl]-2-oxo-1,2,4a,5,6,7,8,8a-octahydroquinoline (69)

1st step: LiHMDS (5.0 mL of a 1 M solution in THF, 5.0 mmol) was added to a solution of compound **68** (1.02 g, 2.39 mmol) in anhydrous THF (11 mL) at -78 °C, and the mixture was stirred at this temperature for 1 h and 20 min. Then, a solution of PhSeCl (503 mg, 2.63 mmol) in dry THF (13.2 mL) was added dropwise, and the stirring was continued at -78 °C for 1 h and at room temperature for 30 min. Saturated aqueous NaHCO₃ was added and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃, dried, filtered, and concentrated. The obtained residue was used in the next step without further purification.

2nd step: H₂O₂ (470 μ L, 15.3 mmol) was added to a stirring solution of the above crude and pyridine (212 μ L, 2.6 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (120 mL) at 0 °C. Then, the stirring was continued at room temperature for 1 h and 30 min. H₂O was added, and the mixture was diluted with CH₂Cl₂. The phases were separated, and the aqueous phase was further extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (from hexane to 9:1 hexane–EtOAc) afforded **69** (881 mg, 87%) as a yellow oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.03 (s, 6H, 2CH₃), 0.88 (s, 9H, 3CH₃), 1.24-1.40 (m, 2H), 1.42-1.59 (m, 6H), 1.51 (s, 9H), 1.65-1.69 (m, 1H),

1.74-1.83 (m, 2H), 1.95-2.03 (m, 1H), 2.18-2.21 (m, 1H), 2.46-2.34 (m, 1H) 2.29-2.66 (m, 1H), 3.54 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, CH₂OSi), 5.87 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-3), 5.59 (dd, $J = 5.2, 9.6$ Hz, 1H, H-4).

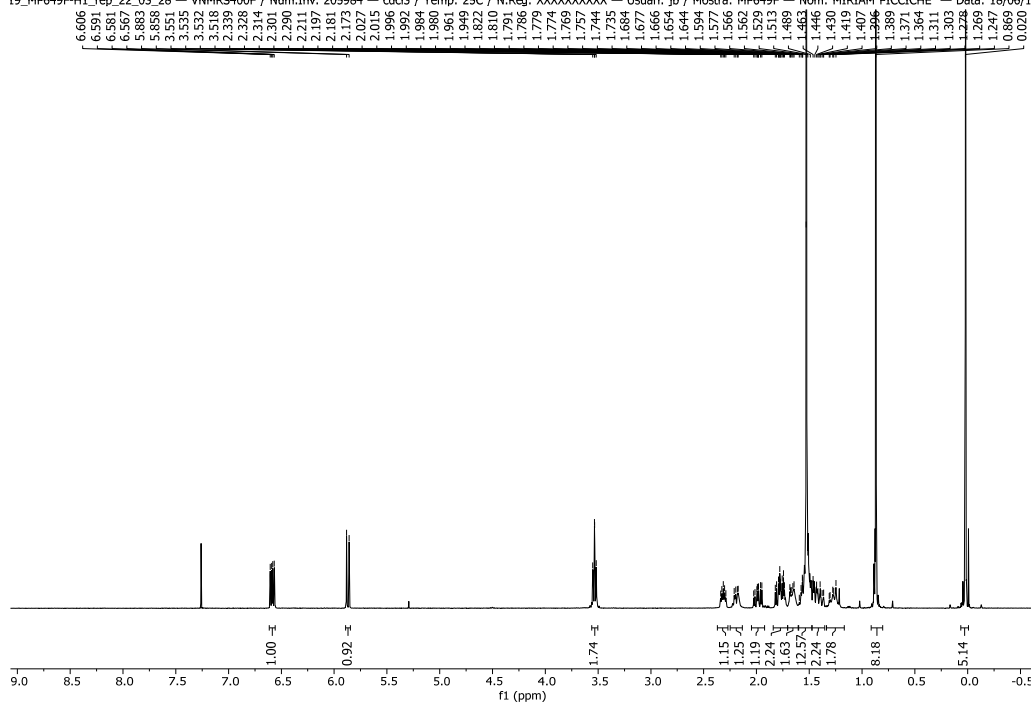
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6MHz) δ (ppm): -5.3 [Si(CH₃)₂], 18.3 (Si-Cq), 21.5 (CH₂), 24.4 (CH₂), 25.9 [SiC(CH₃)₃], 27.7 [OC(CH₃)₃], 28.4 (CH₂), 28.8 (CH₂), 31.9 (CH₂), 39.3 (C-4a), 63.3 (CH₂OSi), 63.2 (C-8a), 83.1 [OC(CH₃)₃], 123.6 (C-3), 146.2 (C-4), 153.7 (NCO), 164.6 (C-2).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = -60.63$ (c 1.0, CHCl₃)

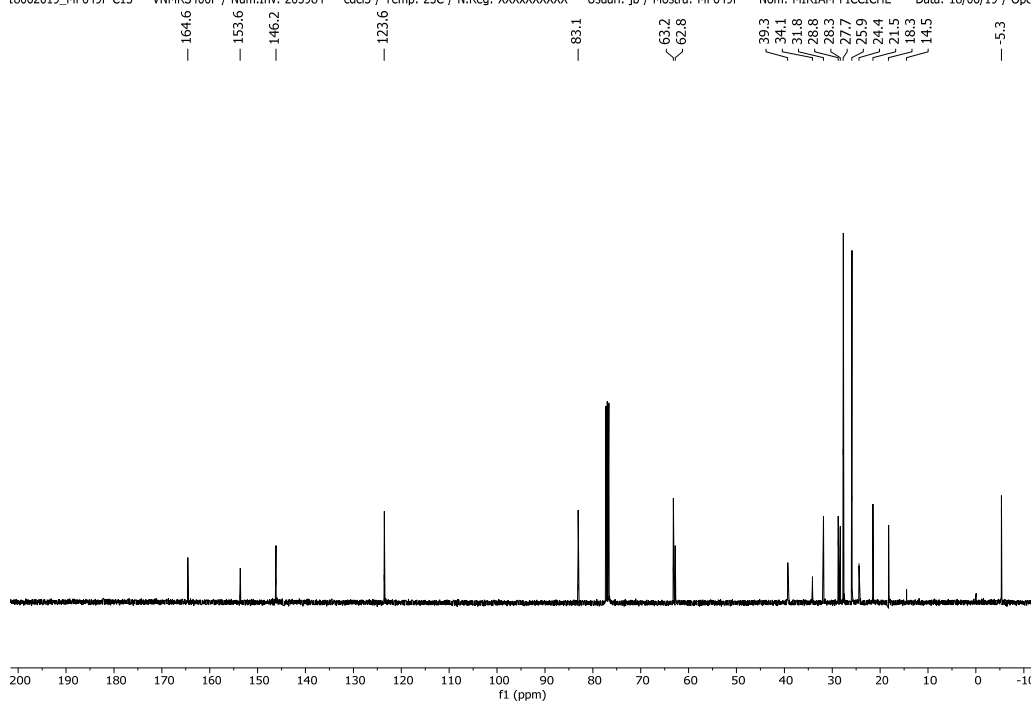
IR (NaCl): 1682, 1737, 1623 cm⁻¹

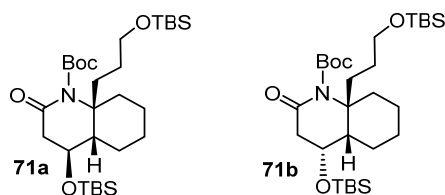
HRMS calcd for [C₂₃H₄₁NO₄Si + Na⁺]: 446.2697 found 446.2700.

19_MP649F-H1_rep_22_03_28 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP649F — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 18/06/1



l8062019_MP649F-C13 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP649F — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 18/06/19 / Ope





(4*S*,4*aS*,8*aS*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8*a*-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-2-oxodecahydroquinoline (71a) and (4*R*,4*aS*,8*aS*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8*a*-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]-2-oxodecahydroquinoline (71b)

1st step: A suspension of CuCl (14 mg, 0.145 mmol), dppbz (65 mg, 0.145 mmol) and NaOt-Bu (29 mg, 0.29 mmol) in anhydrous THF (4.8 mL) was stirred at room temperature for 30 min. Then, a solution of B₂Pin₂ (673 mg, 2.7 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL) was added and the resulting yellow suspension was stirred for 10 min. Compound **69** (1.2 g, 2.41 mmol) in anhydrous THF (6.9 mL) and anhydrous MeOH (195 μ L, 4.8 mmol) were added and the resulting brown solution was stirred at room temperature for 3 h. NaBO₃·H₂O (509 mg, 5.1 mmol) and H₂O (14.2 mL) were added and stirring was continued for 2 h. Then, H₂O was added, and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with brine, dried, filtered, and concentrated. The obtained residue was used in the next step without further purification.

