



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Síntesis enantioselectiva de alcaloides oxindólicos a partir de lactamas bicíclicas quirales

Carlos Martín Ramos Bosch

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.

**SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ALCALOIDES
OXINDÓLICOS A PARTIR DE LACTAMAS BICÍCLICAS
QUIRALES**



CARLOS MARTÍN RAMOS BOSCH

BARCELONA 2016

**TESIS
DOCTORAL**



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA

***SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ALCALOIDES OXINDÓLICOS A PARTIR DE
LACTAMAS BICÍCLICAS QUIRALES***

Carlos Martín Ramos Bosch

2016



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y QUÍMICA TERAPÉUTICA
LABORATORIO DE QUÍMICA ORGÁNICA

Programa de Doctorado:
Química Orgánica Experimental e Industrial

***SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ALCALOIDES OXINDÓLICOS A PARTIR DE
LACTAMAS BICÍCLICAS QUIRALES***

Memoria presentada por Carlos Martín Ramos Bosch para optar al título de doctor por la
Universitat de Barcelona

Dirigida por:

Dra. Mercedes Amat Tusón

Dra. Maria Pérez Bosch

Carlos Martín Ramos Bosch

Barcelona 2016

El trabajo experimental recogido en esta Memoria se ha realizado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Barcelona desde noviembre de 2010 hasta noviembre de 2014.

La presente tesis Doctoral ha sido posible gracias a la concesión de una Beca predoctoral de Formación de Personal Investigador (FPI) por parte del Ministerio de Ciencia e Innovación (periodo comprendido entre el 2 de noviembre de 2010 y el 1 de noviembre de 2014).

El presente trabajo ha sido financiado por Ministerio de Economía y Competitividad (CTQ2012-35250), Ministerio de Ciencia e Innovación/FEDER (CTQ2009-07021) y por el *Comissionat per a Universitats i Recerca de la Generalitat de Catalunya* (proyectos 2009SGR1111 y 2014GR0155).

En primer lugar quiero agradecer a la **Dra. Mercedes Amat Tusón**, directora de esta Tesis y Catedrática de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Barcelona por darme la oportunidad de formar parte de su grupo de investigación y por su valiosa dirección, dedicación y apoyo constante.

En segundo lugar, quiero agradecer de forma muy especial a la **Dra. Maria Pérez Bosch**, directora de esta Tesis y Profesora Agregada Interina de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Barcelona por la gran confianza que ha depositado en mí durante estos años de trabajo contando siempre con su inestimable consejo y experiencia.

También querría agradecer al **Dr. Joan Bosch Cartes**, Catedrático de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universitat de Barcelona por su ayuda y conocimientos que me ha transmitido durante todo este tiempo.

A Carlos L. por ser un gran amigo y una gran persona. A Magda por los cafés mañaneros llenos de alegría. A Gisela por ser tan *catalana* i tan *autèntica*. Y a todos los compañeros de laboratorio por los buenos momentos compartidos estos años.

Agradecer à Dr^a Maria M. M. Santos por me ter dado a oportunidade de trabalhar no seu grupo de investigação nos laboratórios de química da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

A Mafalda por estar siempre a mi lado apoyándome tanto en los buenos como en los malos momentos; por tu comprensión, paciencia y amor, dándome ánimos y aconsejándome en todo momento para seguir adelante.

Finalmente quiero agradecer a mis padres por su comprensión, esfuerzo y confianza que me han demostrado siempre. A los dos daros mil gracias porque sin vuestro apoyo no hubiese alcanzado esta meta de mi vida, gracias por vuestro amor, cariño y consejos que me habéis dado y que seguís proporcionándome día tras día. Gracias por confiar y creer en mí.

ÍNDICE

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	i-iii
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Antecedentes del grupo de investigación en síntesis de productos naturales....	6
1.2 Objetivos de la tesis y estructura de la memoria.....	13
Bibliografía del Capítulo 1.....	16
CAPÍTULO 2. SÍNTESIS DE ESPIRO[PIRROLIDINA-3,3'-INDOLINAS] Y DE ESPIRO[PIRROLIDINA-3,3'-OXINDOLES]	19
2.1 Procedimientos generales para la síntesis de oxindoles.....	23
2.1.1 Transposición oxidativa a partir de derivados de la β -carbolina.....	24
2.1.2 Reacciones tipo Mannich.....	26
2.1.3 Reacciones de expansión de anillo.....	28
2.1.4. Alquiliden-oxindoles. Reacciones con iluros de azometino.....	29
2.1.5. Alquilación de oxindoles.....	30
2.2 Lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol.....	32
2.2.1 Reacciones diastereodivergentes de amidoalquilación a partir de lactamas derivadas del triptofanol.....	35
2.2.2 Reacción de Bischler-Napieralski en condiciones modificadas a partir de lactamas derivadas del triptofanol.....	37
2.2.3 Reacciones de espirociclación de lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol	39
2.3 Obtención de espirooxindoles a partir de lactamas bicíclicas derivadas del (S)-triptofanol.....	43
2.3.1 Precedentes en la utilización de 2-halotriptaminas en la preparación de espirooxindoles.....	44
2.3.2 Reacciones de espirociclación. Resultados propios.....	48
2.3.3 Obtención de derivados oxindólicos y halogenados en C-2 del triptofanol.....	49

2.3.4 Obtención de las lactamas M y N a partir de lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol.....	51
2.3.5 Reacciones de espirociclación a partir de lactamas oxindólicas y lactamas derivadas de 2-haloindoles.....	54
2.3.5.1 Reacciones de espirociclación a partir de lactamas oxindólicas.....	54
2.3.5.2 Reacciones de espirociclación a partir de lactamas bicíclicas derivadas de 2-haloindoles.....	56
2.3.5.3 Determinación de la configuración de los oxindoles formados en las anteriores reacciones.....	59
2.3.5.4 Estudios en la preparación de espirooxindoles sustituidos en C-3...	61
Bibliografía del Capítulo 2.....	64

CAPÍTULO 3. APLICACIONES A LA SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE ALCALOIDES

OXINDÓLICOS.....	67
3.1 Potencial sintético de los sistemas espiroindolínicos y espirooxindólicos.....	69
3.2 Los alcaloides oxindólicos rincofilina e isorincofilina.....	74
3.2.1 Síntesis previas de la rincofilina e isorincofilina.....	75
3.3 Síntesis formal de la rincofilina e isorincofilina a partir de lactamas bicíclicas derivadas del (S)-triptofano.....	81
3.3.1 Planteamiento sintético.....	81
3.3.2 Vía a [<i>a</i>) alquilación; <i>b</i>) espirociclación].....	82
3.3.3 Vía b [<i>a</i>) espirociclación; <i>b</i>) alquilación].....	84
3.3.3.1 Eliminación de la cadena hidroximetilo.....	84
3.3.3.2 Alquilación del enolato de la lactama. Introducción del sustituyente etilo en C-20.....	85
3.3.3.3 Ajuste del grado de oxidación. Oxidación de la indolina a oxindol y reducción de la lactama a amina.....	87
3.3.4 Resumen de la síntesis formal de la <i>ent</i> -rincofilina y <i>ent</i> -isorincofilina	95

3.4	Los alcaloides oxindólicos de tipo heteroyohimbanos mitrafilina, isomitrafilina, formosanina e isoformosanina.....	96
3.4.1	Síntesis previas de la mitrafilina, isomitrafilina, formosanina e Isoformosanina.....	98
3.4.2	Planteamiento sintético.....	101
3.4.3	Eliminación de la cadena hidroximetilo.....	102
3.4.4	Formación de la lactama insaturada y ensayos de adición conjugada....	103
3.4.5	Perspectivas de futuro.....	106
	Bibliografía del Capítulo 3.....	108
	CAPÍTULO 4. CONCLUSIONES.....	111
	CAPÍTULO 5. EXPERIMENTAL SECTION.....	115
5.1	Experimental Section – Chapter 2.....	119
5.2	Experimental Section – Chapter 3.....	179

CD INCLUIDO:

- Copias de los espectros de protón y carbono 13 de los compuestos seleccionados
- Rayos X de los compuestos **32**, **42a**, **53a** y **60**.

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

°C	Grados centígrados
Å	Ångström
δ	Desplazamiento químico
$[\alpha]_D^{22}$	Rotación específica $\lambda = 589$ nm
$^{13}\text{C-NMR}$	Resonancia magnética nuclear de carbono-13
$^1\text{H-NMR}$	Resonancia magnética nuclear de protón
ac.	Acuoso
AcOH	Ácido acético
AcOEt	Acetato de etilo
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
Ar	Arilo
Bs	Bencenosulfonilo
Bn	Bencilo
BnBr	Bromuro de bencilo
BsCl	Cloruro de bencenosulfonilo
Boc	<i>tert</i> -Butoxicarbonilo
BuLi	<i>n</i> -Butil-litio
Bu ₄ NI	Ioduro de tetrabutilamonio
BzOH	Ácido benzoico
<i>n</i> -Bu ₃ P	Tributilfosfina
cat.	Catalizador
calcd	Calculado
COSY	Espectroscopía de correlación H-H
DCC	Diciclohexilcarbodiimida
DCC	N,N'-diciclohexilcarbodiimida
DCE	1,2-dicloroetano
dd	Doblete de dobletes
DDQ	2,3-diciano-5,6-dicloro-parabenzoquinona (Diclorodicianobenzoquinona)
dil.	diluido
DMAP	4-Dimetilaminopiridina

DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N'</i> -dimetilformamida
DMP	2,2-dimetoxipropano
DMPU	<i>N,N'</i> -dimetilpropilenurea
DMSO	Dimetilsulfóxido
dppp	1,3-bis(difenilfosfino)etano
rd	Relación diastereomérica
ed	Exceso diastereomérico
ee	Exceso enantiomérico
<i>ent</i> -	Enantiómero
<i>epi</i>	Epímero
equiv.	Equivalentes
Et ₃ N	Trietilamina
g	Gramos
GP	Grupo protector
h	Horas
HMPA	Hexametilfosforamida
HSQC	Correlación heteronuclear H-C
HTS	<i>Screening</i> de alto Rendimiento
IBX	Ácido 2-yodoxibenzoico
KHMDS	Hexametildisilazano de potasio
LDA	Di(isopropil)amiduro de litio
LiHMDS	Hexametildisilazano de litio
M	Molar
MHz	Megahertz
min	Minutos
mmol	milimol
mol.	Molecular
mp	<i>Melting point</i> (punto de fusión)
MS	Tamiz molecular
NaHMDS	Hexametildisilazano de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NCS	<i>N</i> -clorosuccinimida
NOESY	Espectroscopía de efecto nuclear Overhauser

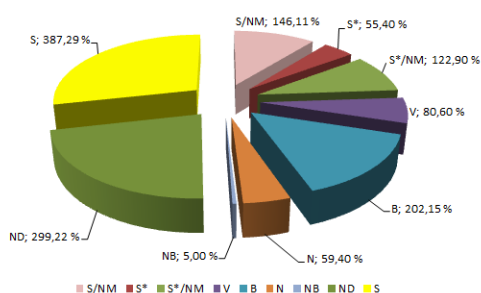
NsCl	Cloruro de nosilo
PCC	Clorocromato de piridinio
P.f.	Punto de fusión
PhIO	Yodosobenceno
PhSH	Tiofenol
(PhSe) ₂	Diseleniuro de difenilo
PhSeCl	Cloruro de fenilselenio
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
ppm	Partes por millón
PTSA	Ácido <i>p</i> -toluenosulfónico
PyHBr ₃	Tribromuro de piridinio
Rdto.	Rendimiento
Rh(PPh ₃) ₂ COCl	Clorocarbonil-bis-(trifenilfosina) Rodio(I)
s	Segundos
ta	Temperatura ambiente
TBAB	Bromuro de tetrabutilamonio
TBDPS	<i>t</i> -butildifenilsililo
TBAT	Difluorotrifenilsilicato de tetrabutilamonio
TFA	Ácido trifluoroacético
TFAA	Anhídrido trifluoroacético
<i>t</i> -BuOCl	Cloruro de <i>terc</i> -butóxido
THF	Tetrahidrofurano
TIPSCI	Cloruro de triisopropilsililo
Ts	Tosilo (<i>p</i> -toluenosulfonilo)
TsCl	Cloruro de tosilo
TMS	Trimetilsililo

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

La síntesis de productos naturales ha desempeñado un papel fundamental en la evolución de la química orgánica y ha sido crucial en el desarrollo de modernos programas para el descubrimiento de nuevos fármacos en la industria farmacéutica. Sin embargo, la justificación sobre el interés de la síntesis de productos naturales ha ido evolucionando constantemente a lo largo de los dos últimos siglos.¹ Originalmente, la síntesis de productos naturales representaba el método de elección para confirmar la estructura de un producto natural asignada mediante estudios de degradación. Durante la segunda mitad del siglo pasado, los avances de los métodos espectroscópicos, la espectrometría de masas de alta resolución y la cristalografía de rayos-X facilitaron notablemente la rápida determinación estructural de moléculas muy complejas aisladas a partir de fuentes naturales, aun en cantidades de miligramos o incluso inferiores y, en consecuencia, el anterior argumento perdió vigencia. No obstante, la síntesis de productos naturales seguía constituyendo uno de los mayores estímulos en el desarrollo de nuevas transformaciones químicas, conceptos innovadores, estrategias y metodologías para la síntesis de moléculas complejas. Sin embargo, a finales del siglo XX e inicios del actual se consideró que la síntesis orgánica había alcanzado un elevado

grado de madurez y que dichos argumentos para justificar la síntesis de productos naturales habían perdido validez. Por tanto, se debía reevaluar el interés de dicha actividad científica.

Los productos naturales biológicamente activos pueden contemplarse como estructuras “privilegiadas” que han sido seleccionadas a través de la evolución para poder interactuar con dominios específicos de macromoléculas bioactivas.² Como consecuencia de dicho proceso de selección, los productos aislados a partir de fuentes naturales poseen una amplia diversidad química siendo capaces de establecer interacciones óptimas con macromoléculas biológicas. Debido a dicha diversidad y especificidad, los productos naturales constituyen la fuente de inspiración más importante en el desarrollo de nuevos fármacos. Entre las 1.355 *New Chemical Entities* (NCEs) descritas en el periodo entre 1981 y 2010, 540 (40%) eran bien productos naturales o bien compuestos derivados de productos naturales.³ En particular, 63 de las 99 (64%) moléculas con propiedades anticancerígenas y 78 de las 104 (75%) de los antibióticos desarrollados entre 1981 y 2010 son derivados de productos naturales.



"B" Biológico; por lo general un péptido o proteína.

"N" Producto natural.

"NB" Producto natural "Botanical".

"ND" Derivado de un producto natural.

"S" Fármaco sintético generalmente por modificación de un agente existente.

"S*" Hecho por síntesis total, pero el farmacóforo es / era de un producto natural.

"V" Vacuna.

Figura 1.1

A pesar de ello, el interés de la industria farmacéutica en los productos naturales experimentó un retroceso gradual en las últimas décadas debido a diversos factores: el desarrollo de la química combinatoria y la introducción de procedimientos para el *screening* de alto rendimiento (HTS) frente a compuestos de estructura bien definida; los retos asociados con el aislamiento y la purificación de principios activos a partir de extractos complejos de fuentes naturales; la falta de estructuras novedosas entre los productos naturales; y, finalmente, los retos asociados a la disponibilidad de cantidades suficientes de muestra para llevar a cabo estudios preclínicos y clínicos. Sin embargo, el éxito limitado de la química combinatoria y el HTS, las

considerables mejoras en la automatización de las técnicas cromatográficas y espectroscópicas y los avances en las aplicaciones de ingeniería genética para la producción de productos naturales han reactivado el interés de los mismos como valiosas fuentes en el descubrimiento de fármacos.⁴

Por otro lado, aunque la mayoría de productos naturales conocidos actualmente se han aislado a partir de fuentes vegetales, en los últimos 50 años la investigación en productos de origen marino ha demostrado el gran potencial de los mismos como fuente de nuevos compuestos bioactivos.⁵ Aunque la mayoría muestran cierta analogía estructural con los metabolitos terrestres, se han encontrado algunos tipos que parecen ser específicos de las especies marinas. No obstante, algunos productos naturales se aíslan en cantidades tan pequeñas, particularmente los de origen marino, que el progreso de los productos naturales o derivados de los mismos en estudios clínicos puede quedar limitado.⁶ Por tanto, a fin de alcanzar la síntesis total de productos naturales complejos en cantidades suficientes para llevar a cabo el proceso de evaluación como potenciales fármacos, el desarrollo de metodologías sintéticas más eficientes y selectivas es todavía necesario. Por otro lado, algunas modificaciones estructurales introducidas con el fin de potenciar o mejorar algunas propiedades biológicas pueden no ser accesibles a partir del propio fármaco.⁷

Además de la relevancia en el descubrimiento de fármacos, la síntesis de productos naturales se ha utilizado para responder algunos retos planteados por la biología, habiendo adquirido un papel relevante en química biológica. La descripción de los códigos genéticos de organismos, las técnicas de ingeniería genética y el reconocimiento de genes y enzimas implicados en la biosíntesis de productos naturales, están permitiendo conocer los mecanismos biológicos implicados y todo ello contribuirá a poner a punto procesos de producción potenciando el interés de los productos naturales como fuente de inspiración en el desarrollo de nuevos fármacos.

Finalmente, a pesar de que los métodos modernos de determinación estructural han experimentado grandes progresos, los errores nunca pueden ser descartados completamente debido a la naturaleza deductiva de estas técnicas. Por ejemplo, el análisis mediante cristalografía de rayos-X de un compuesto se considera una prueba irrefutable de su estructura. Sin embargo, la difracción de rayos-X no revela la posición de los átomos de hidrógeno o permite distinguir de forma inambigua entre átomos de oxígeno y grupos NH. Desde que en 2005 Snider y Nicolaou publicaron el artículo⁸ *“Chasing molecules that never*

were there: Misassigned natural products and the role of chemical synthesis in modern structure elucidation”, se han identificado muchos productos naturales cuya asignación estructural original es errónea. En numerosos casos, dicha ambigüedad aún no ha podido ser resuelta.⁹ Por tanto, la prueba definitiva de la estructura de un producto natural todavía necesita la síntesis total.

1.1 ANTECEDENTES DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN SÍNTESIS DE PRODUCTOS NATURALES

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

El objetivo básico de los trabajos realizados por el grupo de investigación en el que se ha llevado a cabo esta Tesis Doctoral es el desarrollo de metodologías para la preparación estereocontrolada de heterociclos nitrogenados en forma enantiopura, con el objetivo final de aplicar estos procedimientos a la síntesis total de productos naturales. En los primeros estudios se centró la atención en la síntesis de derivados de la piperidina, ya que dicho heterociclo se halla presente en más del 50% de los alcaloides conocidos actualmente así como en numerosos compuestos de interés biológico. Para ello, se siguió una metodología, denominada por L. S. Liebeskind “enantiomeric scaffolding strategy”,¹⁰ basada en la utilización de estructuras quirales sencillas y enantiopuras, tácticamente funcionalizadas de manera que posibiliten la introducción estereocontrolada de sustituyentes, permitiendo de este modo acceder a compuestos de elevada complejidad. Como estructura básica de partida se eligieron las lactamas bicíclicas con estructura de oxazolo[3,2-*a*]piperidona,¹¹ derivadas de aminoalcoholes quirales, fácilmente asequibles en una sola etapa mediante la metodología descrita por A. I. Meyers¹² (Figura 1.2).

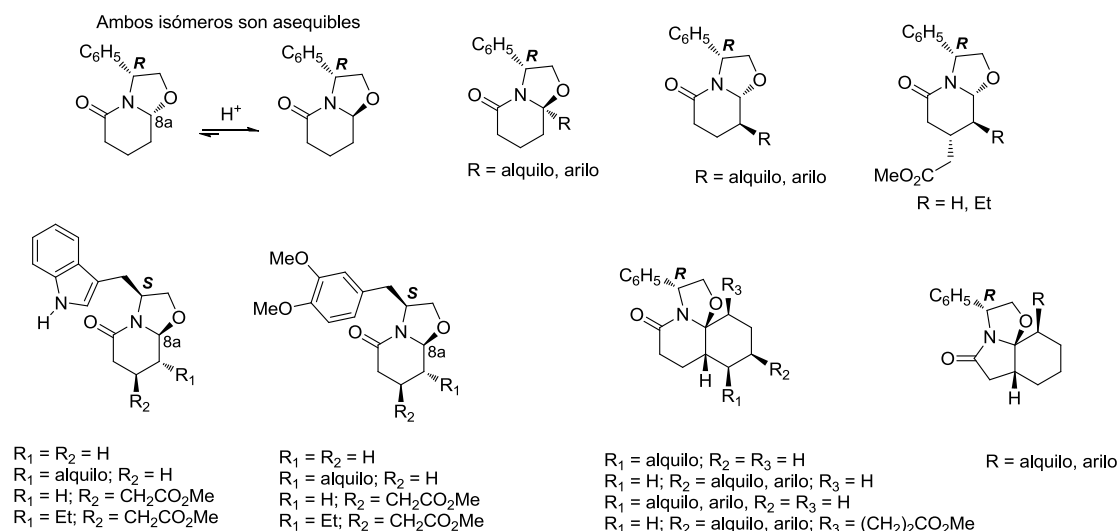
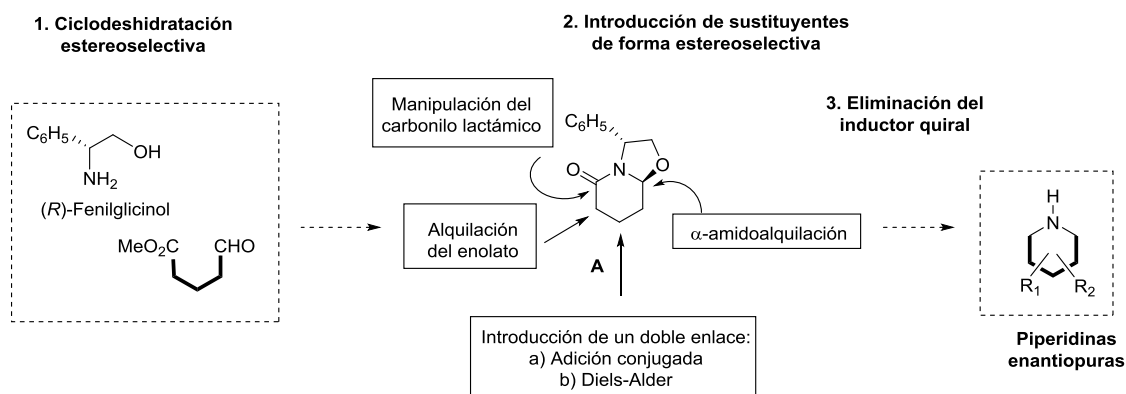


Figura 1.2

El interés de estas lactamas bicíclicas reside en que: a) su funcionalización hace posible la introducción de sustituyentes en la mayor parte de las posiciones carbonadas del anillo; b) su rigidez conformacional, atribuible al enlace de tipo amida, permite un alto grado de diferenciación de las caras o grupos diastereotópicos implicados en una determinada reacción; c) son fácilmente asequibles en ambas series enantioméricas a partir de los dos enantiómeros comerciales del fenilglicinol; y d) una vez incorporados los sustituyentes deseados, es posible la eliminación del inductor quiral, dada la naturaleza bencílica del sustituyente presente sobre el átomo de nitrógeno.

En los primeros trabajos, realizados a partir de la lactama sencilla **A** (Esquema 1.1), sin sustitución sobre el anillo lactámico (lactamas de primera generación), se estudió la introducción de los sustituyentes en las posiciones α del heterociclo mediante reacciones de α -amidoalquilación¹³ y reacciones que implican la manipulación del carbonilo lactámico. La alquilación y la dialquilación estereoselectiva del enolato¹⁴ de la amida permiten la incorporación de sustituyentes en la posición β del anillo. Finalmente, la incorporación de una insaturación en la lactama **A** permite realizar adiciones conjugadas de organocupratos¹⁵ y aniones estabilizados¹⁶ así como reacciones de Diels-Alder,¹⁷ todo ello con un alto grado de estereoselectividad.



Esquema 1.1

Esta aproximación ha permitido alcanzar la síntesis de una gran variedad de alcaloides y fármacos piperidínicos en forma enantiopura, tal como se muestra en la Figura 1.3.

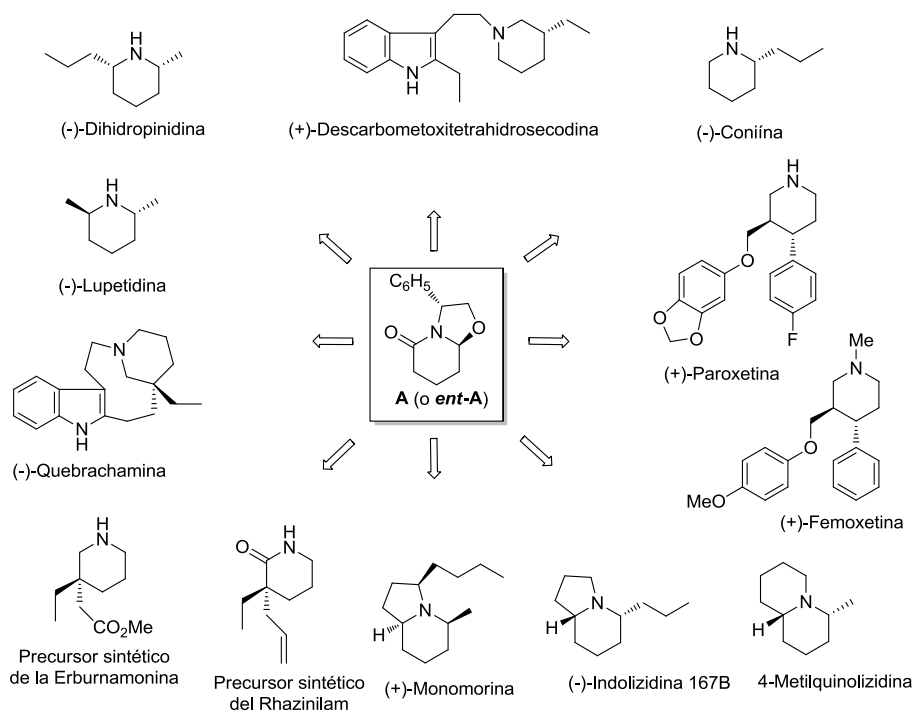
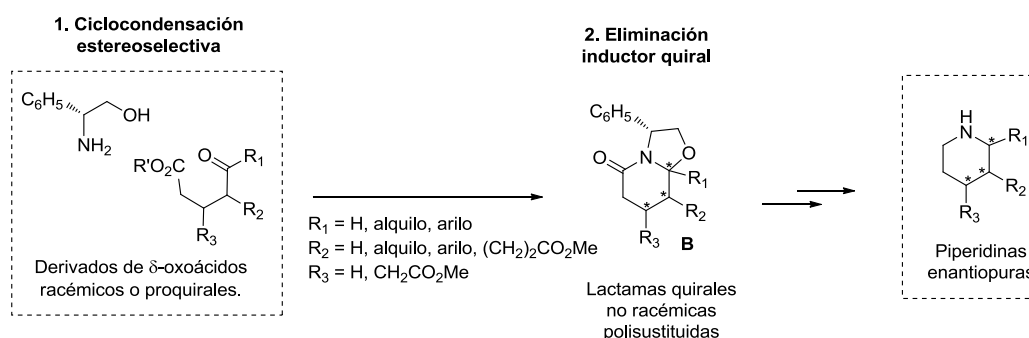


Figura 1.3

Aunque a partir de la lactama **A** se han obtenido excelentes resultados desde el punto de vista de estereoselectividad y diversidad estructural en la preparación de un amplio abanico de piperidinas en forma enantiopura, esta aproximación presenta el inconveniente de tener que introducir los sustituyentes paso a paso.

Por esta razón, en trabajos posteriores de nuestro grupo de investigación se desarrolló un procedimiento más inmediato para la obtención de piperidinas mono y polisustituidas enantiopuras, basado en la generación directa de las lactamas bicíclicas quirales sustituidas tipo **B** (lactamas de segunda generación) mediante ciclocondensación de oxoésteres o ácidos racémicos y/o proquirales con (*R*)-fenilglicinol, inductor quiral de la reacción. Las lactamas así obtenidas presentan varios sustituyentes en el anillo heterocíclico y una configuración absoluta definida en los estereocentros generados. En estos casos, la formación preferente de uno de los posibles diastereoisómeros implica que en la etapa de ciclocondensación se produce la resolución cinética dinámica del sustrato racémico y/o la diferenciación de cadenas de acetato o propionato enantiotópicas/diastereotópicas. Con la eliminación posterior del inductor quiral se alcanza la síntesis de piperidinas sustituidas (Esquema 1.2).¹⁸



Esquema 1.2

Por otro lado, la combinación de las dos estrategias, preparación inicial de lactamas mono o disustituidas con introducción posterior de sustituyentes, por ejemplo mediante reacciones de alquilación¹⁹ o adición conjugada²⁰ como etapas clave, permite el acceso a una amplia gama de compuestos piperidínicos²¹ (Figura 1.4).

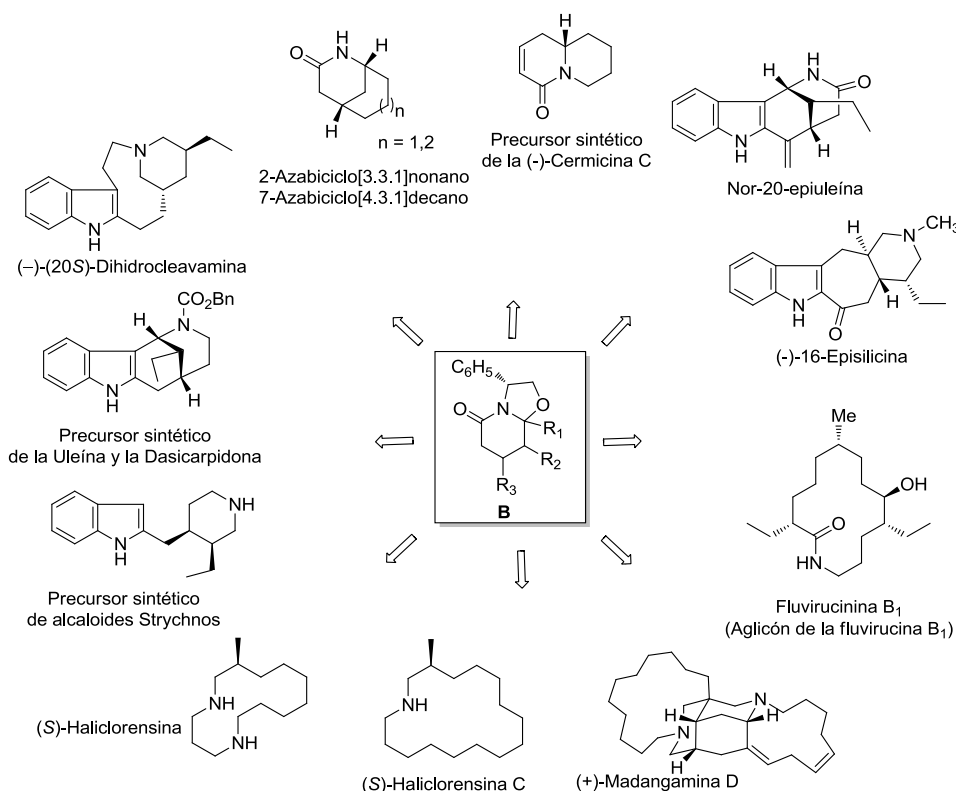


Figura 1.4

Como extensión de los anteriores trabajos, se han llevado a cabo estudios sobre la estereoselectividad de reacciones de ciclocondensación entre el (*R*)- o el (*S*)-fenilglicinol y derivados de la ciclohexanona con cadenas de propionato o de acetato en la posición 2. Dichas reacciones permitieron la preparación de una variedad de lactamas tricíclicas diversamente sustituidas en el anillo carbocíclico (Figura 1.5), las cuales constituyen excelentes precursores en la síntesis de alcaloides decahidroquinolínicos y derivados del octahidroindol.

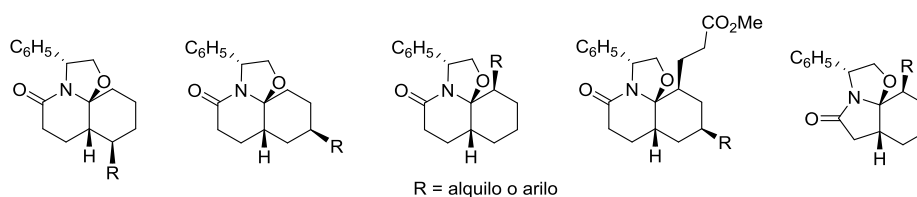


Figura 1.5

Hasta el momento, utilizando dichas lactamas como plantillas quirales, se ha alcanzado la síntesis de los productos naturales representados en la siguiente Figura.^{21a,21d,22}

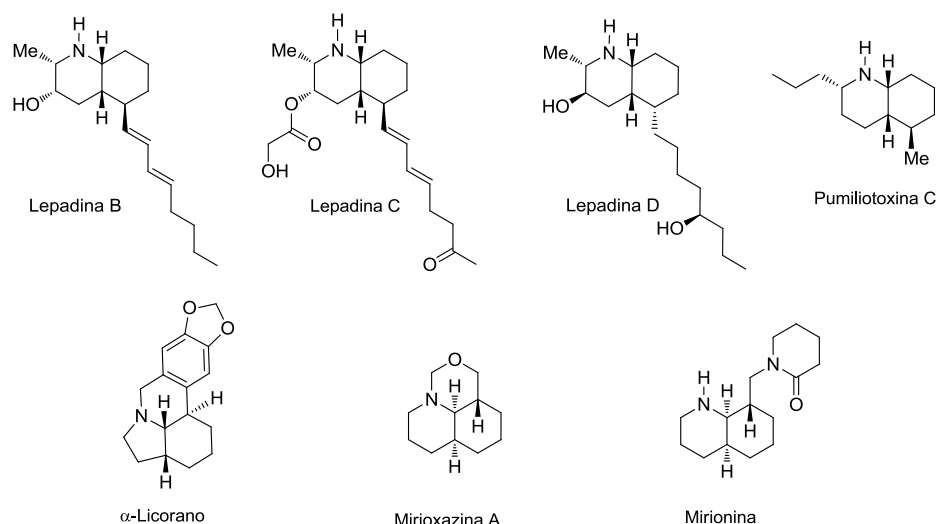
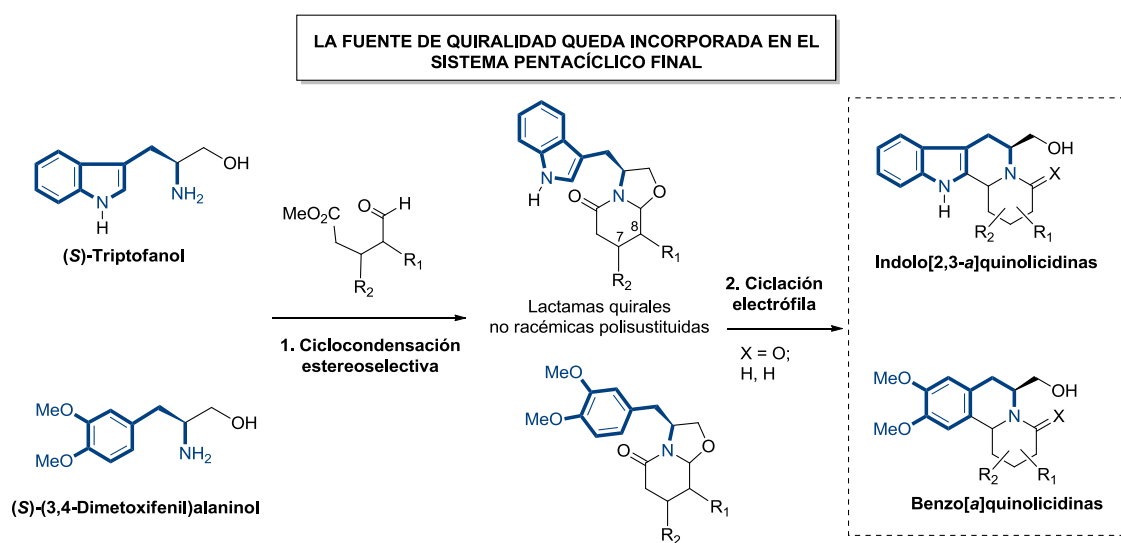


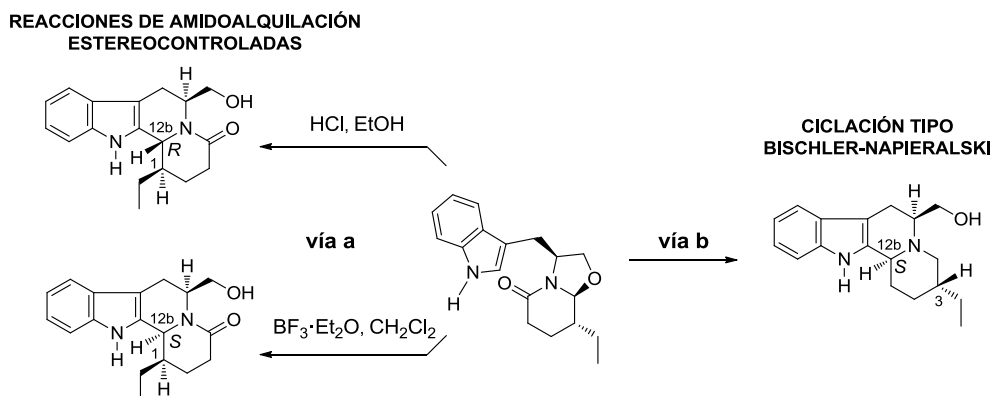
Figura 1.6

Por otro lado, se exploró la utilidad sintética de lactamas bicíclicas derivadas de otros aminoalcoholes, tales como el (*S*)-triptofanol o el (*S*)-(3,4-dimetoxifenil)alaninol.²³ La funcionalización presente en el anillo piperidínico permite efectuar reacciones de sustitución electrófila sobre el anillo aromático y, con ello, acceder a derivados de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina y benzo[*a*]quinolicidina (Esquema 1.3). En estos casos, el aminoalcohol quiral constituye no sólo la fuente de quiralidad sino que, además, todos los átomos correspondientes a la unidad de ariletilamina quedan integrados en la estructura de los productos finales. El elevado número de alcaloides que contienen estos sistemas nos ha estimulado a investigar la utilización de estas lactamas en la síntesis enantioselectiva de productos naturales.



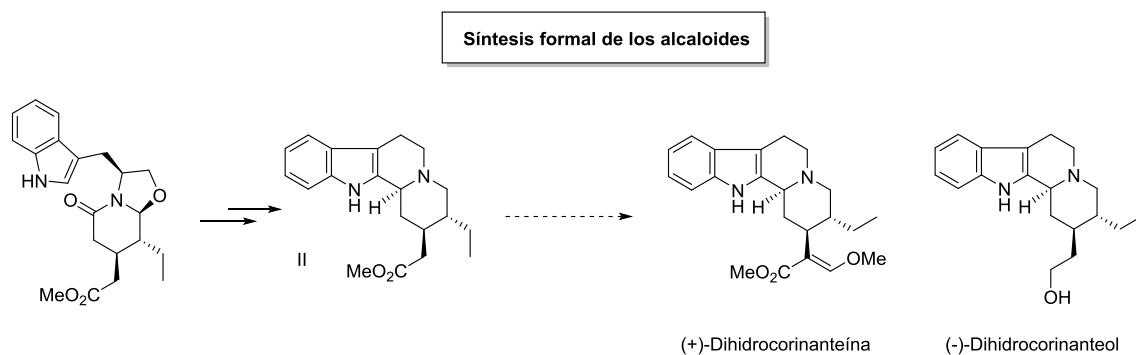
Esquema 1.3

Para la obtención de los sistemas indolo[2,3-*a*]quinolidínicos a partir de las anteriores lactamas es necesario el cierre de un anillo por formación de un enlace entre el núcleo aromático y una de las posiciones α de la piperidina (Esquema 1.4). Ello puede abordarse a través de varias vías alternativas debido a que la diferente funcionalización de las dos posiciones α del anillo de piperidina permite efectuar reacciones selectivas sobre ambas posiciones: **vía a)** reacciones de α -amidoalquilación intramolecular diastereodivergentes. En función de las condiciones ácidas utilizadas pueden obtenerse indoloquinolidinas con una configuración absoluta distinta en el estereocentro de la posición C-12b, generado en la reacción; **vía b)** ciclación sobre el carbonilo lactámico mediante la utilización de una reacción de tipo Bischler-Napieralski en medio neutro. De este modo, partiendo de lactamas sustituidas en posición C-3 del anillo de piperidina, pueden obtenerse indoloquinolidinas regioisómeras, sustituidas en C-1 o en C-3.



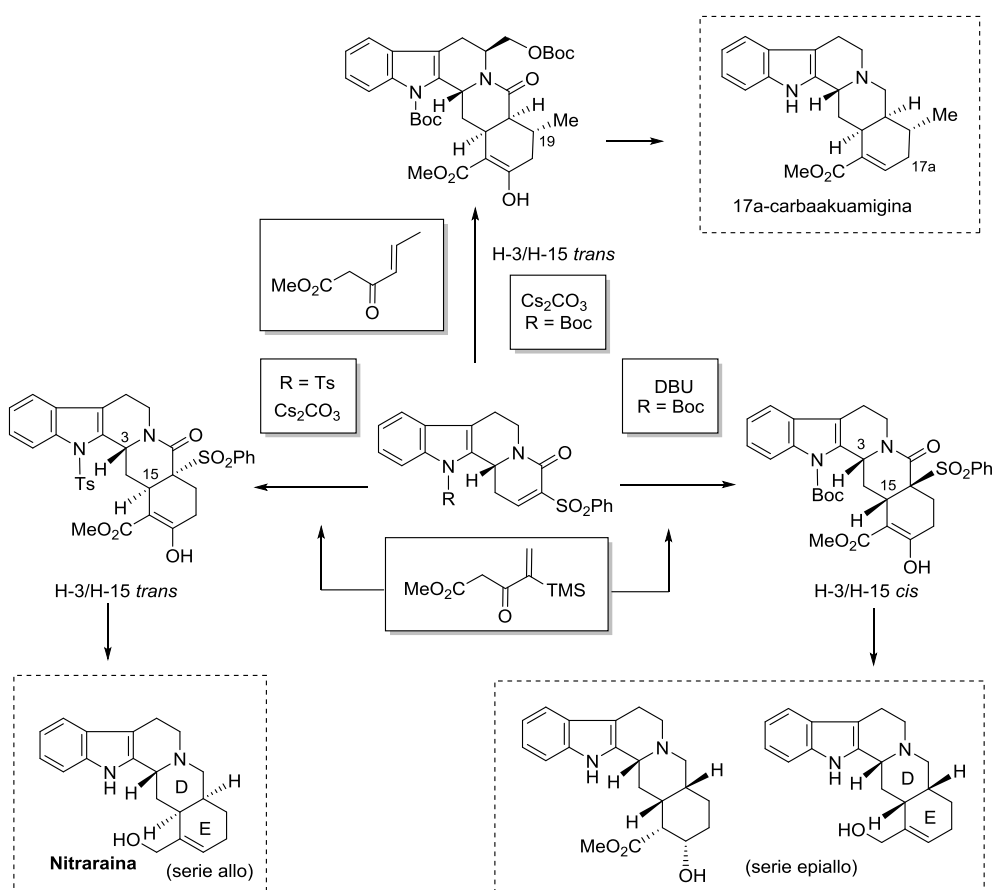
Esquema 1.4

La aplicación de esta metodología ha permitido alcanzar la síntesis del derivado indolo[2,3-*a*]quinolidínico **II**,^{23d} un conocido precursor de los alcaloides (+)-dihidrocorinanteína²⁴ y (-)-dihidrocorinanteol²⁵ (Esquema 1.5).



Esquema 1.5

Por otro lado, recientemente se ha explorado el uso de reacciones de doble adición de Michael de distintos β -ceto-ésteres α,β -insaturados (reactivos de tipo Nazarov) a lactamas insaturadas derivadas de indoloquinolicidinas obtenidas a través del anterior procedimiento, con la finalidad de acceder al esqueleto pentacíclico básico de los alcaloides de tipo yohimbano²⁶ (Esquema 1.6). El curso estereoquímico de la ciclación se puede controlar en función de variaciones del grupo protector en el nitrógeno indólico del sustrato y de la base utilizada. La metodología desarrollada constituye una herramienta eficaz para la síntesis estereocontrolada de sistemas pentacíclicos relacionados con los alcaloides del grupo de la yohimbina con una fusión *cis* de los anillos D y E, y con la configuración relativa H-3/H-15 *cis* o *trans* (correspondientes a las series epiallo y allo de dichos alcaloides).²⁷

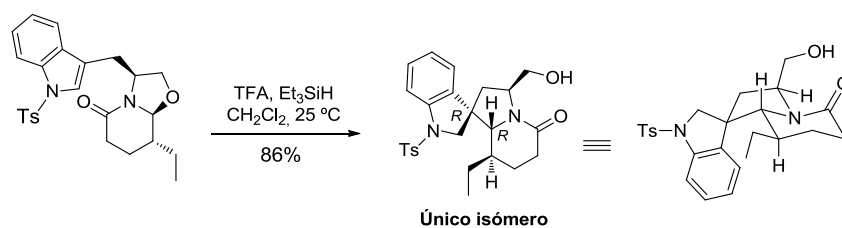


Esquema 1.6

1.2 OBJETIVOS DE LA TESIS I ESTRUCTURA DE LA MEMORIA

En el contexto de los trabajos realizados con el objeto de explorar el potencial sintético de las lactamas bicíclicas generadas a partir del (*S*)-triptofanol, observamos que el tratamiento en medio ácido, en presencia de trietilsilano, de derivados en los que el indol está desactivado por la presencia de un atractor de electrones sobre el nitrógeno conducía con elevados

rendimientos y estereoselectividad (ed > 96%) a la correspondiente espiroindolina en la que se habían generado dos estereocentros, uno de ellos cuaternario, de configuración absoluta definida.



Esquema 1.7

La relevancia de los sistemas de espiro[pirrolidina-3,3'-indolina] como subunidades estructurales presentes en numerosos productos naturales y en compuestos oxindólicos de interés biológico nos estimuló a explorar en profundidad la anterior transformación, con la finalidad de analizar el alcance y limitaciones de la misma así como investigar otras condiciones alternativas conducentes a sistemas espirooxindólicos análogos.

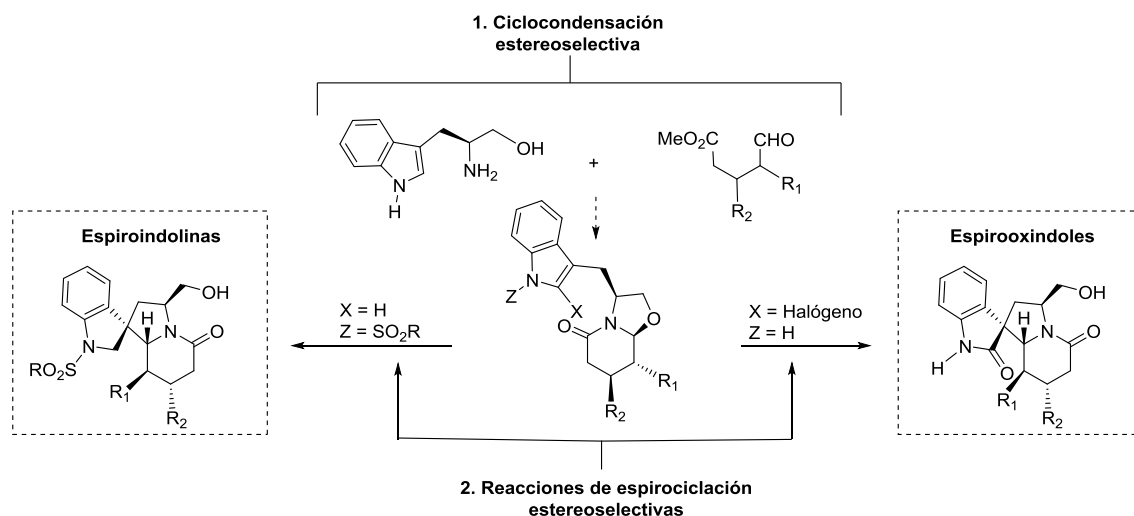
Con el fin de demostrar la utilidad sintética de las anteriores reacciones de espirociclación y potenciar el valor de las lactamas derivadas de aminoalcoholes enantiopuros como plantillas quirales en síntesis orgánica, nos propusimos como segundo objetivo general la síntesis de alcaloides oxindólicos tales como la rincofilina o la mitrafilina.

Los distintos resultados obtenidos se han estructurado en la Memoria de la presente Tesis Doctoral en los siguientes capítulos:

Capítulo 2. Síntesis de espiro[pirrolidina-3,3'-indolinas] y de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindoles]

En este capítulo se desarrolla una metodología eficiente para la obtención estereoselectiva de compuestos con las subestructuras de espiro[pirrolidina-3,3'-indolina] y espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol], presentes en gran número de productos naturales. Por una parte, tras este capítulo introductorio, se comentarán de forma exhaustiva los estudios de las reacciones de espirociclación a partir de lactamas derivadas del triptofanol para la formación de los sistemas espiroindolínicos. En una segunda parte de este capítulo, se comentarán los resultados de los estudios para la obtención directa de compuestos espirooxindólicos a partir de lactamas

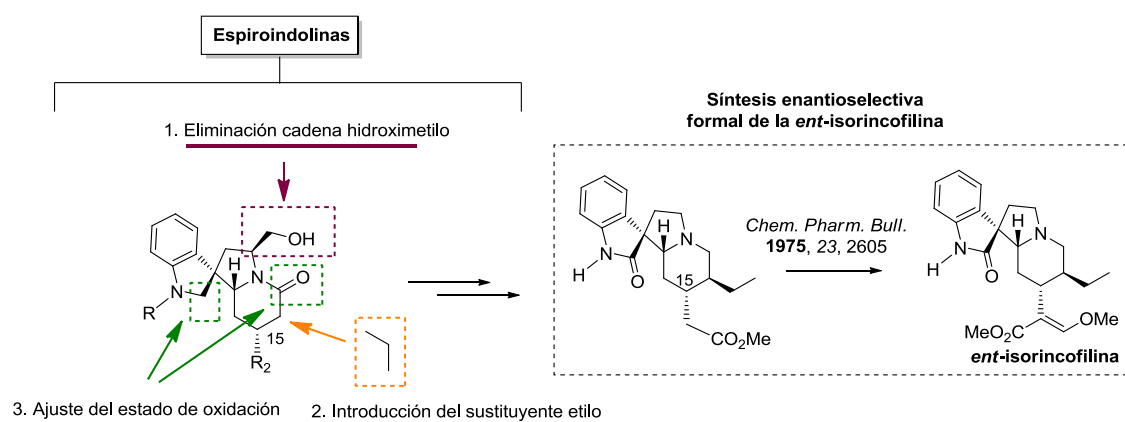
derivadas del triptofanol que presentan un halógeno en la posición 2 del núcleo indólico. En ambos casos se analizará el curso estereoquímico de las reacciones de ciclación.



Esquema 1.8

Capítulo 3. Aplicaciones a la síntesis enantioselectiva de alcaloides oxindólicos

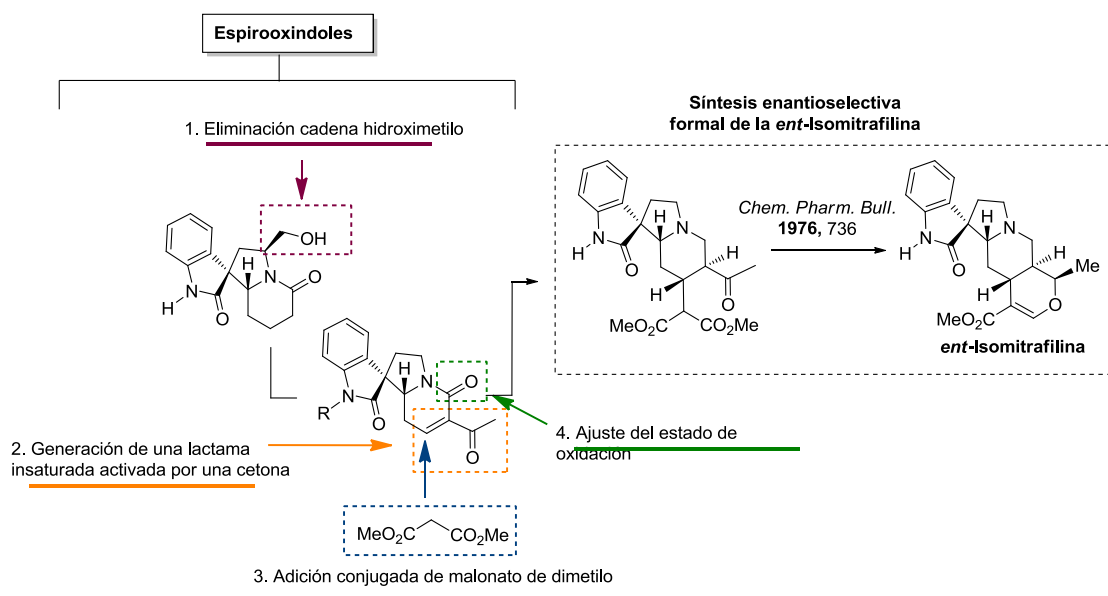
Finalmente en el Capítulo 3, aprovechando la metodología puesta a punto en el Capítulo 2, se estudia una aproximación sintética a alcaloides de tipo oxindólico. Por un lado, a partir de los compuestos espiránicos de tipo espiroindolina que presentan una cadena de acetato en la posición 15*, se estudia la eliminación de la cadena de hidroximetilo del triptofanol, la introducción de un sustituyente etilo en la posición 20 y el ajuste del grado de oxidación (oxidación de la posición 2 de la espiroindolina y reducción del carbonilo de lactama presente en la piperidina) con la finalidad de acceder a la *ent*-rincofilina.



Esquema 1.9

* Numeración biogenética: Szabó, L. F. *Molecules* **2008**, *13*, 1875–1896.

En la segunda parte de este capítulo se plantea estudiar la síntesis enantioselectiva del alcaloide *ent*-isomitrafilina a partir de derivados espirooxindólicos. Para ello, tras la eliminación de la cadena de hidroximetilo, se requiere generar una lactama insaturada activada por un grupo cetona y realizar una reacción de adición conjugada de malonato. Tras la reducción final del carbonilo de lactama, esta secuencia sintética permitiría acceder al cetodiéster representado en el siguiente Esquema, a partir del cual se halla descrita la síntesis de la isomitrafilina.



BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 1

- ¹ Hoffmann, R.W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 123–130.
- ² (a) Firn, R. D.; Jones, C. G. *Nat. Prod. Rep.* **2003**, *20*, 382–391. (b) Bon, R. S.; Waldmann, H. *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1103–1114. (c) Hong, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 10204–10212; d) Trauner, D. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 411–413.
- ³ Newman, D. J.; Cragg, G. M. *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311–335.
- ⁴ (a) Jesse, W.-H.; Vederas, J. C. *Science* **2009**, *325*, 161–165. (b) Molinski, T. F. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3849–3855.
- ⁵ (a) Bhakuni, D. S.; Rawat, D. S. in *Bioactive Marine Natural Products*; Springer: New York and Anamaya Publisher: New Delhi, India, 2005. (b) Molinski, T. F.; Dalisay, D. S.; Lievens, S. L.; Saludes, J. P. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 69–85; c) Newman, D. J.; Cragg, G. M. *Mar. Drugs* **2014**, *12*, 255–278.

- ⁶ (a) Jones, S. B.; Simmons, B.; Mastracchio, A.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *475*, 183–188. (b) McLeod, M. C.; Singh, G.; Plampin III J. N.; Rane, D.; Wang, J. L.; Day, V. W.; Aubé, J. *Nat. Chem.* **2014**, *6*, 133–140.
- ⁷ Over, B.; Wetzels, S.; Grütter, C.; Nakai, Y.; Renner, S.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 21–28.
- ⁸ Nicolaou, K. C.; Snyder, S. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1012–1044.
- ⁹ Maier, M. E. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 1105–1124.
- ¹⁰ 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.
- ¹¹ (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.
- ¹² (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*, 9843–9873.
- ¹³ (a) Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2223–2226. (b) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Hernández, A.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1996**, *7*, 977–980. (c) Amat, M.; Hidalgo, J.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, *9*, 2419–2422. (d) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1919–1928. (e) Amat, M.; Escolano, C.; Llor, N.; Huguet, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1679–1683.
- ¹⁴ (a) Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4431–4439. (b) Amat, M.; Escolano, C.; Llor, N.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Bosch, J. *ARKIVOC* **2005**, *IX*, 115–123.
- ¹⁵ Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Cantó, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravittles, C.; Orozco, M.; Luque, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3074–3084.
- ¹⁶ (a) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2787–2790. (b) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Martinelli, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2004**, 1602–1603. (c) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Luque, F. J.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8681–8693.
- ¹⁷ Casamitjana, N.; Amat, M.; Llor, N.; Carreras, M.; Pujol, X.; Fernández, M. M.; López, V.; Molins, E.; Miravittles, C.; Bosch, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 2033–2039.
- ¹⁸ Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7872–7881.
- ¹⁹ (a) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3139–3142. (b) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3804–3815. (c) Soteras, I.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Orozco, M.; Amat, M.; Bosch, J.; Luque, F. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6581–6588.
- ²⁰ (a) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J.; Lago, E.; Molins, E. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 611–614. (b) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Pérez, M.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6722–6725. (c) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. T.; Peretto, B.; Bosch, J. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 5839–5848. (d) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. T.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6920–6923. (e) Amat, M.; Brunaccini, E.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4370–4373. (f) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 178–

189. (g) Amat, M.; Pérez, M.; Proto, S.; Gatti, T.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9438–9441.
- ²¹ (a) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Molins, E.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3348–3351. (b) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1233–1236. (c) Amat, M.; Fabregat, R.; Griera, R.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1794–1797. (d) Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 11032–11034. (e) Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2792–2802. (f) Ballette, R.; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6202–6205.
- ²² (a) Amat, M.; Fabregat, R.; Griera, R.; Florindo, P.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3797–3805. (b) Amat, M.; Ghirardi, E.; Navio, L.; Griera, R.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16044–16049. (c) Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 12804–12808.
- ²³ (a) Bassas, O.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Griera, R.; Molins, E.; Amat, M.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2817–2820. (b) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gómez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; McKee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193–5201. (c) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Gómez, A. M.; Jokic, D.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2907–2910. (d) Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205–1211.
- ²⁴ (a) Tietze, L. F.; Zhou, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2045–2047. (b) Weisbash, J. A.; Kirkpatrick, J. L.; Williams, K. R.; Anderson, E. L.; Yim, N. C.; Douglas, B. *Tetrahedron Lett.* **1965**, *6*, 3457–3463. (c) Van Tamelen, E. E.; Hester, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7342–7349.
- ²⁵ (a) Brown, R. T.; Jones, M. F.; Wingfield, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 847–848. (b) Diez, A.; Vila, C.; Sinibaldi, M.-E.; Troin, Y.; Rubiralta, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 733–736.
- ²⁶ Amat, M.; Arioli, F.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2470–2473.
- ²⁷ Arioli, F.; Pérez, Are, C.; M.; Estarellas, C.; Luque, J. L.; Bosch, J.; Amat, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 13382–13389.

CAPÍTULO 2:
SÍNTESIS DE ESPIRO[PIRROLIDINA-3,3'-INDOLINAS] Y DE
ESPIRO[PIRROLIDINA-3,3'-OXINDOLES]

Los compuestos espirooxindólicos son considerados estructuras “privilegiadas” ya que dicha subunidad puede reconocerse en numerosos productos naturales y compuestos de síntesis que poseen actividades biológicas relevantes para el desarrollo de nuevos fármacos.^{28,29} Ello ha provocado durante los últimos años un progresivo interés en los compuestos espirooxindólicos, puesto de manifiesto en el creciente número de publicaciones relacionadas con estos derivados. A fin de demostrar esta tendencia, D.-Q. Yu y H.-M. Liu realizaron recientemente un análisis estadístico acerca del número de artículos sobre estos sistemas espiránicos entre los años 2005 y 2014.³⁰ Como se puede observar en el gráfico, el número de publicaciones ha crecido considerablemente durante la última década, con un aumento significativo en los años 2011-2012.



Figura 2.1

La característica estructural clave de estos compuestos es el carbono espiránico que comparte la posición C-3 del núcleo oxindólico con otros anillos, en general de tipo heterocíclico.

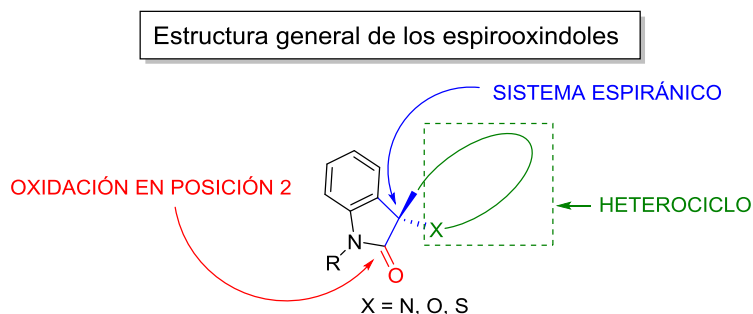


Figura 2.2

Los espirooxindoles con dichas características estructurales se consideran candidatos prometedores para el descubrimiento de fármacos, ya que incorporan simultáneamente tanto oxindoles como otros restos heterocíclicos, por lo que constituyen objetivos sintéticos muy atractivos.^{28,29,31} En la siguiente Figura se muestran algunos ejemplos representativos de compuestos oxindólicos con actividades biológicas de interés como antitumoral, antibacteriano o antiparasitario, entre otros.

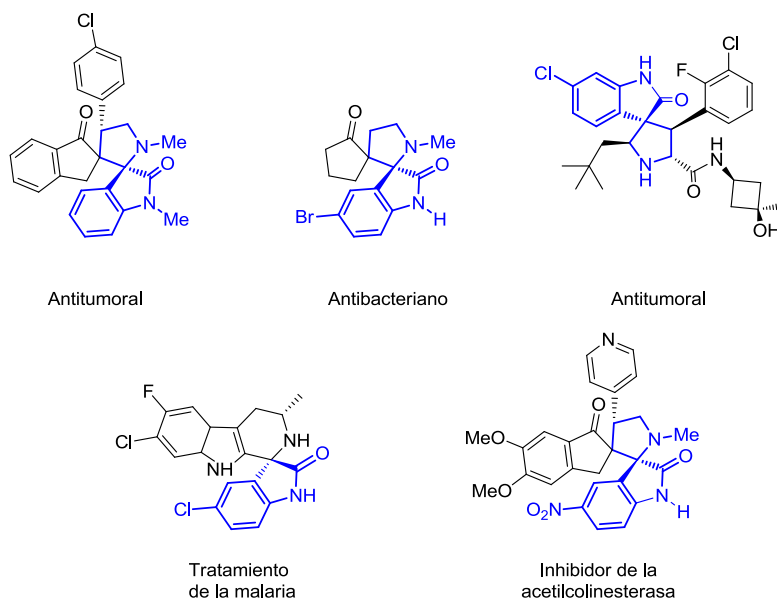


Figura 2.3

Un análisis más detallado de la estructura de los derivados espirooxindólicos que poseen actividades biológicas de interés terapéutico indica que la subestructura espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] constituye el elemento estructural básico prevalente tanto en compuestos de

síntesis como en productos de origen natural. En la siguiente Figura se muestra la estructura de algunos alcaloides oxindólicos, tales como la rincofilina, la uncarina C, la vincatina, la alstonisina, la macroxina, la horsfilina, la salacina, la elacomina y la espirotriptostatina B. El sistema oxindólico espiránico de estos alcaloides, asociados a una actividad biológica significativa, ha estimulado en los últimos años el desarrollo de nuevas estrategias para la generación de derivados espirooxindólicos, particularmente en la síntesis de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindoles] en forma enantiopura.

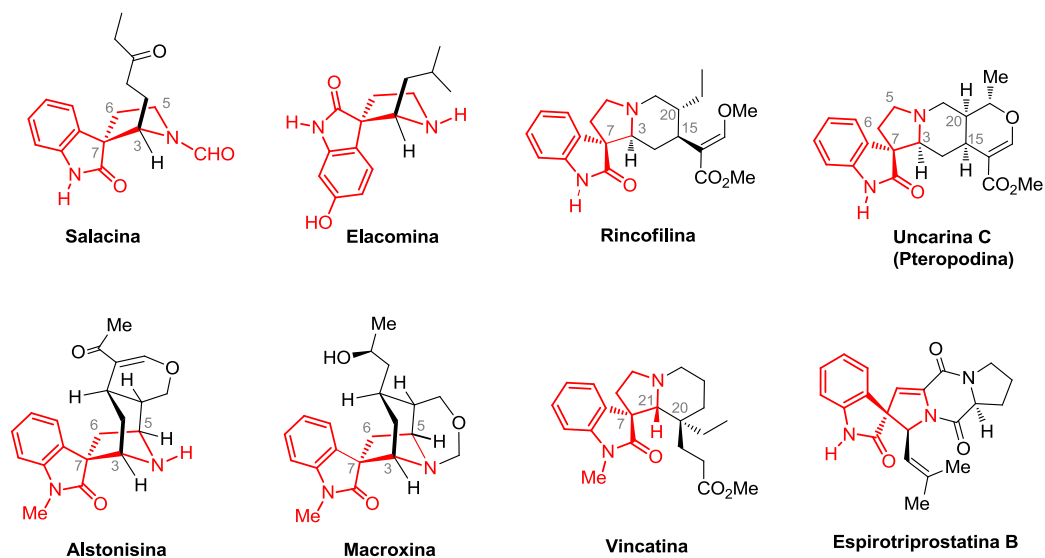


Figura 2.4

2.1 PROCEDIMIENTOS GENERALES PARA LA SÍNTESIS DE OXINDOLES

Actualmente existen diversas estrategias para la síntesis de compuestos que poseen el núcleo de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol].^{31,32} De forma general se pueden clasificar en función del precursor sintético empleado. En la mayoría de casos, el producto de partida contiene un indol, o derivado del mismo, tal como se muestra en la Figura 2.5. Además, existe un segundo grupo de procedimientos en los que se construye el núcleo de pirrolidona del sistema oxindólico,³³ que no se contemplan en el resumen que se incluye a continuación.

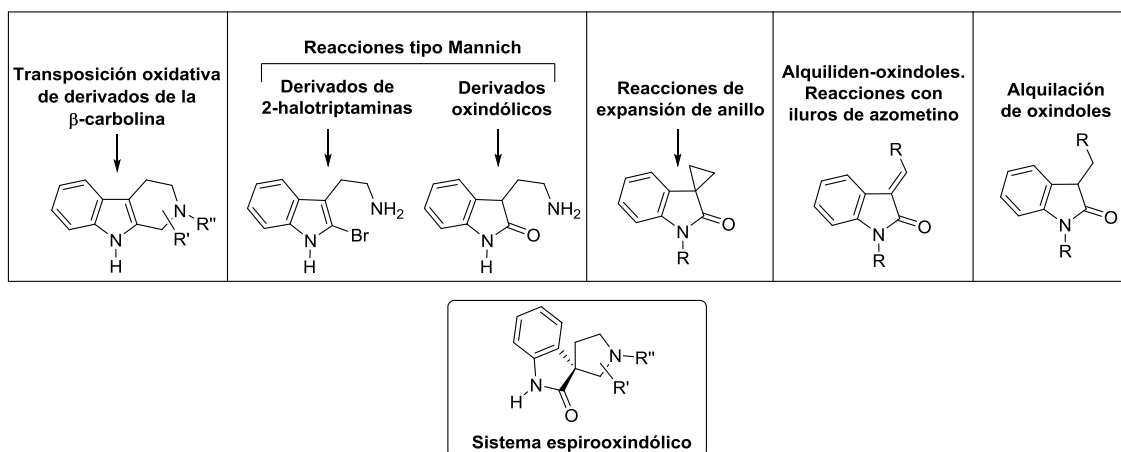
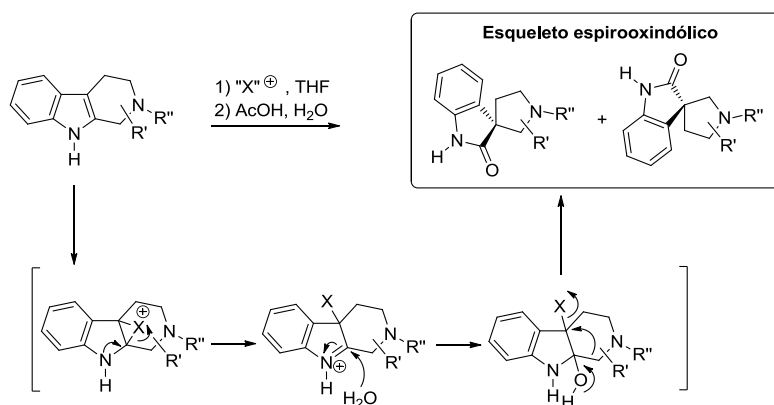


Figura 2.5

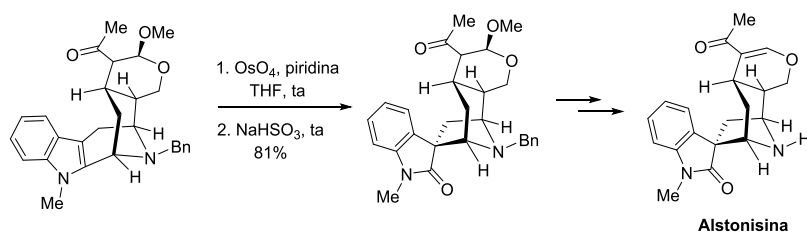
2.1.1 TRANSPOSICIÓN OXIDATIVA A PARTIR DE DERIVADOS DE LA β -CARBOLINA

El método más clásico, y uno de los más utilizados, para la construcción del sistema de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] consiste en una transposición oxidativa de tetrahydro- β -carbolicinas. Éstas pueden ser sintetizadas a partir del triptófano o derivados de la triptamina mediante reacciones tipo Pictet-Spengler³⁴ o bien mediante reacciones tipo Bischler-Napieralski seguidas de una reducción.³⁵ Para llevar a cabo este reajuste oxidativo pueden utilizarse una gran variedad de oxidantes³⁶ [(OsO₄, *t*-BuOCl, Pb(OAc)₄, NBS, Na₂WO₄].



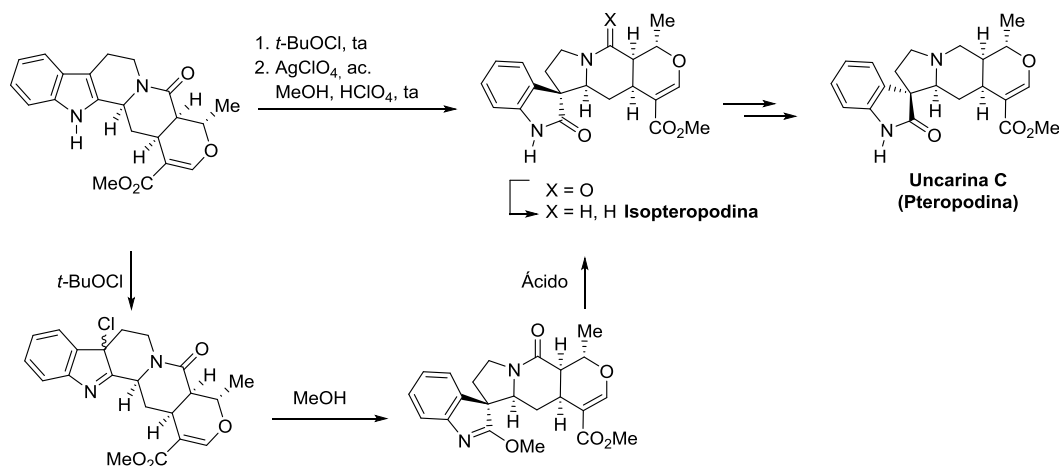
Esquema 2.1

En el contexto de la síntesis del alcaloide oxindólico alstonisina (Esquema 2.2), Cook y colaboradores diseñaron una metodología basada en el uso de tetróxido de osmio.³⁷ Este agente oxidante provoca una transposición oxidativa del derivado indólico, para conducir al correspondiente compuesto espiránico, precursor de la alstonisina, mediante reacciones convencionales.



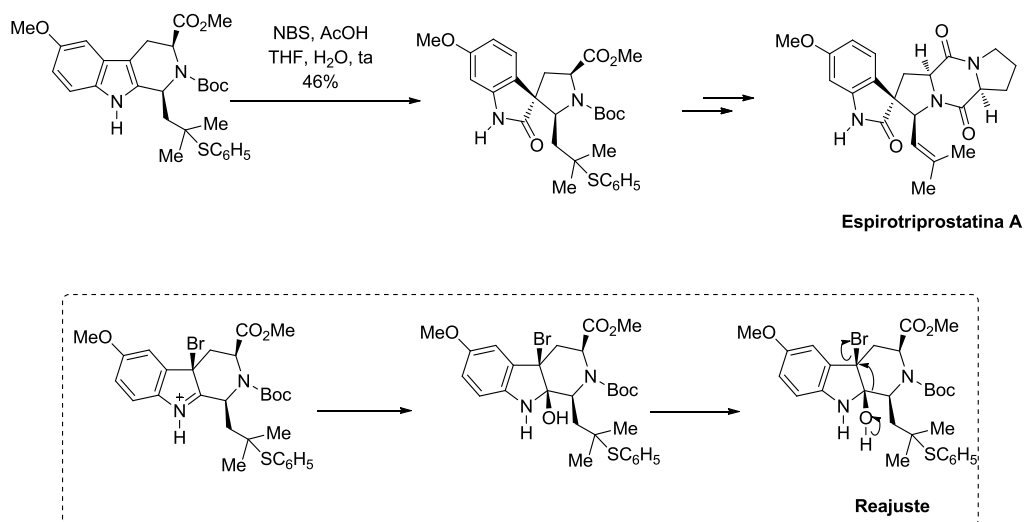
Esquema 2.2

Para provocar la transposición oxidativa de tetrahidro- β -carbolinas se han empleado diversos agentes halogenantes. El hipoclorito de *tert*-butilo es uno de los agentes más ampliamente empleados en el contexto de la síntesis de alcaloides oxindólicos. Un notable ejemplo lo encontramos en la síntesis de la uncarina C llevada a cabo por el grupo de S. F. Martin,³⁸ el cual aplica la metodología descrita inicialmente en los años 60 por Finch y Taylor³⁹ para la formación de un intermedio de 3-cloroindolenina. Una posterior solvólisis en metanol, seguida de tratamiento ácido, permite la generación del sistema de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol].



Esquema 2.3

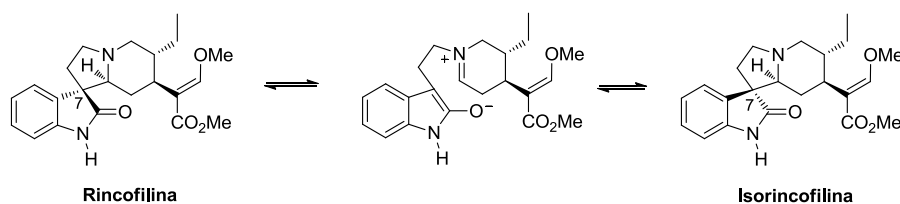
Otro agente comúnmente empleado es la *N*-bromosuccinimida (NBS), utilizada por Danishefsky⁴⁰ en la síntesis del núcleo espiránico de la espirotriptostatina A (Esquema 2.4). El tratamiento de la tetrahidro- β -carbolina indicada en el siguiente Esquema con este agente halogenante genera una sal de bromoindoleninio intermedia, a partir de la cual se forma un hemiaminal, cuya transposición conduce al núcleo espirooxindólico.



Esquema 2.4

2.1.2 REACCIONES TIPO MANNICH

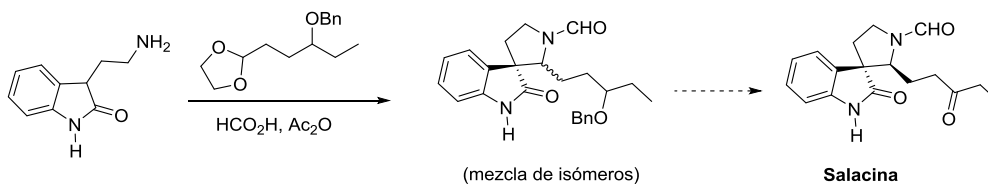
Los alcaloides oxindólicos se encuentran frecuentemente en la naturaleza como mezclas de isómeros en el centro cuaternario de la posición 3 del núcleo oxindólico. Dichos isómeros pueden equilibrarse a través de un mecanismo que implica una reacción de retro-Mannich. Este hecho ya se observó en 1959, y el mecanismo fue elucidado independientemente por los grupos de Wenkert y Marion.⁴¹



Esquema 2.5

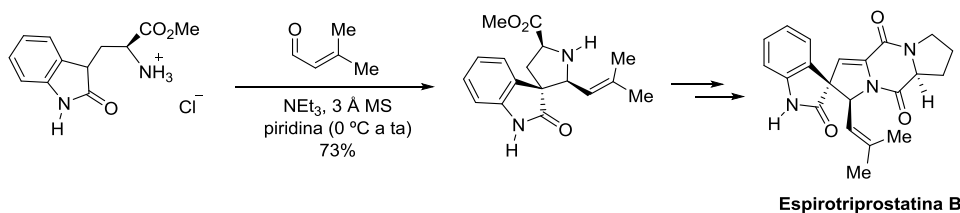
- **A partir de derivados oxindólicos**

La preparación del sistema de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] a través de reacciones de tipo Mannich requiere de un oxindol derivado de la triptamina o del triptófano y un aldehído. Por ejemplo, la primera síntesis de la salacina se llevó a cabo a través de una secuencia que implica la formación del sistema espiránico a través de dicha reacción⁴² (Esquema 2.6).



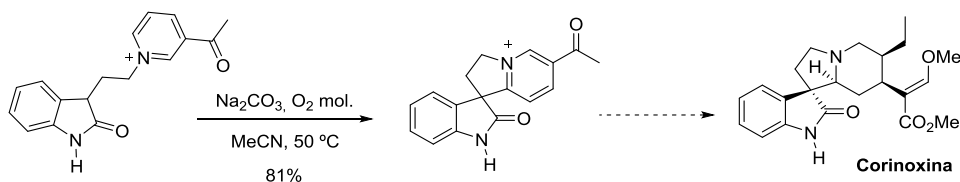
Esquema 2.6

Una aplicación más reciente de la reacción de Mannich se encuentra en la síntesis de la espirotriptostatina B,⁴³ donde el hidrocloreto del oxindol derivado del triptófano condensa con un aldehído insaturado proporcionando una mezcla de compuestos espiránicos diastereoisoméricos. Tras su separación y mediante reacciones químicas convencionales, el isómero representado permite la obtención de la espirotriptostatina B.



Esquema 2.7

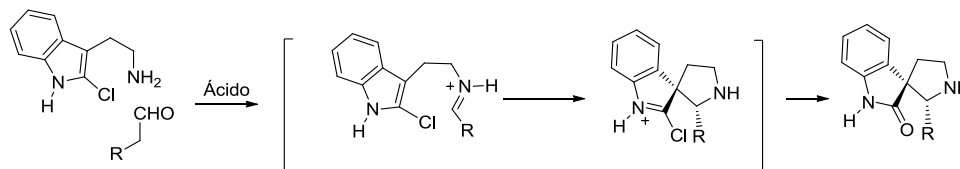
Un ejemplo reciente de este tipo de reacciones para la preparación de espirooxindoles es el que se representa en el siguiente Esquema. En medio básico en presencia de oxígeno molecular, la sal de piridinio generada por alquilación de la 3-acetilpiridina con 3-(2-bromoetil)oxindol rinde el correspondiente sistema espiránico con buenos rendimientos. La reacción constituye la etapa clave en la síntesis del alcaloide oxindólico corinoxina.⁴⁴



Esquema 2.8

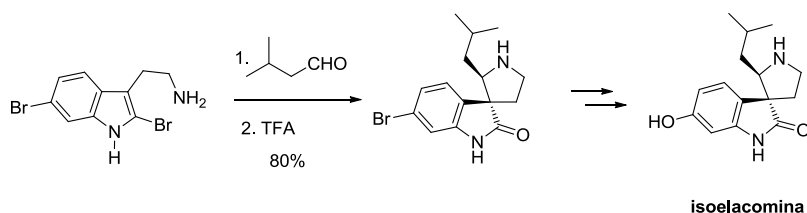
- **A partir de 2-halotriptaminas**

También pueden incluirse en este apartado las reacciones de espirociclación en las que se utiliza un aldehído y una 2-halotriptamina, en lugar de un derivado oxindólico de la triptamina. Tras la ciclación, la hidrólisis de la sal de cloroiminio rinde el correspondiente compuesto espirooxindólico.



Esquema 2.9

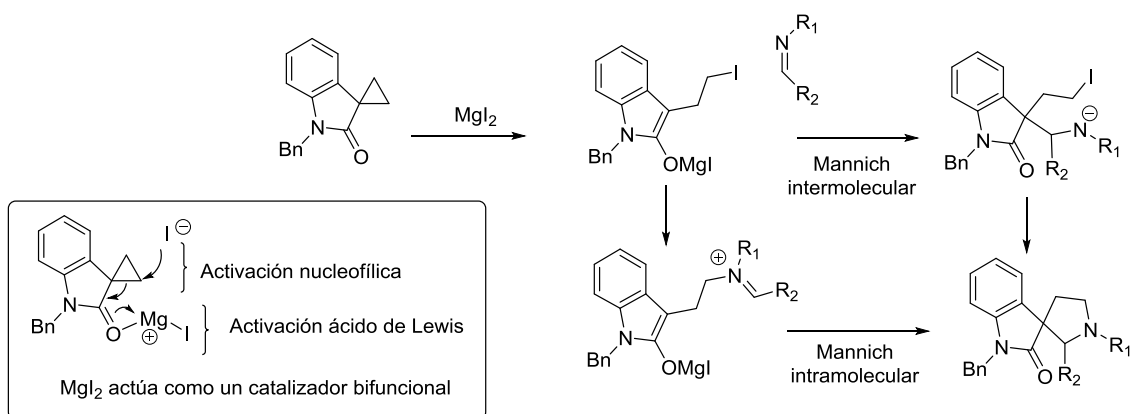
Esta metodología fue empleada por Horne y colaboradores para la síntesis de los alcaloides elacomina e isoelacomina.⁴⁵



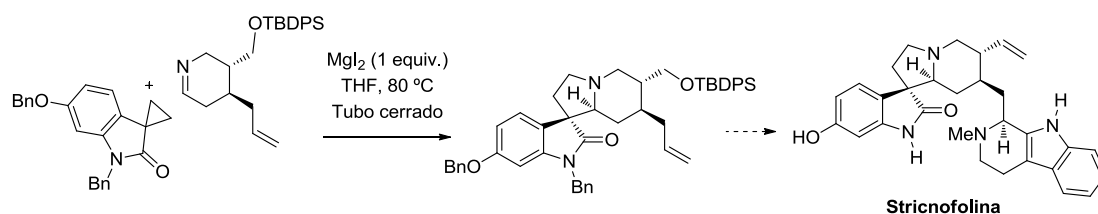
Esquema 2.10

2.1.3 REACCIONES DE EXPANSIÓN DE ANILLO

El grupo de Carreira ha desarrollado un método alternativo para la generación del sistema de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol],⁴⁶ consistente en la expansión de un anillo ciclopropánico a pirrolidínico a partir de un compuesto oxindólico espiránico mediante el empleo de yoduro de magnesio, que actúa como agente bifuncional. La hipótesis mecanística es la que se representa en el siguiente Esquema. El ciclopropano experimenta apertura de anillo generando un enolato de magnesio, a partir del cual son concebibles dos vías distintas: i) la imina experimenta alquilación sobre el átomo de nitrógeno y el enolato de magnesio se adiciona sobre la sal de iminio resultante; ii) o bien, con iminas más reactivas como *N*-sulfonil-iminas, el orden puede invertirse. El enolato de magnesio se adiciona a la imina seguido de una alquilación intramolecular del átomo de nitrógeno.

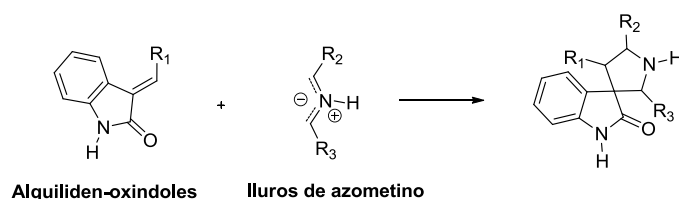


La anterior metodología fue utilizada por Carreira para la síntesis del alcaloide stricnofolina.