2nd step: TBDMSCl (741 mg, 4.8 mmol) was added to a solution of the above residue and imidazole (984 mg, 14.5 mmol) in anhydrous DMF (4.8 mL), and the mixture was stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous NaHCO₃ was added, and the resulting mixture were extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography

(9:1 hexane–EtOAc) afforded compound **71a** as a colourless oil (911 mg, 68%) and **71b** as a colourless oil (107 mg, 8%).

71b (higher R_f):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.05 (s, 3H, SiCH_3), 0.06 (s, 3H, SiCH_3), 0.87 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.88 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.15-1.31 (m, 2H), 1.45-1.58 (m, 14H), 1.65-1.73 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 4H, H-4a), 2.0-2.08 (m, 1H), 2.44 (dd, $J = 10.2, 18.0$ Hz, 1H, H-3), 2.60 (dd, $J = 7.2, 18.0$ Hz, 1H, H-3), 3.51-3.64 (m, 2H, H-3'), 4.27 (ddd, $J = 4.4, 7.2, 10.2$ Hz, 1H, H-4).

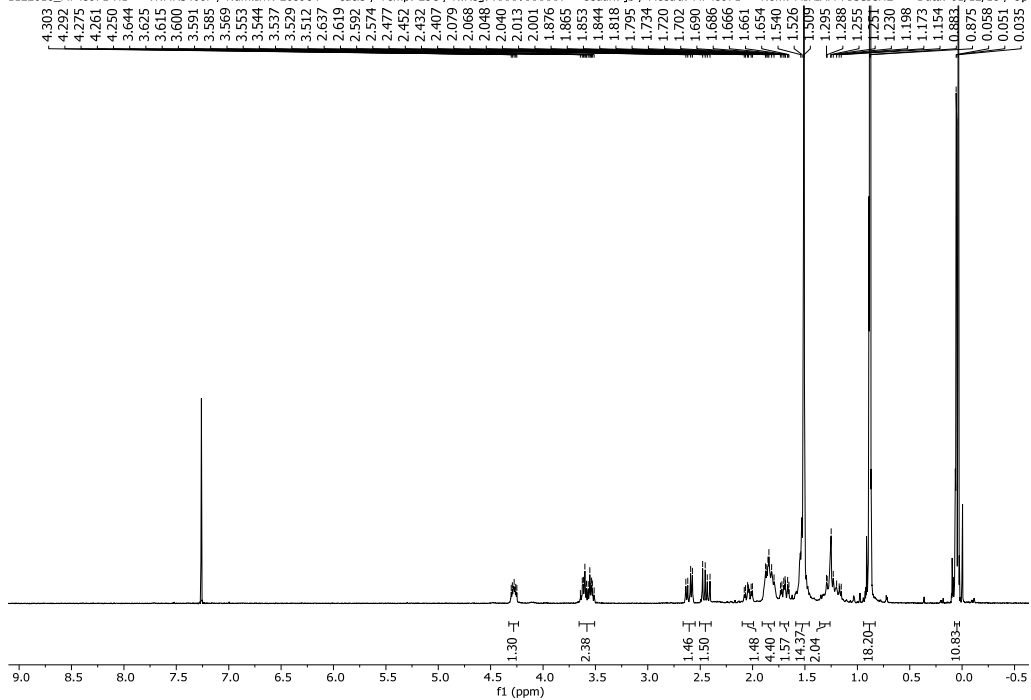
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): -5.4 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.7 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.6 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 17.9 (Si-Cq), 18.3 (Si-Cq), 19.5 (CH_2), 21.6 (CH_2), 25.1 (CH_2), 25.7 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 27.6 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 28.0 (CH_2), 33.1 (CH_2), 37.7 (CH_2), 38.1 (CH_2), 43.0 (C-4a), 62.1 (C-8a), 63.0 (CH_2OSi), 63.7 (C-4), 83.5 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 153.8 (NCO), 170.9 (COO).

$[\alpha]_D^{20} = +12.2$ (c 0.24, CHCl_3)

IR (NaCl): 1689, 1740 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{29}\text{H}_{57}\text{NO}_5\text{Si}_2 + \text{Na}^+$]: 578.3667 found 578.3670.

1122018_MP439F1-H1 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP439F1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 01/12/18 / Op



— 170.9

— 153.8

— 83.5

— 63.7

— 63.0

— 62.1

— 43.0

— 38.4

— 37.7

— 33.1

— 28.0

— 27.6

— 25.9

— 25.7

— 25.1

— 21.6

— 19.5

— 18.3

— 17.9

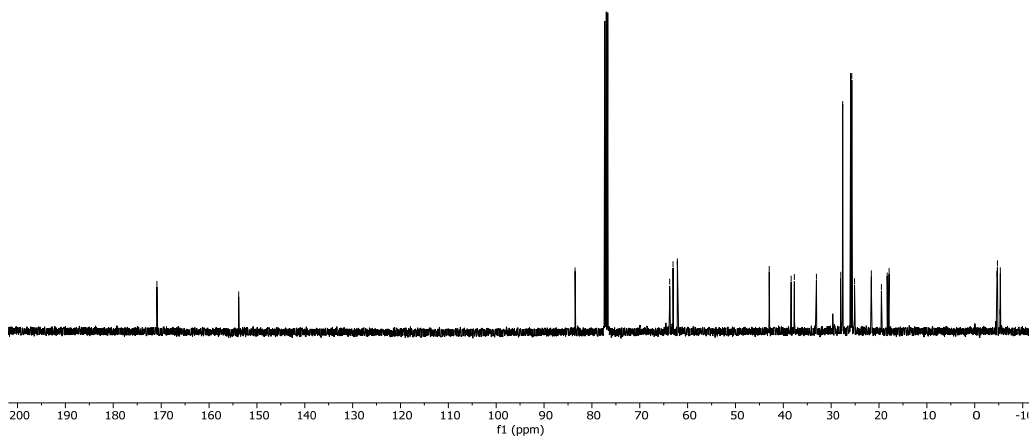
— 4.6

— 4.7

— 5.3

— 5.3

— 5.4



71a (lower R_f):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.08 (s, 3H, SiCH_3), 0.09 (s, 3H, SiCH_3), 0.88 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 0.89 [s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 1.37-1.46 (m, 5H), 1.47-1.52 (m, 10H), 1.61-1.71 (m, 3H), 1.82-1.86 (m, 1H, H-4a), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.20-2.28 (m, 1H), 2.35 (dd, $J = 9.6, 16.8$ Hz, 1H, H-3), 2.74 (dd, $J = 5.6, 16.8$ Hz, 1H, H-3), 3.49-3.55 (m, 1H, H-3'), 3.65-3.70 (m, 1H, H-3'), 4.12 (ddd, $J = 5.6, 9.6, 9.6$ Hz, 1H, H-4).

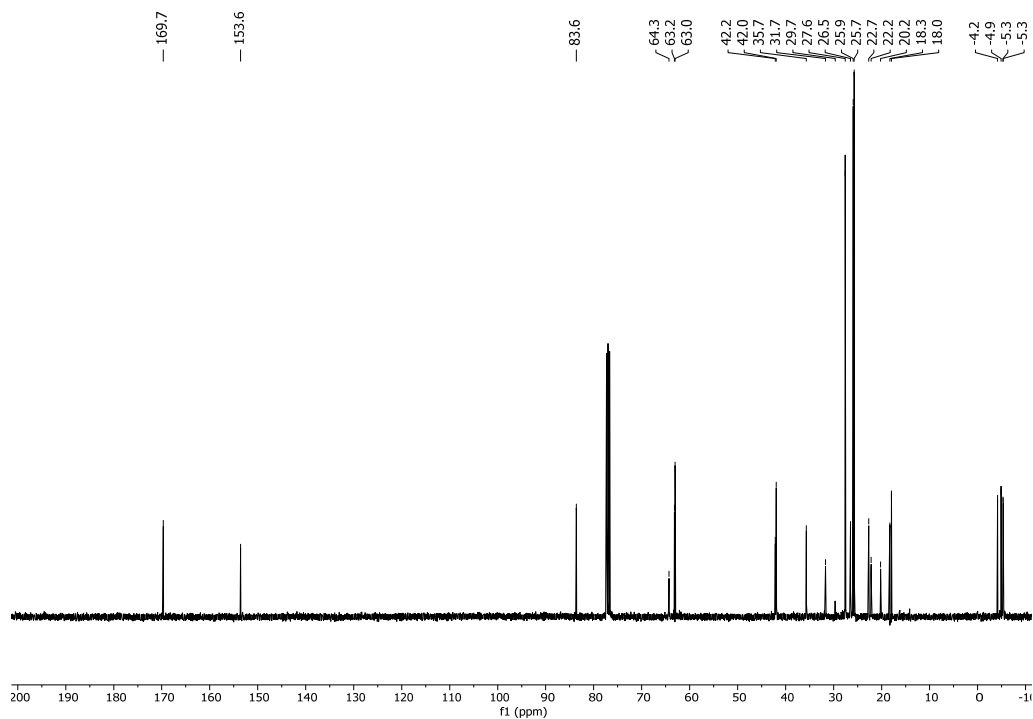
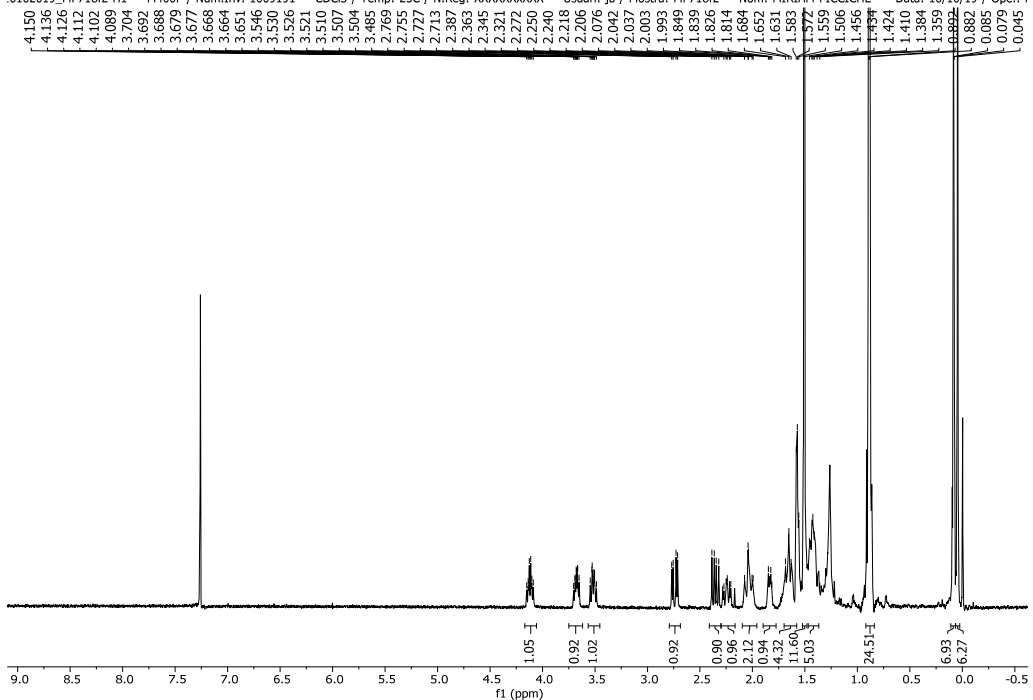
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -5.3 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.9 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 18.0 (Si-Cq), 18.3 (Si-Cq), 20.3 (CH_2), 22.0 (CH_2), 22.7 (CH_2), 25.7 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 25.9 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.5 (CH_2), 27.6 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.7 (CH_2), 33.1 (CH_2), 35.7 (CH_2), 42.0 (C-4a), 42.2 (C-3), 63.0 (CH_2OSi), 63.2 (C-8a), 64.3 (C-4), 83.6 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 153.6 (NCO), 169.7 (COO).

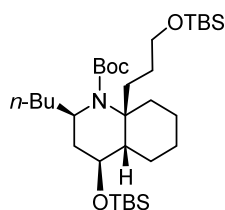
$[\alpha]_D^{20} = +13.1$ (c 0.44 in CHCl_3);

IR (NaCl): 1668, 1749 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{57}\text{NO}_5\text{Si}_2 + \text{Na}^+]$: 578.3667 found 578.3666.

6102019_MP718F2-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — CDCl₃ / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP718F2 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 16/10/19 / Ope.: I





(2*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-2-butyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)-8a-[3-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)propyl]decahydroquinoline (74)

1st step: LiHMDS (1.2 mL of a 1 M solution in THF, 1.22 mmol) was added to a solution of lactam **71a** (400 mg, 0.72 mmol) in anhydrous THF (7.2 mL) at -78 °C, and the mixture was stirred at this temperature for 30 min. Then, a solution of Comins' reagent (594 mg, 1.44 mmol, 95%) in anhydrous THF (7.2 mL) was added, and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 2 h and 40 min. After this time, the resulting mixture was diluted with Et₂O and concentrated under reduce pressure without heating.

2nd step: *n*-BuLi (3.8 mL of a 1.89 M solution in hexane, 7.2 mmol) was added to a suspension of CuI (713 mg, 3.67 mmol, 98%) in anhydrous THF (18.3 mL) at -20 °C, and the mixture was stirred at this temperature for 30 min. After cooling at -78 °C, a solution of the above residue in anhydrous THF (36 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 17 h. After this time, hexane was added, and the resulting suspension was filtered over Celite®. The filtrate was concentrated to give the crude enecarbamate, which was used without further purification in the next step.

3rd step: NaBH₃CN (285 mg, 4.31 mmol, 95%) was added to a stirring solution of the above crude in anhydrous CH₂Cl₂ (360 mL), and the stirring was continued

for 15 min. Then, the mixture was cooled to $-42\text{ }^{\circ}\text{C}$, TFA (360 μL) was slowly added, and the stirring was continued for 2 h. A solution of saturated aqueous $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{O}$ (1:1) (150 mL) was added, and the biphasic mixture was stirred for 10 min. The mixture was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (95:5 hexane–EtOAc) afforded compound **74** (176 mg, 41% yield from **71a**) as a yellow oil.

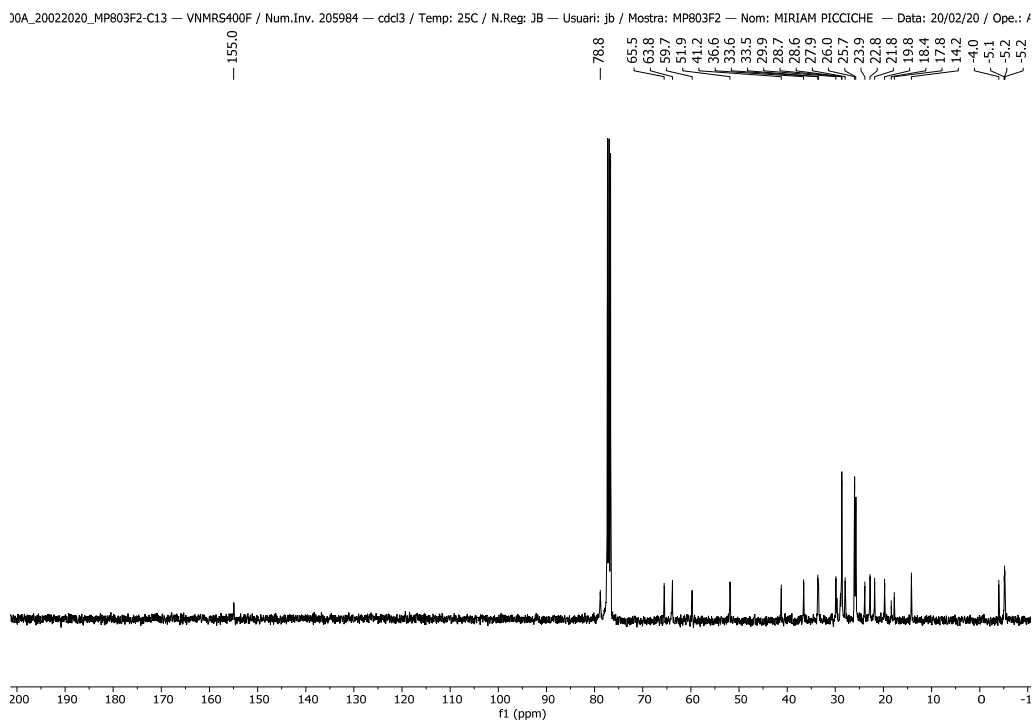
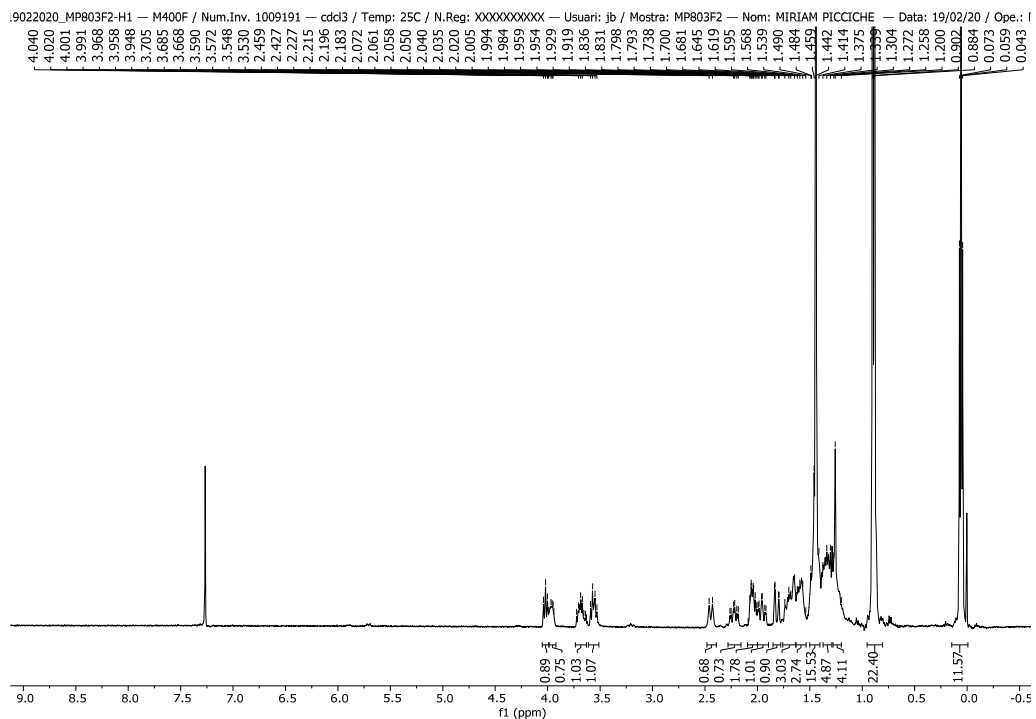
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.05 [s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.88 - 0.90 [m, 21H, $2\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, CH_3], 1.20-1.26 (m, 2H), 1.28-1.38 (m, 5H), 1.40-1.50 [m, 15H, included 1s for $\text{O}(\text{CH}_3)_3$], 1.54-1.73 (m, 4H), 1.81 (dd, $J = 2.0, 14.2$ Hz, 1H), 1.91-1.99 (m, 1H), 2.00-2.07 (m, 2H), 2.22 (td, $J = 4.5, 13.2$ Hz, 1H), 2.44 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 3.53-3.59 (m, 1H, CH_2OSi), 3.62-3.72 (m, 1H, CH_2OSi), 3.94-4.00 (m, 1H, H-2), 4.02 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4).