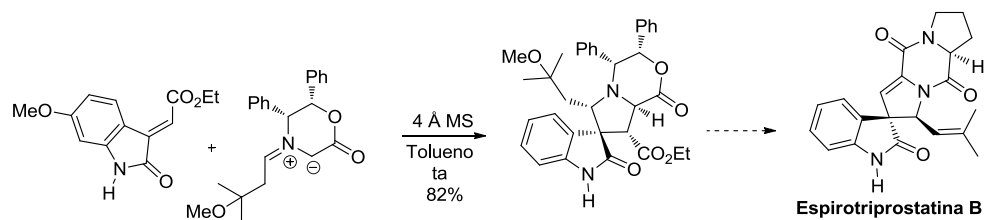
2.1.4 ALQUILIDEN-OXINDOLES. REACCIONES CON ILUROS DE AZOMETINO

Las reacciones de cicloadición 1,3-dipolar de iluros de azometino a alquiliden-oxindoles constituyen un excelente procedimiento para la preparación de derivados de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] diversamente sustituidos sobre el anillo pirrolidínico.



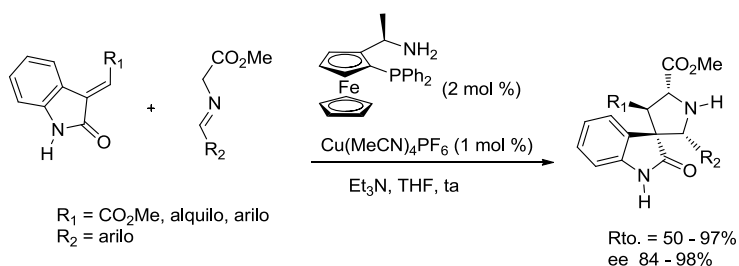
Operando según esta metodología, se han desarrollado diversos procedimientos para la obtención de derivados espiránicos enantiopuros, bien mediante reacciones enantioselectivas catalíticas o bien mediante la participación de auxiliares quirales.

La síntesis de la espirotriptostatina B descrita por Williams utiliza una reacción de cicloadición [3+2] de un iluro de azometino generado a partir de una morfolinona enantiopura que actúa como auxiliar quiral.⁴⁷



Esquema 2.14

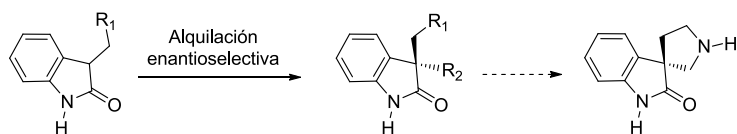
Por otro lado, H. Waldmann publicó recientemente un artículo de revisión sobre reacciones de cicloadición dipolar de iluros de azometino que recoge los trabajos realizados en la síntesis enantioselectiva de derivados de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] hasta 2014. En el siguiente Esquema se muestra uno de los primeros ejemplos descrito por dicho autor.⁴⁸



Esquema 2.15

2.1.5 ALQUILACIÓN DE OXINDOLES

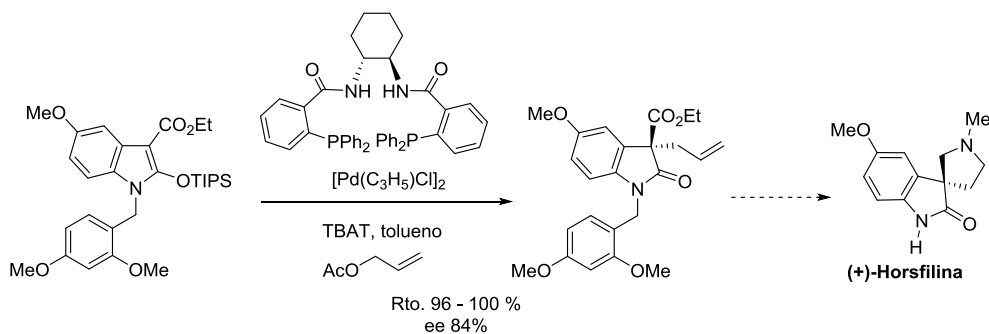
Este apartado incluye transformaciones en las que, a partir de un oxindol sustituido en posición 3, se genera un carbono cuaternario mediante reacciones enantioselectivas. Los sustituyentes en dicha posición se utilizan en etapas posteriores para cerrar el anillo de pirrolidina.



Esquema 2.16

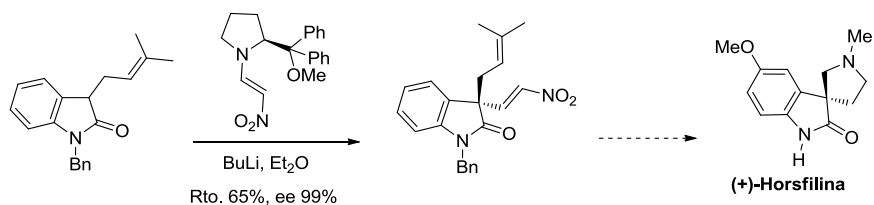
A fin de ilustrar este procedimiento, a continuación se describen un par de ejemplos de formación de derivados de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol].

La alilación enantioselectiva del éter de enol sililado de un oxindol-3-carboxilato de etilo en presencia de paladio y el catalizador enantiopuro descrito por Trost, representado en el Esquema 2.17, conduce con buenos rendimientos químicos y enantioselectividad a un oxindol 3,3'-disustituido, precursor del alcaloide horsfilina.⁴⁹



Esquema 2.17

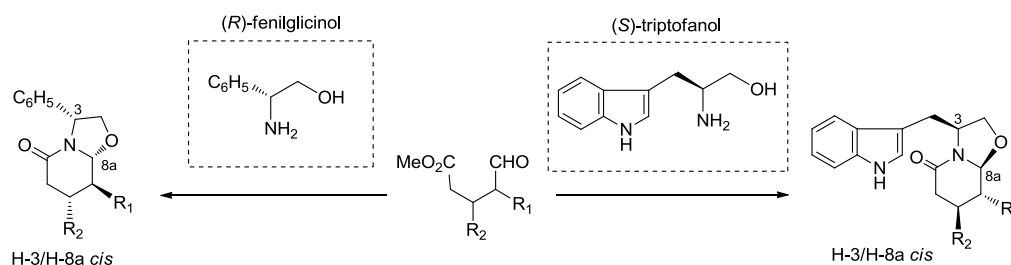
En una síntesis alternativa de la horsfilina, Fuji describe una nitroolefinación de un 3-prenil-oxindol utilizando un auxiliar quiral derivado de la prolina. La reacción implica el ataque del enolato del oxindol a la nitroenamina quiral mediante un proceso de adición-eliminación.⁵⁰



Esquema 2.18

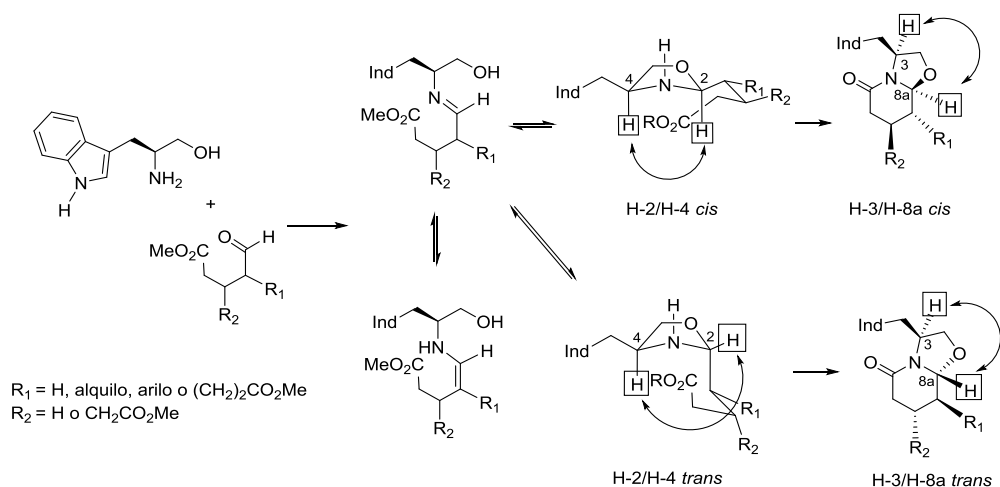
2.2 LACTAMAS BICÍCLICAS DERIVADAS DEL TRIPTOFANOL

Como una extensión de los trabajos realizados previamente en el grupo de investigación sobre la síntesis de heterociclos nitrogenados y productos naturales en forma enantiopura a partir de lactamas quirales derivadas del (*R*)- o del (*S*)-fenilglicinol, y con objetivo de expandir el potencial sintético de la metodología, se decidió preparar lactamas análogas utilizando (*S*)-triptofanol y (*S*)-(3,4-dimetoxifenil)alaninol como aminoalcoholes quirales. El interés de dichas lactamas radica en que el aminoalcohol no sólo actúa como inductor de quiralidad sino que, además, aporta una unidad de 2-ariletilamina, presente en numerosos alcaloides. En la mayoría de trabajos llevados a cabo hasta el momento, se han utilizado lactamas derivadas del (*S*)-triptofanol, fácilmente accesibles mediante reacciones de ciclocondensación entre este aminoalcohol quiral y aldehído-ésteres proquirales o racémicos.⁵¹ En todos los casos, la reacción proporciona las correspondientes lactamas con buenos resultados, tanto en el rendimiento químico como en la estereoselectividad del proceso, formándose mayoritariamente los isómeros con la configuración *cis* entre los hidrógenos de las posiciones 3 y 8a, de forma análoga a las reacciones llevadas a cabo con (*R*)-fenilglicinol.⁵²



Esquema 2.19

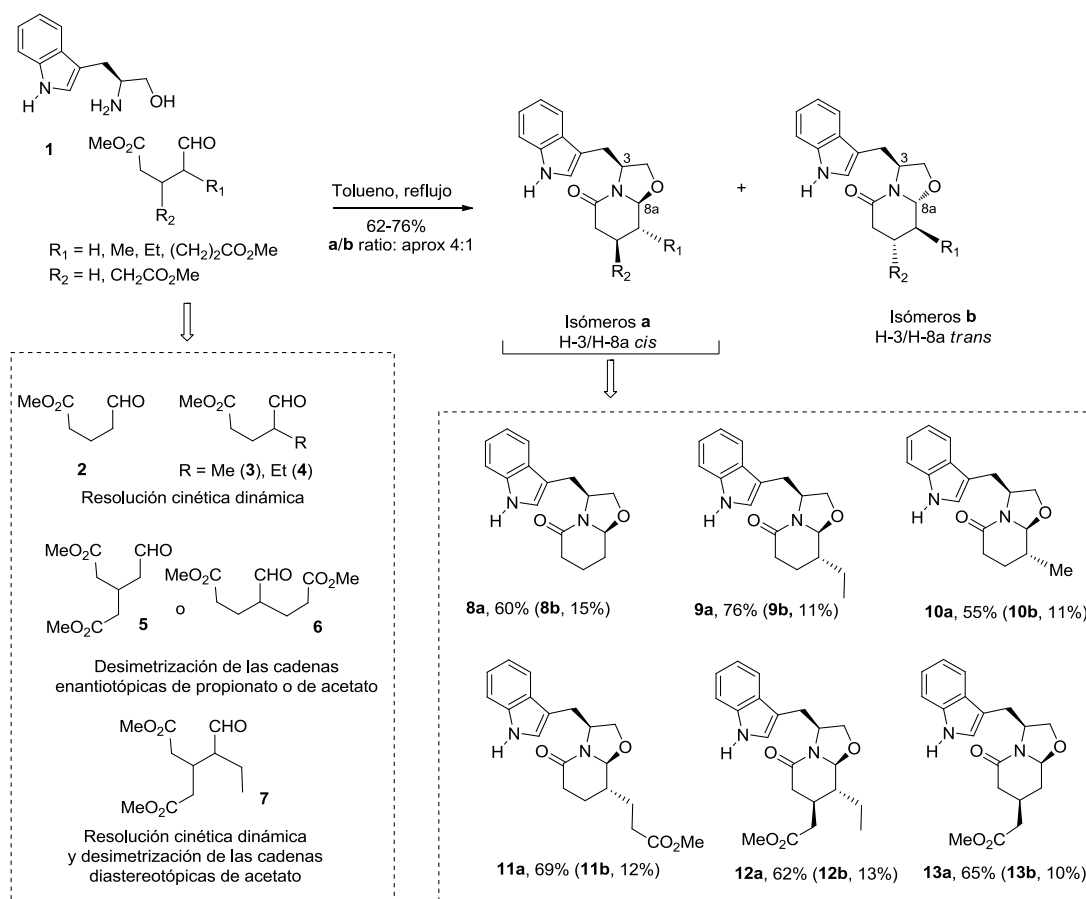
El curso estereoquímico de la reacción puede justificarse considerando que las oxazolidinas diastereómeras formadas por la interacción del aminoalcohol y el carbonilo de tipo aldehídico, se encuentran en equilibrio vía la correspondiente enamina (véase Esquema 2.20). La subsiguiente lactamización irreversible tiene lugar más rápidamente a partir del diastereómero *cis* de la oxazolidina intermedia (H-2/H-4 *cis*), ya que implica un menor impedimento para la aproximación del éster al átomo de nitrógeno, vía un estado de transición de tipo silla en el que todos los sustituyentes de la lactama incipiente, incluyendo la cadena de tipo éster diastereotópica que no interviene en la ciclación (cuando $R_2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), se encuentran en disposición ecuatorial.



Esquema 2.20

El empleo de oxo-ésteres racémicos ($R_1 \neq \text{H}$, $R_2 = \text{H}$) proporciona lactamas enantiopuras mediante un proceso que implica una resolución cinética dinámica gracias a la isomerización del centro estereogénico de la posición α al carbonilo del aldehído vía la correspondiente enamina. Por otro lado, el uso de un oxo-diéster proquiral ($R_1 = \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$ o bien $R_1 = (\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{Me}$, $R_2 = \text{H}$) conduce a la formación estereoselectiva de una de las 4 posibles lactamas que se podrían generar, debido a la desimetrización de las cadenas enantiotópicas que presenta. Finalmente, el empleo de un oxo-diéster racémico ($R_1 \neq \text{H}$, $R_2 = \text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$) proporciona preferentemente una de las 8 lactamas posibles a través de un proceso que implica una desimetrización de las cadenas diastereotópicas y resolución cinética dinámica del sustrato racémico inicial. En todos los casos se observa la formación de pequeñas cantidades de un segundo isómero (**b**, véase esquema 2.21) con la configuración opuesta en todos los estereocentros generados en la reacción.

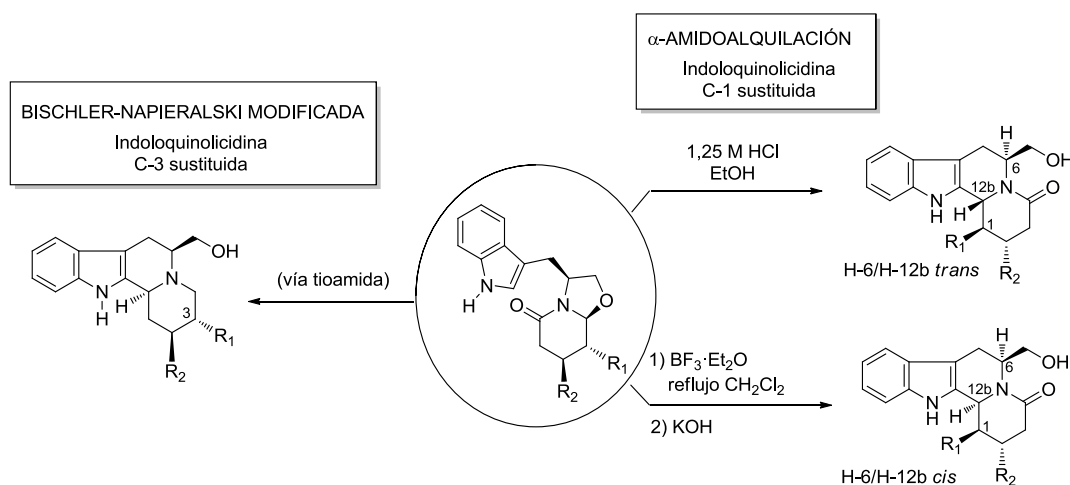
En el siguiente Esquema se representan los oxo-ésteres utilizados en las reacciones de ciclocondensación con (*S*)-triptofanol y las lactamas resultantes. En algunos casos, la reacción no fue optimizada.



Esquema 2.21

Como hemos comentado anteriormente, el triptofanol no sólo constituye una fuente de quiralidad, sino que también puede ser utilizado para acceder a compuestos policíclicos complejos, como son los derivados de la indolo[2,3-*a*]quinolizidina. Ello puede abordarse a través de dos vías alternativas ya que la distinta funcionalización presente en las posiciones α del anillo piperidínico permite efectuar un cierre regioselectivo en función de las condiciones de reacción. Por un lado, la utilización de condiciones ácidas provoca la ciclación mediante α -amidoalquilación, vía la correspondiente sal de acil-iminio, proporcionando indoloquinolicidinas sustituidas en la posición 1. En cambio, el uso de las condiciones modificadas de Bischler-Napieralski permite la obtención de los productos de ciclación sobre el carbonilo lactámico, proporcionando, tras la apertura reductiva del anillo de oxazolidina, indoloquinolicidinas sustituidas en la posición 3. Además, en trabajos anteriores llevados a cabo en nuestro grupo se ha podido comprobar que el tratamiento con ácido clorhídrico de las lactamas derivadas del triptofanol promueve una ciclación de tipo Pictet-Spengler conduciendo al sistema indolo[2,3-*a*]quinolizidínico H-6/H-12b *trans* como compuesto mayoritario (H-6/H-12b *trans/cis*: 95:5). Por otra parte, el uso de trifluoroboro eterato

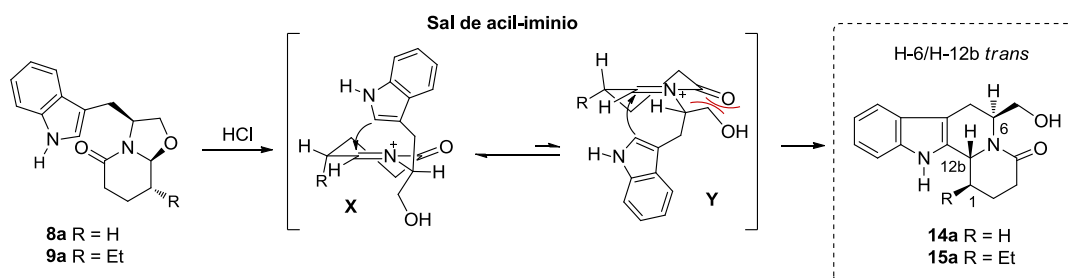
promueve igualmente la ciclación, pero con una diastereoselectividad distinta, siendo el isómero H-6/H-12b *cis* el producto preferente de la reacción.



Esquema 2.22

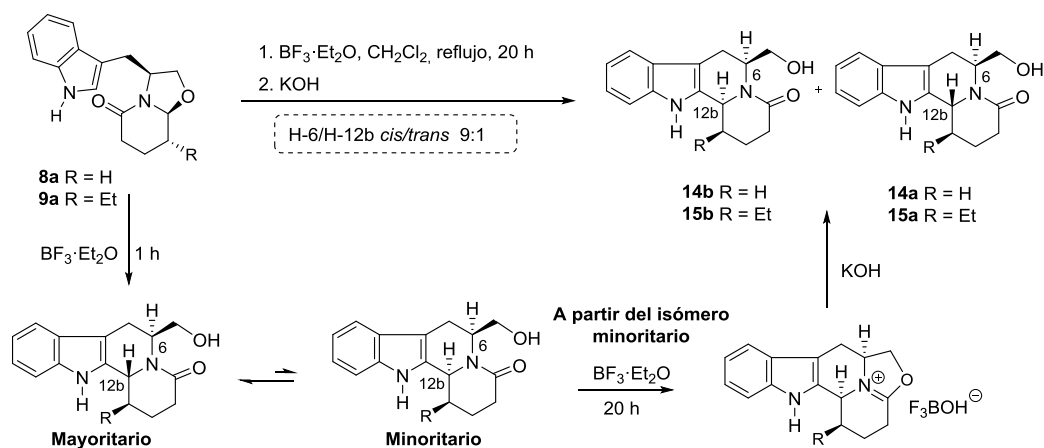
2.2.1 REACCIONES DIASTEREODIVERGENTES DE AMIDOALQUILACIÓN A PARTIR DE LACTAMAS DERIVADAS DEL TRIPTOFANOL

La formación estereoselectiva del isómero H-6/H-12b *trans* en presencia de ácido clorhídrico puede racionalizarse considerando que el ataque axial del indol, bajo control estereoelectrónico, sobre una de las dos caras diastereotópicas de la sal de acil-iminio intermedia tiene lugar a mayor velocidad a partir de la conformación alrededor del enlace carbono-nitrógeno exocíclico más favorecida. Como puede observarse en el siguiente Esquema, la conformación **Y** presenta interacciones A^{1,3} entre el sustituyente hidroximetilo y el carbonilo de amida, por lo que el ataque del indol se produce preferentemente a partir de la conformación **X**, generando el isómero H-6/H-12b *trans* observado.



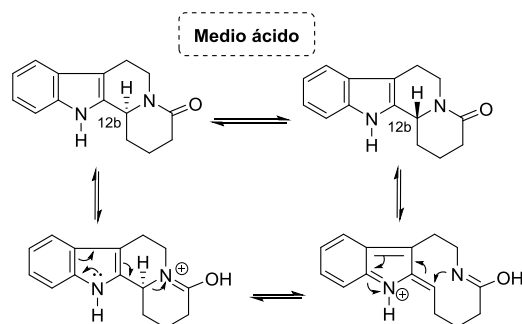
Esquema 2.23

Por otro lado, el aislamiento de una mezcla 9:1 de diastereómeros en posición 12b, en la que predomina el isómero H-6/H-12b *cis*, cuando las lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol se tratan con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ seguido de KOH, puede justificarse considerando que la reacción de amidoalquilación originalmente proporciona una mezcla de isómeros en C-12b en la que predomina el isómero H-6/H-12b *trans*, tal como sucedía en el caso anterior en presencia de HCl. Sin embargo, en este caso, la pequeña proporción del isómero H-6/H-12b *cis* presente en el medio de reacción experimenta la adición intramolecular del hidroxilo al carbonilo lactámico, activado por la presencia del ácido de Lewis, probablemente debido al alineamiento espacial favorable de ambos grupos funcionales en este isómero, para dar una sal de dihidrooxazolio. Ello provoca la isomerización del estereocentro en C-12b del isómero mayoritario H-6/H-12b *trans* al isómero H-6/H-12b *cis*, el cual progresivamente se convierte en la mencionada sal.



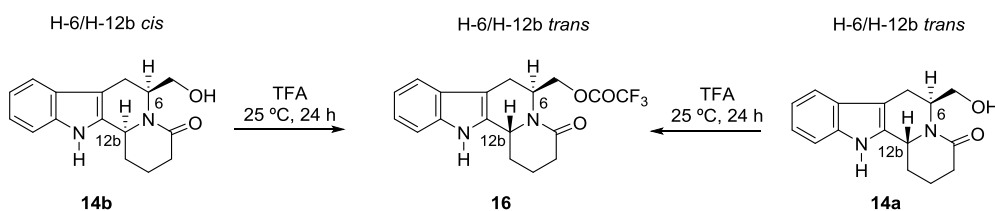
Esquema 2.24

Cabe comentar, que la isomerización del estereocentro en C-12b de las indoloquinolicidinas en medio ácido es un hecho conocido que se ha postulado que transcurre a través del siguiente mecanismo.⁵³



Esquema 2.25

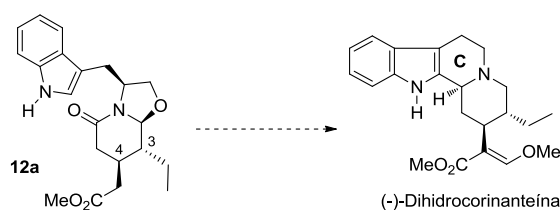
De hecho, el tratamiento por separado de las indoloquinolicidinas diastereómeras H-6/H-12b *cis* y *trans* con TFA conduce en ambos casos al éster trifluoroacético del isómero H-6/H-12b *trans*, lo que pone de manifiesto que dicho isómero constituye no sólo el isómero cinético sino también el termodinámicamente más estable.



Esquema 2.26

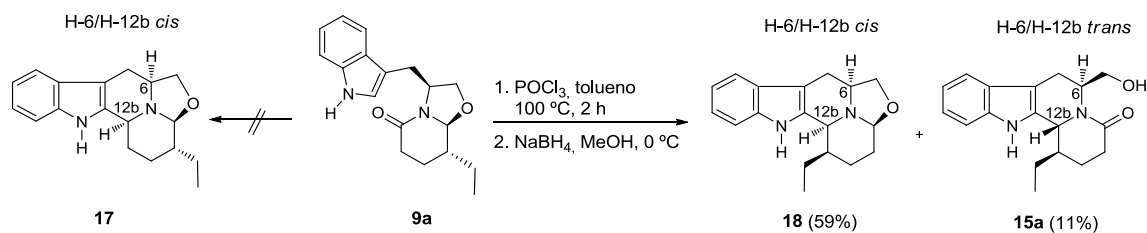
2.2.2 REACCIÓN DE BISCHLER-NAPIERALSKI EN CONDICIONES MODIFICADAS A PARTIR DE LACTAMAS DERIVADAS DEL TRIPTOFANOL

La utilización de la lactama bicíclica derivada del triptofanol **12a**, que posee un sustituyente etilo y una cadena de acetato en posiciones C-3 y C-4, respectivamente, del anillo de piperidina, en la síntesis de alcaloides indólicos de tipo *Corynanthe*, tal como la dihidrocorinanteína, requería disponer de un procedimiento para el cierre del anillo C mediante ciclación del carbonilo lactámico sobre la posición C-2 del indol.⁵⁴



Esquema 2.27

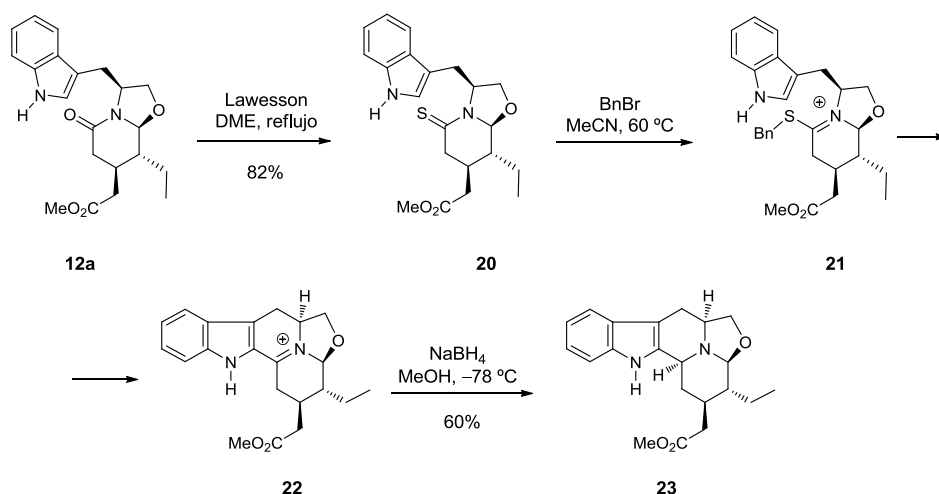
El método más convencional para efectuar dicha transformación implica la utilización de las condiciones de Bischler-Napieralski. Sin embargo, cuando la lactama **9a** se trató con oxiclورو de fósforo en tolueno a 100 °C y seguidamente se adicionó borohidruro sódico, no se obtuvo el compuesto esperado **17**. En su lugar se aisló el regioisómero no deseado **18** en forma de un sistema pentacíclico con la configuración H-6/H-12b *cis* junto con cantidades minoritarias de la indoloquinolicidina **15a** con la configuración relativa H-6/H-12b *trans* (Esquema 2.28).



Esquema 2.28

Dicho resultado pone de manifiesto que la presencia de ácido residual resultante del tratamiento con oxiclورو de fósforo de la lactama bicíclica **9a** provoca una reacción de amidoalquilación intramolecular para dar la indoloquinolidina **15a**. A partir de este punto, tiene lugar una secuencia de reacciones análoga a la comentada anteriormente en el tratamiento con $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ de la lactama bicíclica **9a** y que conduce a la sal de dihidrooxazolio representada en el Esquema 2.24. En este caso, la adición de NaBH_4 provoca la reducción de dicha sal para dar el compuesto mayoritario de la reacción (**18**).

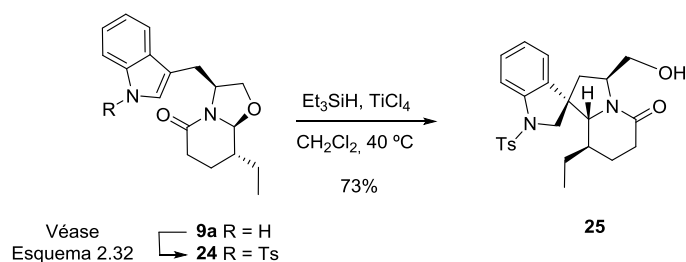
Por tanto, para llevar a cabo la transformación deseada, debían utilizarse unas condiciones de reacción que implicasen un medio de reacción neutro o básico, pero no ácido. Por analogía al mecanismo de la reacción de Bischler-Napieralski, se generó una sal de (benciltio)iminio **21**, análoga a la sal de cloroiminio que se forma en dicha reacción. La electrofilia de dicha sal, aunque inferior a la de la sal de cloroiminio, permitió la ciclación sobre el indol y, con ello, el cierre del anillo C del sistema de indoloquinolidina. Finalmente, la reducción estereoselectiva de la sal de iminio intermedia (**22**) proporcionó el regioisómero deseado, que se utilizó en la síntesis de los alcaloides dihidrocorinanteína y dihidrocorinanteol.



Esquema 2.29

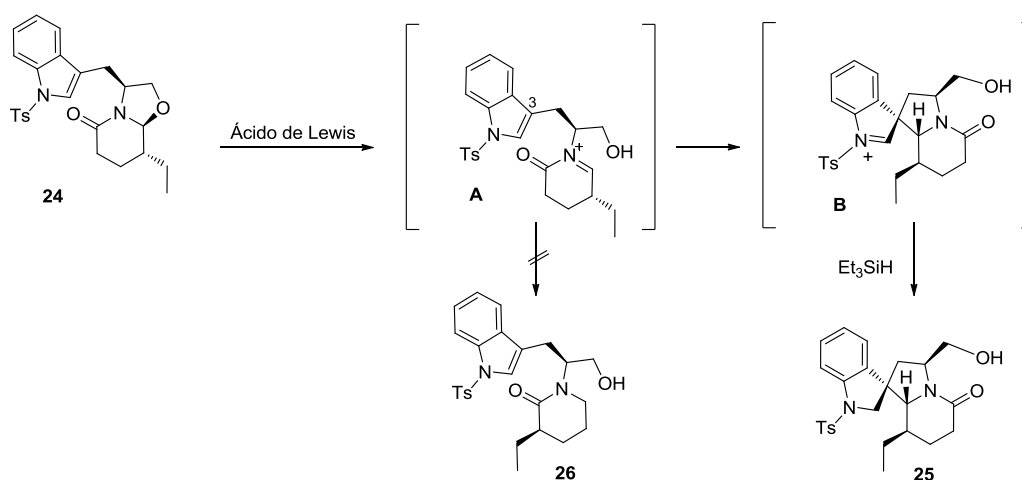
2.2.3 REACCIONES DE ESPIROCICLACIÓN DE LACTAMAS BICÍCLICAS DERIVADAS DEL TRIPTOFANOL

Los resultados adversos observados en la formación regioisómera de indoloquinolicidinas C-3 sustituidas a partir de lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol en las condiciones de Bischler-Napieralski clásicas indujeron a considerar diversas alternativas para resolver el problema, entre las cuales, los mejores resultados se obtuvieron utilizando el procedimiento mencionado en el párrafo anterior. Entre las diversas posibilidades también se contempló la apertura reductiva del anillo de oxazolidina de la lactama bicíclica derivada del triptofanol como etapa previa a la reacción de ciclación. De este modo se evitaría la formación de una sal de acil-iminio, responsable del proceso de amidoalquilación indeseado. Dicha apertura reductiva se había llevado a cabo satisfactoriamente a partir de lactamas derivadas del fenilglicinol utilizando trietilsilano en presencia de un ácido de Lewis, TiCl_4 preferentemente. No obstante, dado que la presencia del ácido de Lewis en el medio podía provocar que la reacción de ciclación indeseada tuviera lugar a mayor velocidad que la apertura reductiva del anillo de oxazolidina, se incorporó un sustituyente atractor de electrones sobre el nitrógeno indólico, con el fin de desactivar dicho heterociclo aromático. Sin embargo, cuando el tosil derivado **24** se trató con TiCl_4 y Et_3SiH , en lugar del compuesto previsto, se observó la formación de la espiroindolina **25** con buenos rendimientos y excelente estereoselectividad ya que por métodos espectroscópicos sólo pudo detectarse la formación de un isómero. Es de destacar que en dicha reacción se generan dos estereocentros, uno de ellos cuaternario.⁵⁵ La determinación de la configuración relativa de dicha espiroindolina se realizó mediante experimentos de NOESY y, como se comentará más adelante, mediante cristalografía de rayos-X de otras espiroindolinas.



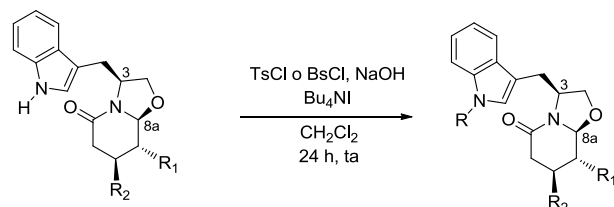
Esquema 2.30

La obtención del sistema espiránico se puede justificar considerando que la especie de *N*-acil-iminio formada inicialmente (**A**), en lugar de experimentar una reducción, se adiciona sobre la posición 3 del indol para generar un intermedio catiónico espiroindolenínico **B**, que posteriormente se reduce mediante el hidruro de trietilsilano (Esquema 2.31).

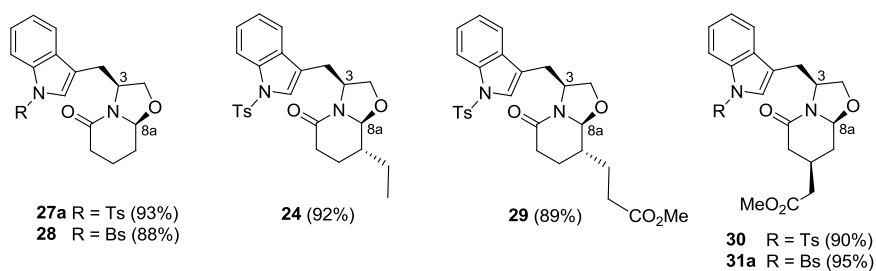


• **Resultados propios**

Los buenos resultados observados en la anterior reacción de espirociclación, así como el interés que poseen los derivados de espiroindolinas y espirooxindoles, nos impulsaron a estudiar el alcance y las limitaciones de dicha reacción y su posible aplicación a la síntesis de alcaloides oxindólicos. Para ello se llevó a cabo la protección del nitrógeno indólico de las lactamas bicíclicas **8a**, **9a**, **11a** y **13a** con un grupo tosilo o bencenosulfonilo, reacción que transcurrió con buenos resultados.

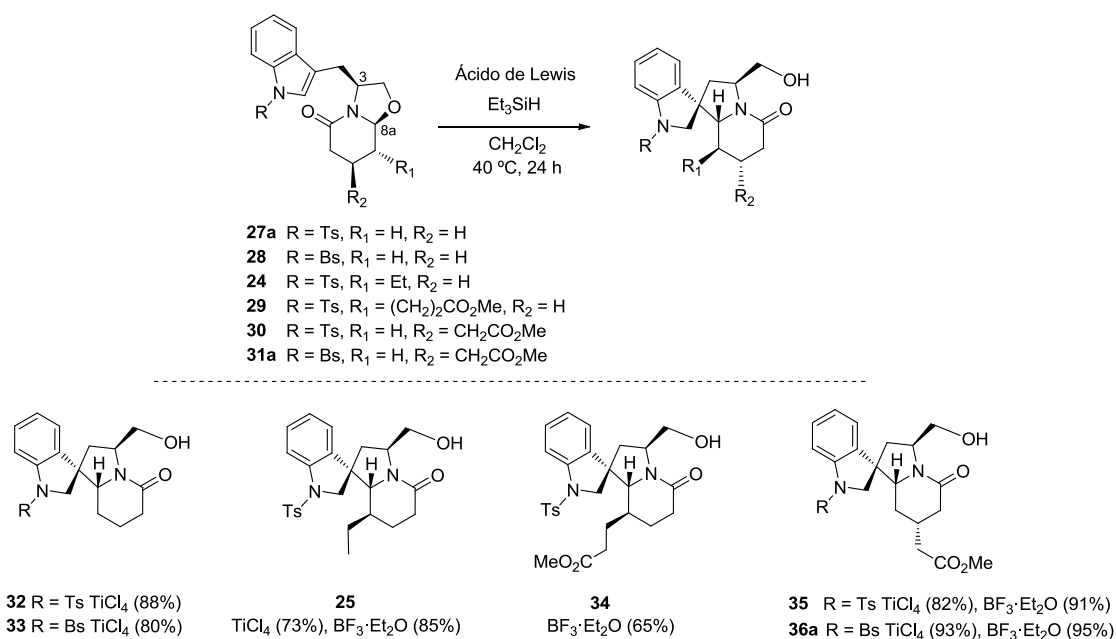


8a R₁ = H R₂ = H
9a R₁ = Et R₂ = H
11a R₁ = (CH₂)₂CO₂Me R₂ = H
13a R₁ = H R₂ = CH₂CO₂Me



Esquema 2.32

La formación posterior del sistema espiránico a partir de las lactamas protegidas **24**, **27a**, **28**, **29**, **30** y **31a** tuvo lugar por tratamiento con un ácido de Lewis (TiCl_4 o $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) y trietilsilano a reflujo de diclorometano. Las espiroindolinas resultantes se obtuvieron con excelente rendimiento y estereoselectividad, detectándose en todos los casos tan solo un diastereoisómero mediante métodos espectroscópicos. Cabe comentar que el uso de ácido trifluoroacético en sustitución del ácido de Lewis condujo al correspondiente producto de espirociclación con bajo rendimiento.



Esquema 2.33

La configuración absoluta de la espiroindolina **32** fue determinada sin ambigüedad mediante cristalografía de rayos X. Por tanto, teniendo en cuenta que en la sal de acil-iminio intermedia sólo existe el estereocentro aportado por el (*S*)-triptofanol, dicho estereocentro es el responsable de inducir la elevada estereoselectividad del proceso.

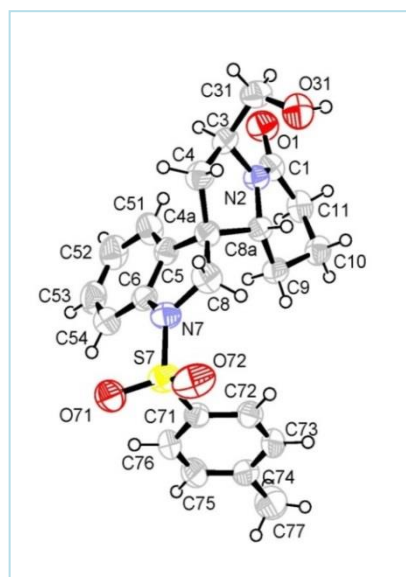
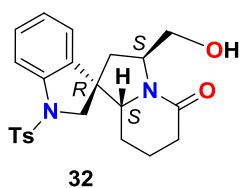
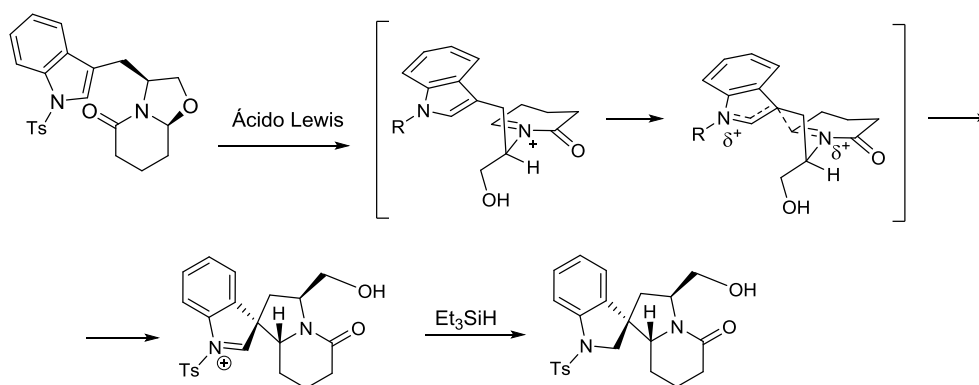


Figura 2.6

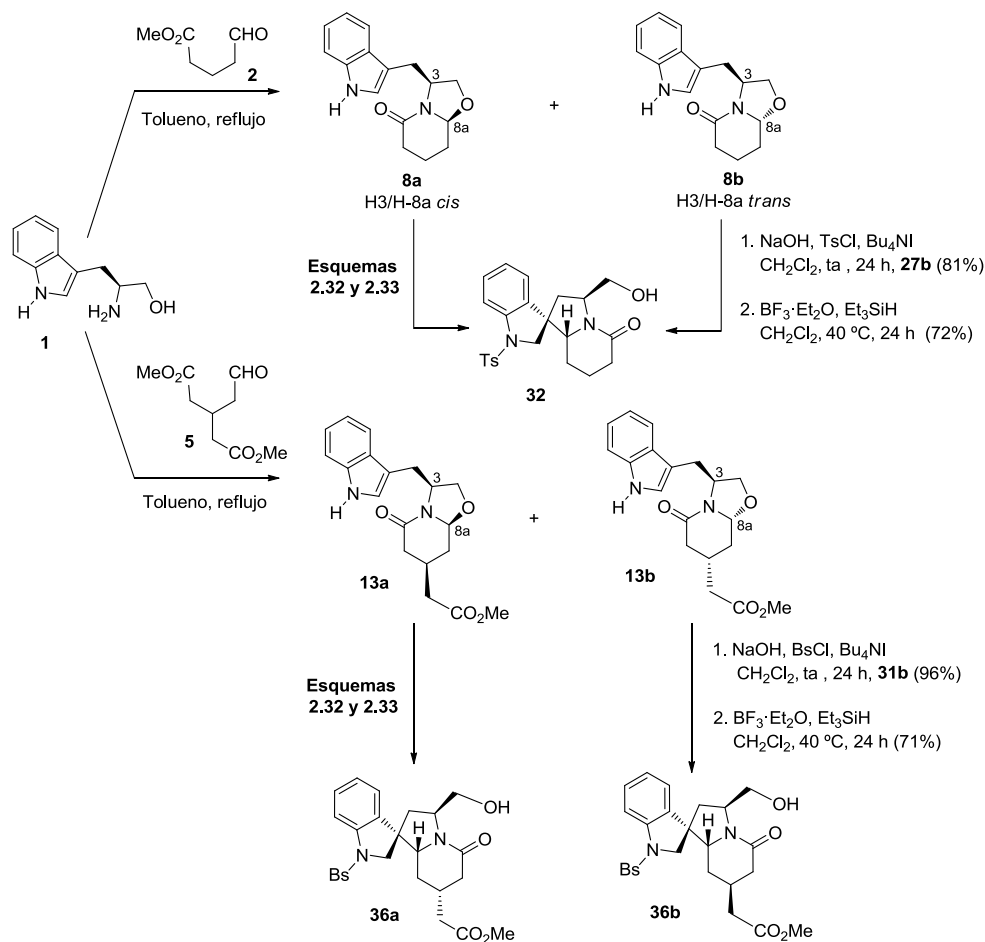
La formación selectiva del isómero espiránico con la configuración *S* en el estereocentro contiguo al átomo de nitrógeno y *R* en el centro cuaternario puede justificarse considerando que, al igual que sucedía en la formación de indoloquinolicidinas, el ataque del indol tiene lugar preferentemente por la cara *Si* de la sal de acil-iminio, es decir, a partir de la conformación alrededor del enlace carbono-nitrógeno exocíclico en la que el grupo hidroximetilo se aleja del carbonilo lactámico (conformación **X**, Esquema 2.23), lo que determina que la configuración del estereocentro contiguo al átomo de nitrógeno sea *S*.

Por otro lado, el núcleo indólico puede adoptar dos conformaciones reactivas, alrededor del enlace entre la posición C-3 del indol y el metileno contiguo, en su aproximación a la sal de acil-iminio. En una de dichas conformaciones (representada en el siguiente Esquema), los electrones π del indol y de la sal de iminio pueden adoptar una disposición espacial casi anticoplanar, lo que estaría más favorecido bajo un punto de vista estereoelectrónico que la orientación presente en la conformación alternativa. No obstante, no cabe duda, que los factores que gobiernan el estereocontrol de la reacción son complejos y que requerirían de un estudio en mayor profundidad apoyado por cálculos teóricos.



Esquema 2.34

Como hemos comentado anteriormente, la reacción de ciclocondensación entre el triptofanol y los aldehído-ésteres **2** y **5** proporciona mezclas de isómeros de las lactamas bicíclicas resultantes, **8a/8b** y **13a/13b**, respectivamente, en las que predominan los diastereómeros **a** (H-3/H-8a *cis*). La reacción de espirociclación realizada a partir de los diastereómeros minoritarios **8b** y **13b** proporciona igualmente las correspondientes espiroindolinas **32** y **36b** con excelentes rendimientos y estereoselectividad. La configuración absoluta de los dos estereocentros generados durante la espirociclación es la misma que la observada a partir de las lactamas mayoritarias **8a** y **13a** ya que a partir de ambos isómeros en C-8a se genera una sal de acil-iminio, perdiéndose la quiralidad de dicho estereocentro.



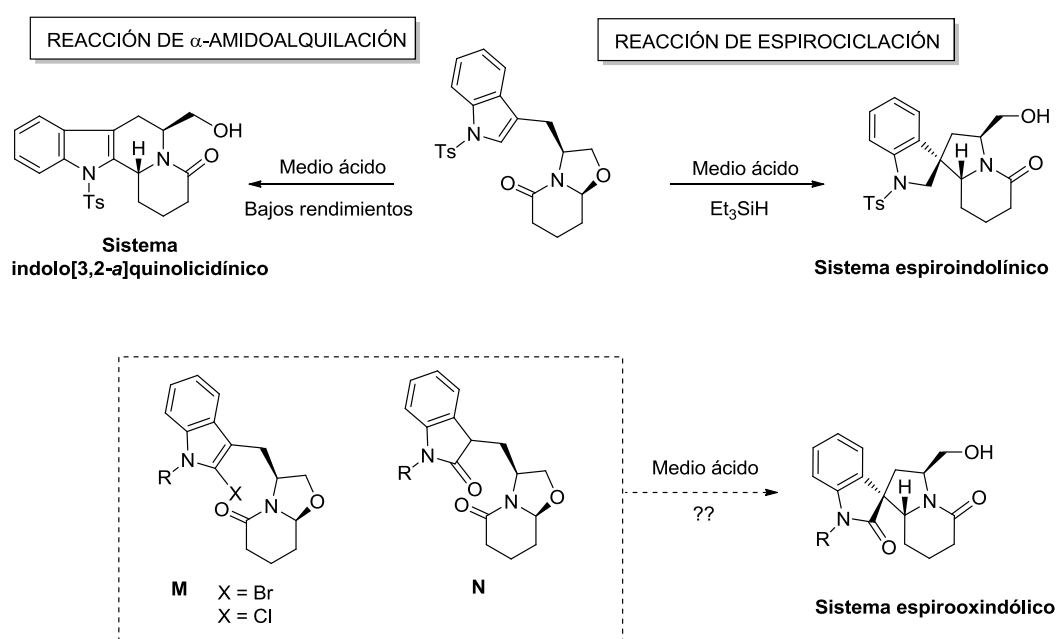
Esquema 2.35

Esta metodología, como hemos visto, permite la síntesis de compuestos tetracíclicos espiroindolínicos con excelentes rendimientos y estereoselectividades. A pesar de ello, para poder acceder a alcaloides oxindólicos es necesario realizar una posterior reacción de oxidación de la posición 2 del núcleo indólico. Por este motivo decidimos estudiar una metodología sintética alternativa para la reacción de espirociclación que nos permitiera obtener compuestos espirooxindólicos directamente.

2.3 OBTENCIÓN DE ESPIROOXINDOLES A PARTIR DE LACTAMAS BICÍCLICAS DERIVADAS DEL (S)-TRIPTOFANOL

Las reacciones de espirociclación a partir de lactamas en las que el nitrógeno indólico posee un sustituyente desactivante, comentadas en el apartado anterior, conducen a sistemas espiroindolínicos por la presencia en el medio de reacción del hidruro de trietilsilano, que ejerce de agente reductor de la sal de *N*-tosil-iminio intermedia. En cambio, en ausencia de

este reactivo reductor, el tratamiento de las lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol en medio ácido conduce a sistemas indoloquinolidínicos, resultantes de un proceso de amidoalquilación, aunque en bajo rendimiento debido a la desactivación del núcleo indólico (Esquema 2.36). Con estas dos premisas en mente, nos planteamos explorar un procedimiento alternativo para la reacción de espirociclación, que no implicara el uso de trietilsilano pero que permitiera la formación de un sistema espiránico oxindólico en vez de indoloquinolidínico. Para ello, nos propusimos la preparación de las lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol **M** y **N**, que presentan un 2-haloindol o bien un núcleo oxindólico, respectivamente, y estudiar posteriormente la reacción de espirociclación en medio ácido.

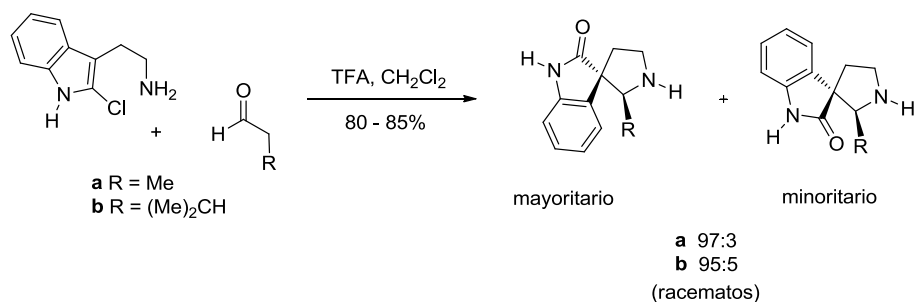


Esquema 2.36

2.3.1 PRECEDENTES EN LA UTILIZACIÓN DE 2-HALOTRIPTAMINAS EN LA PREPARACIÓN DE ESPIROOXINDOLES

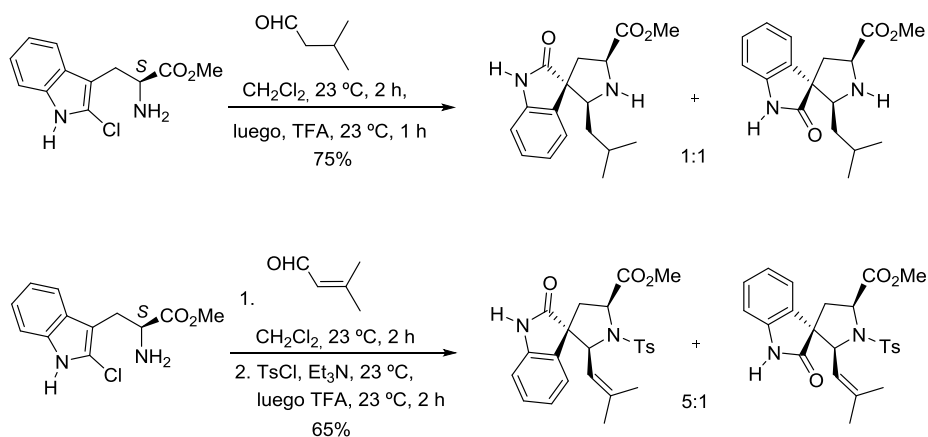
En la literatura existen escasos precedentes de la utilización de 2-halotriptaminas en reacciones de espirociclación conducentes a espirooxindoles. Los primeros trabajos fueron publicados en 2004 por D. A. Horne, y en ellos se describe que el tratamiento de la 2-clorotriptamina con aldehídos en presencia de TFA proporciona con elevada estereoselectividad el correspondiente espirooxindol como una mezcla de diastereómeros en el carbono espiránico.⁴⁵ Cuando cada uno de los diastereómeros por separado se mantuvo en

disolución de CD₃OD a 23 °C durante 2 – 3 días, se produjo una isomerización, a través de un proceso de retro-Mannich, para dar una mezcla 1:1 de isómeros en el equilibrio. Sin embargo, los correspondientes carbamatos de metilo de cada isómero resultaron configuracionalmente estables.



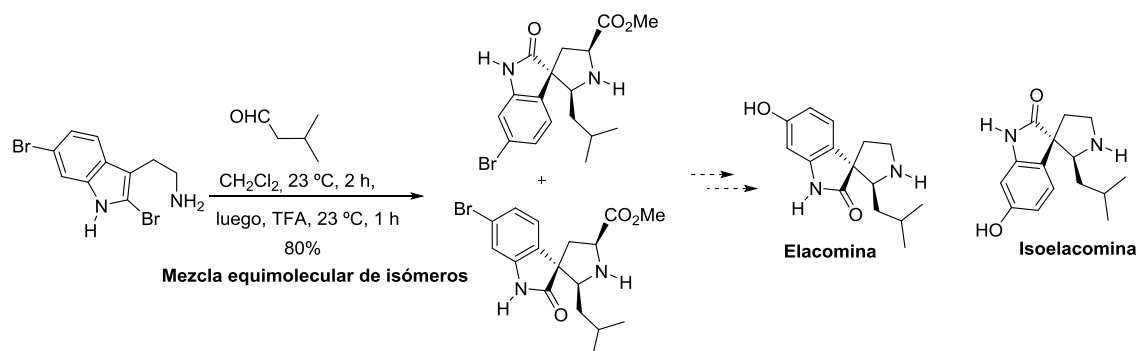
Esquema 2.37

Por otro lado, el mismo autor describió reacciones de espirociclación a partir del derivado clorado en C-2 del éster metílico del (*S*)-triptófano.⁵⁶ La formación de la correspondiente imina con isovaleraldehído, seguido de activación de la misma por protonación con TFA rindió una mezcla equimolecular de ambos epímeros en el centro cuaternario. Sin embargo, cuando se utilizó 3-metil-2-butenal y la activación de la imina se efectuó con TsCl, se aisló una mezcla de diastereómeros en el centro cuaternario en proporción relativa 5:1.



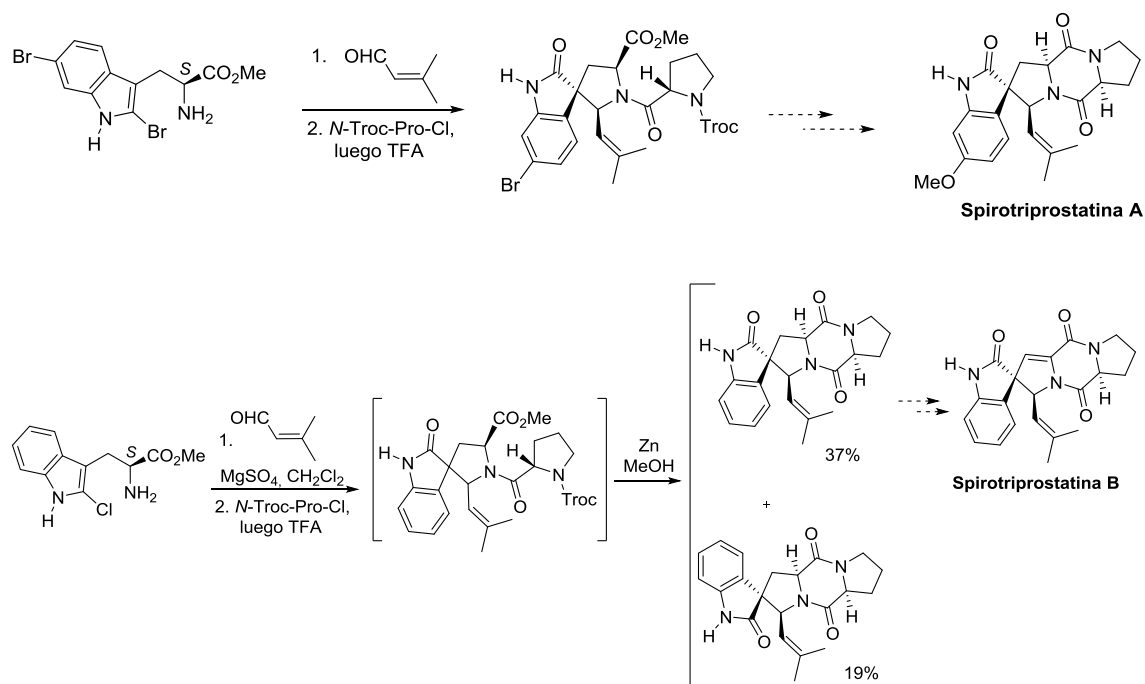
Esquema 2.38

Utilizando esta metodología, Horne describió la síntesis de los alcaloides elacomina e isoelacomina, isómeros en el centro espiránico⁴⁵ (Esquema 2.39).



Esquema 2.39

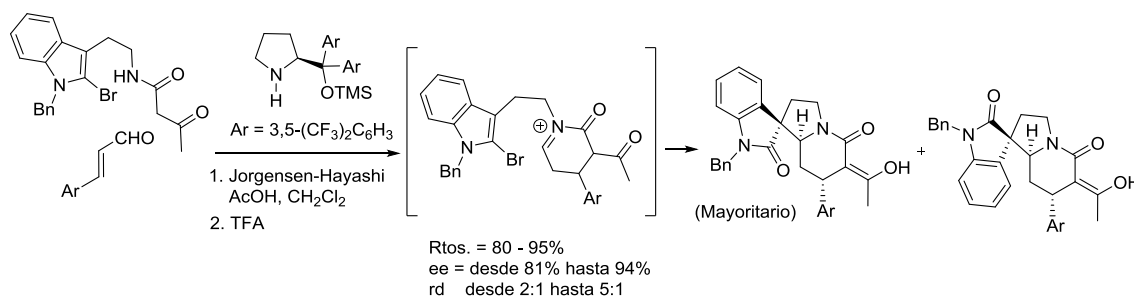
Asimismo, Horne describió la síntesis de la spirotriptostatina A⁵⁷ y, posteriormente, de la spirotriptostatina B⁵² utilizando como reacción clave la espirociclación de derivados halogenados del (*S*)-triptofanol, tal como se muestra en el siguiente Esquema.



Esquema 2.40

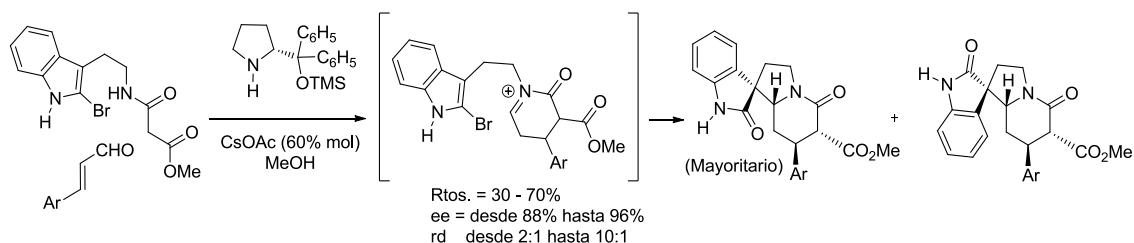
En el mismo contexto, otros autores han llevado a cabo la preparación enantioselectiva de espirooxindoles conteniendo un núcleo de indolicidina, estructuras presentes en numerosos alcaloides oxindólicos de origen monoterpénico, a partir de 2-halotriptaminas. En los tres ejemplos que se comentan a continuación, la sal de acil-iminio requerida para la ciclación se genera mediante una reacción de adición conjugada de un compuesto 1,3-dicarbonílico a un aldehído insaturado utilizando un derivado de la prolina como catalizador quiral. El primer ejemplo fue descrito en 2012 por X. Wu, W. Cao y G. Zhao⁵⁸ e implica la adición conjugada de

una acetilacetamida derivada de la 2-halotriptamina a un aldehído insaturado en presencia del catalizador de Jorgensen-Hayashi, etapa en la que se genera el estereocentro de la posición C-4 de la piperidina, y la posterior de formación de la sal de acil-iminio que experimenta espirociclación. En todos los casos se observa la formación de mezclas de isómeros en el carbono espiránico en proporciones variables.



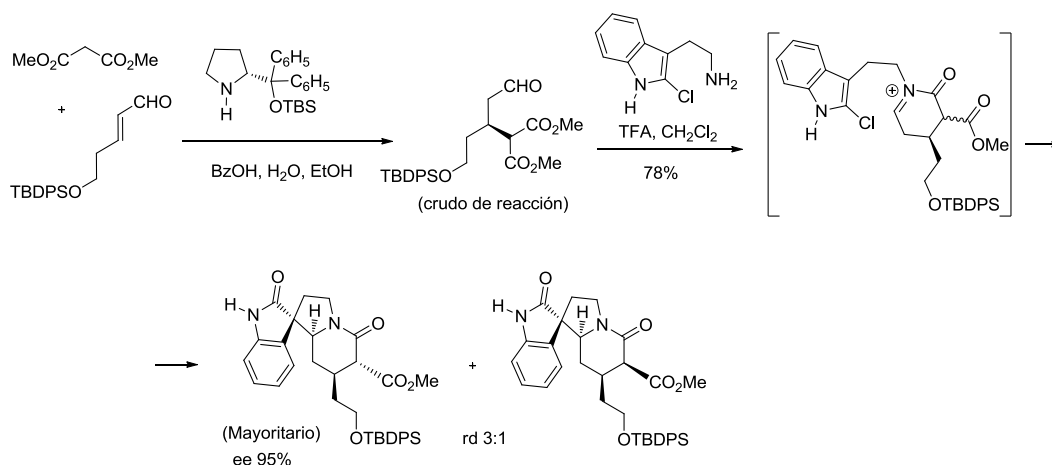
Esquema 2.41

Poco tiempo después, H. Waldmann⁵⁹ describió un proceso similar utilizando la hemiamida del malonato y, como catalizador, el derivado *O*-sililado del difenilprolinol representado en el siguiente Esquema. De nuevo se observa la formación de diastereómeros en el carbono espiránico con rendimientos y excesos enantioméricos de buenos a moderados.



Esquema 2.42

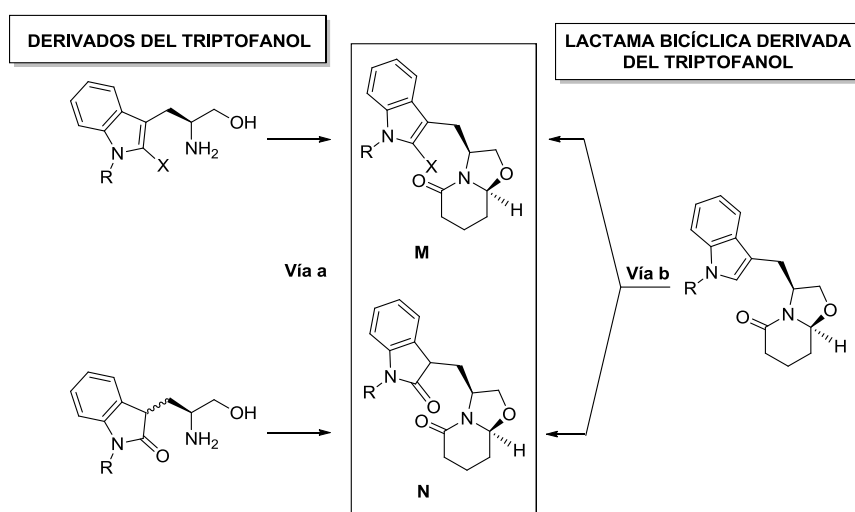
Finalmente, R. Wang⁶⁰ preparó, mediante una reacción de adición conjugada organocatalítica, un aldehído-diéster enantiopuro, que se hizo reaccionar con la 2-clorotriptamina. La imina resultante experimenta acilación intramolecular para dar una sal de acil-iminio, análoga a las anteriores, que interacciona con la posición C-3 del 2-cloroindol proporcionando el correspondiente espirooxindol (Esquema 2.43). Los autores describen que la reacción es altamente estereoselectiva en la formación de los centros quirales que se generan en la espirociclación y sólo se observan mezclas de diastereómeros en el centro isomerizable contiguo al éster.



Esquema 2.43

2.3.2 REACCIONES DE ESPIROCICLACIÓN. RESULTADOS PROPIOS

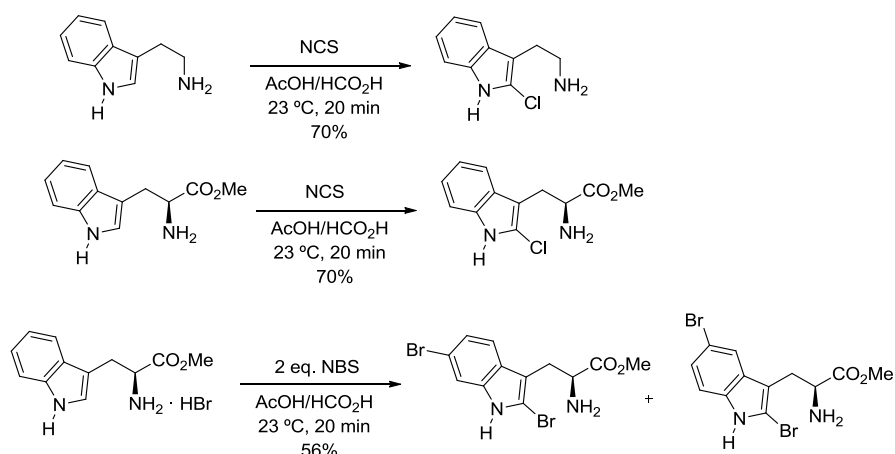
La síntesis de las lactamas bicíclicas con estructura de oxazolopiperidona **M** y **N**, requeridas para llevar a cabo los estudios de espirociclación, podría abordarse mediante el empleo de dos estrategias alternativas. Por un lado, nos planteamos su preparación mediante reacciones de ciclocondensación entre aldehído-ésteres y derivados halogenados en C-2 del triptofanol o bien a partir de una mezcla diastereomérica de oxindoles derivados del triptofanol (vía **a**). Por otro lado, también consideramos la preparación de dichas lactamas bicíclicas (**M** y **N**) a partir de las propias lactamas derivadas del triptofanol mediante halogenación u oxidación del anillo indólico presente en las mismas (vía **b**).



Esquema 2.44

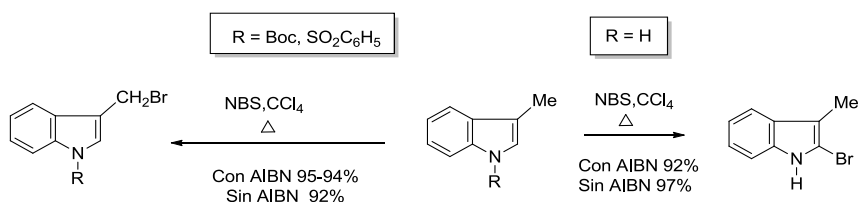
2.3.3 OBTENCIÓN DE DERIVADOS OXINDÓLICOS Y HALOGENADOS EN C-2 DEL TRIPTOFANOL

La *N*-bromosuccinimida (NBS) y la *N*-clorosuccinimida (NCS) constituyen agentes halogenantes que han sido utilizados frecuentemente en la halogenación de la posición C-2 de indoles sustituidos en la posición C-3. Por ejemplo, D. A. Horne, en el contexto de la síntesis de espirooxindoles a partir de derivados de la 2-halotriptamina y 2-halotriptófano, describió la preparación de estos derivados halogenados utilizando NBS y NCS.^{44,56,57}



Esquema 2.45

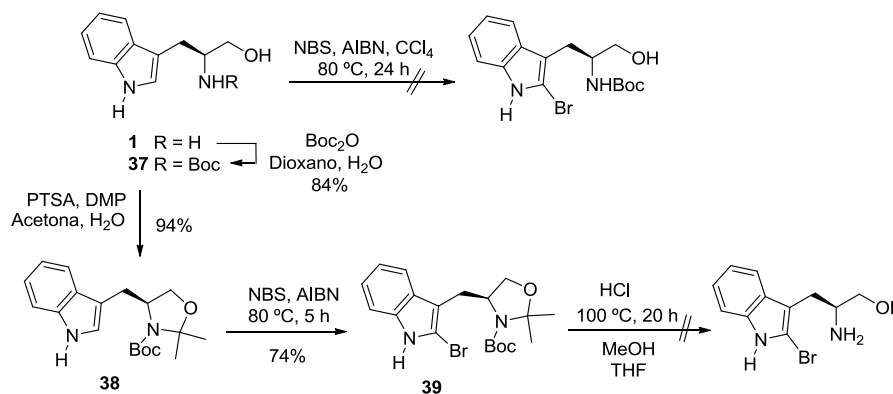
Cabe comentar que la bromación regiocontrolada de 3-metilindoles puede realizarse mediante el empleo de NBS en función del grupo protector del nitrógeno indólico.⁶¹ La halogenación en posición 2 se halla favorecida en sistemas indólicos sin sustituir, mientras que la presencia de un grupo electrón-atrayente tipo Boc o Bs provoca la desactivación del anillo indólico dirigiendo la halogenación a la posición alílica.



Esquema 2.46

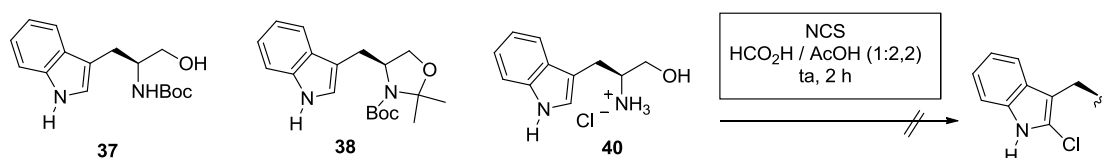
Teniendo en cuenta los anteriores precedentes, estudiamos la introducción del halógeno mediante el uso de NBS y NCS, utilizando distintos sustratos. El tratamiento del derivado **38** con NBS en condiciones previamente descritas en la literatura, proporcionó satisfactoriamente

el derivado bromado en posición C-2 del indol **39**. Sin embargo, todos los intentos de desproteger el aminoalcohol en medio ácido resultaron infructuosos. Por otro lado, los intentos de halogenar directamente el *N*-Boc derivado **37** no condujeron al producto esperado.



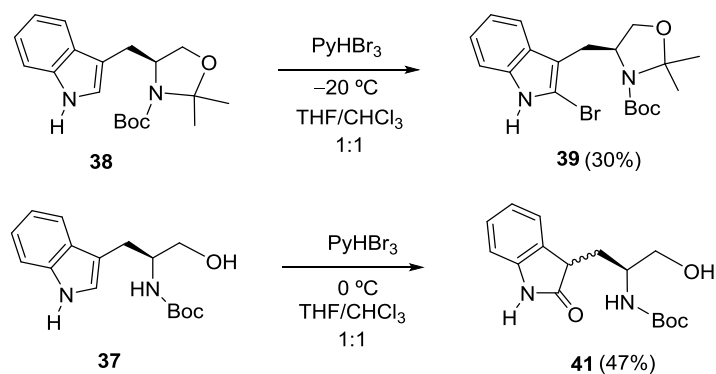
Esquema 2.47

La utilización de NCS en los intentos de halogenar los derivados del triptofanol representados en el siguiente Esquema, en las condiciones indicadas, tampoco condujeron a los productos halogenados en C-2 del indol deseados.



Esquema 2.48

El NBS y el NCS presentan el inconveniente de proporcionar fácilmente productos resultantes de polihalogenación. Un agente halogenante alternativo es el tribromuro de piridinio, que en disolución se encuentra en equilibrio con el bromuro de piridinio y bromo molecular,⁶² siendo un agente bromante de indoles muy eficaz.⁶³ El tratamiento del derivado del triptofanol **38** con tribromuro de piridinio proporcionó el correspondiente producto halogenado **39**, aunque con rendimiento bajo (30%), recuperándose cantidades variables de producto de partida. En cambio, el empleo del *N*-Boc triptofanol **37** condujo al derivado oxindólico **41**, probablemente como resultado de la hidrólisis del 2-bromoindol inicialmente formado (Esquema 2.49).

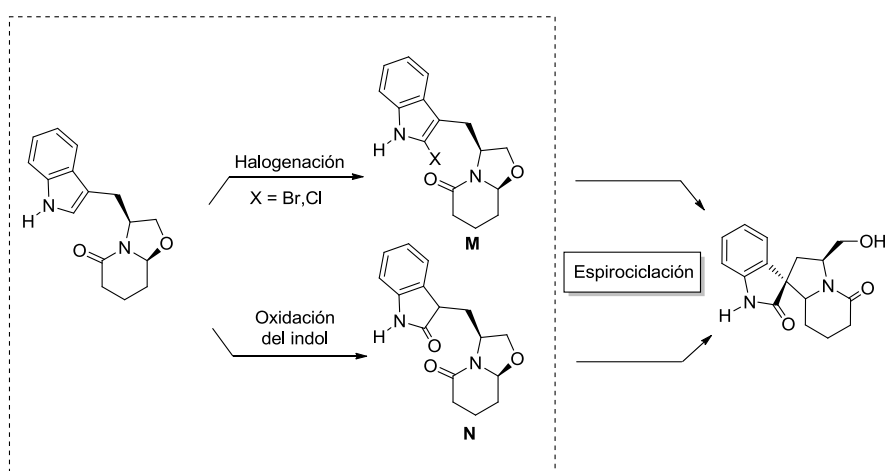


Esquema 2.49

A pesar de haber sido capaces de preparar los derivados halogenado y oxindólicos planteados, los bajos rendimientos obtenidos tras múltiples ensayos en distintas condiciones nos hicieron desestimar esta ruta sintética y centrar nuestra atención en la **vía b** (véase Esquema 2.44), que implica la halogenación directa de la lactama bicíclica derivada del triptofanol.

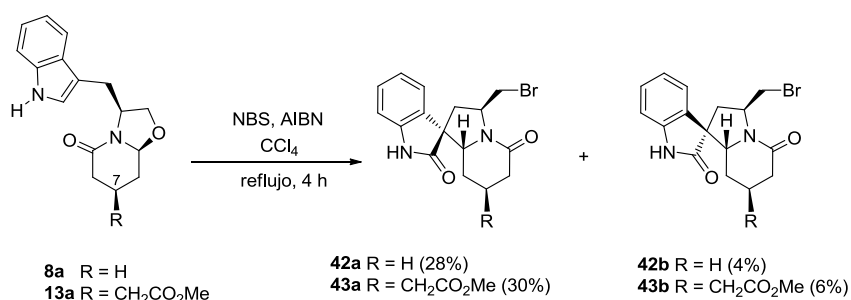
2.3.4 OBTENCIÓN DE LAS LACTAMAS M Y N A PARTIR DE LACTAMAS BICÍCLICAS DERIVADAS DEL TRIPTOFANOL

La segunda estrategia planteada para la obtención de los compuestos deseados **M** y **N**, implicaba el empleo de las lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol como sustratos de partida. Tras la obtención de los derivados halogenados y/o oxidados, debería estudiarse la posterior reacción de espirociclación en medio ácido para comprobar si efectivamente son sustratos adecuados para la obtención de sistemas espirooxindólicos.



Esquema 2.50

El tratamiento de la lactama **8a** con *N*-bromosuccinimida proporcionó directamente los espirooxindoles **42**, resultantes de la halogenación de la posición 2 del núcleo indólico y posterior ciclación. A pesar de representar un avance en nuestros estudios, la reacción de espirociclación tiene lugar en bajo rendimiento, no es estereoselectiva y conduce a un producto en el que se ha sustituido el grupo hidroxilo de la cadena de hidroximetilo por un átomo de bromo. De forma análoga, la aplicación de esta metodología a la lactama que presenta una cadena de acetato de metilo en posición 7 (**13a**), condujo a los correspondientes espirooxindoles **43**. La configuración absoluta del estereoisómero mayoritario fue determinada sin ambigüedad mediante cristalografía de rayos X de un cristal de **42a**.



Esquema 2.51

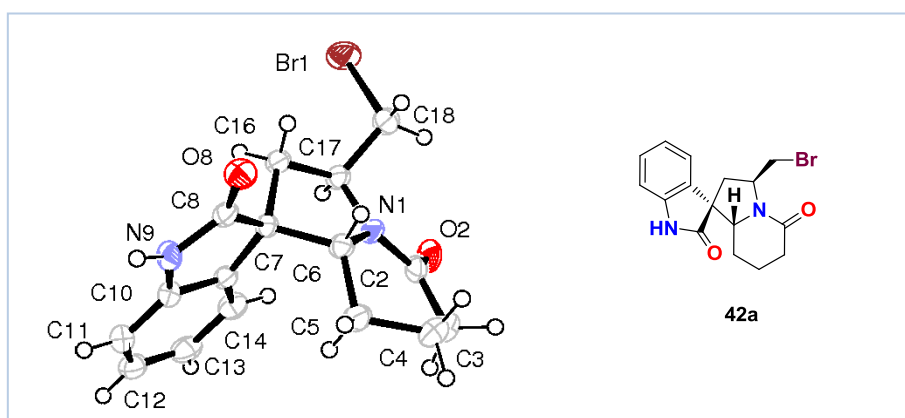
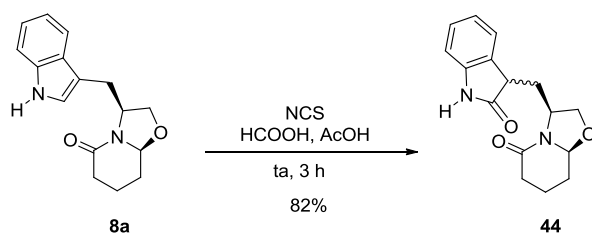


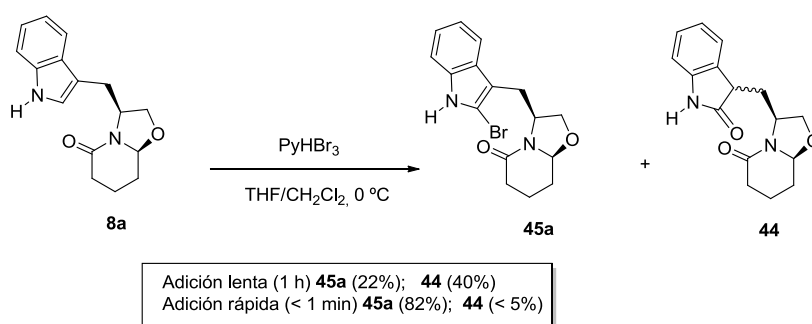
Figura 2.7

El oxindol **44** pudo obtenerse finalmente de forma satisfactoria por tratamiento de la lactama **8a** con NCS en condiciones ácidas. La reacción de oxidación en estas condiciones tuvo lugar con excelente rendimiento proporcionando el compuesto oxindólico en forma de dos isómeros inseparables.



Esquema 2.52

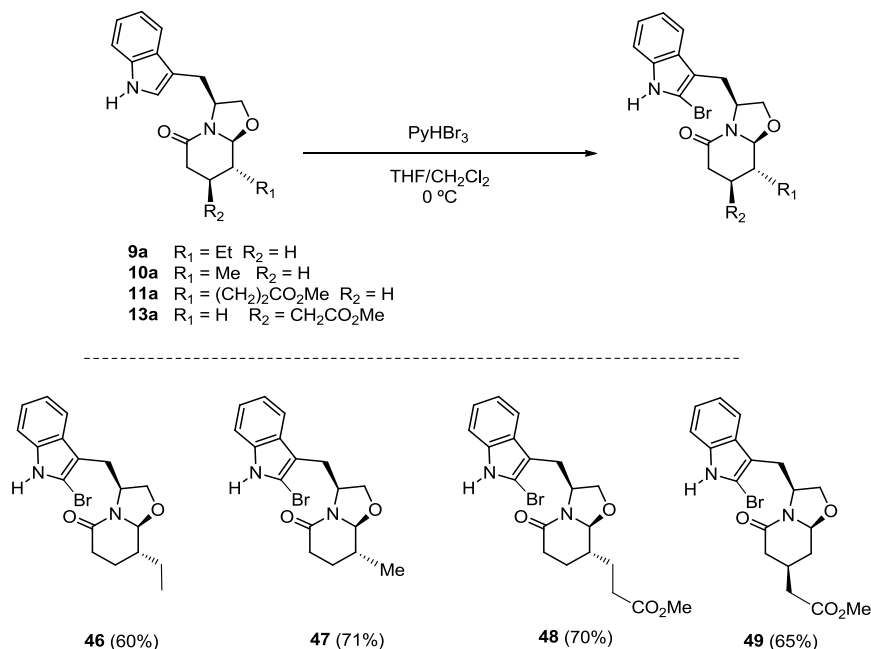
Tal como hemos comentado anteriormente, las reacciones de halogenación con tribromuro de piridinio de los compuestos derivados del triptofanol **37** y **38** permitieron la obtención de los correspondientes productos halogenados, aunque con bajos rendimientos (véase Esquema 2.49). Este resultado nos motivó para ensayar este agente bromante sobre las lactamas bicíclicas. Así, la adición lenta (vía transfer) de una disolución de tribromuro de piridinio sobre la lactama **8a** a 0 °C (condiciones descritas en la literatura⁶²) permitió la obtención del correspondiente 2-bromo derivado **45a** con un 22% de rendimiento. El producto mayoritario de la reacción fue el oxindol **44**. De hecho, tras varios ensayos, observamos que cuanto más lentamente se efectuaba la adición del agente bromante, más cantidad de oxindol se aislaba. Por este motivo nos propusimos realizar una adición rápida del reactivo con un embudo de adición y realizar inmediatamente después el *quenching* de la reacción. Al operar en estas condiciones, obtuvimos el correspondiente bromo derivado con buen rendimiento (82%) y aislamos tan sólo trazas (<5%) del oxindol **44** (Esquema 2.54). El compuesto **45a** se puede purificar, pero es recomendable emplearlo lo más rápidamente posible en la siguiente reacción, sin almacenarlo más de lo estrictamente necesario.



Esquema 2.53

A la vista de los buenos resultados observados en la anterior reacción, decidimos extender el procedimiento a lactamas que presentaran una cadena de acetato en la posición 7 y un sustituyente alquilo (metilo, etilo y propionato de metilo) en la posición 8 (compuestos **9a**,

10a, 11a y 13a). En todos los casos el tratamiento con tribromuro de piridinio, proporcionó los correspondientes compuestos halogenados (**46-49**) con buenos rendimientos.



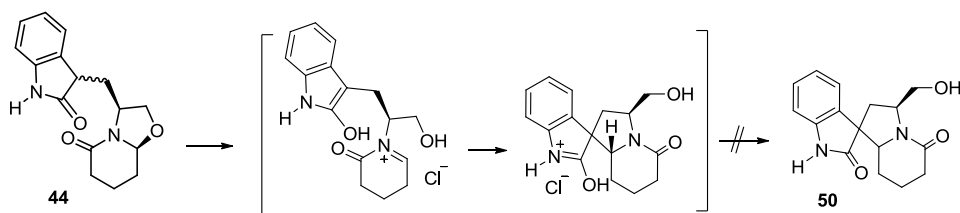
Esquema 2.54

Una vez obtenidos de forma satisfactoria los compuestos halogenados en posición 2 del anillo indólico, decidimos abordar el estudio de su ciclación en medio ácido.

2.3.5 REACCIONES DE ESPIROCICLACIÓN A PARTIR DE LACTAMAS OXINDÓLICAS Y LACTAMAS DERIVADAS DE 2-HALOINDOLES

2.3.5.1 Reacciones de espirociclación a partir de lactamas oxindólicas

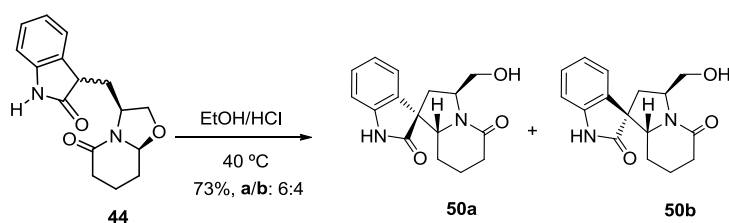
El tratamiento de la mezcla de isómeros de la lactama **44** con ácido trifluoroacético condujo únicamente la recuperación del producto de partida, mientras que con ácido clorhídrico acuoso a la temperatura de reflujo se obtuvo el sistema espiránico **50** con muy bajo rendimiento.