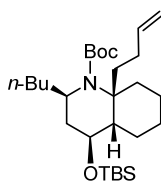
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): -5.2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -5.2 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -5.1 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], -4.0 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_2$], 14.2 (CH_3), 17.8 (Si-Cq), 18.4 (Si-Cq), 19.8 (CH_2), 21.9 (CH_2), 22.8 (CH_2), 23.9 (CH_2), 25.7 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 26.0 [$\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$], 27.9 (CH_2), 28.6 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 28.7 (CH_2), 29.9 (CH_2), 33.5 (CH_2), 33.6 (CH_2), 36.6 (CH_2), 41.2 (C-4a), 51.9 (C-2), 59.7 (C-8a), 63.8 (CH_2OSi), 65.5 (C-4), 78.8 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 155.0 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +27.2$ (c 0.64, CHCl_3)

IR (NaCl): 1691 cm^{-1}

HRMS calcd for [$\text{C}_{33}\text{H}_{67}\text{NO}_4\text{Si}_2 + \text{H}^+$]: 598.4681 found 598.4678.





(2*R*,4*S*,4*aS*,8*aS*)-8*a*-(3-Butenyl)-1-(*tert*-butoxycarbonyl)-2-butyl-4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)decahydroquinoline (76**)**

1st step: H₂O (40 μ L, 2.2 mmol) and Bi(OTf)₃ (22 mg, 0.035 mmol) were successively added to a stirring solution of **74** (260 mg, 0.44 mmol) in MeCN (4 mL) at room temperature. After 4.5 h, the mixture was concentrated under reduce pressure.

2nd step: Dess-Martin periodinane (246 mg, 0.58 mmol) was added to a stirring solution of the above crude (201 mg, 0.42 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (4.2 mL) at room temperature. After 1.5 h, 10% aqueous NaOH was added and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts were dried and concentrated to give a crude aldehyde.

3rd step: *n*-BuLi (693 μ L of a 1.37 M solution in hexane, 0.95 mmol) was added to a stirring solution of methyltriphenylphosphonium bromide (378 mg, 1.04 mmol, 98%) in anhydrous THF (3.5 mL) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred for 1.5 h. Then, a solution of the above crude in anhydrous THF (1.4 mL) was added and the mixture was stirred at room temperature for 16 h. A saturated solution of NH₄Cl was added at 0 °C and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (from 95:5 to 8:2 hexane–CH₂Cl₂) afforded compound **76** (80 mg, 40% yield from **74**) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.04 (s, 3H, SiCH_3), 0.07 (s, 3H, SiCH_3), 0.86-0.92 [m, 12H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$, CH_3], 1.17-1.36 (m, 6H), 1.44 [brs, 12H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.56-1.60 (m, 1H), 1.62-1.71 (m, 3H), 1.82 (dd, $J = 2.6, 15.0$ Hz, 1H), 1.86-1.96 (m, 2H), 2.0-2.07 (m, 2H, H-4a), 2.32-2.44 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 2H, H-2, H-4), 4.93 (dd, $J = 2.0, 10.4$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.03 (dd, $J = 2.0, 17.2$ Hz, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$), 5.80-5.89 (m, 1H, $\text{HC}=\text{CH}_2$).

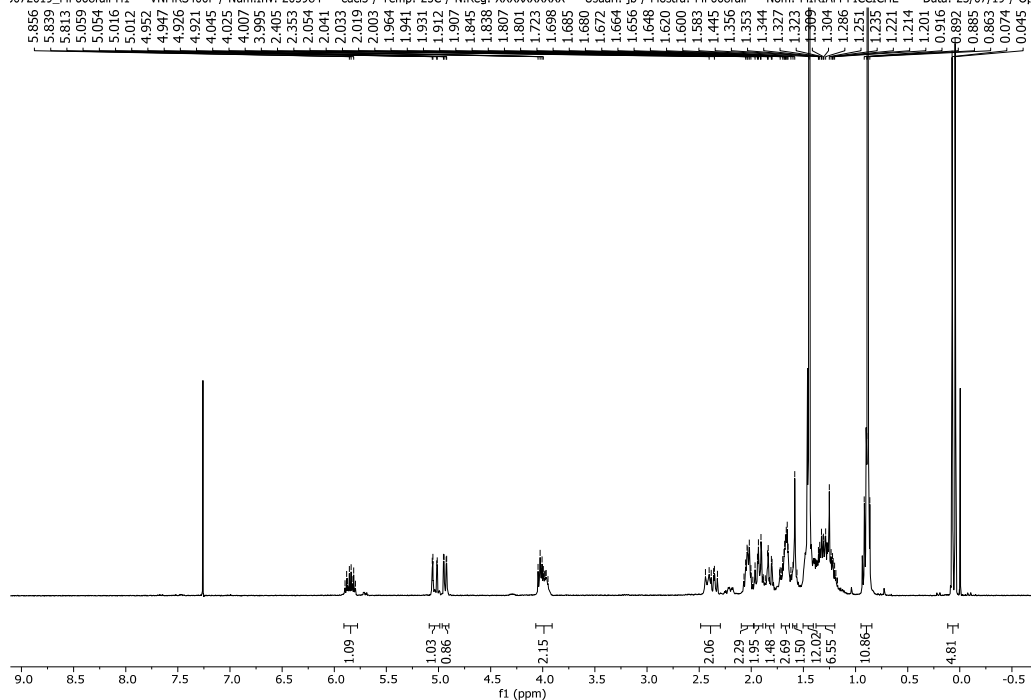
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): -6.0 (SiCH_3), -5.0 (SiCH_3), 13.2 (CH_3), 16.8 (Si-Cq), 18.7 (CH_2), 20.8 (CH_2), 21.8 (CH_2), 22.9 (CH_2), 24.8 [$\text{Si}(\text{CH}_3)_3$], 27.6 [$\text{O}(\text{CH}_3)_3$], 27.7 (CH_2), 28.9 (CH_2), 31.2 (CH_2), 32.5 (CH_2), 32.5 (CH_2), 35.5 (CH_2), 40.3 (C-4a), 50.9 (C-2), 58.7 (C-8a), 64.5 (C-4), 78.0 (Cq-Boc), 113.1 ($\text{HC}=\text{CH}_2$), 138.4 ($\text{HC}=\text{CH}_2$), 154.0 (NCO).