Condiciones de reacción:
[A] TFA, CH₂Cl₂, ta
[B] HCl, H₂O, reflujo (< 10%)

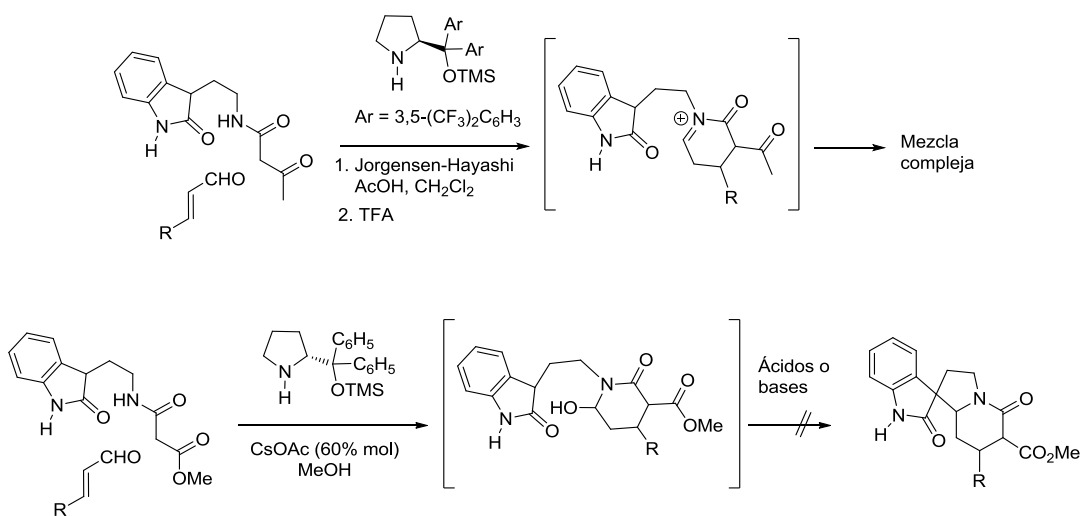
Esquema 2.55

Sin embargo, la sustitución de agua por etanol como medio de reacción representó una mejora sustancial del proceso. Así, el tratamiento de la lactama **44** con etanol-clorhídrico a 40 °C condujo al espirooxindol deseado con un 73% de rendimiento, aunque con un bajo grado de estereoselectividad (**a:b** 6:4).



Esquema 2.56

En relación con la anterior espirociclación, es de interés destacar el fallo observado en ciclaciones similares de derivados oxindólicos de la triptamina, en el contexto de los estudios llevados a cabo por otros grupos de investigaciones^{58,59} sobre la síntesis de espirooxindoles utilizando reacciones de adición conjugada organocatalíticas (véase los esquemas 2.41 y 2.42).

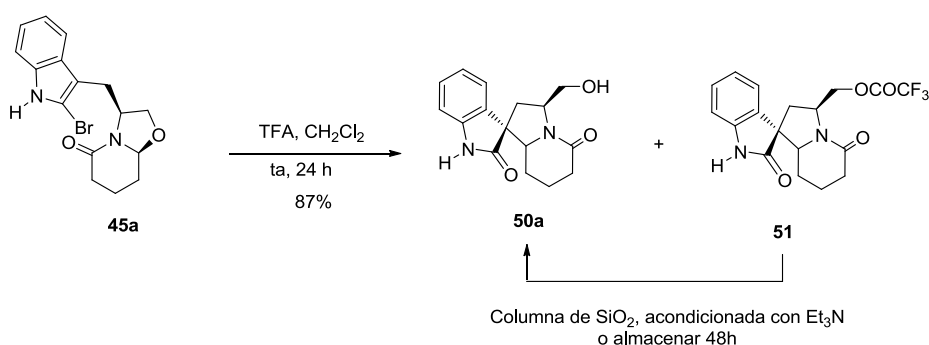


Esquema 2.57

2.3.5.2 Reacciones de espirociclación a partir de lactamas bicíclicas derivadas de 2-haloindoles

Aunque la reacción de espirociclación del oxindol **44** tiene lugar con buenos rendimientos, las condiciones de reacción son fuertemente ácidas y, además, se obtiene una mezcla de isómeros en el carbono cuaternario espiránico. Ello no supone un grave problema, ya que los productos resultantes de la reducción del carbonilo lactámico experimentan la isomerización de dicho estereocentro vía una reacción de retro-Mannich. A pesar de ello, decidimos explorar la utilización de las lactamas bicíclicas derivadas de 2-haloindoles en reacciones de espirociclación con el objetivo de mejorar la estereoselectividad.

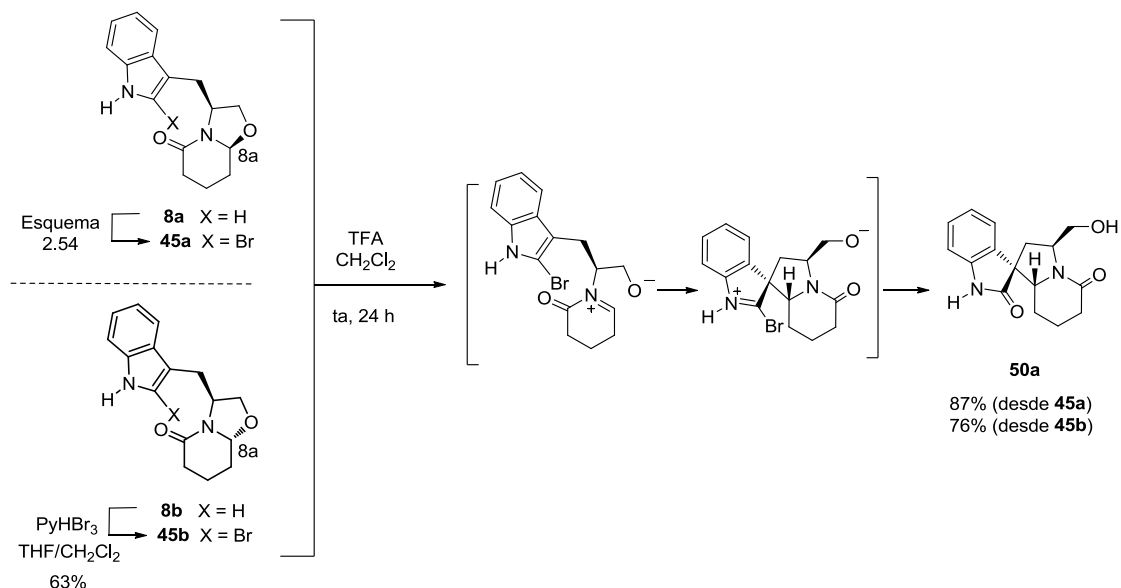
Tal como pretendíamos, el tratamiento del derivado halogenado **45a** en medio ácido (TFA) condujo de forma satisfactoria al sistema tetracíclico espirooxindólico **50a**. Se obtuvieron asimismo cantidades variables del derivado trifluoroacetilado **51** (Esquema 2.58). Sin embargo, éste evolucionó hacia la formación del compuesto **50a** al eluirlo a través de una columna de SiO₂ acondicionada con trietilamina o al almacenarlo durante un mínimo de 48 horas a temperatura ambiente en ausencia de atmósfera inerte. El compuesto espirocíclico **50a** se obtuvo con elevada estereoselectividad, observándose solo un estereoisómero mediante métodos espectroscópicos.



Esquema 2.58

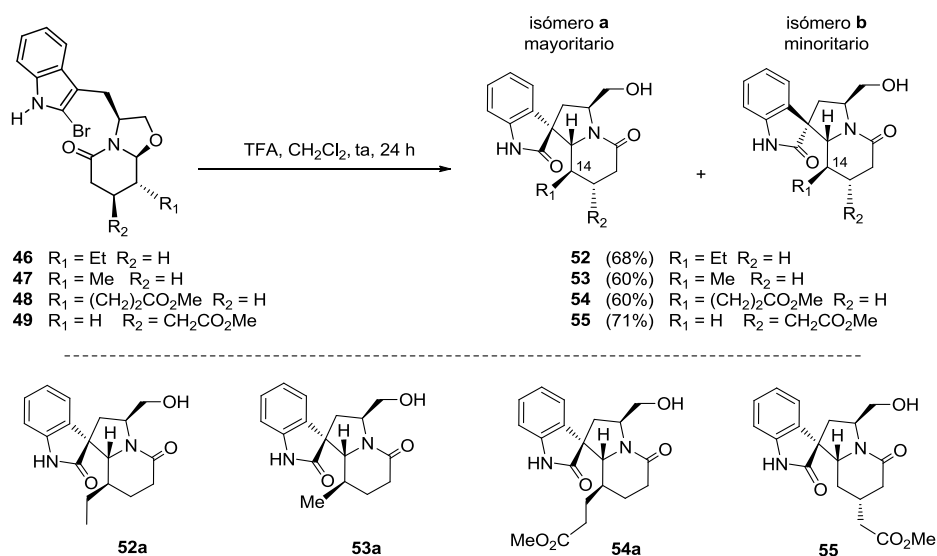
La reproducción de esta secuencia en dos etapas a partir de la lactama minoritaria **8b**, que se diferencia de **8a** en la configuración del estereocentro en C-8a del biciclo, condujo de forma satisfactoria al mismo espirooxindol obtenido a partir de **8a**. La formación de **50a** tiene lugar mediante la formación inicial de una sal de acil-iminio, que experimenta ciclación sobre la

posición C-3 del indol, generando una sal de 2-bromoindoleninio que experimenta hidrólisis para dar el correspondiente oxindol.



Esquema 2.59

Siguiendo este procedimiento, a partir de los derivados halogenados **46-49**, sustituidos en el anillo piperidínico, se obtuvieron con buenos rendimientos los respectivos compuestos espirooxindólicos **52-55**. Cabe comentar que los compuestos **46-48**, que poseen un sustituyente en la posición 14,* y que por lo tanto presentan 3 estereocentros contiguos, se obtuvieron como mezclas de isómeros (en proporción relativa variable entre ellos).



* Numeración biogenética: Szabó, L. F. *Molecules* **2008**, *13*, 1875–1896.

Esquema 2.60

La formación de dos estereoisómeros podría interpretarse considerando que, en este caso, los oxindoles resultantes son susceptibles de experimentar reacciones de tipo retro-Mannich, y que el isómero minoritario es termodinámicamente más estable. Ello podría deberse a que en el isómero mayoritario el anillo bencénico del indol se encuentra próximo al sistema quinolidínico, mientras que en el isómero minoritario se encuentra más alejado, por lo que existen menos interacciones estéricas que en el anterior.

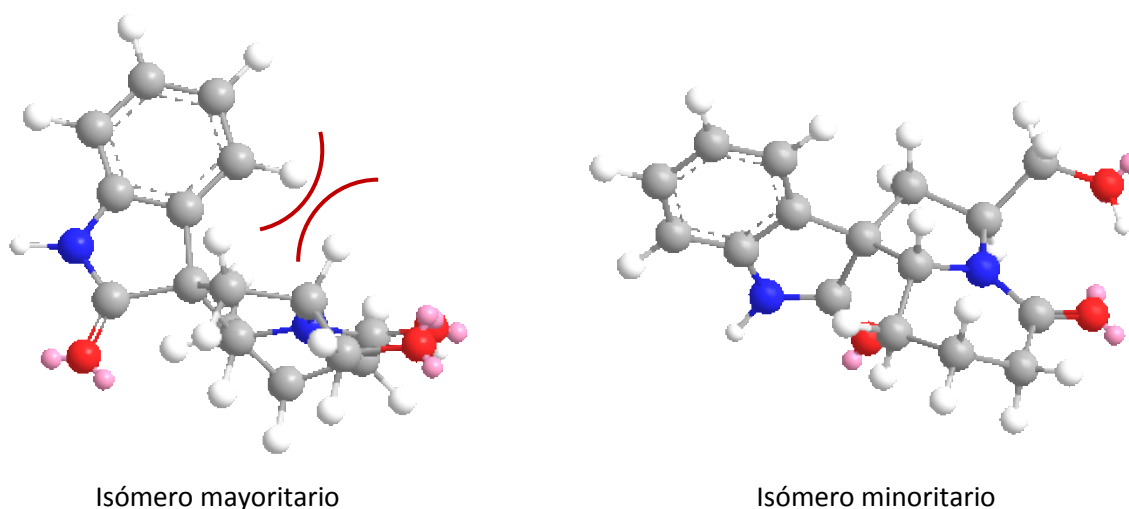


Figura 2.8

2.3.5.3 Determinación de la configuración de los oxindoles formados en las anteriores reacciones

La configuración absoluta del isómero mayoritario **53a**, que presenta un metilo en posición 14, se determinó sin ambigüedad mediante difracción de rayos X. Además, se realizó un estudio de los datos espectroscópicos con el fin de establecer un patrón que permitiera distinguir los isómeros formados en las diversas reacciones de espirociclación. Para el isómero mayoritario es significativa la observación de un efecto NOE entre el sustituyente metilo y el protón de la posición 3, lo que indica que ambos grupos se encuentran en una disposición relativa *cis*. Por otro lado, es destacable también el efecto NOE encontrado entre el protón de la posición 14 y el protón 20 axial, indicativo de una disposición ecuatorial del metilo. Finalmente se observa un efecto NOE entre el protón 9 aromático y el protón de la posición 5, efecto que refleja la

proximidad del anillo de benceno del indol a esta zona de la molécula, lo que solo es posible cuando la configuración en el centro cuaternario espiránico es *R* (Figura 2.9).

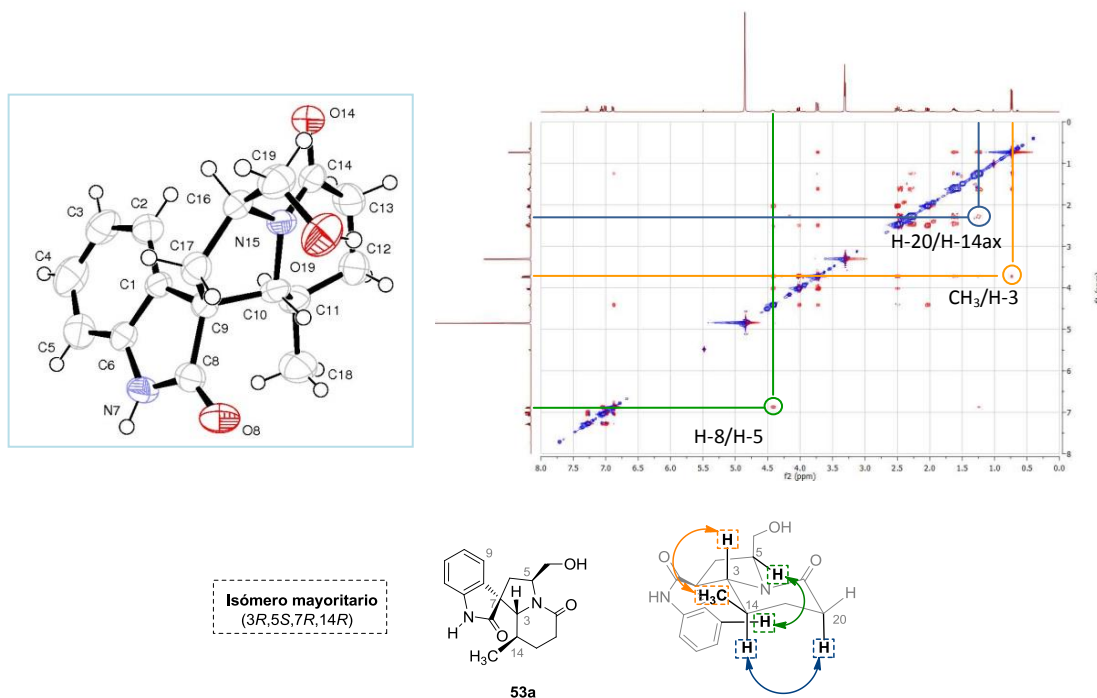


Figura 2.9

Es remarcable comentar que la configuración absoluta de los estereocentros C-3, C-5 y C-7 del compuesto **53a** resultó ser coincidente con la configuración de dichos estereocentros (determinados también sin ambigüedad mediante difracción de rayos X) de la espiroindolina **32** (Figura 2.6) y del espirooxindol **42a** (Figura 2.7), obtenidos mediante reacciones de espirociclación con $\text{TiCl}_4/\text{Et}_3\text{SiH}$ y NBS/AIBN, respectivamente.

Para el isómero minoritario **53b**, la constante de acoplamiento del protón 3 con el protón de la posición 14 tiene un valor de $J = 9,6$ Hz, indicativo de una disposición transdiaxial, por lo que el sustituyente metilo se situaría en una valencia ecuatorial. Esto significa que el sustituyente metilo de la posición 14 y el hidrógeno de la posición 3 se encuentran en una disposición *cis*.

El análisis del espectro NOESY del compuesto minoritario **53b** concuerda con la asignación efectuada. Así, la observación de un efecto NOE entre los protones H-3 y H-9 (protón aromático) indica una disposición cercana entre ambos protones, lo que es concordante con una configuración *S* en el estereocentro del carbono espiránico. El resto de efectos NOE que se observan corroboran la disposición *cis* entre el sustituyente metilo i el protón de la posición 3. También se observa un acoplamiento NOE entre el protón axial de la posición 15 y el metilo (Figura 2.10).

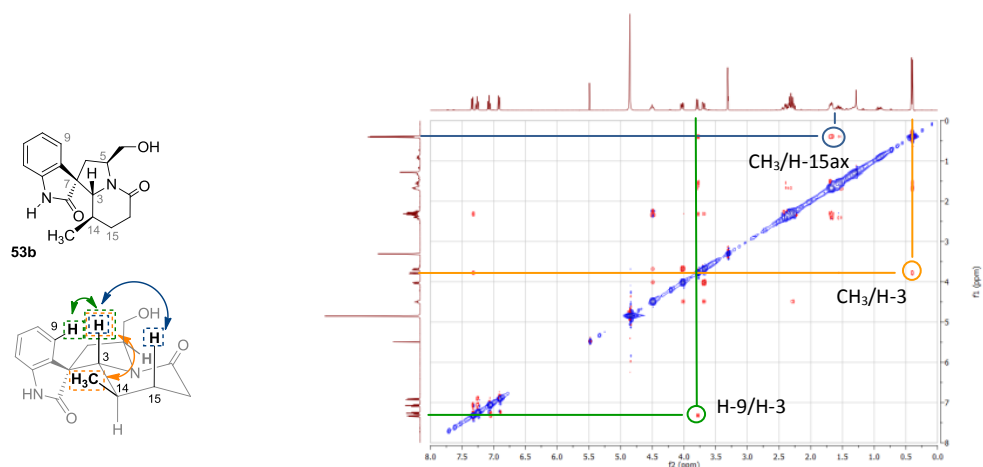


Figura 2.10

La comparación de los espectros del isómero mayoritario y minoritario del compuesto **53**, además, ha permitido observar que en el primero de ellos existe un efecto de anisotropía en el protón aromático de la posición 9. Éste protón aparece a campos más altos en el isómero mayoritario debido al apantallamiento provocado por el carbonilo lactámico del anillo de piperidona (Figura 2.11). Este efecto no se observa en el isómero minoritario. La diferencia entre los desplazamientos químicos observados para los isómeros mayoritarios y minoritarios de los compuestos obtenidos como mezclas (compuestos **52a/52b**, **53a/53b**, **54a/54b**, **42a/42b** y **43a/43b**, véanse esquemas 2.51 y 2.61) permite concluir que todas las parejas corresponden a epímeros en el C-7 (Tabla 2.1). Es de destacar que para los alcaloides oxindólicos, que se aíslan en la naturaleza en forma de mezclas de isómeros en C-7, se ha descrito un efecto anisotrópico similar (causado por el par de electrones sin compartir de la piperidina) en donde la diferencia de los desplazamientos químicos del H-9 en las parejas de epímeros en C-7 es de 0,2-0,3 ppm.⁶⁴

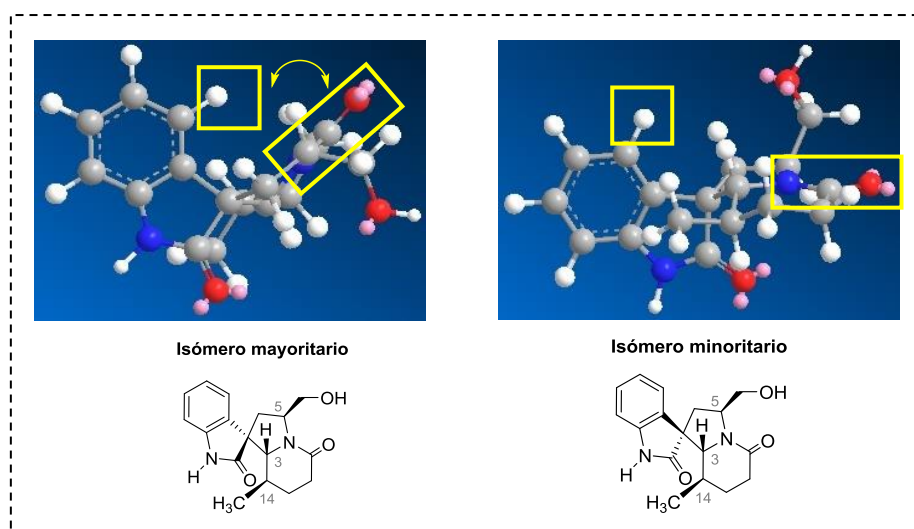


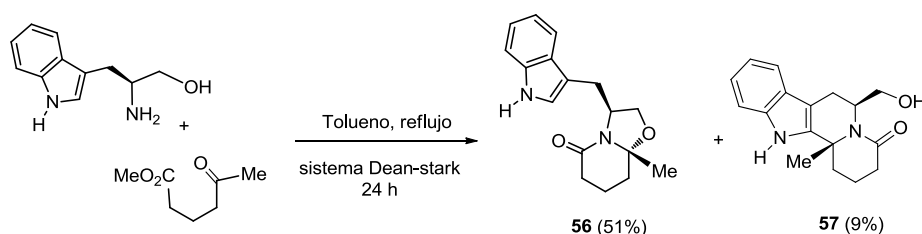
Figura 2.11

DESPLAZAMIENTO QUÍMICO H-9 (PPM)			
PAREJAS DE EPÍMEROS	ISÓMERO 7R	ISÓMERO 7S	DIFERENCIA
53A (7R) / 53B (7S)	7,07	7,34	0,27
52A (7R) / 52B (7S)	6,95	7,18	0,23
54A (7R) / 54B (7S)	6,94	7,20	0,26
42A (7R) / 42B (7S)	6,89	7,24	0,35
43A (7R) / 43B (7S)	6,99	7,27	0,28
UNCARINA D (7R) / F (7S)	7,12	7,36	0,24

TABLA 2.1

2.3.5.4 Estudios en la preparación de espirooxindoles sustituidos en C-3

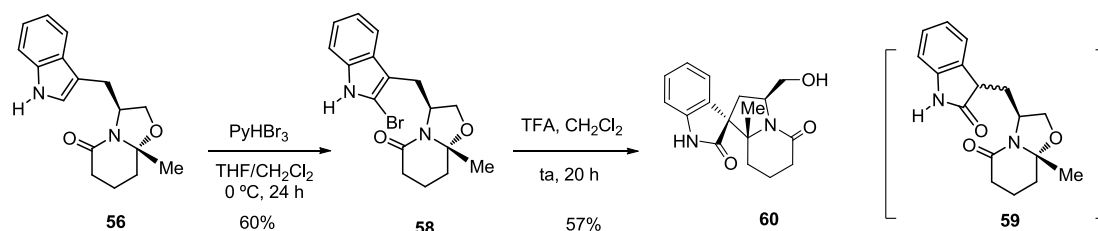
Con el fin de explorar el alcance de la reacción de espirociclación en la síntesis de productos más complejos, decidimos preparar lactamas bicíclicas sustituidas en posición angular C-8a y estudiar a partir de las mismas la anterior reacción. Ello generaría compuestos con dos centros cuaternarios en posición contigua, lo que supone un interesante reto bajo un punto de vista químico. La lactama bicíclica derivada del triptofanol **56**, que presenta un sustituyente metilo en posición angular, no descrita en la literatura, se preparó mediante reacción de ciclocondensación entre el ácido 5-oxohexanoico y el (*S*)-triptofanol. Esta reacción proporcionó **56** con un rendimiento moderado, como un único estereoisómero detectable mediante métodos espectroscópicos, y la indoloquinolicidina **57** (9%) formada a partir de **56** por un proceso de α -amidoalquilación promovido en el mismo medio de reacción.



Esquema 2.61

La posterior bromación de la lactama **56** con tribromuro de piridinio proporcionó el correspondiente derivado halogenado **58** con un 60% de rendimiento, aislándose también cantidades variables del oxindol **59**, así como producto de partida. La posterior espirociclación

de **58** promovida por ácido trifluoroacético condujo al compuesto tetracíclico espiránico **60** en forma de un único isómero. Por tanto, en esta ciclación se generan dos centros estereogénicos cuaternarios y contiguos con completa estereoselectividad. La configuración absoluta de los estereocentros presentes se determinó mediante cristalografía de rayos X.



Esquema 2.62

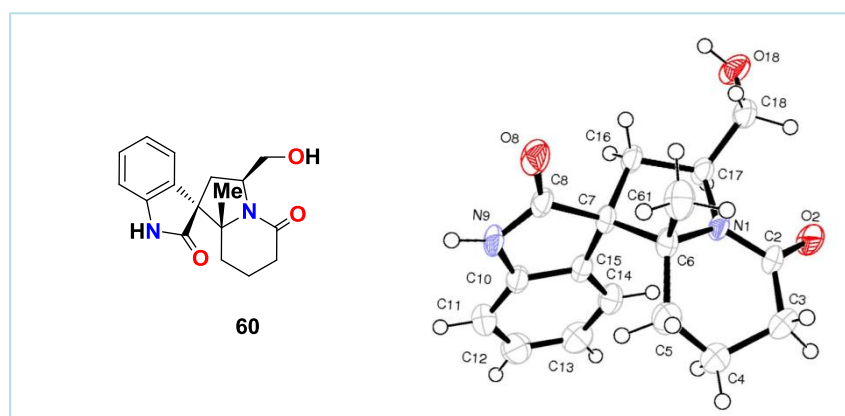
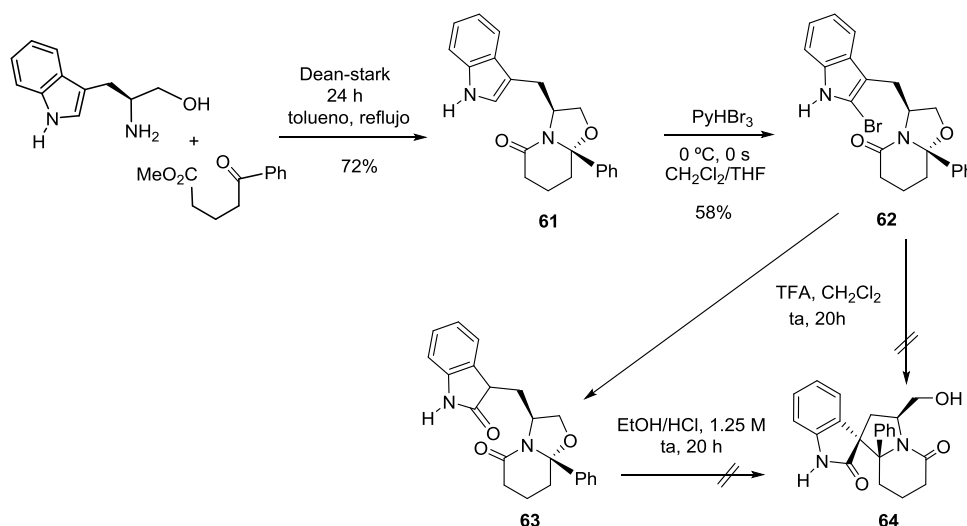


Figura 2.12

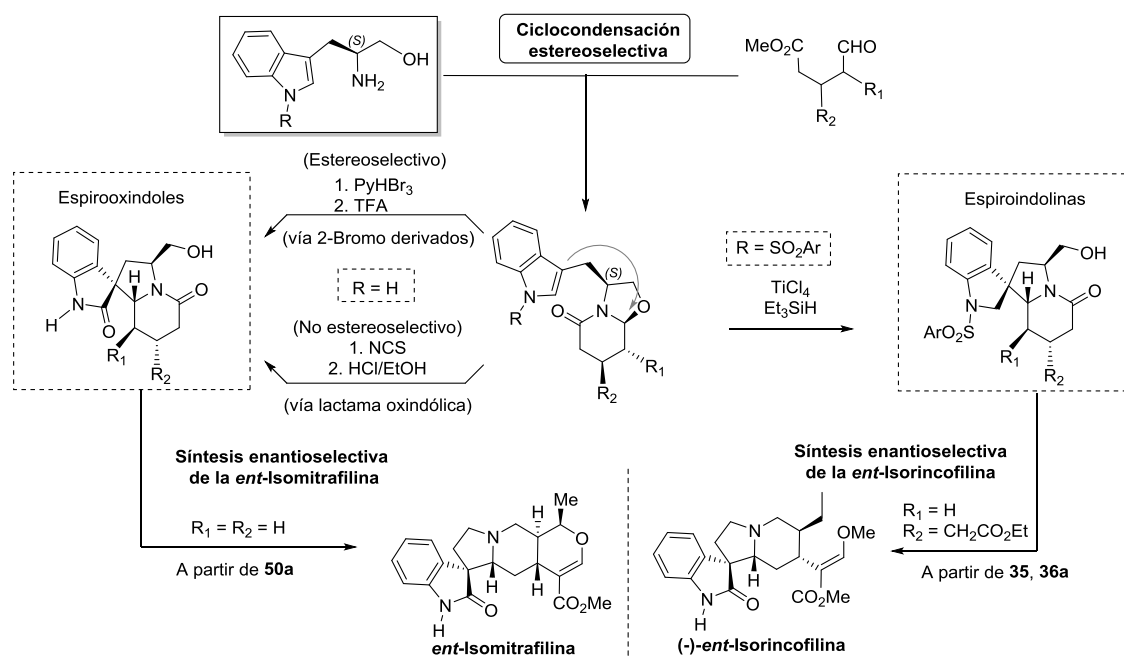
Sin embargo, la sustitución del metilo por un grupo fenilo en posición angular de la lactama bicíclica inicial **61**, preparada con excelente rendimiento mediante reacción de ciclocondensación del correspondiente ceto-ácido y el triptofanol, impide que la reacción de espirociclación tenga lugar. Así, tras la formación del derivado bromado **62**, el posterior tratamiento con ácido trifluoroacético condujo al derivado oxindólico **63**, sin observarse trazas del compuesto espiránico **64**. El tratamiento alternativo del oxindol **63** con etanol/clorhídrico (condiciones de reacción que anteriormente habían provocado una reacción de espirociclación en un sustrato similar) tampoco proporcionó el correspondiente sistema espiránico.



Esquema 2.63

En este Capítulo hemos descrito la preparación de las lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol y, a partir de éstas, el acceso a sistemas espiroindolínicos y espirooxindólicos con excelentes rendimientos y excelente estereoselectividad (Esquema 2.65). Las lactamas bicíclicas sustituidas con un grupo arilsulfonilo en el nitrógeno indólico experimentan espirociclación en medio ácido, en presencia de hidruro de trietilsilano.

Por otro lado, el desarrollo de una nueva metodología para la reacción de espirociclación a partir de las lactamas derivadas del triptofanol, vía 2-bromo derivados intermedios, permite la obtención directa del sistema espirooxindólico con excelente estereoselectividad. Una ciclación alternativa con ácido clorhídrico vía una lactama oxindólica, obtenida por tratamiento de la lactama bicíclica con NCS, conduce igualmente a los sistemas tetracíclicos espirooxindólicos aunque con un bajo grado de estereoselectividad. A partir de los compuestos **35/36a** y **50a** se pretende estudiar la síntesis de los alcaloides oxindólicos *ent*-isorincofilina y *ent*-isomitrafalina, respectivamente. Los resultados obtenidos se presentan en el Capítulo 3 de la presente Memoria.



Esquema 2.64

BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 2

- 28 Rios, R. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1060–1074.
- 29 Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 5165–5181.
- 30 Yu, B.; Yu, D.-Q.; Liu, H.-M. *E. J. Med. Chem.* **2015**, *97*, 673–698.
- 31 (a) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748–8758. (b) Hong, L.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1023–1052.
- 32 Trost, B.; Brennan, M. *Synthesis* **2009**, 3003–3025.
- 33 Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Heterocycles* **2014**, *89*, 2271–2302.
- 34 Pictet, A.; Spengler, T. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1911**, *44*, 2030.
- 35 Bischler, A.; Napieralski, B. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1893**, *26*, 1903–1908.
- 36 (a) Takayama, H.; Kitajima, M.; Ogata, K. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4583–4584. (b) Somei, M.; Noguchi, K.; Yamagami, R.; Kawada, Y.; Yamada, K.; Yamada, F. *Heterocycles* **2000**, *53*, 7–10. (c) Pellegrini, C.; Weher, M.; Borschberg, H. *Helv. Chim. Acta.* **1996**, *79*, 151–168.
- 37 (a) Wearing, X. Z.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4237–4240. (b) Takayama, H.; Masubuchi, K.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 1327–1336.
- 38 Martin, S. F.; Hunter, J. E.; Benage, B.; Geraci, L. S.; Mortimore, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6161–6171.
- 39 Finch, N.; Taylor, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1318–1320.
- 40 Edmondson, S.; Danishefsky, S. J.; Sepp-Lorenzino, L.; Rosen, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147–2155.

- ⁴¹ (a) Wenkert, E.; Udelhofen, J. H.; Bhattacharyya, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 3763–3768. (b) Seaton, J. C.; Nair, M. D.; Edwards, O. E.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 1035–1042.
- ⁴² Ponglux, D.; Wongseripipatana, S.; Aimi, N.; Nishimura, M.; Ishikawa, M.; Sada, H.; Haginiwa, J.; Sakai, S.-I. *Chem. Pharm. Bull.* **1990**, *38*, 573–575.
- ⁴³ von Nussbaum, F.; Danishefsky, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2175–2178.
- ⁴⁴ Xu, J.; Shao, L.-D.; Li, D.; Deng, X.; Liu, Y.-C.; Zhao, Q.-S.; Xia, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17962–17962.
- ⁴⁵ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 711–713.
- ⁴⁶ (a) Alper, P. B.; Meyers, C.; Lerchner, A.; Siegel, D. R.; Carreira, E.M. *Angew Chem.* **1999**, *111*, 3379–3381. (b) Fischer, C.; Meyers, C.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2000**, *83*, 1175–1181.
- ⁴⁷ Sebahar, P. R.; Williams, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666–5667.
- ⁴⁸ Narayan, R.; Potowski, M.; Jia, Z.-J.; Antonchick, A. P.; Waldmann H. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1296–1310.
- ⁴⁹ Trost, B. M.; Brennan, M. K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2027–2030.
- ⁵⁰ (a) Fuji, K.; Node, M.; Nagasawa, H.; Naniwa, Y.; Taga, T.; Machida, K.; Snatzke, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7921–7925. (b) Fuji, K.; Kawabata, T.; Ohmori, T.; Node, M. *Synlett* **1995**, 367–368. (c) Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Fuji, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1699–1704.
- ⁵¹ (a) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. *J. Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4179–4186. (b) Bassas, O.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Griera, R.; Molins, E.; Amat, M.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2817–2820. (c) Allin, S. M.; Khera, J. S.; Witherington, J.; Elsegood, M. R. *J. Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5737–5739. (d) 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.
- ⁵² (a) Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Ponzó, V.; Pérez, M.; Bosch, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 335–338. (b) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198–8207.
- ⁵³ Lounasmaa, M.; Berner, M.; Brunner, M.; Suomalainen, H.; Tolvanen, A. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 10205–10216.
- ⁵⁴ Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1205–1211.
- ⁵⁵ Amat, M.; Santos, M. M. M.; Gómez, A. M.; Jokic, D.; Molins, E.; Bosch, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2907–2910.
- ⁵⁶ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5357–5360.
- ⁵⁷ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4249–4251.
- ⁵⁸ Wu, X.; Liu, Q.; Fang, H.; Chen, J.; Cao, W.; Zhao, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12196–12201.
- ⁵⁹ Antonchick, A. P.; López-Tosco, S.; Parga, J.; Sievers, S.; Schürmann, M.; Preut, H.; Höing, S.; Schöler, H. R.; Sternecker, J.; Rauh, D.; Waldmann, H. *Chem. Biol.* **2013**, *20*, 500–509.
- ⁶⁰ Zhang, H.; Ma, X.; Kang, H.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 542–545.
- ⁶¹ Liu, R.; Zhang, P.; Gan, T.; Cook, J. M. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7447–7456.
- ⁶² Reeves, W. P.; Lu, C. V.; Russel, J. S. *Mendeleev Commun.* **1994**, *4*, 223–224.
- ⁶³ Stewart, S. G.; Ghisalberti, E. L.; Skelton, B. W.; Heath, C. H. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3563–3570.

- ⁶⁴ (a) Ban, Y.; Seto, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2605–2613. (b) Seki, H.; Takayama, H.; Aimi, N.; Sakai, S.; Ponglux, D. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2077–2086.

CAPÍTULO 3:
APLICACIONES A LA SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE
ALCALOIDES OXINDÓLICOS

3.1 POTENCIAL SINTÉTICO DE LOS SISTEMAS ESPIROINDOLÍNICOS Y ESPIROOXINDÓLICOS

Los excelentes resultados obtenidos en la generación estereoselectiva de espiroindolinas y espirooxindoles a partir de lactamas derivadas del (*S*)-triptofanol nos estimularon a explorar el potencial sintético de esta metodología para la obtención de alcaloides oxindólicos en forma enantiopura. Como hemos comentado en el Capítulo 2, se han puesto a punto dos metodologías alternativas que permiten la obtención de estos sistemas espiránicos. En la primera de ellas, el tratamiento con un ácido de Lewis en presencia de trietilsilano de derivados en los que el nitrógeno indólico se halla protegido con un arenosulfonilo conduce a la formación de las correspondientes espiroindolinas. Por otro lado, a partir de derivados oxindólicos o con el núcleo indólico halogenado en C-2, el tratamiento en medio ácido conduce directamente al sistema espirooxindólico.

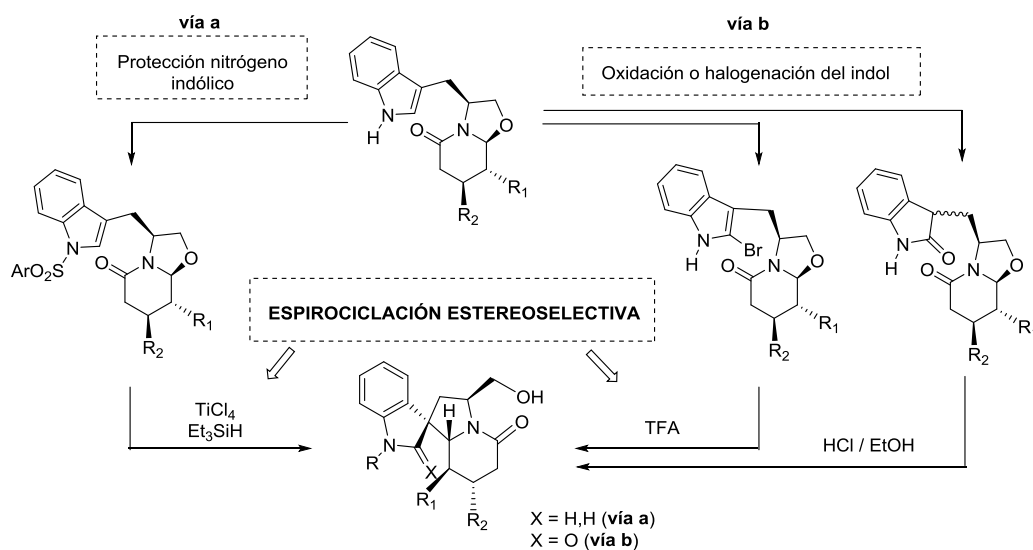
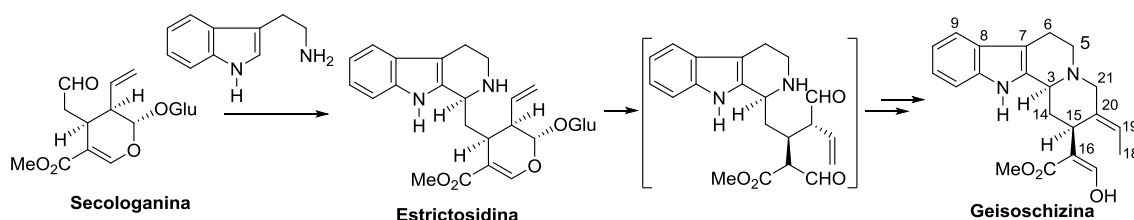


Figura 3.1

Alcaloides oxindólicos de origen monoterpénico.

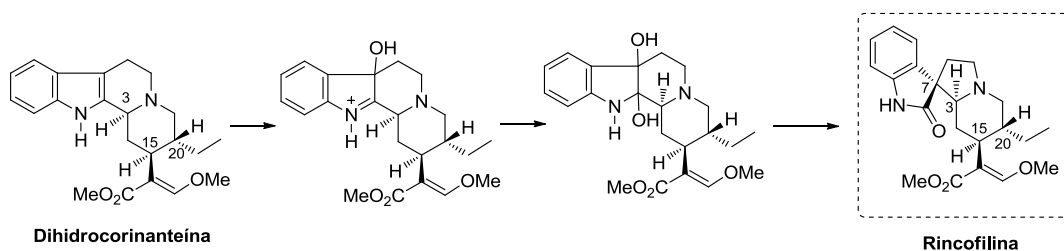
Los alcaloides oxindólicos de origen monoterpénico se caracterizan por poseer un núcleo 2-oxindólico con fusión espiránica 3,3' con un anillo de pirrolidina que, a su vez, forma parte de un sistema policíclico. Estos alcaloides se han aislado de plantas de las familias *Apocynaceae* y *Rubiaceae*,⁶⁵ algunas de cuyas especies poseen gran relevancia en la medicina tradicional china. La actividad biológica de algunos miembros pertenecientes a este grupo de los alcaloides oxindólicos es de interés para el desarrollo de nuevos fármacos, por lo que en los últimos años se han incrementado el número de trabajos destinados a explorar sus posibles usos en farmacología clínica.

Según la hipótesis más aceptada actualmente, los alcaloides espirooxindólicos proceden biogenéticamente de la triptamina y de la secologanina, un glicósido secoiridoide de origen monoterpénico que, a su vez, deriva biogenéticamente del geraniol.⁶⁶ En las primeras etapas de la biosíntesis se generan los alcaloides de tipo *Corynanthe*, los cuales se caracterizan por poseer un núcleo indolo[2,3-*a*]quinolidínico, tal como la geisoschizina, alcaloide que constituye el precursor biogenético del resto de alcaloides indólicos monoterpénicos.



Esquema 3.1

Los alcaloides oxindólicos se forman a partir de precursores que poseen un núcleo indólico mediante una transposición oxidativa. Así, la dihidrocorinanteína experimenta una oxidación para generar una 2,3-dihidroxi-indolina que, mediante una transposición de tipo pinacolínico en medio ácido, conduce a la rincofilina. En consecuencia, el patrón de sustitución del anillo piperidínico así como la configuración de los estereocentros en C-15 y C-20 es la misma en ambos alcaloides.



Esquema 3.2

En la siguiente Figura se muestran otros alcaloides oxindólicos y sus precursores biogénéticos.

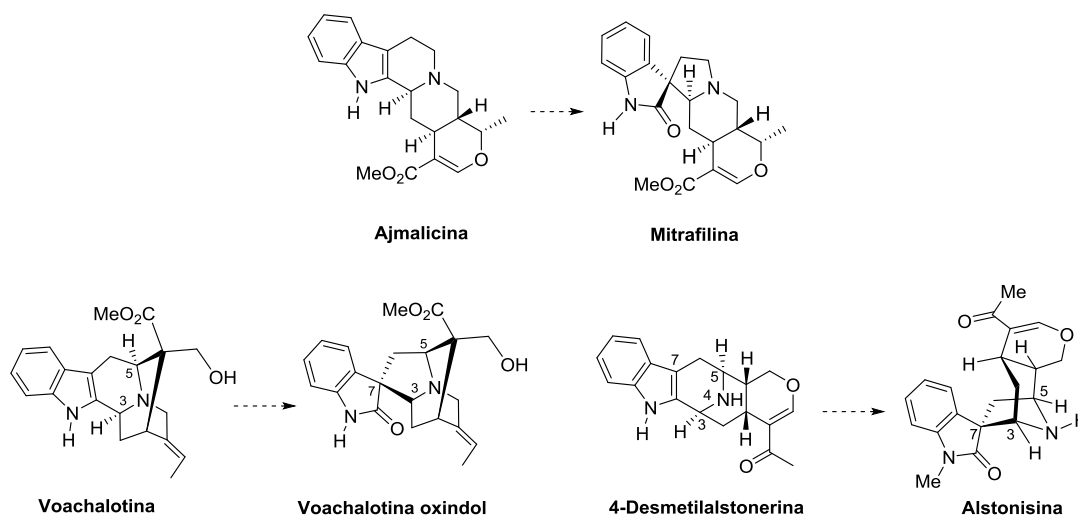


Figura 3.2

Bajo un punto de vista estructural, la mayoría de alcaloides oxindólicos de origen monoterpénico, pueden agruparse en tres tipos en función del precursor biogénético. En las siguientes Figuras se muestran algunos ejemplos de ello. Por otro lado, como ya se ha comentado, la mayoría de alcaloides oxindólicos se encuentran en la naturaleza en forma de dos isómeros en el centro estereogénico cuaternario de la posición C-7, que pueden interconvertirse a través de una reacción de tipo retro-Mannich.

Alcaloides oxindólicos tipo corinante (Secoyohimbano)

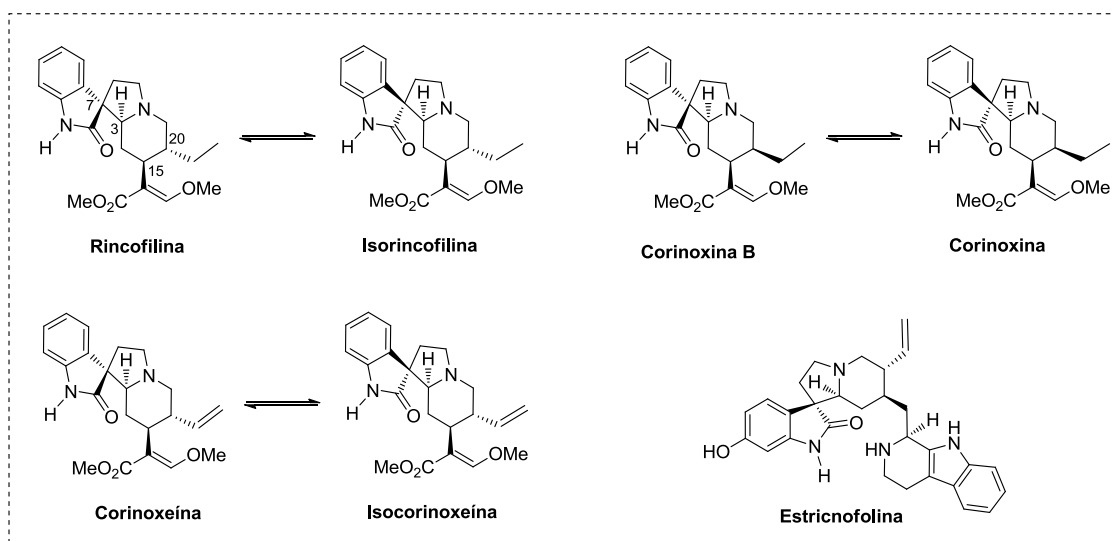


Figura 3.3

Alcaloides oxindólicos tipo ajmalano (Heteroyohimbano)

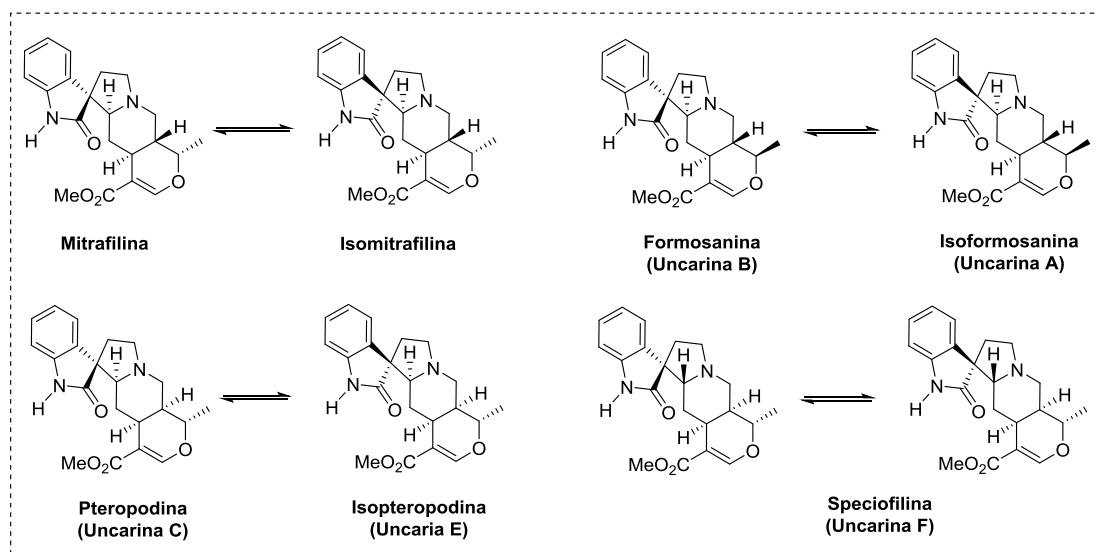


Figura 3.4

Alcaloides oxindólicos tipo alstonia - gardneria

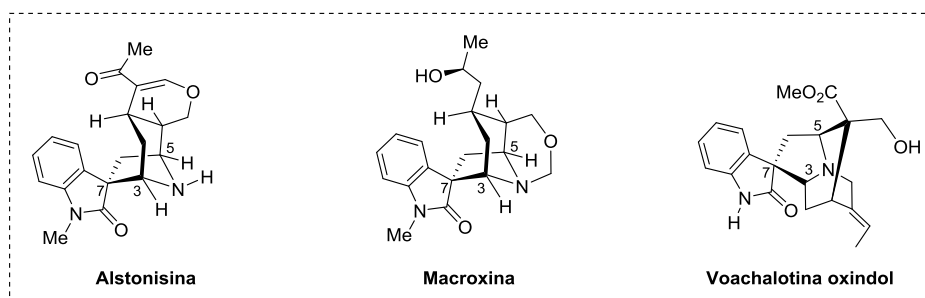


Figura 3.5

Objetivos

Los compuestos tetracíclicos espiránicos preparados utilizando la metodología descrita en el Capítulo anterior presentan los hidrógenos de las posiciones 3 y 15 (Figura 3.6, cuando R ≠ H) en *cis*, es decir, con la misma configuración relativa que se encuentra en los alcaloides oxindólicos de tipo secoyohimbano y la mayoría de los de tipo heteroyohimbano, pero con la configuración absoluta opuesta. Por tanto, los sistemas sintetizados pueden considerarse precursores sintéticos de la *ent*-isorincofilina, la *ent*-isomitrafilina o la *ent*-isoformosanina. Obviamente, la utilización de (*R*)-triptofanol como aminoalcohol inductor de quiralidad, conduciría al enantiómero que se aísla de fuentes naturales.

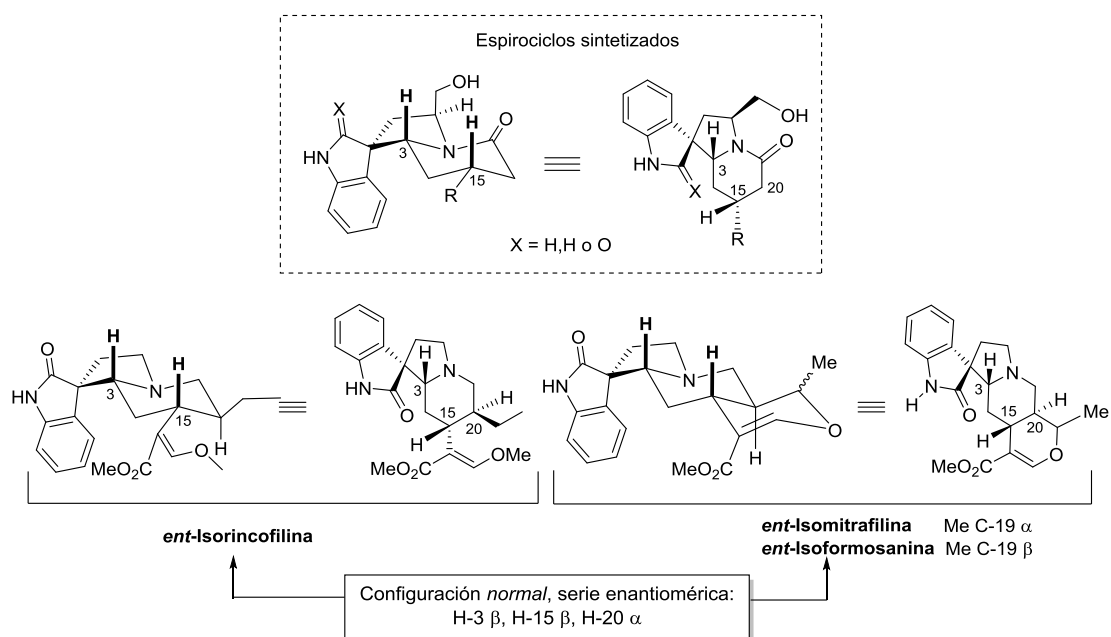


Figura 3.6

Así pues, en el presente Capítulo se comentarán los estudios encaminados a la síntesis de los alcaloides *ent*-isorincofilina y *ent*-isomitrafilina/*ent*-isoformosanina. Para acceder al primero, por similitud estructural, se han seleccionado compuestos espiroindolónicos que presentan una cadena de acetato de metilo en la posición 15, mientras que para el acceso al alcaloide pentacíclico *ent*-isomitrafilina, se pensó emplear el espirooxindol que no presenta sustituyentes en el anillo de piperidina e incorporarlos a lo largo de la síntesis.

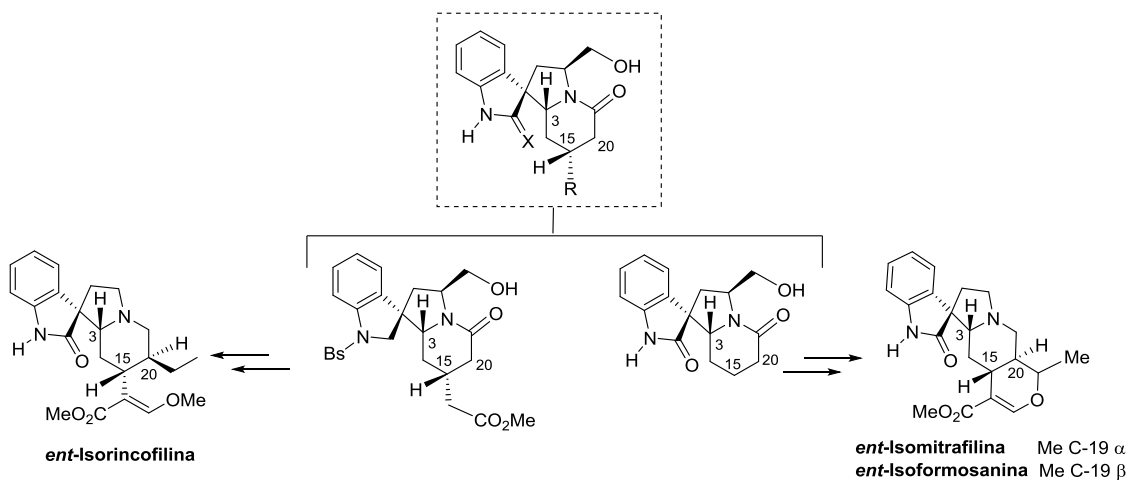


Figura 3.7

3.2 LOS ALCALOIDES OXINDÓLICOS RINCOFILINA E ISORINCOFILINA

La rincofilina y la isorincofilina⁶⁷ son alcaloides oxindólicos tetracíclicos epímeros en el carbono espiránico aislados principalmente de tres especies del género *Uncaria*: *U. rhynchophylla*, *U. tomentosa* y *U. sinensis*. Estos alcaloides se encuentran en equilibrio de modo que la rincofilina se forma preferentemente en condiciones ácidas (proporción relativa 7:3), mientras que la isorincofilina se forma preferentemente en condiciones básicas. El mecanismo propuesto para esta transformación implica la apertura del anillo C (rotura del enlace C-7/C-3) mediante una reacción retro-Mannich, seguida de una rotación del sistema oxindólico y reacción Mannich que vuelve a cerrar el anillo.⁶⁸

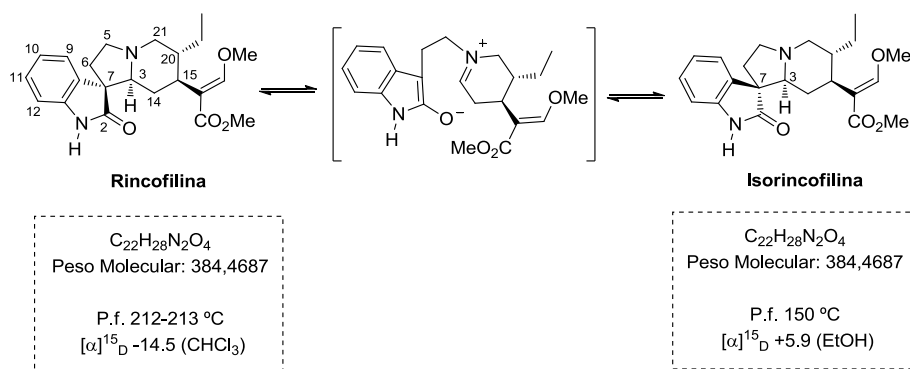


Figura 3.8

Los efectos farmacológicos de la rincofilina y la isorincofilina han sido extensamente estudiados durante años,⁶⁹ siendo de utilidad para el tratamiento de enfermedades cardio y cerebrovasculares.⁷⁰ Por un lado, estos alcaloides producen un efecto hipotensivo importante mediante el bloqueo del canal de calcio y la apertura del canal de potasio,⁷¹ por lo que presentan interés terapéutico como reguladores de la presión arterial.⁷² Por otro lado numerosos estudios sugieren un efecto de protección neuronal frente al daño cerebral isquémico inducido en el hipocampo⁷³ y frente a la muerte neuronal inducida por glutamato en células cerebrales de ratas.⁷⁰ Además estos alcaloides también evitan la apoptosis (muerte celular programada) inducida por dopamina en células NT2,⁷⁴ son supresores de la función del receptor 5-HT_{2A} en el cerebro,⁷⁵ y presentan un efecto depresor de la actividad locomotora debido a su interacción con el sistema dopaminérgico central.⁷⁶

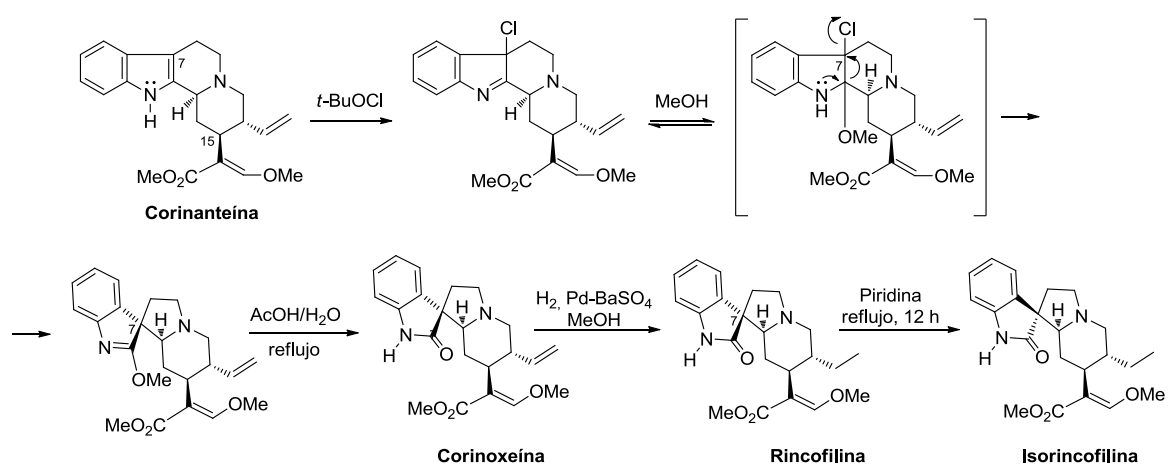
3.2.1 SÍNTESIS PREVIAS DE LA RINCOFILINA E ISORINCOFILINA

A pesar de las numerosas publicaciones científicas relacionadas con el aislamiento y la actividad farmacológica de los alcaloides oxindólicos rincofilina e isorincofilina, hasta el presente se halla descrito un número relativamente limitado de trabajos sintéticos, que comentaremos brevemente a continuación.

A- Síntesis a partir de derivados de indolo[2,3-*a*]quinolicidinas. Reacciones de transposición oxidativa.

- Síntesis parcial a partir de alcaloides indoloquinolicidínicos descrita por N. Finch y W. I. Taylor (1962)⁷⁷

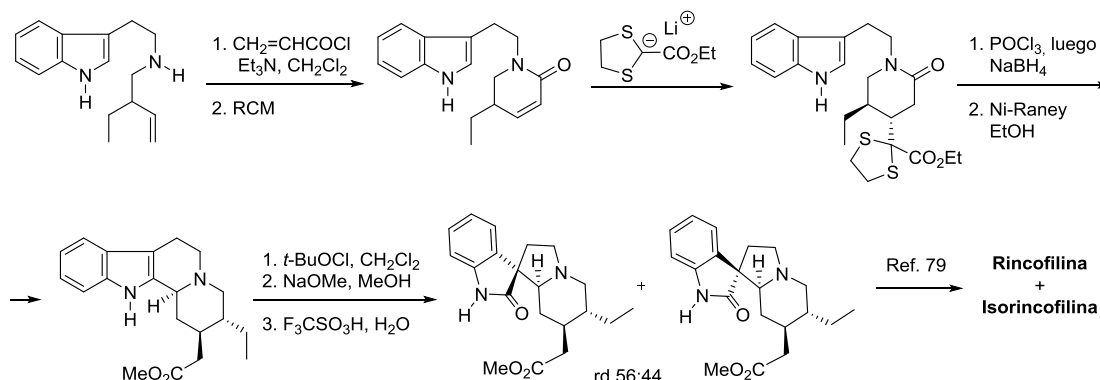
En 1962 el grupo de Finch describió la primera síntesis del alcaloide rincofilina a partir de la corinanteína, alcaloide con estructura de indoloquinolicidina. El tratamiento de la corinanteína con hipoclorito de *t*-butilo genera una cloroindolenina cuya metanolisis seguida de una transposición conduce al sistema espiránico. La hidrólisis del imido éter resultante proporciona el alcaloide corinoxeína. Finalmente, la hidrogenación del doble enlace presente en el sustituyente lateral de la corinoxeína conduce a la rincofilina. Este alcaloide se sometió a isomerización en medio básico con el fin de obtener la isorincofilina.



Esquema 3.3

- **Síntesis formal a partir de derivados indoloquinolicidínicos descrita por Stephen F. Martin (2006)**⁷⁸

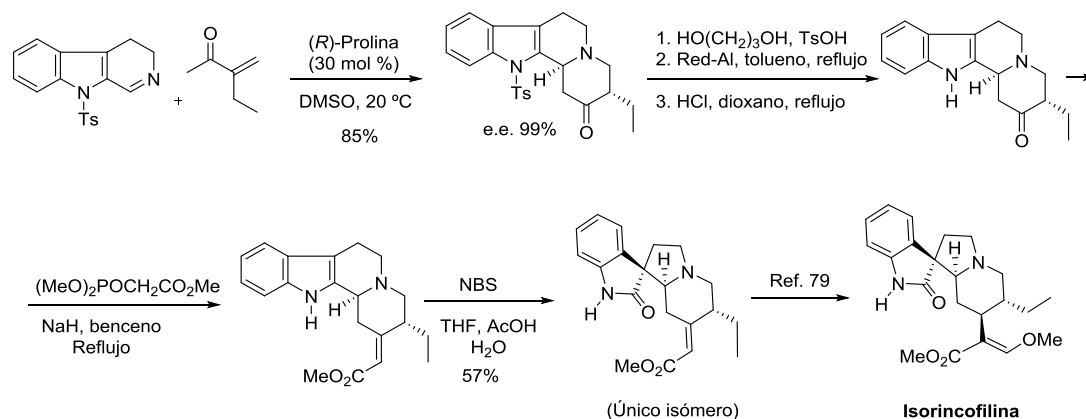
En la síntesis descrita por Martin, a partir de un derivado de la triptamina se construye una 2-piperidona 4,5-disustituida a través de una secuencia de reacciones que incluye una metátesis con cierre de anillo (RCM) y la incorporación de la cadena de acetato en C-15 del alcaloide mediante adición conjugada de un anión estabilizado sobre la lactama insaturada resultante. Para el cierre del anillo C se utiliza el procedimiento de Bischler-Napieralski, y la indoloquinolicidina resultante, sometida a las condiciones de transposición oxidativa utilizando como agente oxidante el hipoclorito de *t*-butilo, conduce a una mezcla de isómeros en el centro cuaternario espiránico del derivado oxindólico. Dichos compuestos habían sido transformados previamente en los alcaloides rincofilina e isorincofilina por Y. Ban.⁷⁹



Esquema 3.4

- **Síntesis formal enantioselectiva a partir de derivados indoloquinolicidínicos descrita por Takashi Itoh (2010)**⁸⁰

La primera etapa de la síntesis desarrollada por Itoh implica una reacción “one-pot” de Michael-Mannich enantioselectiva catalizada por (*R*)-prolina, que proporciona con elevada enantioselectividad una indolo[2,3-*a*]quinolicidin-2-ona (Esquema 3.5). La incorporación de la cadena de acetato se lleva a cabo mediante una reacción de Wadsworth-Emmons y el compuesto resultante, tratado con NBS en medio ácido, rinde el correspondiente oxindol con un rendimiento moderado y como un solo isómero, el cual había sido previamente transformado en la isorincofilina.⁷⁹

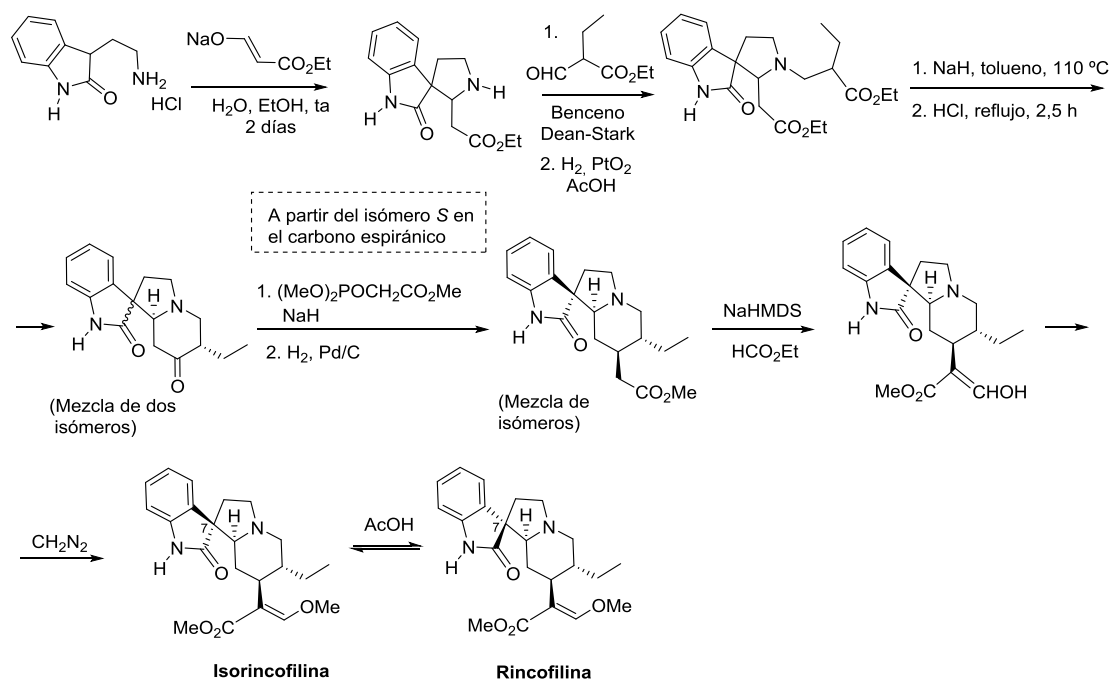


Esquema 3.5

B- Síntesis a partir de derivados de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol]. Construcción del anillo de piperidina en las últimas etapas.

- **Síntesis total descrita por Y. Ban y T. Oishi (1975)⁷⁹**

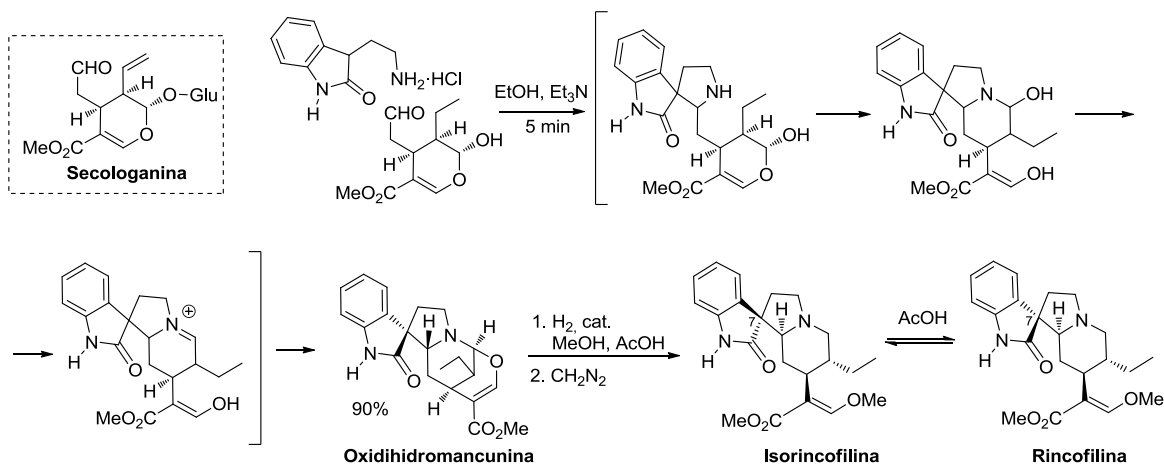
Aunque la primera síntesis parcial de la rincofilina se publicó a inicios de los años 60, no fue hasta 1975 cuando se realizó su primera síntesis total. La secuencia sintética consta de nueve etapas y se inicia con la construcción del sistema espiránico mediante la condensación del oxindol triptamínico con la sal sódica del formilacetato de etilo (Esquema 3.6). El cierre del anillo de piperidina se lleva a cabo mediante una ciclocondensación de Dieckmann seguida de descarboxilación del ceto-ácido resultante tras la hidrólisis. De este modo se obtiene una mezcla de isómeros en el carbono espiránico. El isómero mayoritario se somete a una reacción de Wadsworth-Emmons para integrar la cadena de acetato. La hidrogenación del doble enlace exocíclico conduce de nuevo a una mezcla de dos isómeros. La formilación del isómero adecuado seguida de metilación con diazometano proporciona la isorincofilina, que se somete a equilibración con ácido acético diluido para dar la rincofilina.



Esquema 3.6

- **Síntesis biomimética descrita por R. T. Brown (1976)**⁸¹

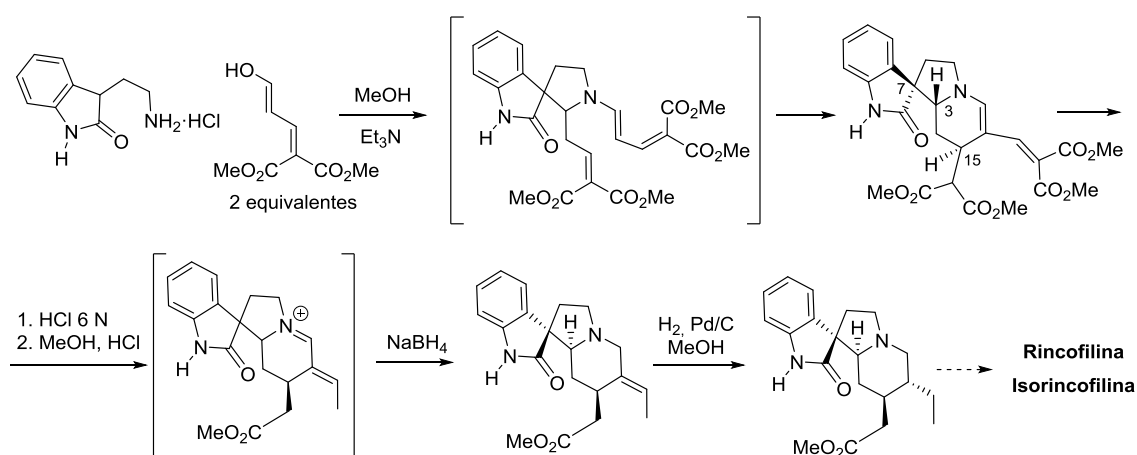
La síntesis de la isorincofilina descrita por Brown puede considerarse, en parte, biomimética ya que uno de los precursores es el aglicón de la dihidrosecologanina. La secologanina es un glicósido secoiridoide de origen monoterpénico que se encuentra en el origen biosintético de todos los alcaloides indólicos monoterpénicos (véase el Esquema 3.1). La calefacción durante 5 minutos del aglicón de la dihidrosecologanina y el hidrocloreto del oxindol de la triptamina en etanol conteniendo unas gotas de trietilamina conduce a la oxidihidromancunina con un 90% de rendimiento a través de la secuencia de reacciones que se destalla en el siguiente Esquema. Una hidrogenación catalítica seguida de tratamiento del producto resultante con diazometano proporciona la isorincofilina.



Esquema 3.7

- **Síntesis formal descrita por P. Rosenmund (1994)**^{82a}

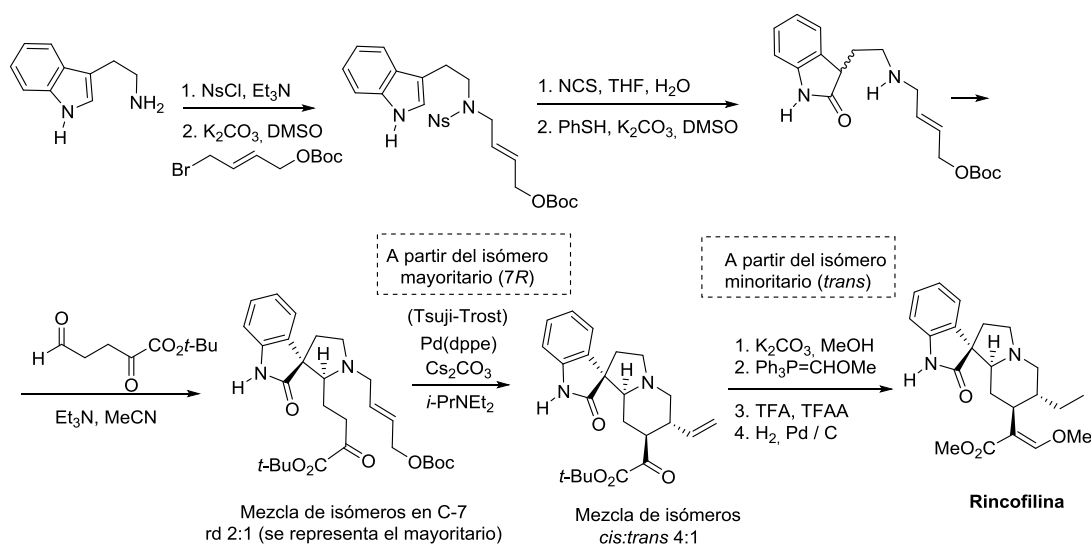
El tratamiento del hidrocloreto del oxindol de la triptamina con dos equivalentes del 2-(3-hidroxi-3-oxoprop-1-en-1-ylidene)malonato de dimetilo proporciona con un 60% de rendimiento y elevada estereoselectividad un compuesto que contiene el sistema tetracíclico espirooxindólico presente en los alcaloides oxindólicos monoterpénicos. La configuración relativa de los estereocentros generados en la reacción (C-3, C-7 y C-15) se determinó mediante cristalografía de rayos-X. El posterior tratamiento con ácido clorhídrico provoca la hidrólisis de los cuatro ésteres metílicos, la descarboxilación del β-ceto-éster y la doble descarboxilación en el caso de los vinílicos de carbamato.^{82b} La posterior reducción con borohidruro sódico de la sal de iminio intermedia rinde la etiliden-piperidina representada en el siguiente Esquema. La configuración relativa de los estereocentros de las posiciones C-3, C-7 y C-15 no pudo determinarse con seguridad para este compuesto, pero la hidrogenación catalítica del etilideno presente en el mismo proporciona un producto al que los autores atribuyen la configuración relativa correcta para la síntesis de la rincofilina. No obstante, cabe comentar, que los datos espectroscópicos del compuesto final sintetizado por Rosenmund son coincidentes con los que describió posteriormente S. F. Martin para su precursor de la isorincofilina, es decir, para el correspondiente epímero en C-7. Por tanto, el estereocentro en C-3 y, probablemente, el de la posición C-7 deben haber experimentado una isomerización durante el tratamiento ácido de la hidrólisis y descarboxilación.



Esquema 3.8

- **Síntesis total descrita por H. Hiemstra (2013)**⁸³

Recientemente, Hiemstra ha descrito la síntesis total de varios alcaloides oxindólicos mediante una estrategia sintética en donde la generación del anillo de piperidina D también tiene lugar tras la construcción del sistema espiránico. Partiendo de la triptamina, se prepara un derivado oxindólico de la triptamina sustituido sobre el átomo de nitrógeno básico. Una reacción de tipo Mannich con un aldehído adecuado proporciona el correspondiente espirooxindol como una mezcla de isómeros. El isómero mayoritario se somete a una alilación intramolecular de Tsuji-Trost⁸⁴ catalizada por paladio que implica el cierre del anillo piperidínico y completa el sistema tetracíclico espiránico de los alcaloides oxindólicos. La reacción proporciona una mezcla de isómeros *cis* y *trans*, de la que el isómero minoritario *trans* es utilizado en la síntesis total de la rincofilina.



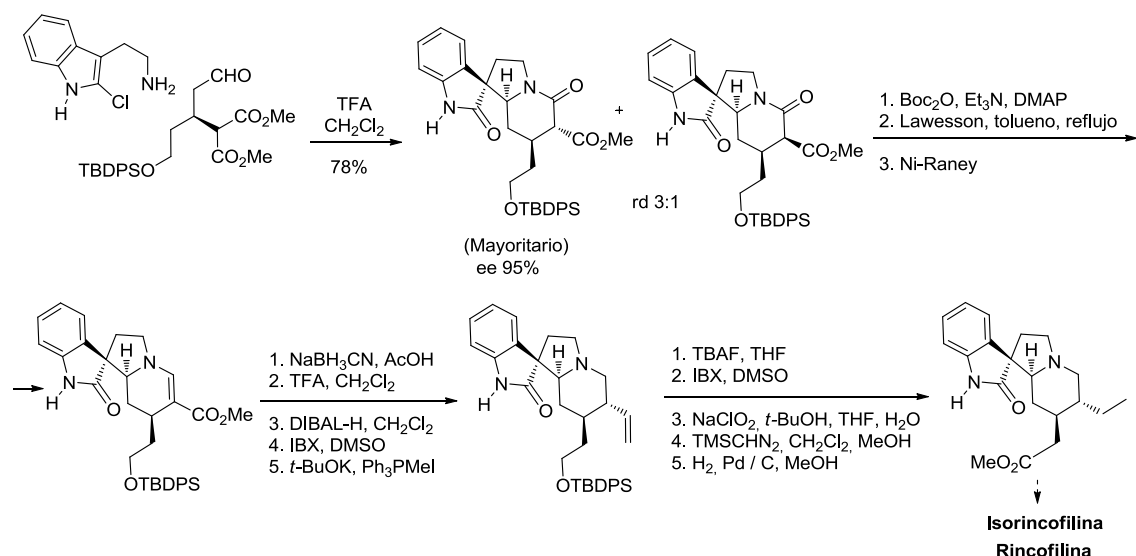
Esquema 3.9

C- Síntesis mediante espirociclación de sales de iminio a partir de derivados de la 2-halotriptamina.

- **Síntesis formal enantioselectiva descrita por R. Wang (2013)**⁸⁵

La reacción de un aldehído-diéster enantiopuro con la 2-clorotriptamina proporciona estereoselectivamente el sistema tetracíclico espiránico de los alcaloides oxindólicos mediante un proceso que implica el ataque de una sal de acil-iminio intermedia a la posición C-3 del 2-cloroindol (véase apartado 2.3.1, Capítulo 2). A partir de dicho compuesto, diversas transformaciones funcionales que incluyen la reducción de la lactama piperidínica, la conversión de la cadena de 2-hidroxietilo en una cadena de acetato y la utilización del

carboxilato en C-3 de la piperidina para la construcción del sustituyente etilo, se alcanza la síntesis del precursor utilizado por Ban⁷⁹ para la síntesis de la isorincofilina y la rincofilina.

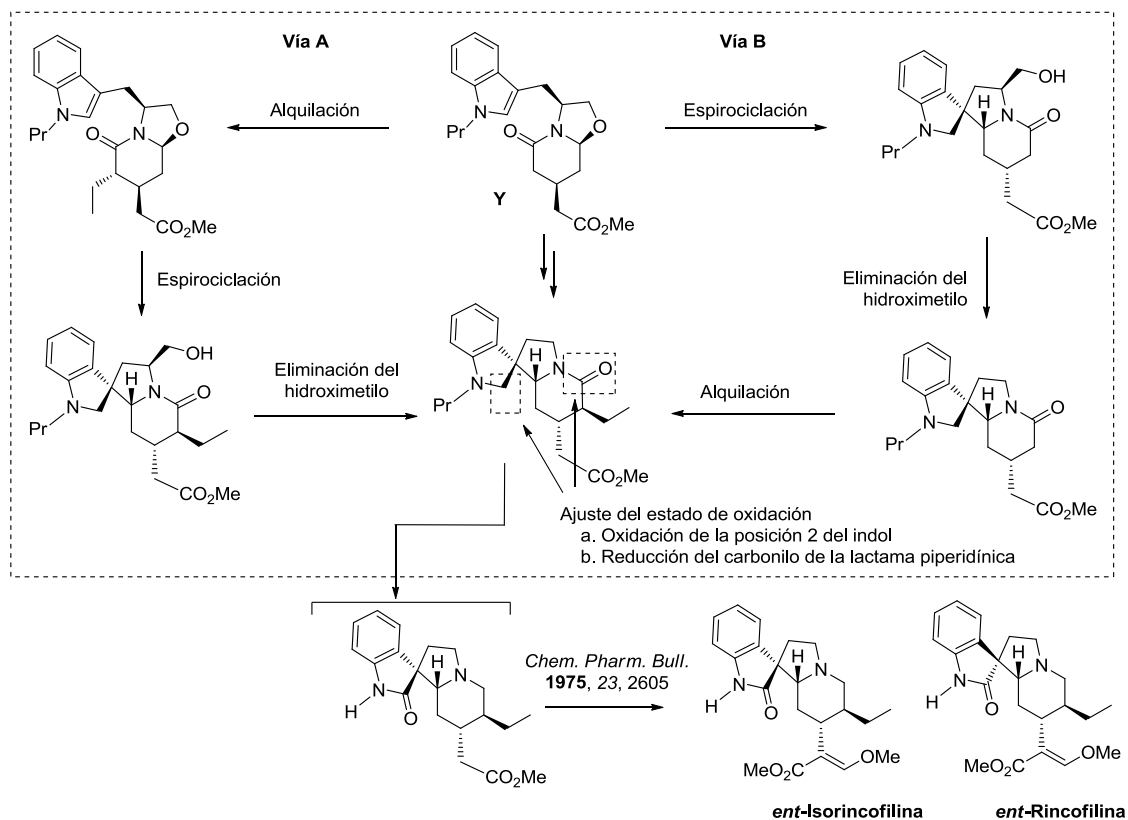


3.3 SÍNTESIS FORMAL DE LA RINCOFILINA E ISORINCOFILINA A PARTIR DE LACTAMAS BICICLICAS DERIVADAS DEL (S)-TRIPTOFANOL

3.3.1 PLANTEAMIENTO SINTÉTICO

Como primera aplicación de lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol y de los compuestos espiránicos derivados de las mismas nos planteamos estudiar el acceso a los alcaloides rincofilina e isorincofilina. Para ello, elegimos la lactama **Y**, que posee una cadena de acetato en la posición 4 de la piperidina (Esquema 3.11). A partir de dicha lactama, las transformaciones clave requeridas implican 1) una reacción de espirociclación utilizando la metodología desarrollada en nuestro laboratorio; 2) la introducción del sustituyente etilo en C-20 por alquilación del enolato de la lactama; 3) la eliminación de la cadena de hidroximetilo procedente del triptofanol; y 4) el ajuste del grado de oxidación mediante la conversión de la indolina en un oxindol y la reducción selectiva el carbonilo lactámico presente en el anillo de piperidina. A partir del compuesto resultante, el acceso a los alcaloides objetivo *ent*-rincofilina y *ent*-isorincofilina había sido descrito por Y. Ban.⁷⁹ Por tanto, la secuencia sintética aquí planteada constituiría la síntesis formal del enantiómero dichos alcaloides.