$[\alpha]_D^{20} = + 35.01$ (c 0.85, CHCl_3)

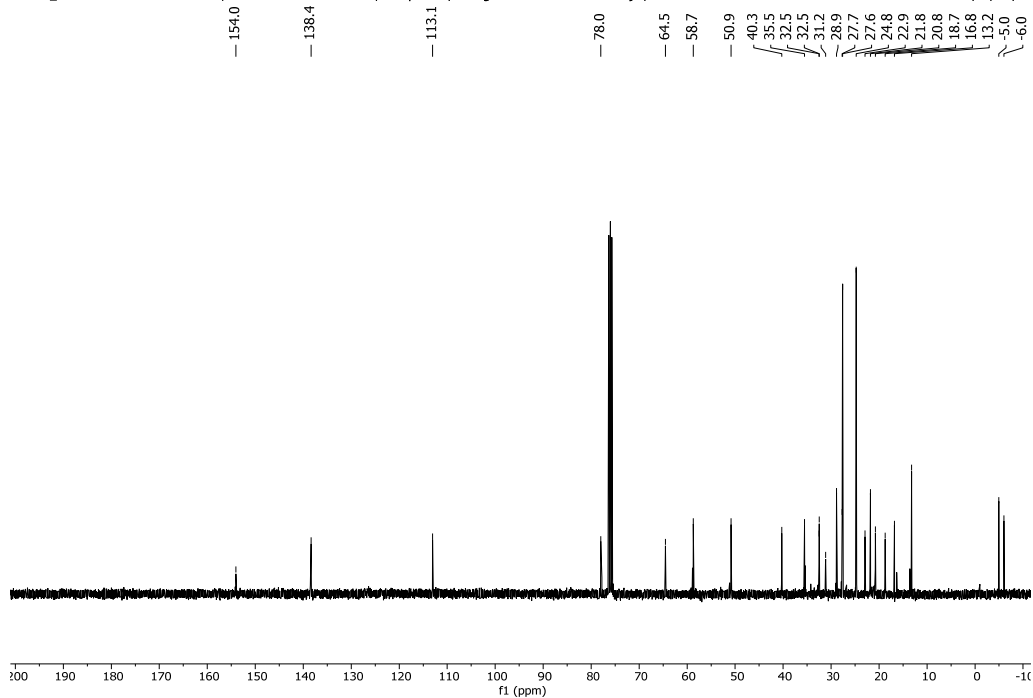
IR (NaCl): 1693 cm^{-1}

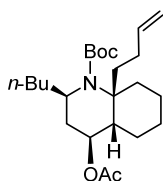
HRMS calcd for $[\text{C}_{28}\text{H}_{53}\text{NO}_{42}\text{Si} + \text{H}^+]$: 480.3867, found 480.3873.

3072019_MP668full-H1 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP668full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 23/07/19 / O



072019_MP668full-C13 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP668full — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 23/07/19 / O





(2R,4S,4aS,8aS)-4-(Acetyloxy)-8a-(3-butenyl)-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-butyldecahydroquinoline (78)

1st step: TBAF (1.0 mL of a 1 M solution in THF, 1.052 mmol), was added to a stirring solution of **76** (262 mg, 0.53 mmol) in anhydrous THF (5.3 mL) at 0 °C, and the resulting mixture was stirred for 15 h at room temperature. Saturated aqueous solution of NH₄Cl was added and the resulting mixture was extracted with EtOAc, and the organic extracts were dried, filtered and concentrated. To remove the tetrabutylammonium salts the residue was dissolved in Et₂O/H₂O 1:1 (5 mL) and the organic phase was washed with NH₄Cl (x 5 times). The organic extracts were dried, filtered, concentrated and the obtained residue was used without further purification.

2nd step: DMAP (3 mg, 0.026 mmol), TEA (68 µL, 0.49 mmol) and Ac₂O (47 µL, 0.49 mmol, 98%) were added to a stirring solution of the above crude alcohol in anhydrous CH₂Cl₂ (1.0 mL) at room temperature. After 18 h, saturated aqueous solution of NaHCO₃ was added and the resulting mixture were extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated. Flash chromatography (from 100% to 95:5 hexane–Et₂O) afforded compound **78** (123 mg, 57% yield from **76**) as a colourless oil.

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.90 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, CH₃), 1.21-1.36 (m, 5H), 1.38-1.53 (m, 5H), 1.45 [s, 9H, (OC(CH₃)₃)], 1.58-1.66 (m, 3H), 1.88 (dd, *J* = 2.0, 16.0 Hz, 1H, H-3), 1.90-1.98 (m, 3H), 2.04 (s, 3H, CH₃C=O), 2.18

(*ddd*, $J = 6.5, 7.5, 16.0$ Hz, 1H, H-3), 2.24-2.26 (m, 1H, H-4a), 2.35-2.48 (m, 2H), 4.00-4.02 (m, 1H, H-2), 4.94 (dd, $J = 1.5, 10.4$ Hz, 1H, HC=CH₂), 5.03 (dd, $J = 1.5, 16.8$ Hz, 1H, HC=CH₂), 5.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-4), 5.80-5.88 (m, 1H, HC=CH₂).

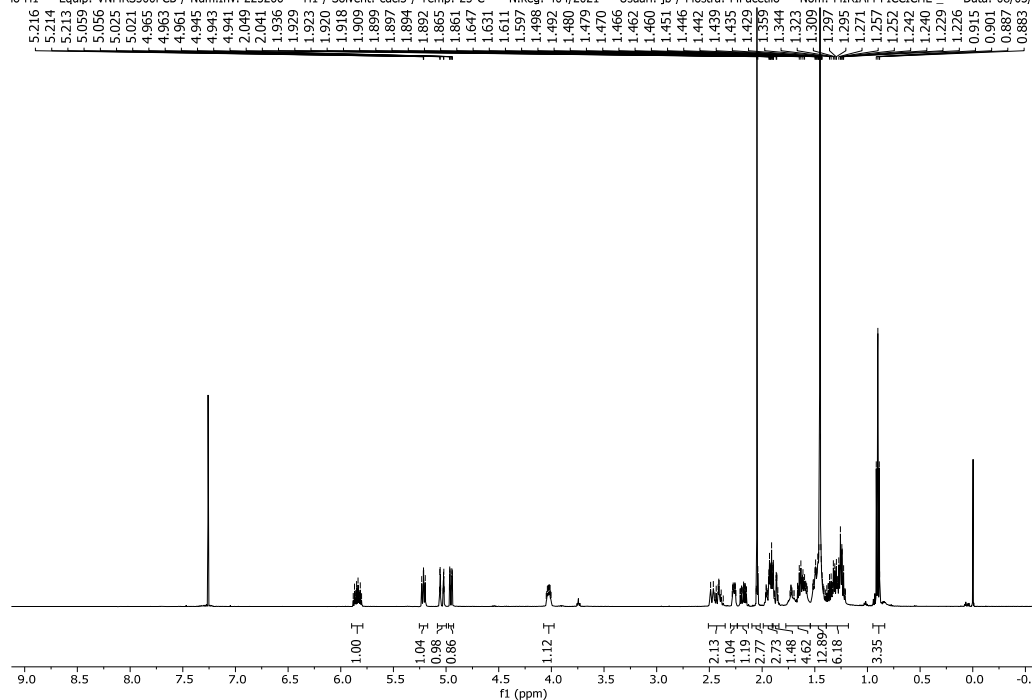
¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 14.1 (CH₃), 19.6 (CH₂), 21.3 (CH₃C=O), 21.5 (CH₂), 22.6 (CH₂), 24.4 (CH₂), 28.5 [OC(CH₃)₃], 28.6 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.4 (CH₂), 32.0 (CH₂), 33.5 (CH₂), 36.2 (CH₂), 37.3 (C-4a), 51.0 (C-2), 59.3 (C-8a), 69.0 (C-4), 79.3 [OC(CH₃)₃], 114.3 (HC=CH₂), 138.9 (HC=CH₂), 154.8 (NCO), 170.9 (C=O).

$[\alpha]_D^{20} = +52.84$ (c 0.66, CHCl₃)

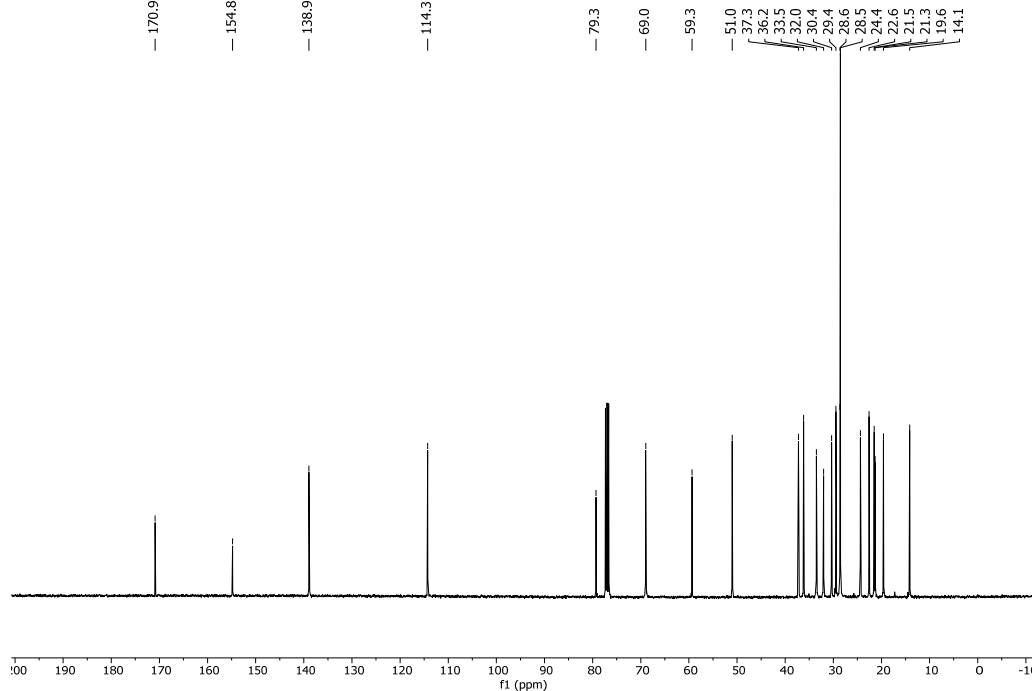
IR (NaCl): 1691, 1738 cm⁻¹

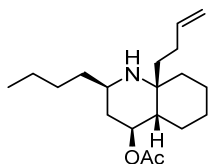
HRMS calcd for [C₂₄H₄₁NO₄ + H⁺]: 408.3108, found 408.3107.

1o-H1 — Equip: VNMR5500PCB / Num.Inv. 225266 — H1 / Solvent: cdcl3 / Temp: 25 C — N.Reg: 404/2021 — Usuari: jb / Mostra: MPacetio — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 08/03/



JOA_09032020_MP818F3-C13 — VNMR5400F / Num.Inv. 205984 — cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: JB — Usuari: jb / Mostra: MP818F3 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 09/03/20 / Ope.: /





(2R,4S,4aS,8aS)-4-(Acetyloxy)-8a-(3-butenyl)-2-butyldecahydroquinoline (79)

TFA (23 μ L, 0.3 mmol) was added to stirring solution of **78** (12 mg, 0.03 mmol) in dry CH_2Cl_2 (290 μ L) and the mixture was stirred for 1 h at room temperature. Then, the solvent was evaporated, and the resulting crude was dissolved in CH_2Cl_2 and washed with NaOH 5% aqueous solution. Flash chromatography (KP-NH Biotage® SNAP cartridge, 9:1 hexane–EtOAc), afforded compound **79** (8 mg, 89%) as a colourless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.88 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.25-1.46 (m, 9H), 1.49-1.67 (m, 6H), 1.85 (td, $J = 3.5, 12.5$ Hz, 3H), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.08-2.21 (m, 3H, C-4a), 2.97 (brs, 1H, H-2), 4.98 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.07 (d, $J = 17.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$), 5.20 (td, $J = 4.8, 11.5$ Hz, 1H, H-4), 5.83-5.91 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$). 5.82-5.91 (m, 1H, $\text{CH}=\text{CH}_2$).

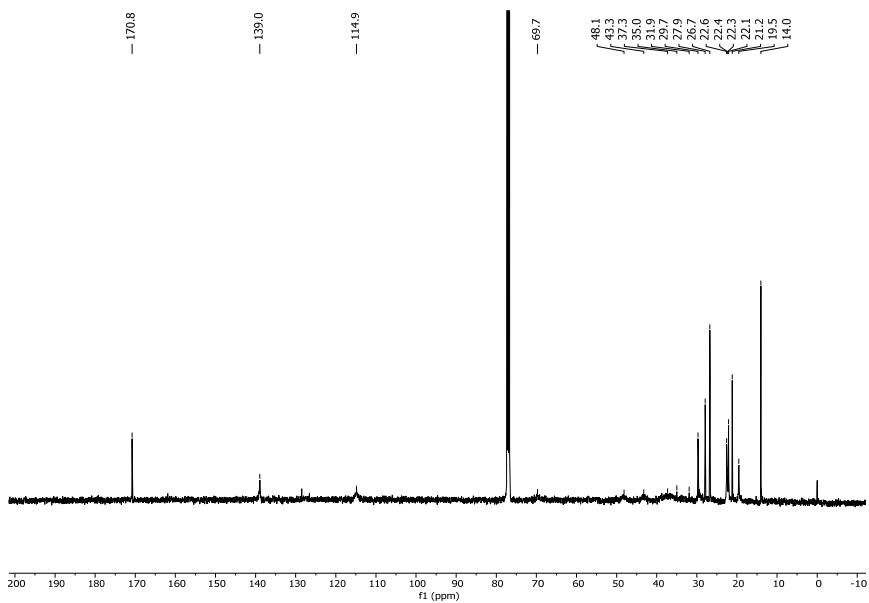
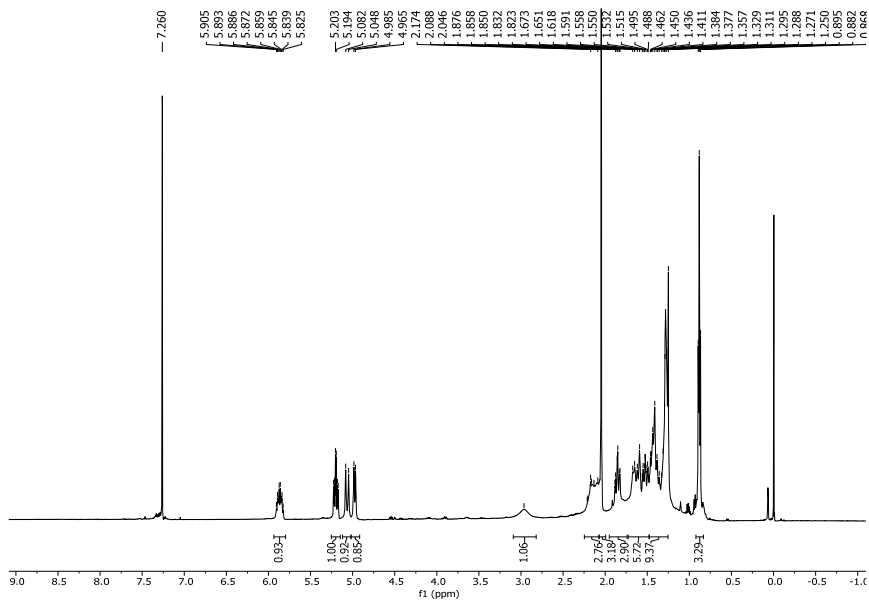
Several of the signals in the $^{13}\text{C-NMR}$ spectrum at 25 $^\circ\text{C}$ were broad and ill-defined, thus indicating the existence of a slow conformational equilibrium.

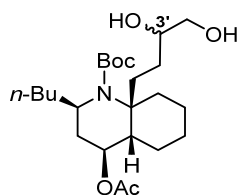
$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): 14.0 (CH_2), 19.5 (CH_2), 21.2 (CH_2), 22.1 (CH_2), 22.3 (CH_2), 22.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 26.7 (CH_2), 27.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 35.0 (CH_2), 37.3 (C-4a), 43.3 (C-2), 48.2 (C-8a), 69.7 (C-4), 114.9 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 139.0 ($\text{CH}=\text{CH}_2$), 170.8 (C=O).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = + 41.3$ (c 0.35, CHCl_3)

IR (NaCl): 1739 cm^{-1}

HRMS calcd for $[C_{19}H_{33}NO_2 + H^+]$: 308.2584, found 308.2580.