Es evidente que la introducción del sustituyente etilo mediante alquilación del enolato de la lactama implica el tratamiento en medio básico fuerte de estructuras que poseen además una función éster, por lo que ésta debe enmascararse en una etapa adecuada de la síntesis. Para llevar a cabo nuestro objetivo, se consideraron dos alternativas que se diferencian en el orden en el que se llevan a cabo las anteriores transformaciones.



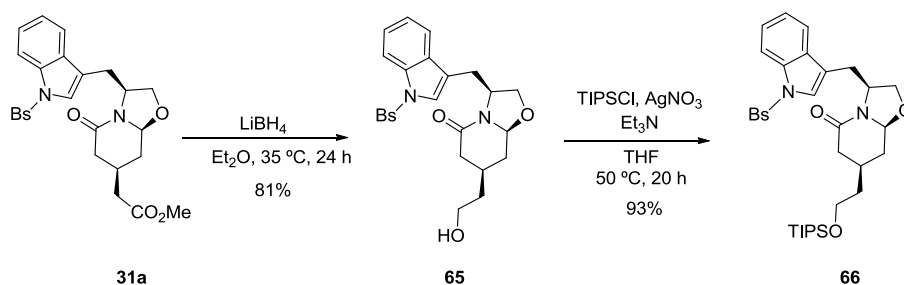
Esquema 3.11

Como se ha comentado anteriormente, la utilización de (*R*)-triptofanol, en lugar del enantiómero *S* utilizado en este trabajo, proporcionaría los isómeros aislados de fuentes naturales. Por otro lado, cabe comentar, que las reacciones de espirociclación a partir de lactamas derivadas de 2-haloindoles conducentes a oxindoles, en lugar de indolinas, se estudiaron con posterioridad al desarrollo de la síntesis de los alcaloides rincofilina e isorincofilina.

3.3.2 VÍA A [a) ALQUILACIÓN; b) ESPIROCICLACIÓN]

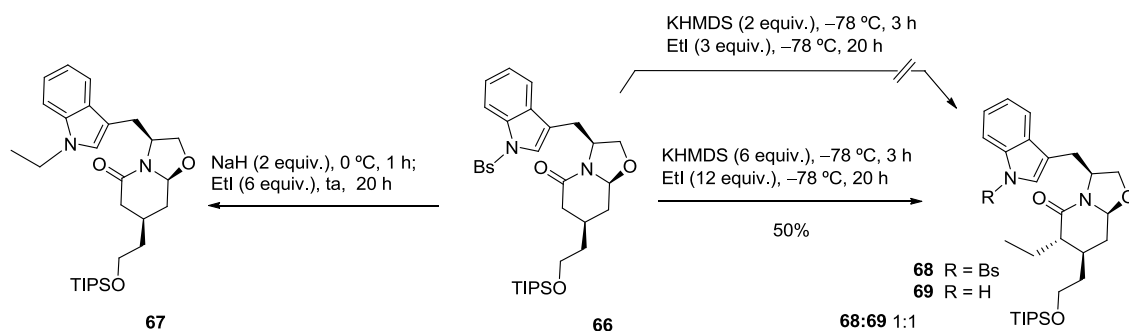
Inicialmente decidimos afrontar la secuencia que implica la introducción de la cadena de etilo en las primeras etapas de la síntesis, a partir de la lactama bicíclica **31a**. Teniendo en cuenta que la cadena de acetato podía conducir a productos de doble alquilación, optamos por

reducir el grupo éster y proteger el hidroxilo resultante. El tratamiento de **31a** con borohidruro de litio provocó la reducción quimioselectiva del éster con buen rendimiento para dar el alcohol **65**, que a continuación se protegió en forma de silil-éter.



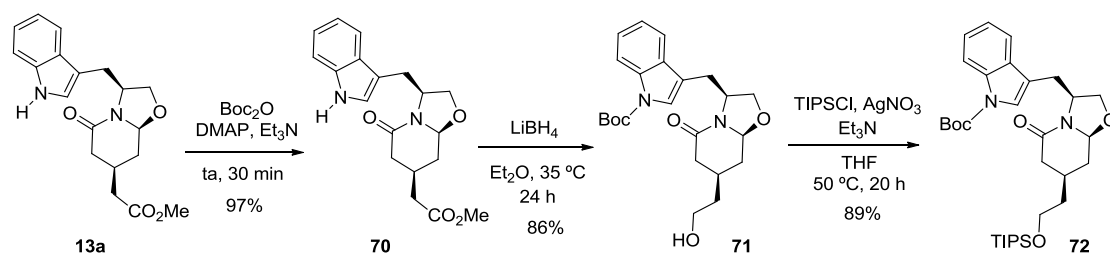
Esquema 3.12

Cuando la reacción de alquilación se ensayó utilizando hidruro sódico como base y un exceso de yoduro de etilo, sólo se observó la desprotección parcial del núcleo indólico de **66** y la alquilación del átomo de nitrógeno del mismo para dar **67**. La utilización de 2 equivalentes de hexametildisilazano de potasio para generar el enolato de **66** condujo a la recuperación del producto de partida. Sin embargo, cuando se aumentó el número de equivalentes de esta base y se usó un exceso del agente alquilante, se observó la formación del producto de alquilación deseado con un 50% de rendimiento, aunque como una mezcla equimolecular de los derivados sulfonilado **68** y desprotegido **69** en el nitrógeno indólico.



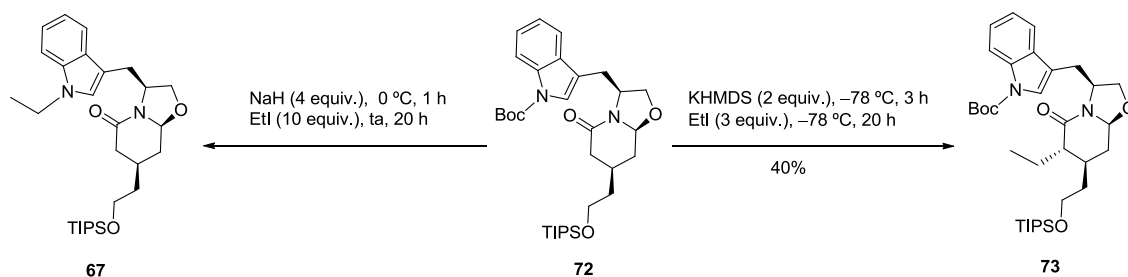
Esquema 3.13

Aunque el rendimiento global de la anterior reacción fue aceptable, hay que considerar que el grupo protector sobre el nitrógeno indólico es necesario para la siguiente etapa de espirrociclación. Las dificultades adicionales que representaba la difícil separación cromatográfica de **68** y **69** nos hicieron considerar la conveniencia de cambiar el grupo protector. Por este motivo, se preparó el compuesto **72**, que posee un grupo protector Boc sobre el nitrógeno indólico, a partir de la lactama **13a** a través de la secuencia que se indica en el siguiente Esquema.



Esquema 3.14

De nuevo, la utilización de hidruro sódico como base en la alquilación de **72** con yoduro de etilo condujo a la recuperación del producto de partida y provocó la desprotección parcial del nitrógeno indólico, con posterior alquilación, para dar el mismo compuesto **67** que se había observado anteriormente. Un cambio de la base a hexametildisilazano de potasio proporcionó el producto deseado **73** con un rendimiento moderado.



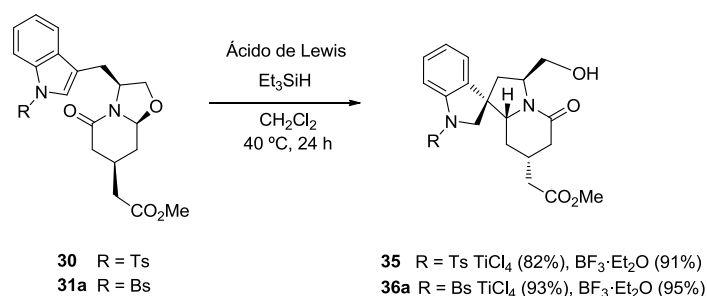
Esquema 3.15

En este punto decidimos explorar la “vía b” y evaluar los resultados en comparación con los observados en estas reacciones de la “vía a”, antes de llevar a cabo estudios de optimización de las mismas. Además, en el caso del compuesto **73**, debe considerarse que con anterioridad a la etapa de espirociclación era necesario efectuar un nuevo cambio del grupo protector del indol (Boc por arenosulfonilo), lo que resultaría poco práctico bajo un punto de vista sintético.

3.3.3 VÍA B [a) ESPIROCICLACIÓN; b) ALQUILACIÓN]

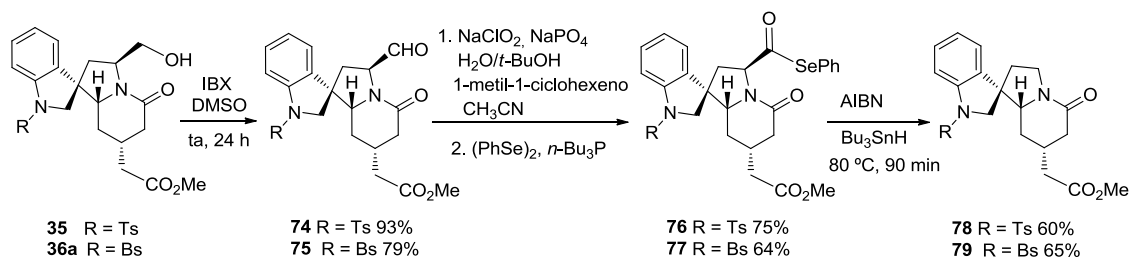
3.3.3.1 Eliminación de la cadena de hidroximetilo

En la “vía b” la primera de las transformaciones requeridas es la reacción de espirociclación de una lactama bicíclica derivada del (*S*)-triptofanol. La preparación de lactamas de este tipo, por ejemplo **35** y **36a**, ya se ha descrito en el capítulo anterior (véase el apartado 2.2.3 y Esquema 3.16).



Esquema 3.16

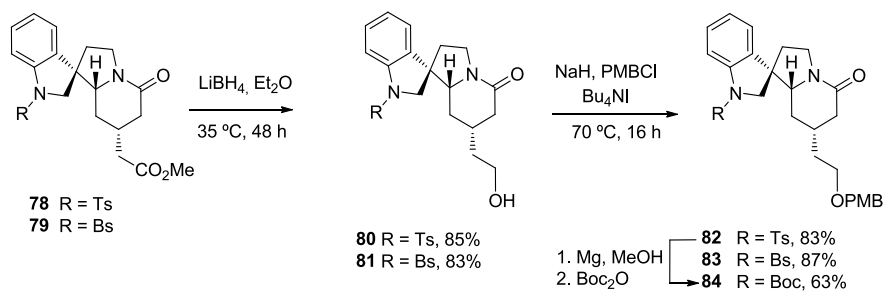
Para la eliminación de la cadena de hidroximetilo decidimos utilizar una metodología descrita por Steven M. Allin y utilizada en nuestro grupo en el contexto de la síntesis de benzo e indoloquinolizidinas.⁸⁶ Para ello, es necesario la transformación inicial de la cadena de hidroximetilo presente en **35** y **36a** en un aldehído, mediante oxidación con IBX. Una segunda oxidación con hipoclorito de sodio de los aldehídos **74** y **75** proporcionó los correspondientes ácidos carboxílicos, que se transformaron en los seleno-ésteres **76** y **77**. Finalmente, la eliminación en condiciones radicalarias del éster de selenio utilizando AIBN e hidruro de tributilestaño, proporcionó los tetraciclos **78** y **79** de forma satisfactoria.



Esquema 3.17

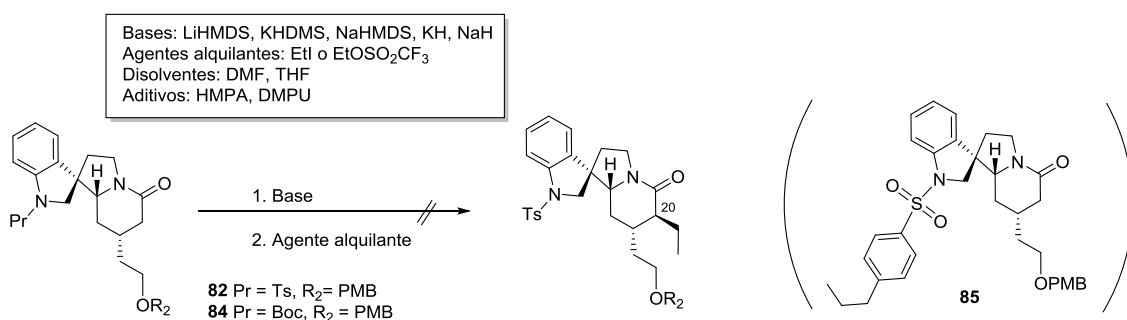
3.3.3.2 Alquilación del enolato de la lactama. Introducción del sustituyente etilo en C-20.

De nuevo, los ensayos de alquilación requerían enmascarar previamente la cadena de acetato con el fin de evitar la alquilación del enolato del éster durante la introducción del sustituyente etilo por alquilación del enolato de la lactama. En este contexto, el tratamiento de los compuestos **78** y **79** con borohidruro de litio proporcionó los correspondientes alcoholes primarios, que posteriormente se protegieron en forma de *p*-metoxibencil-éter con buenos rendimientos. Además, se preparó el derivado **84** por desprotección de **82** seguida de tratamiento con dicarbonato de di-*terc*-butilo (Esquema 3.18).



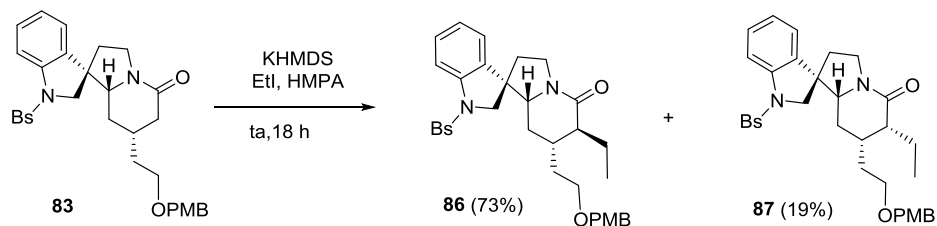
Esquema 3.18

Los experimentos de alquilación se ensayaron inicialmente con la lactama **82**. Sin embargo, todos los ensayos realizados, utilizando diferentes bases y yoduro o triflato de etilo como agentes alquilantes, resultaron infructuosos, aislándose en la mayoría de los casos el producto de partida inalterado. Al utilizar hexametildisilazano de potasio como base y yoduro de etilo como agente alquilante se obtuvo el compuesto **85**, resultante de la alquilación del metilo del grupo *p*-toluensulfonilo. Por otra parte, el empleo del compuesto espiroindolínico **84**, que presenta un grupo protector Boc en el nitrógeno indólico, en distintas condiciones de reacción tampoco proporcionó el correspondiente producto de alquilación del enolato de la lactama.



Esquema 3.19

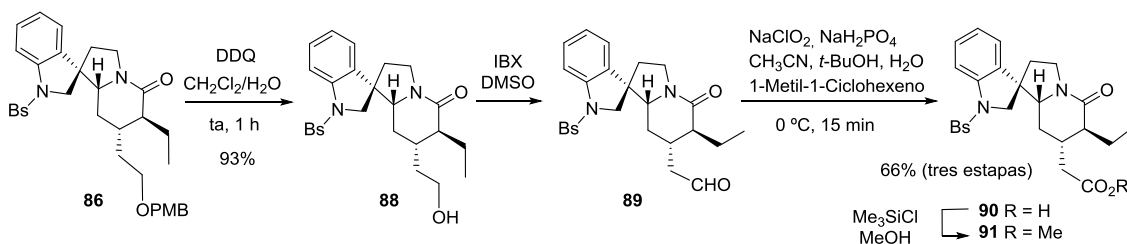
En cambio, tras diversos ensayos, se encontró que el tratamiento del bencenosulfonil-derivado **83** con hexametildisilazano de potasio y yoduro de etilo rendía el producto de alquilación deseado como una mezcla 4:1 de los epímeros **86** y **87**, respectivamente, con un buen rendimiento y estereoselectividad.



Esquema 3.20

A la vista de este resultado, se consideró que la “vía b” era más adecuada para continuar con nuestros estudios en la síntesis de los alcaloides oxindólicos rincofilina e isorincofilina y se desestimó el estudio de optimización de las reacciones de alquilación del enolato de las lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol **66** y **72**.

Para poder continuar con la síntesis formal planteada en este trabajo, se hizo necesario regenerar la cadena de acetato de metilo. Para ello, se desprotegió el hidroxilo presente en el compuesto **86** empleando 2,3-diciano-5,6-dicloroparabenzquinona (DDQ), obteniéndose el alcohol **88** con elevado rendimiento (93%). A continuación el alcohol **88** se oxidó, empleando ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), proporcionando el aldehído **89**, que a su vez fue oxidado al ácido carboxílico **90** mediante hipoclorito sódico. Finalmente, el tratamiento de **90** con metanol y cloruro de trimetilsilano permitió la obtención del éster **91**. Las dos últimas etapas se realizaron sin purificación previa, obteniendo finalmente el compuesto **91** con un rendimiento del 66% para las tres transformaciones.



Esquema 3.21

3.3.3.3 Ajuste del grado de oxidación. Oxidación de la indolina a oxindol y reducción de la lactama a amina.

- Oxidación de la indolina a oxindol

Una vez obtenido el compuesto **91** con la cadena alquílica en posición 20, la siguiente etapa a afrontar era la obtención del sistema oxindólico, por lo que fue necesario estudiar la oxidación de la posición 2 del núcleo indólico. La obtención de sistemas lactámicos por oxidación de aminas puede llevarse a cabo mediante varios agentes oxidantes, que pueden agruparse en dos categorías:

Métodos que emplean metales

- **Compuestos de rutenio.**⁸⁷ El RuO₄ ha sido ampliamente utilizado en la oxidación de compuestos orgánicos. El procedimiento más convencional implica la utilización de cantidades catalíticas de RuO₂ o RuCl₃, que es oxidado *in situ* mediante un co-oxidante (hipoclorito de sodio, bromato de sodio, peryodato de sodio...) en un sistema bifásico (H₂O/EtOAc). El procedimiento rinde excelentes resultados en la oxidación de aminas aciladas, generalmente con un Boc, sobre el átomo de nitrógeno, conduciendo a las correspondientes amidas

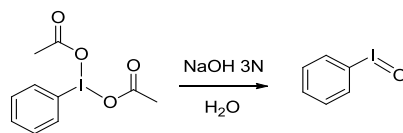
- **Acetato de mercurio.**⁸⁸ Uno de los métodos más clásicos para la oxidación de aminas terciarias a amidas es el empleo de acetato de mercurio. Actualmente este agente oxidante, así como otros que emplean metales como el plomo (IV) y el talio (III), no son de uso frecuente debido a su toxicidad y peligrosidad para el medio ambiente.

- **Permanganato de potasio.**⁸⁹ El permanganato de potasio es un oxidante fuerte, siendo su reactividad dependiente del pH del medio de reacción. Debido a su falta de selectividad, este reactivo ha recibido escasas aplicaciones en síntesis orgánica para la oxidación de aminas.

- **Compuesto de oro.**⁹⁰ Los agentes oxidantes que derivan del oro son hoy en día aún poco empleados debido a los escasos estudios sobre la utilización de los mismos en la oxidación de aminas. Aunque el oro se ha utilizado en casos particulares para obtener lactamas, los rendimientos suelen ser moderados.⁹¹

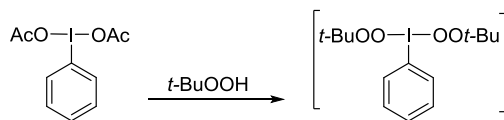
Métodos que emplean reactivos de yodo hipervalente

- **Yodosobenceno.**⁹² Entre los reactivos no metálicos, el yodosobenceno es un agente de transferencia de átomos de oxígeno versátil, de creciente utilización en síntesis orgánica. Es un compuesto de color amarillo claro, soluble en agua, cuya manipulación debe ser cuidadosa debido al peligro de explosión al someterlo a temperatura elevada en el vacío. Su preparación se lleva a cabo mediante tratamiento de diacetoxiyodobenceno con una solución acuosa 3M de hidróxido de sodio a temperatura ambiente.⁹³



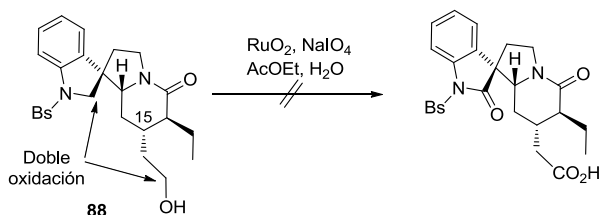
Esquema 3.22

- **Bis(terc-butilperoxi)yodobenceno.**⁹⁴ Un agente oxidante similar al anterior es el bis(terc-butilperoxi)yodobenceno, que se genera *in situ* mediante la reacción entre diacetoxiyodobenceno y terc-butilhidroperóxido. El mecanismo propuesto para el proceso de oxidación con este reactivo es de tipo radicalario.⁹⁵



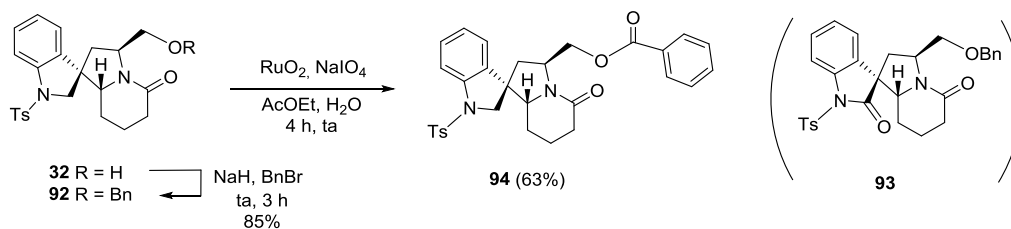
Esquema 3.23

Inicialmente, nos planteamos explorar la posibilidad de efectuar la oxidación de la indolina a oxindol de forma simultánea a la del alcohol primario presente en **88** con la finalidad de regenerar la cadena de acetato en posición 15 del sistema tetracíclico. Sin embargo, el uso de óxido de rutenio proporcionó tan solo mezclas complejas de productos de degradación, por lo que decidimos abandonar esta idea.



Esquema 3.24

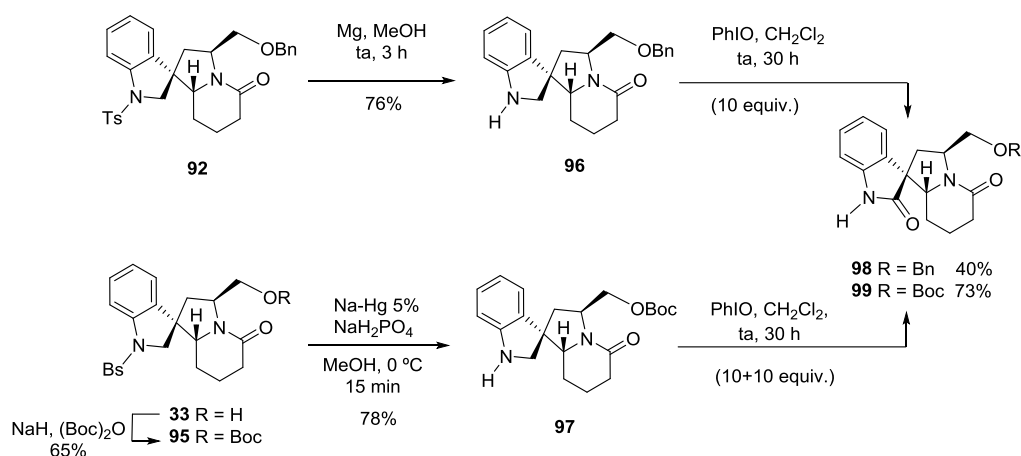
A continuación decidimos estudiar la etapa de oxidación en la espiroindolina modelo **32** (cuya preparación se describe en el Capítulo 2), que carece de la cadena de acetato y posee el nitrógeno indólico protegido con un grupo tosilo. A fin de evitar la oxidación de la cadena de hidroximetilo presente en **32**, el alcohol se protegió en forma del bencil-éter, obteniéndose el compuesto **92** con buenos rendimientos. La oxidación de **92** con tetróxido de rutenio (generado mediante óxido de rutenio y peryodato sódico) en las condiciones clásicas para este tipo de oxidaciones condujo, en lugar del producto esperado **93**, al producto **94**, fruto de la oxidación adicional del metileno bencílico del grupo protector del material de partida.



Esquema 3.25

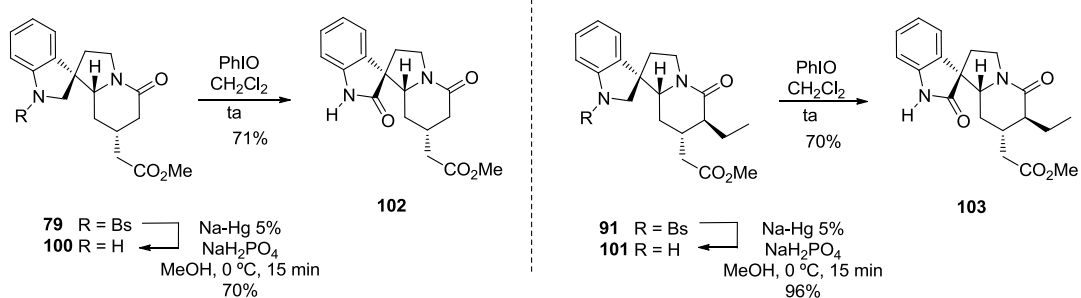
Para llevar a cabo los ensayos de oxidación empleando yodosobenceno como agente oxidante, se desprotegió el nitrógeno indólico. Así, el tratamiento de los *N*_{ind}-arilsulfonil derivados **92** y **95** con magnesio en metanol o con amalgama de sodio, respectivamente, rindió los

compuestos deseados **96** (76%) y **97** (78%). El uso de yodosobenceno (10 equivalentes) como agente oxidante a partir de la espiroindolina **96** proporcionó el espirooxindol **98** con un 40% de rendimiento. Estos resultados fueron mejorados posteriormente en la oxidación de la indolina **97** mediante una segunda adición de un exceso del agente oxidante. De este modo el oxindol **99** se aisló con un 73% de rendimiento.



Esquema 3.26

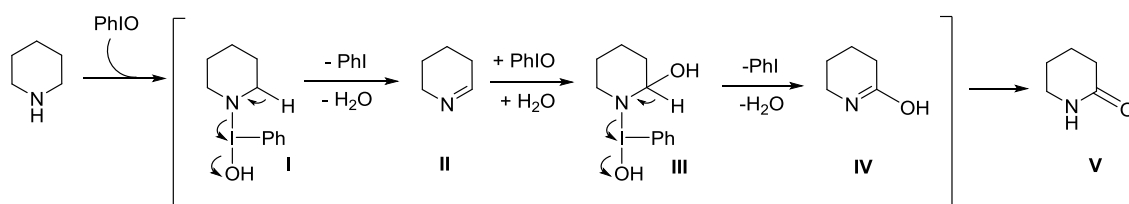
La posterior aplicación de este procedimiento a la oxidación de las espiroindolinas **100** y **101**, resultantes de la desprotección del bencenosulfonilo de los tetraciclos **79** y **91**, respectivamente, permitió la obtención de los correspondientes oxindoles de forma satisfactoria.



Esquema 3.27

El mecanismo descrito por Moriarty⁹⁶ para la oxidación de aminas a amidas con yodosobenceno en agua implica la formación de un intermedio tipo yodo-nitrógeno I, tal como muestra el siguiente Esquema, que experimenta disociación para dar yodobenceno y una imina II. Dicha imina II reacciona con otro equivalente de yodosobenceno, lo que proporciona

el intermedio **III**, que de nuevo elimina yodobenceno proporcionando el tautómero de la correspondiente amida **V**.



Esquema 3.28

○ Reducción quimioselectiva de la lactama

Para completar la síntesis formal de la isorincofilina y la rincofilina a partir de la dilactama **103** sólo era necesario la reducción quimioselectiva del carbonilo lactámico presente en el anillo piperidínico. No obstante, esta reducción presenta cierta dificultad debido a la presencia de otras dos funciones carbonílicas, el carbonilo del sistema oxindólico y el éster metílico de la cadena en posición C-15.

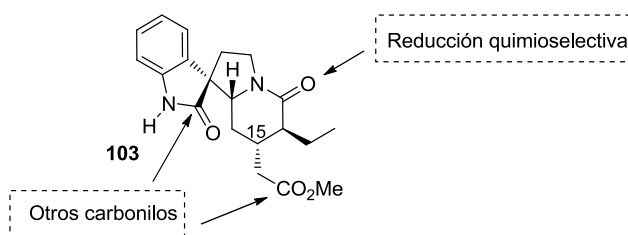
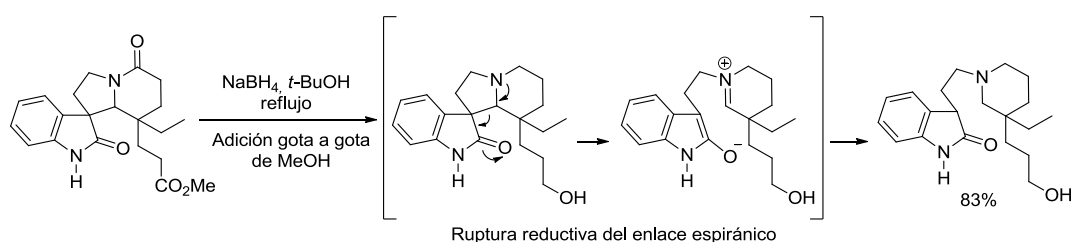


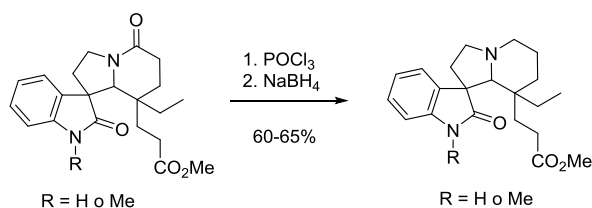
Figura 3.9

Por otro lado, es conocido que, en la mayoría de condiciones convencionales (hidruro de aluminio y litio, el diborano o borohidruro de potasio), el sistema espiránico puede experimentar una sobre-reducción a través de la sal de iminio que se genera en el equilibrio de tipo retro-Mannich, una vez se ha reducido la lactama a amina terciaria.⁹⁷



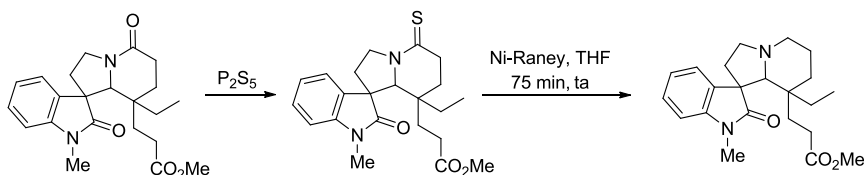
Esquema 3.29

No obstante, en la literatura existen algunos estudios con el objetivo de evitar el problema de la ruptura reductiva del enlace espiránico. Uno de los autores que más ha estudiado esta transformación es S. C. Pakrashi,⁹⁸ que llevó a cabo la reducción de la lactama oxindólica representada en el siguiente Esquema en dos etapas: tratamiento con oxicloruro de fósforo para generar una sal de cloroiminio y posterior reducción con borohidruro sódico.



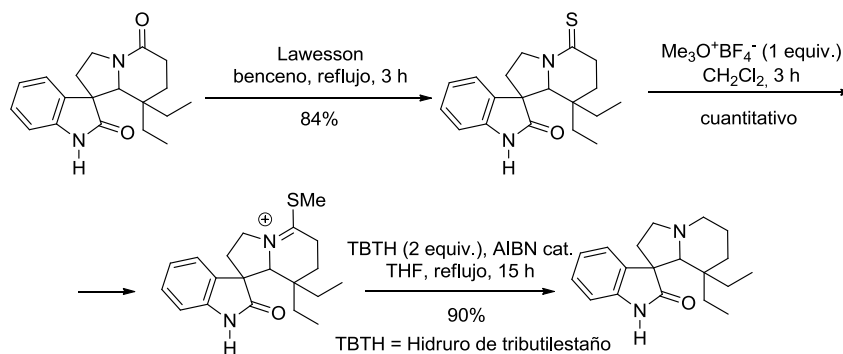
Esquema 3.30

No obstante, el autor comenta que el procedimiento no preserva la integridad estereoquímica del sistema espiránico y, por ello, estudia unas condiciones alternativas. La conversión selectiva de la lactama en la correspondiente tioamida, seguido de tratamiento con níquel-Raney, de nuevo permitió efectuar la reducción deseada con buenos rendimientos aunque no evitó la isomerización del centro espiránico.⁹⁹



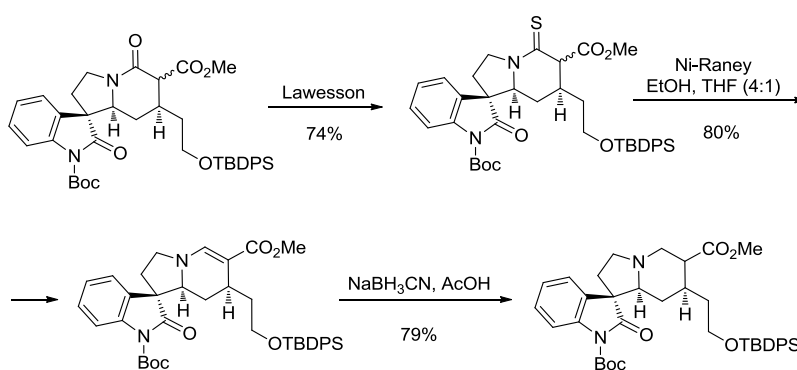
Esquema 3.31

Posteriormente, J.-Y. Laronze intentó reproducir el anterior procedimiento de Pakrashi, observando que cuando el oxindol no está sustituido sobre el nitrógeno, tal como sucede en la lactama oxindólica representado en el Esquema 3.32, no se obtienen buenos resultados en la etapa de desulfurización con níquel-Raney o con amalgama de aluminio. Por este motivo, Laronze convierte la tioamida en una sal de (metiltio)iminio, cuyo tratamiento con hidruro de tributil estaño rinde el producto de reducción deseado. El método es aplicado a una variedad de lactamas oxindólicas con buenos resultados.¹⁰⁰



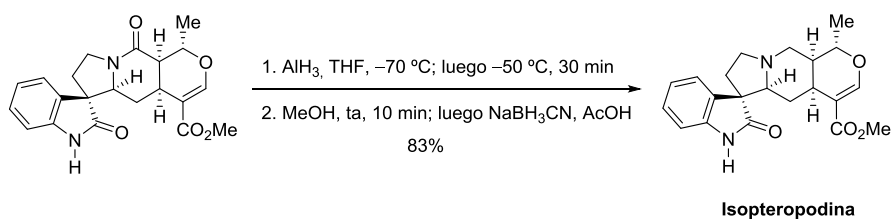
Esquema 3.32

Recientemente, R. Wang ha descrito la reducción quimioselectiva del carbonilo lactámico de la piperidona presente en el espirooxindol representado en el Esquema 3.33 mediante conversión de la lactama en la correspondiente tiolactama, seguido de tratamiento con níquel-Raney.⁸⁵ En este caso, dicho reactivo provoca la reducción parcial de la tioamida para dar un vinílogo de carbamato, que posteriormente se reduce con cianoborohidruro sódico.



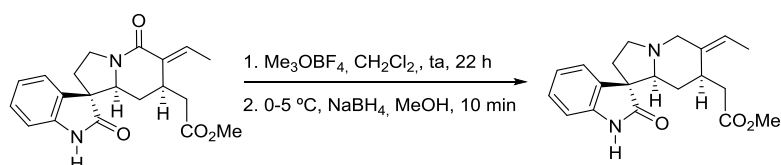
Esquema 3.33

En el contexto de la síntesis de los alcaloides oxindólicos isopteropodina y pteropodina, S. F. Martin¹⁰¹ describió la reducción quimioselectiva del carbonilo lactámico presente en un anillo de seis eslabones en un derivado oxindólico altamente funcionalizado mediante tratamiento con alano a baja temperatura, que probablemente provoca la reducción parcial de la lactama, seguido de una segunda reducción del aminal resultante con cianoborohidruro sódico. El rendimiento global es excelente considerando la dificultad inherente a esta transformación.



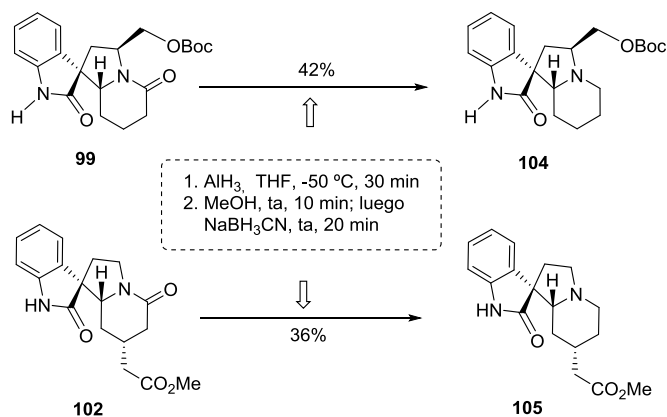
Esquema 3.34

Posteriormente, el mismo autor, S. F. Martin, intenta provocar la reducción del carbonilo lactámico del espirooxindol representado en el Esquema 3.35 mediante el protocolo descrito por Borch, que implica la formación de una sal de metoxiiminio, que posteriormente se reduce con borohidruro sódico.¹⁰² Sin embargo, la transformación fue poco eficiente.



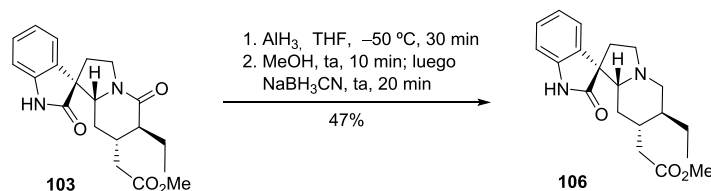
Esquema 3.35

A la vista de los anteriores precedentes, decidimos utilizar el procedimiento de S. F. Martin consistente en la reducción secuencial con alano y cianoborohidruro sódico. De forma preliminar, inicialmente ensayamos la reducción sobre los sustratos modelo **99** y **102**. Con el uso del compuesto **99** pretendíamos ver si efectivamente éramos capaces de reducir el carbonilo lactámico presente en el anillo de piperidina frente al del oxindol, mientras que con el compuesto modelo **102**, quisimos poner a punto las condiciones necesarias para evitar la reducción del carbonilo de éster.



Esquema 3.36

Las mejores condiciones de reducción encontradas fueron la adición del alano a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, seguido de 30 minutos de agitación a $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$, adición de MeOH, y tras 20 minutos de agitación a temperatura ambiente, adición del NaBH_3CN y AcOH, manteniendo la agitación durante 20 minutos más a esta misma temperatura. La aplicación posterior de esta metodología al compuesto **103** permitió la obtención de la amina oxindólica **106** con un 47% de rendimiento.

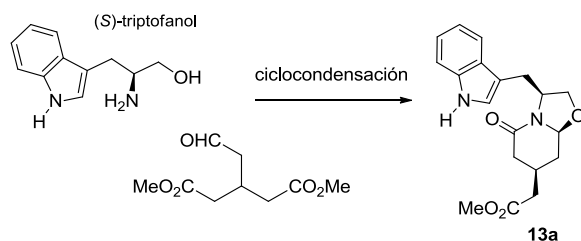


Esquema 3.37

El compuesto **106** había sido convertido previamente por Y. Ban en la isorincofilina⁷⁹ y ésta, por equilibración, en la rincofilina (serie racémica). Por tanto, la síntesis de **106** constituye una síntesis formal de los enantiómeros no naturales de los mencionados alcaloides.

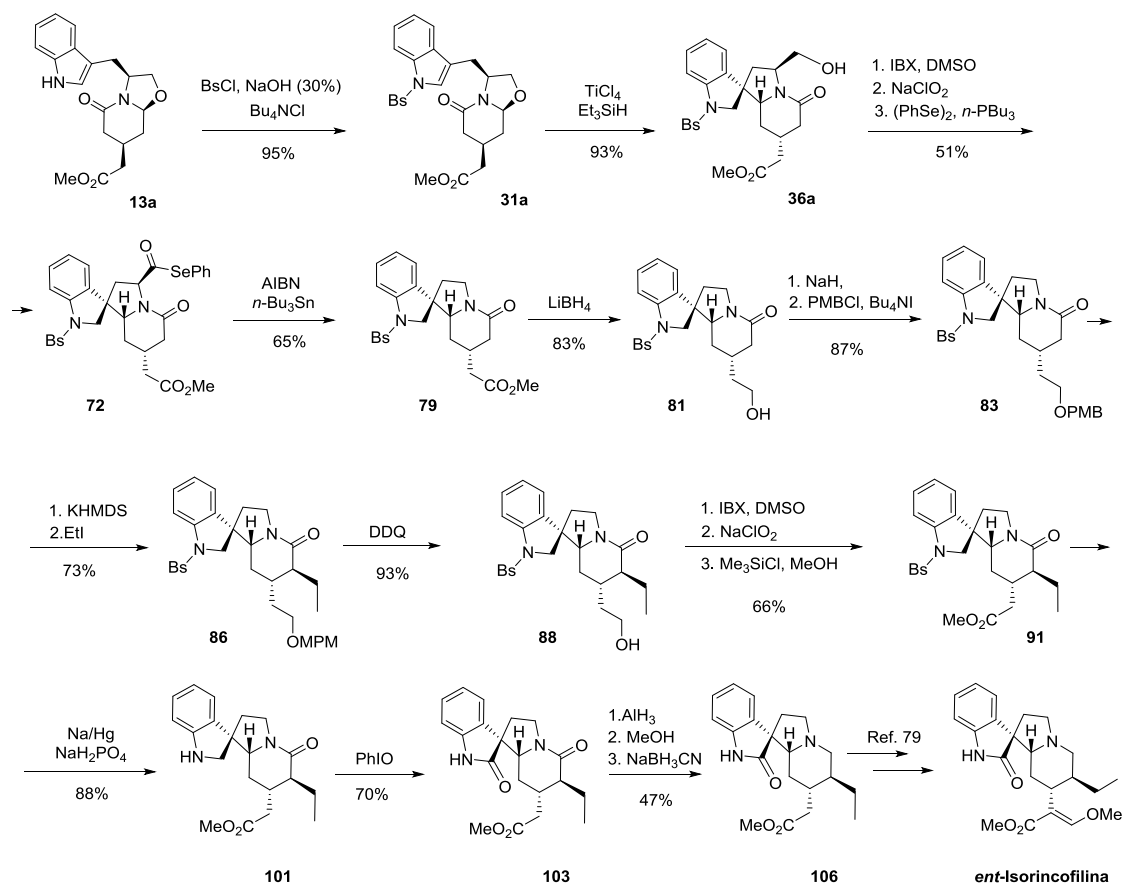
3.3.4 RESUMEN DE LA SÍNTESIS FORMAL DE LA *ent*-RINCOFILINA Y *ent*-ISORINCOFILINA

La lactama **13a**, precursor enantiopuro de los alcaloides rincofilina e isorincofilina, se obtuvo con un rendimiento del 65% mediante una reacción de ciclocondensación del (*S*)-triptofanol y del aldehído-diéster, en un proceso de desimetrización diastereoselectiva de las dos cadenas enantiotópicas.