(2R,4S,4aS,8aS)-4-(Acetyloxy)-8a-[(R)-3,4-butanediol]-1-(tert-butoxycarbonyl)-2-butyldecahydroquinoline (80)

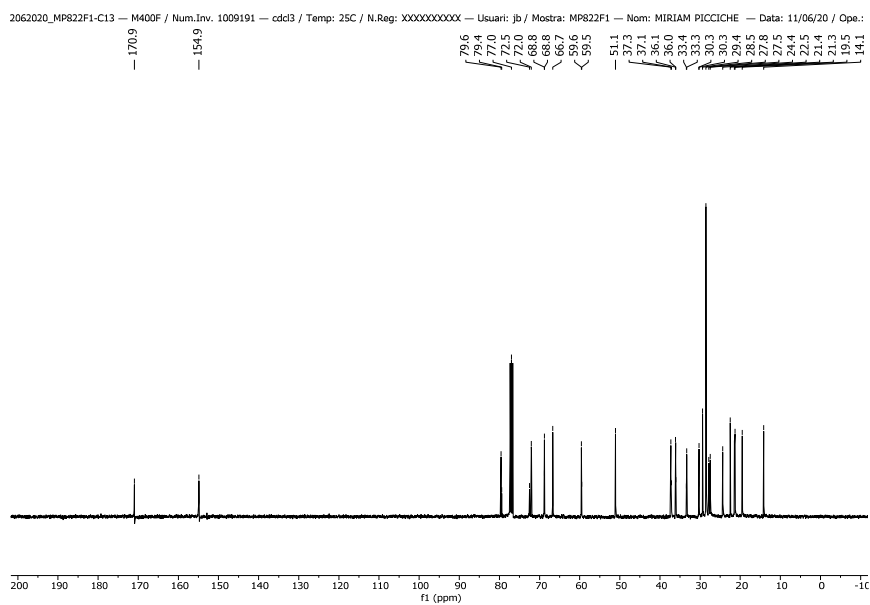
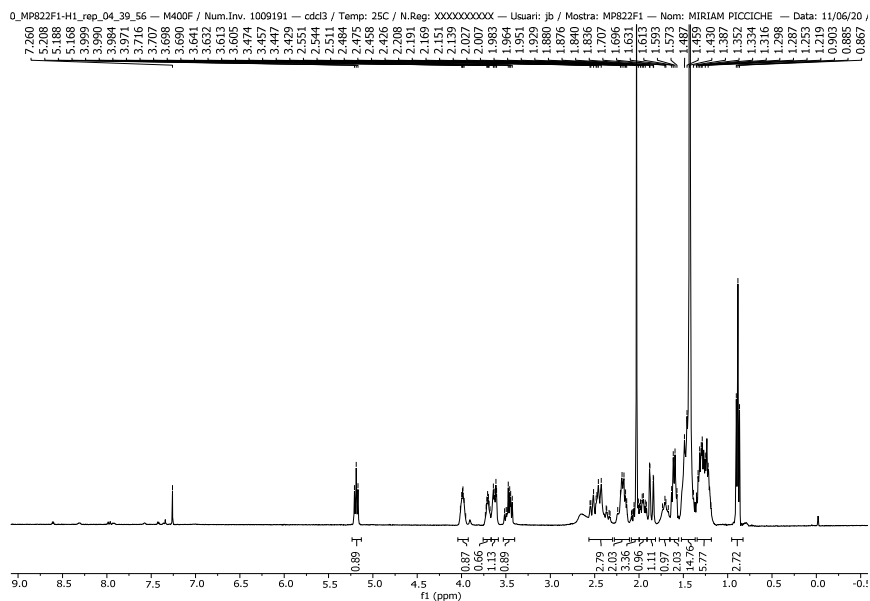
A solution of **78** (45 mg, 0.110 mmol) in 1:1 *t*-BuOH-H₂O (1.9 mL) was added to a stirred solution of AD-mix-β (287 mg) in 1:1 *t*-BuOH-H₂O (1 mL) at 0°C, and the resulting mixture was stirred for 4 h at this temperature. EtOAc (2.9 mL) and Na₂S₂O₃ (287 mg) were added, and the resulting mixture were extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (from 100 to 98:2 CH₂Cl₂-MeOH) afforded compound **80** (45 mg, 92%; 78:22 mixture of C-3' epimers, calculated by GC/MS of the reaction crude) as a colourless oil.

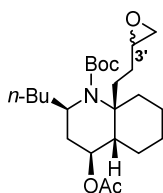
¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz, COSY, HETCOR) δ (ppm): 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.19-1.35 (m, 6H), 1.38-1.55 (m, 5H) 1.43 [s, 9H, OC(CH₃)₃], 1.57-1.63 (m, 2H), 1.67-1.73 (m, 1H), 1.86 (dd, *J* = 1.6, 16.0 Hz, 1H), 1.92-1.99 (m, 1H), 2.03 (s, 3H, CH₃CO), 2.14-2.21 (m, 2H), 2.33-2.55 (m, 3H), 3.43-3.52 (m, 1H, H-4'), 3.61-3.64 (m, 1H, H-4'), 3.68-3.73 (m, 1H, H-3'), 3.95-4.01 (m, 1H, H-2), 5.19 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-4).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ (ppm): 14.1 (CH₃), 19.5 (CH₂), 21.3 (CH₃CO), 21.4 (CH₂), 22.5 (CH₂), 24.4 (CH₂), 27.5 (CH₂), 27.8 (CH₂), 28.6 [OC(CH₃)₃], 29.4 (CH₂), 30.2 and 30.3 (CH₂), 33.3 and 33.4 (CH₂), 36.0 and 36.1 (CH₂), 37.1 and 37.3 (C-4a), 51.1 (C-2), 59.5 and 59.6 (C-8a), 66.7 (C-4'), 68.8 (C-3'), 72.0 and 72.5 (C-4), 79.4 and 79.6 [OC(CH₃)₃], 154.8 (NCO), 171.0 (C=O).

IR (NaCl): 1670, 1738, 3489 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{43}\text{NO}_6 + \text{H}^+]$: 442.3163, found 442.3174.





(2R,4S,4aS,8aS)-4-(Acetyloxy)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-2-butyl-8a-[[*(R)*-oxiran-2-yl]ethyl]decahydroquinoline (82**)**

1st step: 2,4,6-collidine (34 μL , 0.255 mmol) and MsCl (10 μL , 0.122 mmol) were added to a stirred solution of diol **80** (45 mg, 0.102 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2.6 mL) at -78°C , and the mixture was stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was warmed to room temperature and the stirring was continued for 17 h. The mixture was diluted with CH_2Cl_2 and washed with water. The combined organic extracts were dried, filtered and concentrated.

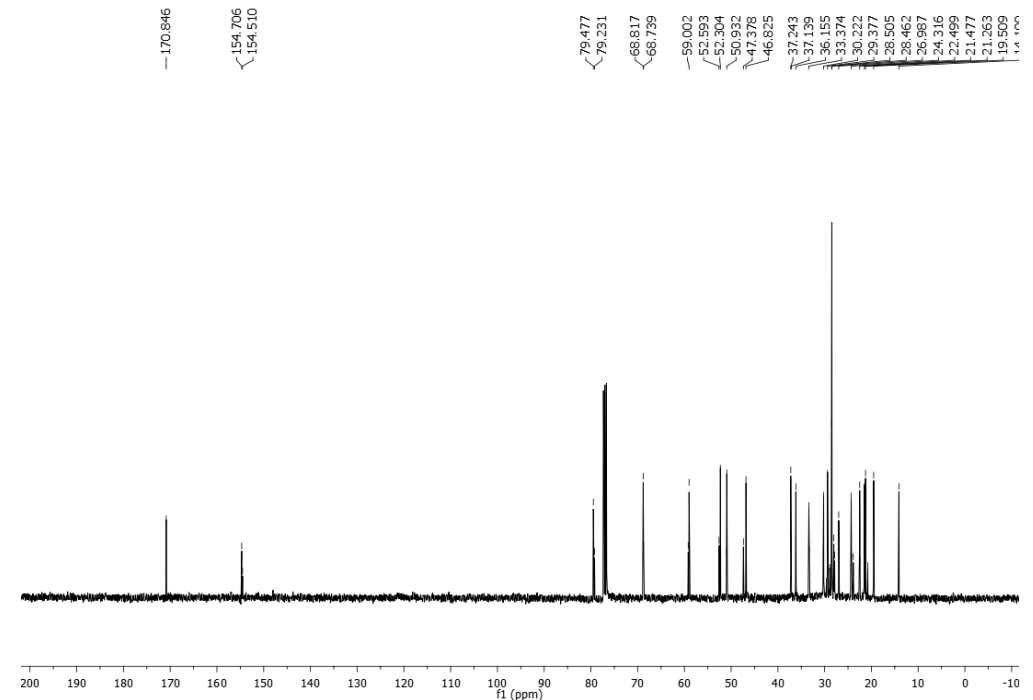
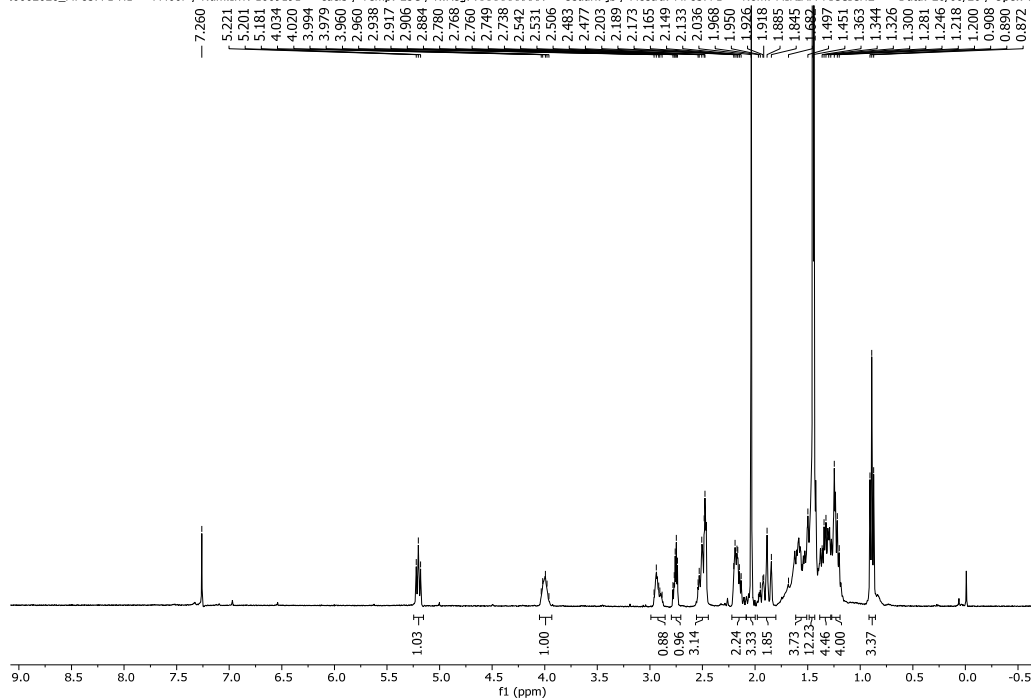
2nd step: NaH (5 mg, 0.18 mmol) was added to a solution of the above crude in anhydrous THF (350 μL) at 0°C , and the mixture was stirred at room temperature for 1 h and 15 min. H_2O was added, and the resulting mixture was extracted with Et_2O . The combined organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated. Flash chromatography (from 9:1 to 8:2 hexane– EtOAc) afforded epoxide **82** as a colourless oil mixture of C-3' epimers (28 mg, 64%–2 steps).

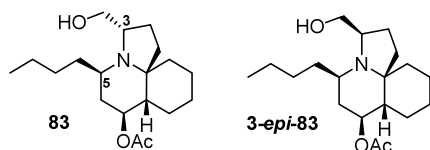
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 0.89 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.20-1.27 (m, 4H), 1.28-1.37 (m, 4H), 1.38-1.55 (m, 3H), 1.45 [s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 1.56-1.62 (m, 4H), 1.84-1.96 (m, 2H), 2.04 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{O}$), 2.10-2.20 (m, 2H), 2.46-2.53 (m, 3H), 2.74-2.78 (m, 1H), 2.88-2.96 (m, 1H), 3.96-4.03 (bs, 1H), 5.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-4).

^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ (ppm): 14.1 (CH_3), 19.5 (CH_2), 21.3 (CH_3CO), 21.4 and 21.5 (CH_2), 22.4 and 22.5 (CH_2), 23.9 and 24.2 (CH_2), 26.9 (CH_2), 27.9 (CH_2) and 28.0 (CH_2), 28.4 and 28.5 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 29.4 (CH_2), 30.2 and 30.3 (CH_2), 33.3 and 33.4 (CH_2), 36.0 and 36.1 (CH_2), 37.1 and 37.3 (C-4a), 46.8 and 47.4 (C-4'), 50.9 (C-3'), 52.3 and 52.5 (C-2), 59.0 and 59.62 (C-8a), 66.7 and 68.8 (C-4), 79.2 and 79.64 [$\text{OC}(\text{CH}_3)_3$], 154.5 and 154.7 (NCO), 170.8 (C=O).

HRMS calcd for [$\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_5 + \text{H}^+$]: 424.5941, found 424.5945.

!6062020_MP837F1-H1 — M400F / Num.Inv. 1009191 — cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX — Usuari: jb / Mostra: MP837F1 — Nom: MIRIAM PICCICHE — Data: 26/06/20 / Ope.: I





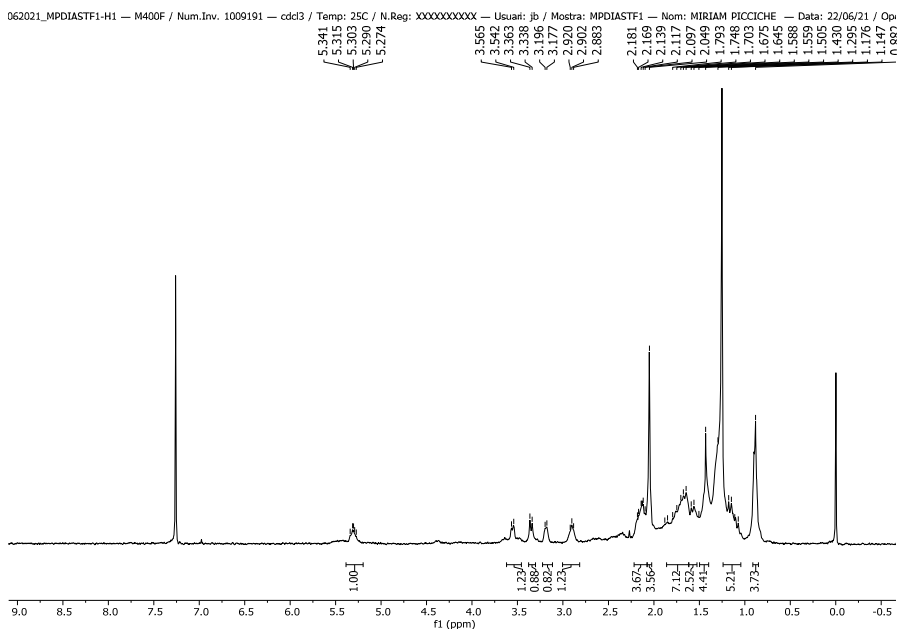
(3*R*,5*S*,7*S*,7*aS*,11*aS*)-7-(Acetyloxy)-5-butyl-3-(hydroxymethyl)-perhydropyrrolo[2,1-*j*]quinoline (83**) and (3*R*,5*S*,7*S*,7*aS*,11*aR*)-7-(acetyloxy)-7-butyl-3-(hydroxymethyl)-perhydropyrrolo[2,1-*j*]quinoline (**3-epi-83**)**

TFA (27 μ L, 0.36 mmol) was added to a stirred solution of **82** (28 mg, 0.066 mmol) in CH_2Cl_2 (1.7 mL). After 45 min, the mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$, quenched with 15% aqueous KOH and the resulting solution was extracted with CH_2Cl_2 . Flash chromatography (100% hexane to 9:1 hexane–EtOAc), afforded compound **83** (12 mg, 57%) as a colourless oil and compound **3-epi-83** (3 mg, 14%) as a colourless oil.

3-epi-83 (higher R_f):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ (ppm): 0.88 (brs, 3H, CH_3), 1.07-1.21 (m, 5H), 1.40-1.49 (m, 4H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.62-1.87 (m, 7H), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.09-2.18 (m, 4H), 2.90 (brs, 1H), 3.18-3.20 (m, 1H), 3.35 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 3.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.27-5.34 (m, 1H).

HRMS calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_3 + \text{H}^+]$: 324.2533, found 324.2531.

**83** (lower R_f):

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 500MHz) δ (ppm): 0.89 (t, $J = 6.7$ Hz, 3H, CH_3), 1.27-1.43 (m, 9H), 1.51-1.59 (m, 3H), 1.65-1.73 (m, 4H), 1.81-1.86 (m, 1H), 1.94 (td, $J = 4.5, 13.0$ Hz, 1H), 2.05 (s, 3H, COCH_3), 2.12-2.21 (m, 4H), 3.05 (brs, 1H), 3.34-3.36 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 1H), 5.14 (td, $J = 4.5, 11.0$ Hz, 1H, H-4).

$^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100.6MHz) δ (ppm): 14.1 (CH_3), 20.5 (CH_2), 21.2 (COCH_3), 22.7 (CH_2), 23.7 (CH_2), 24.5 (CH_2), 28.9 (CH_2), 29.7 (CH_2), 31.7 (CH_2), 33.9 (CH_2), 34.5 (CH_2), 36.5 (CH_2), 39.6 (C-4a), 52.6 (C-2), 56.3 (C-13), 66.4 (CH), 67.5 (C-8a), 70.9 (C-4), 170.7 (COO).

$[\alpha]^{20}_{\text{D}} = +29.7$ (c 0.40, CH_2Cl_2)

IR (NaCl): 1738, 3510 cm^{-1}

HRMS calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{33}\text{NO}_3 + \text{H}^+]$: 324.2533, found 324.2529.