Esquema 3.38

A partir de dicho compuesto, se ha desarrollado una síntesis formal del alcaloide *ent*-isorincofilina, que puede isomerizarse a su isómero en C-7, *ent*-rincofilina, en condiciones ácidas.



Esquema 3.39

3.4 LOS ALCALOIDES OXINDÓLICOS DE TIPO HETEROYOHIMBANOS MITRAFILINA, ISOMITRAFILINA, FORMOSANINA E ISOFORMOSANINA

Los alcaloides oxindólicos de tipo heteroyohimbanos se caracterizan por presentar un sistema espirooxindólico pentacíclico con un oxígeno en el anillo E, según se muestra en la siguiente Figura. Estos alcaloides se aíslan principalmente de plantas tropicales y subtropicales de la familia *Rubiaceae*, particularmente de los géneros *Mitragyna* y *Ouroparia*, cuyas hojas se usan en medicina tradicional africana y asiática, a pesar de que algunas de ellas, como *M. speciosa* y *M. parvifolia*, gozan de mala reputación al presentar un efecto agonista a los receptores opioides similar a la morfina.

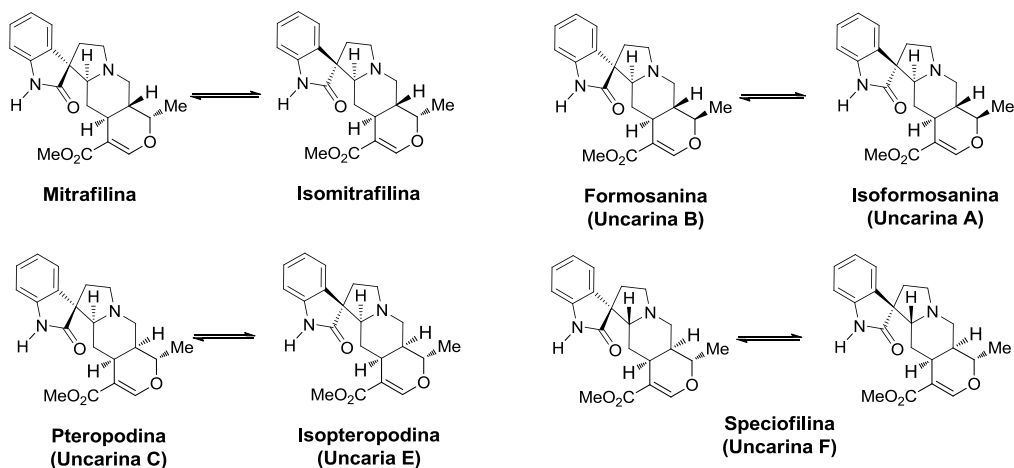


Figura 3.10

Los alcaloides mitrafilina e isomitrafilina fueron aislados por primera vez por Seaton y colaboradores en el año 1958.¹⁰³ Su elucidación estereoquímica fue establecida inicialmente en el 1961¹⁰⁴ y corroborada poco después por Finch y Taylor⁷⁷ mediante la síntesis parcial de los mismos.

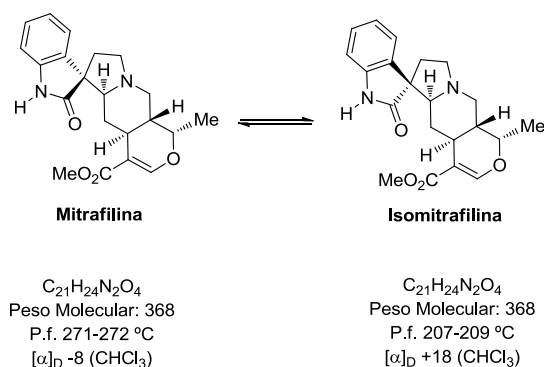


Figura 3.11

Estos alcaloides se aíslan de diferentes plantas pertenecientes al género *Uncaria*,¹⁰⁵ tales como *U. attenuata*,¹⁰⁶ *U. orientalis*, *U. perrottetii*, *U. tomentosa*, y al género *Mitragyna*, principalmente de *M. speciosa*, *M. rubrostipulacea*, *M. stipulosa* y *M. macrophylla*.

Entre las propiedades farmacológicas más destacables que presentan la mitrafilina y la isomitrafilina se halla su potente actividad anticancerígena¹⁰⁷ e inmunoestimulante¹⁰⁸ (tanto *in vitro* como *in vivo*), así como un efecto antiproliferativo en líneas celulares de neuroblastoma y gliomas humanos.¹⁰⁹ También presentan una destacable actividad antiinflamatoria,¹¹⁰ por disminución de la producción de citoquinas, ofreciendo una nueva terapia para el control de alergias e inflamaciones.

Por otro lado, estos alcaloides han mostrado ser eficaces en el tratamiento del herpes labial,¹¹¹ siendo más potente que el fármaco Zorivaz®, y como agentes antimicrobianos,¹¹² potenciando el efecto del fármaco antituberculoso Isoniacida frente a *Mycobacterium madagascariense* y *Mycobacterium indicus*.

Por otra parte, la uncarina A y la uncarina B fueron aisladas de *Uncaria kawakamii* por Kondo en el 1941.¹¹³ Años más tarde se les asignó el nombre de isoformosanina y formosanina, respectivamente, dado su aislamiento de *Ourouparia formosana*.¹¹⁴ Estos alcaloides son epímeros en el carbono C-19, contiguo al metilo, respecto de la mitrafilina e isomitrafilina.

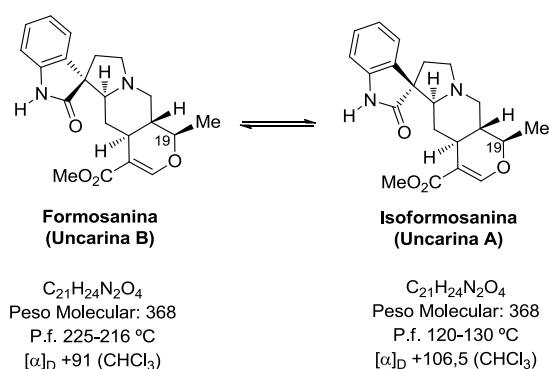
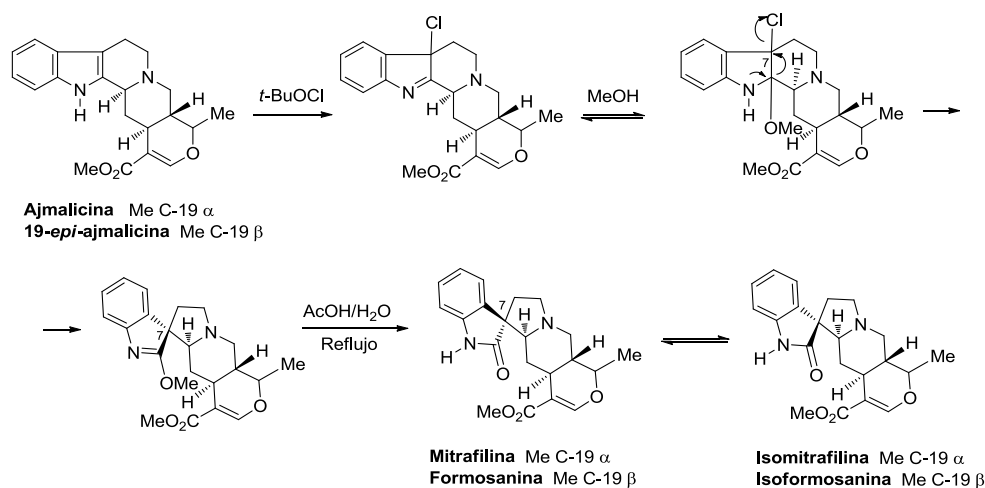


Figura 3.12

3.4.1 SÍNTESIS PREVIAS DE LA MITRAFILINA, ISOMITRAFILINA, FORMOSANINA E ISOFORMOSANINA

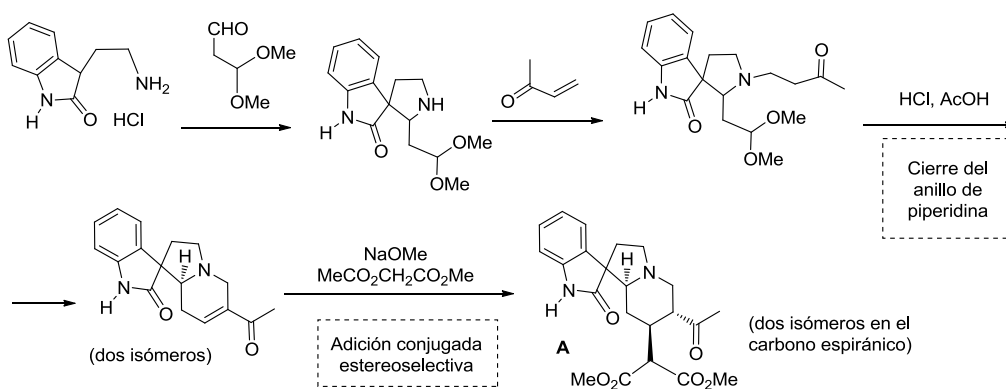
A pesar de su aislamiento en los años 50, hasta el presente tan solo se han descrito una síntesis parcial y una síntesis total para cada uno de estos alcaloides.

La síntesis parcial de la mitrafilina y la isomitrafilina fue realizada por Finch y Taylor,⁷⁷ autores que describieron asimismo la síntesis parcial de la rincofilina y la isorincofilina. En esta ocasión emplearon el alcaloide indólico ajmalicina para la generación de la correspondiente cloroindolenina, cuya hidrólisis conduce a la mitrafilina. Por otro lado, Winterfeldt describió en 1969 una metodología análoga para la síntesis de la formosanina a partir de la 19-*epi*-ajmalicina.¹¹⁵



Esquema 3.40

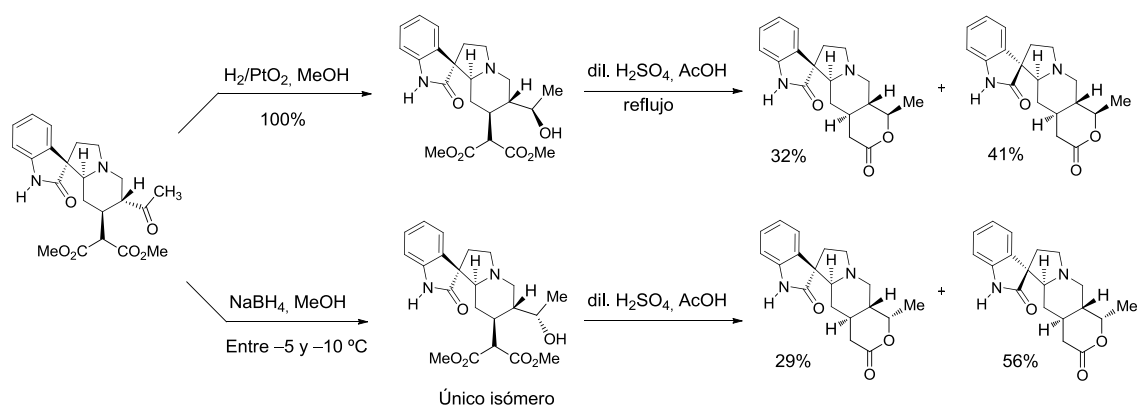
Un año después de la publicación de la síntesis total de la rincofilina, Y. Ban y T. Oishi describieron la síntesis total de los alcaloides mitrafilina y formosanina y sus epímeros en el carbono espiránico.¹¹⁶ En las primeras etapas se forma el sistema espirooxindólico a través del procedimiento que este autor utilizó en su síntesis de la rincofilina e isorincofilina. La construcción del anillo piperidínico se lleva a cabo mediante una ciclación de tipo Dieckmann, que genera una cetona α,β -insaturada. La adición conjugada de malonato de dimetilo sobre dicha enona rindió el compuesto **A**, que se aisló en forma de una mezcla de isómeros en el carbono espiránico.



Esquema 3.41

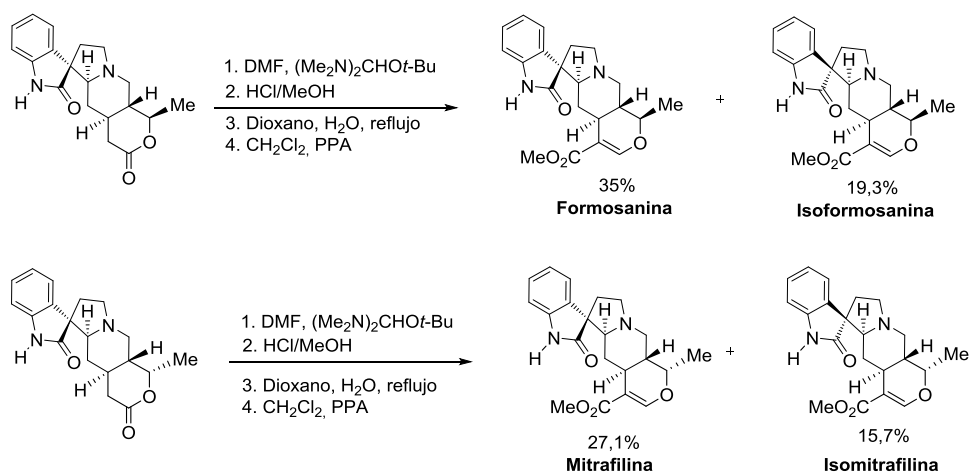
En la siguiente etapa, el isómero mayoritario se sometió a una reducción estereocontrolada de la cetona, ya sea con utilización de borohidruro sódico o mediante hidrogenación catalítica para dar con elevada estereoselectividad los correspondientes alcoholes secundarios, que

difieren en la configuración del centro estereogénico formado en la reacción. De este modo, a partir de un precursor común se pudo acceder al alcaloide mitrafilina o bien a la formosanina. La posterior hidrólisis y descarboxilación de la unidad de malonato condujo directamente a la correspondiente lactona en forma de una mezcla de isómeros en el carbono espiránico.



Esquema 3.42

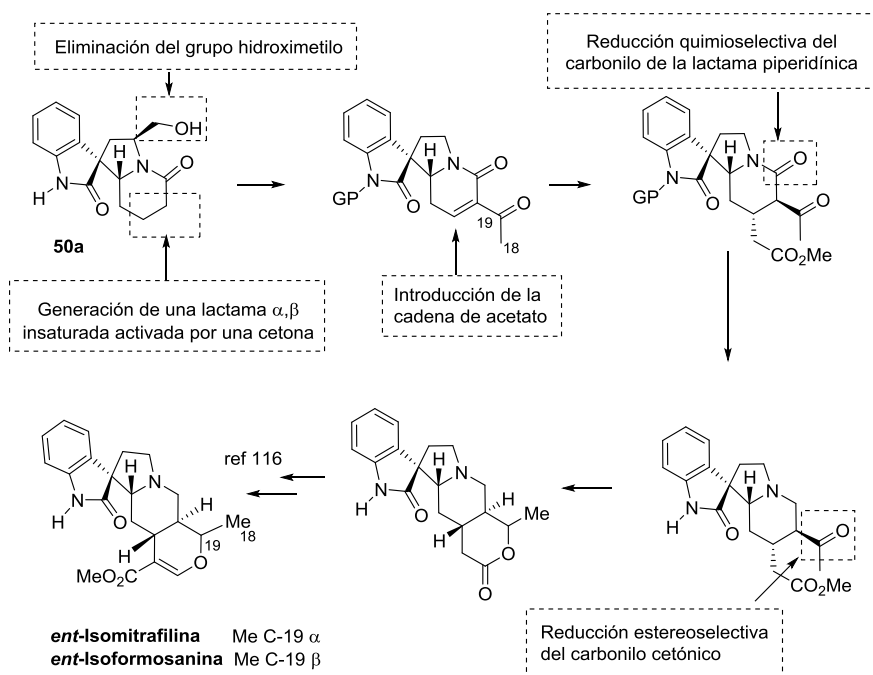
Finalmente, la formilación de la posición α de la lactona, seguida de una transposición acil-lactona y otras transformaciones funcionales completaron la síntesis de los alcaloides oxindólicos objetivo. En función del isómero resultante de la reducción estereoselectiva de la cetona se accedió a la formosanina o a la mitrafilina y sus correspondientes epímeros en el carbono espiránico.



Esquema 3.43

3.4.2 PLANTEAMIENTO SINTÉTICO

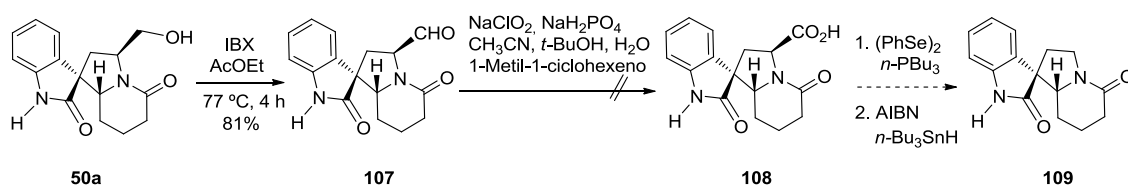
Una vez completada la síntesis formal de la rincofilina e isorincofilina, el siguiente reto que nos planteamos fue el acceso a alcaloides oxindólicos más complejos estructuralmente. Así pues, iniciamos un estudio para valorar la viabilidad sintética de los alcaloides de tipo heteroyohimbano, centrandó nuestra atención en los enantiómeros de los alcaloides mitrafilina e isomitrafilina (que presentan el grupo metilo en α en la posición 19) y formosanina e isoformosanina (cuyo metilo se halla en β). La estrategia sintética diseñada implica las siguientes etapas clave: 1) eliminación de la cadena de hidroximetilo, 2) generación de una lactama insaturada con introducción de una cadena de acetilo (carbonos C-18 y C-19 de los alcaloides), 3) incorporación de la cadena de acetato mediante una adición conjugada a la enona, 4) reducción quimioselectiva del carbonilo presente en el anillo de piperidina y 5) reducción estereoselectiva del carbonilo cetónico y lactonización. A partir del compuesto resultante de dicha reducción, el acceso a estos alcaloides ya se halla descrito¹¹⁶ (véase el esquema 3.41), por lo que esta ruta sintética constituiría una síntesis formal enantioselectiva de los enantiómeros de dichos productos naturales.



Esquema 3.44

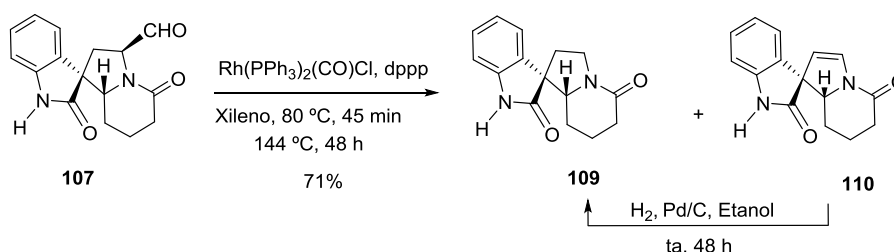
3.4.3 ELIMINACIÓN DE LA CADENA HIDROXIMETILO

Teniendo en cuenta los buenos resultados obtenidos en la eliminación de la cadena de hidroximetilo, vía la eliminación radicalaria de un éster de selenio, llevada a cabo en el contexto de la síntesis del alcaloide *ent*-isorincofilina, así como en trabajos precedentes realizados en nuestro grupo de investigación, nos planteamos aplicar esta metodología para efectuar esta transformación a partir del compuesto espirooxindólico **50a**. Para ello, era necesario generar el derivado de selenio a partir de un ácido carboxílico, generado a su vez por oxidación de un aldehído. Sin embargo, tras la formación satisfactoria del correspondiente aldehído **107** por oxidación del derivado espirooxindólico **50a** con IBX, todos los intentos de generar el ácido carboxílico resultaron infructuosos, obteniéndose en todos los casos mezclas complejas de compuestos de difícil identificación.



Esquema 3.45

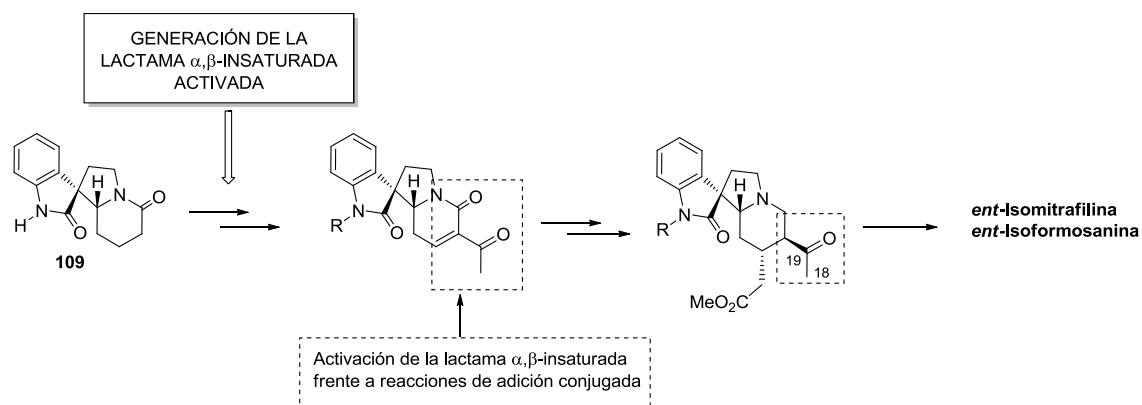
Por este motivo, decidimos cambiar la metodología y utilizar un complejo de rodio descrito en la literatura¹¹⁷ para efectuar una decarbonilación a partir de aldehídos. En este contexto, el tratamiento del derivado **107** con el complejo de rodio (I) que se muestra en el siguiente Esquema, a reflujo de xileno, proporcionó el compuesto **109** con buenos rendimientos y con un ahorro de etapas sintéticas importante. En esta reacción se generó también el compuesto **110**, insaturado en el anillo pirrolidínico, que se hidrogenó satisfactoriamente.



Esquema 3.46

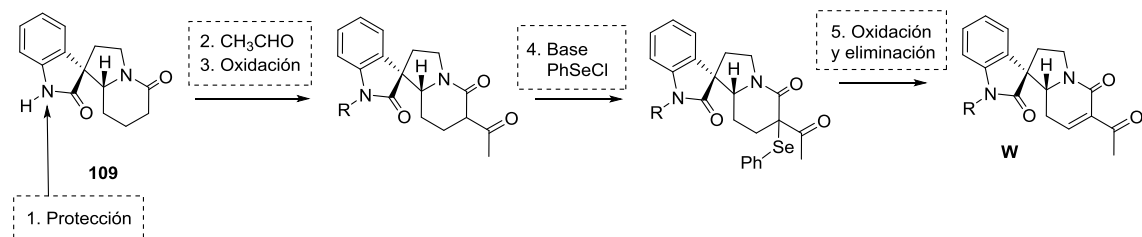
3.4.4 FORMACIÓN DE LA LACTAMA INSATURADA Y ENSAYOS DE ADICIÓN CONJUGADA

Una vez eliminada la cadena de hidroximetilo, nos propusimos preparar la lactama α,β -insaturada activada para efectuar una posterior adición conjugada. Para ello nos planteamos introducir una cadena de acetilo que ejercería una doble función. Por un lado, dado que es conocido que las lactamas α,β -insaturadas son pobres aceptores de Michael,^{78,118} la cetona podría ejercer una función de activación del doble enlace frente a las reacciones de adición conjugada, favoreciendo que éstas tuvieran lugar. Por otro lado, la introducción de dicha cadena incorporaría los átomos de carbono C-18 y C-19 de los alcaloides objetivo.



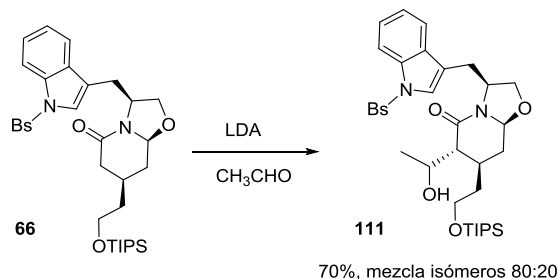
Esquema 3.47

Para la preparación de la lactama insaturada activada por un acetilo (**W**, véase Esquema 3.48) a partir de la lactama espiránica **109** nos planteamos llevar a cabo una reacción de tipo aldólico con acetaldehído, seguida de oxidación del alcohol resultante. La fenilselenación de la β -ceto-amida seguida de oxidación al correspondiente selenóxido y eliminación rendiría el compuesto α,β -insaturado deseado.



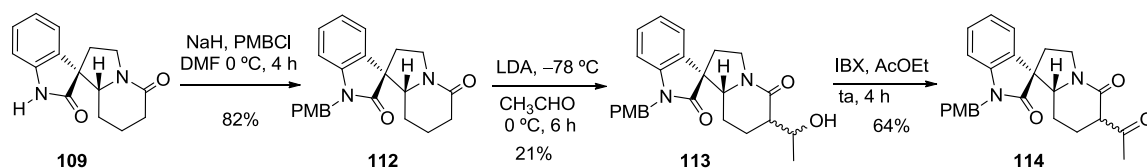
Esquema 3.48

Para valorar la viabilidad de la reacción de tipo aldólica, de forma preliminar decidimos ensayar la adición de acetaldehído en las condiciones descritas en la literatura¹¹⁹ sobre la lactama bicíclica **66**. La reacción transcurrió satisfactoriamente, proporcionando el alcohol **111** en forma de una mezcla de epímeros.



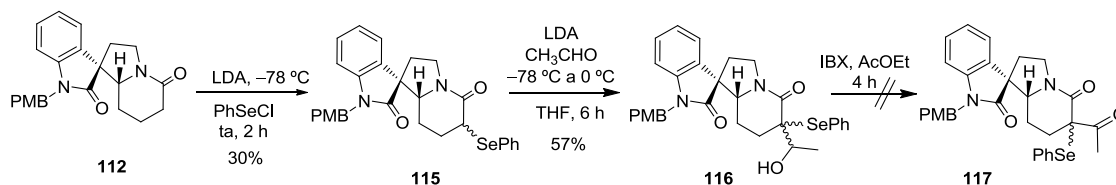
Esquema 3.49

Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo a partir del espirooxindol **112**, obtenido mediante protección con cloruro de *para*-metoxibencilo de **109**, se obtuvo el alcohol esperado **113** (como mezcla de isómeros) en bajo rendimiento. La posterior oxidación de **113** con IBX condujo satisfactoriamente a la β -ceto-lactama **114**.



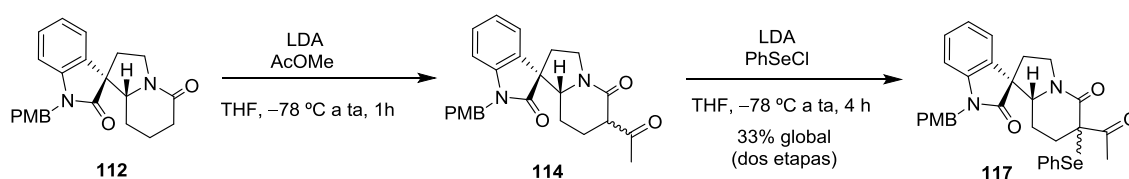
Esquema 3.50

Debido al bajo rendimiento observado en la reacción de tipo aldólico, se optó por invertir el orden de las etapas. Para ello, se trató de introducir el sustituyente fenilselenilo en primer lugar. Sin embargo, tras estudiar diversas condiciones, el compuesto deseado se obtuvo en bajo rendimiento (30%). Aunque la reacción aldólica a partir de **115** con acetaldehído transcurrió con un rendimiento aceptable, la posterior oxidación del alcohol **116** con IBX resultó infructuosa, obteniéndose la cetona **117** en muy bajo rendimiento.



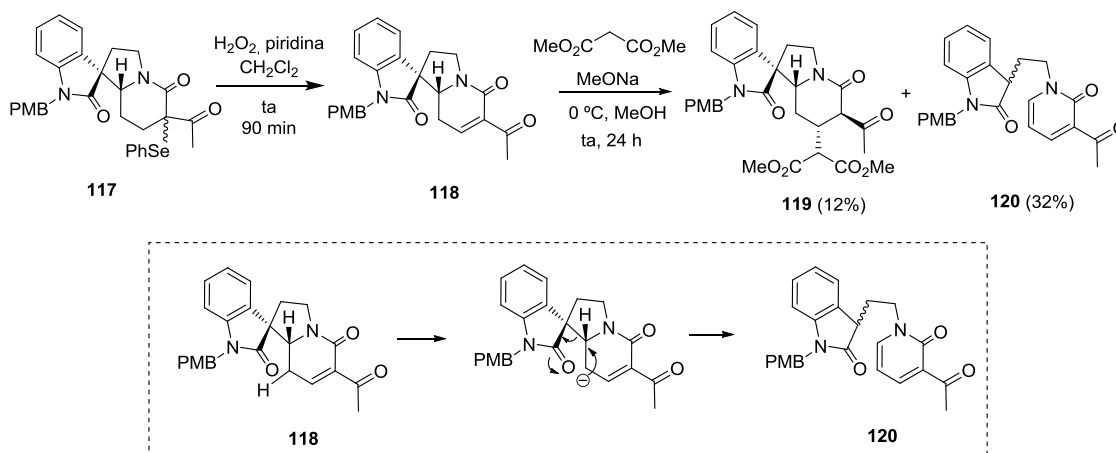
Esquema 3.51

A la vista de los poco alentadores resultados anteriores, decidimos llevar a cabo una reacción de tipo Claisen con el enolato de **112** y un éster en lugar de un aldehído. De este modo, se formaría directamente una β -ceto-amida no siendo necesaria la oxidación del alcohol. Así pues, el tratamiento del compuesto **112** con LDA y acetato metilo proporcionó la cetona **114** que, sin previa purificación, se transformó en el seleno-derivado **117**. El rendimiento global para ambas transformaciones fue del 33%.



Esquema 3.52

La oxidación del átomo de selenio de la ceto-lactama **117** con peróxido de hidrógeno condujo al correspondiente selenóxido, que experimentó eliminación *in situ* rindiendo la lactama α,β -insaturada **118**. Todos los intentos de purificación de esta lactama resultaron infructuosos debido a su elevada tendencia a la degradación. Por ello, la siguiente etapa de adición conjugada se llevó a cabo inmediatamente después de la formación de la dihidropiridona **118**. La adición de malonato de dimetilo en presencia de metóxido sódico. Proporcionó el diéster deseado **119** en bajo rendimiento (12%) y la acetil-piridona (**120**, 32%). La formación de dicho compuesto puede justificarse considerando que el las condiciones de reacción fuertemente básicas provoca la abstracción de uno de dichos protones ácidos generando un vinílogo de enolato que evoluciona hacia la formación de la piridona **120** por fragmentación del enlace C-3 y C-7.

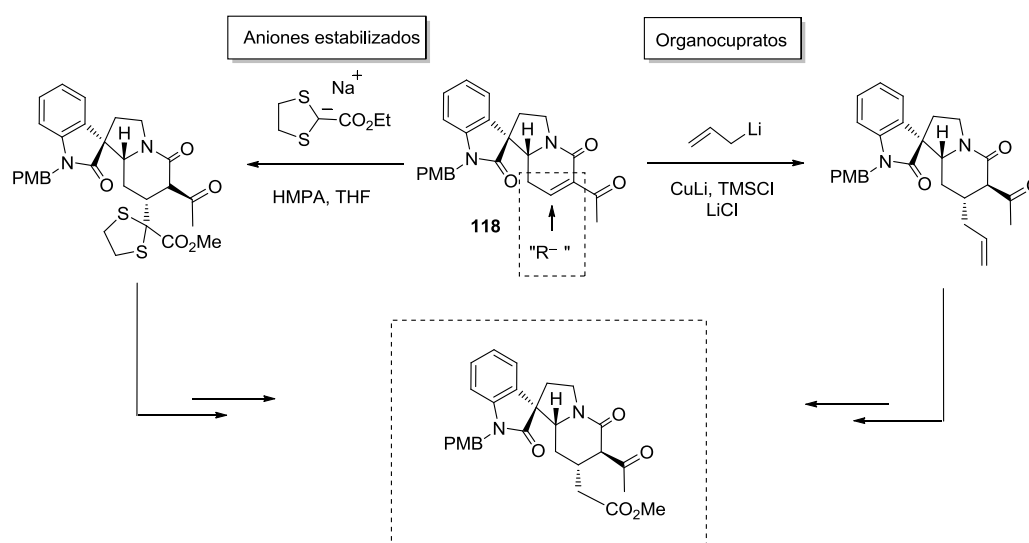


Esquema 3.53

En este punto se interrumpieron los trabajos encaminados a la síntesis de la mitrafilina y la formosanina. Aunque no ha sido posible completar la síntesis propuesta, hemos mejorado considerablemente el procedimiento para la eliminación de la cadena de hidroximetilo en los sistemas espirooxindólicos preparados en este estudio. Además, hemos puesto a punto un procedimiento para la preparación de la amida insaturada **118**, que se visualiza como un intermedio clave en la síntesis de los alcaloides mitrafilina y la formosanina.

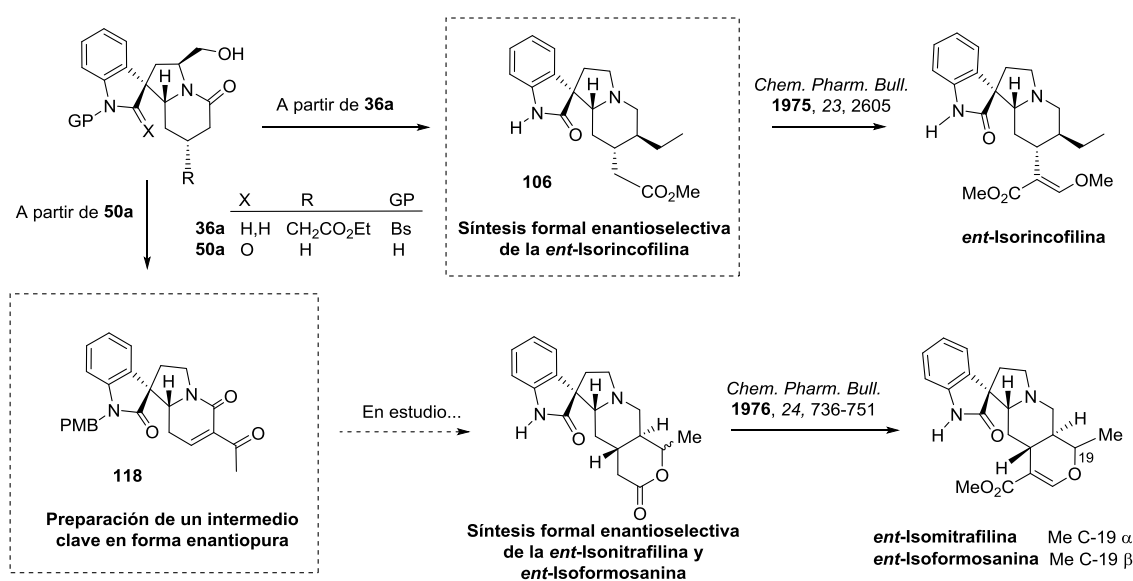
3.4.5 PERSPECTIVAS DE FUTURO

A pesar de los bajos rendimientos obtenidos en la reacción de adición conjugada de malonato, consideramos que la estrategia planteada en esta tesis Doctoral para la síntesis formal de los enantiómeros de los alcaloides mitrafilina y formosanina sigue siendo válida. Para ello, será necesario emprender un estudio exhaustivo de las reacciones de adición conjugada empleando nucleófilos de distinta naturaleza (aniones estabilizados o organocupratos) que no impliquen condiciones de reacción fuertemente básicas. Basándonos en anteriores experiencias, para la introducción de la cadena de acetato en reacciones de adición conjugada a partir de **118** nos planteamos, por un lado, el uso de la sal sódica del 1,3-ditiolanocarboxilato de etilo, con posterior desulfurización con boruro de níquel. Por otro lado, la adición conjugada de organocupratos de alilo a la lactama insaturada **118**, seguida de oxidación del doble enlace y esterificación del ácido resultante, puede constituir una alternativa válida para alcanzar nuestros objetivos.



Esquema 3.54

En este capítulo hemos mostrado el potencial sintético de los compuestos espiránicos preparados en el Capítulo 2 para la síntesis enantioselectiva de alcaloides oxindólicos. Por un lado, a partir de la espiroindolina **36a**, que presentan una cadena de acetato de metilo en la posición 4 del anillo de piperidina, hemos alcanzado la síntesis formal enantioselectiva del alcaloide *ent*-isorincofilina. De forma alternativa, a partir del espirooxindol **50a** hemos accedido de forma satisfactoria a la lactama insaturada activada **118** que representa un valioso intermedio para la síntesis enantioselectiva de los alcaloides oxindólicos *ent*-isomitrafilina y *ent*-isoformosanina.



Esquema 3.55

BIBLIOGRAFÍA DEL CAPÍTULO 3

- ⁶⁵ Bindra, J. S. In *The Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; 1973; Vol. 14, pp. 83–121.
- ⁶⁶ Dewick, P. *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Approach*; Willey, Ed.; 2002; pp. 187–190.
- ⁶⁷ Trager, W. F.; Calvin, M. L.; Phillipson, J. D.; Haddock, R. E.; Dwuma-Badu, D.; Beckett, A. H. *Tetrahedron* **1968**, 24, 523–543.
- ⁶⁸ (a) Wenkert, E.; Udelhofen, J. H.; Bhattacharyya, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 3763–3768. (b) Seaton, J. C.; Nair, M. D.; Edwards, O. E.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1960**, 38, 1035–1042. (c) Laus, G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1998**, 2, 315–318.

- ⁶⁹ Shimada, Y.; Goto, H.; Itoh, T.; Sakakibara, I.; Kubo, M.; Sasaki, H.; Terasawa, K. *J. Pharm. Pharmacol.* **1999**, *51*, 715–722.
- ⁷⁰ Zhang, W. B.; Chen, C. X.; Sim, S. M.; Kwan, C. Y. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* **2004**, *369*, 232–238.
- ⁷¹ (a) Wang, X.-L.; Zhang, L.-M.; Hua, Z. *Acta Pharmacol. Sin.* **1994**, *15*, 115–118. (b) Li, P.-Y.; Zeng, X.-R.; Cheng, J.; Wen, J.; Inoue, I.; Yang, Y. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **2013**, *386*, 973–982.
- ⁷² (a) Ping, H.; Su, J.; Liu, H.; Liu, G.; Xie, L.; Wu, H. *Acta Pharmacol. Sin.* **1992**, *13*, 315–318. (b) Jing-Shan, S. H. I.; Jun-Xian, Y. U.; Xiu-Ping, C.; Rui-Xia, X. U. *Acta Pharmacol. Sin.* **2003**, *24*, 97–101.
- ⁷³ Kang, T.-H.; Murakami, Y.; Takayama, H.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Watanabe, H.; Matsumoto, K. *Life Sci.* **2004**, *76*, 331–343.
- ⁷⁴ Shi J., K. H. *Acta Pharmacol. Sin.* **2002**, *23*, 445–449.
- ⁷⁵ Matsumoto, K.; Morishige, R.; Murakami, Y.; Tohda, M.; Takayama, H.; Sakakibara, I.; Watanabe, H. *Eur. J. Pharmacol.* **2005**, *517*, 191–199.
- ⁷⁶ Sakakibara, I.; Terabayashi, S.; Kubo, M.; Higuchi, M.; Komatsu, Y.; Okada, M.; Taki, K.; Kamei, J. *Phytomedicine* **1999**, *6*, 163–168.
- ⁷⁷ Finch, N.; Taylor, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 1318–1320.
- ⁷⁸ Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6547–6561.
- ⁷⁹ Ban, Y.; Seto, M.; Oishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1975**, *23*, 2605–2613.
- ⁸⁰ Nagata, K.; Ishikawa, H.; Tanaka, A.; Miyazaki, M.; Kanemitsu, T.; Itoh, T. *Heterocycles* **2010**, *81*, 1791–1798.
- ⁸¹ Brown, R. T.; Chapple, C. L.; Platt, R. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 1401–1402.
- ⁸² (a) Rosenmund, P.; Hosseini-Merescht, M.; Bub, C.; *Liebigs Ann. Chem.* **1994**, 151–158. Para un artículo de revisión sobre la elaboración de la cadena de etilideno en alcaloides indólicos, véase: (b) Bosch, J.; Bennasar, M. L. *Heterocycles*, **1983**, *20*, 2471–2511.
- ⁸³ Wanner, M. J.; Ingemann, S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1100–1106.
- ⁸⁴ Trost; B. M.; Van Vranken, D. L. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395–422
- ⁸⁵ Zhang, H.; Ma, X.; Kang, H.; Hong, L.; Wang, R. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 542–545.
- ⁸⁶ (a) Allin, S. M.; Thomas, C. I.; Allard, J. E.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. *J. Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7103–7105. (b) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Bassas, O.; Llor, N.; Escolano, C.; Gómez-Esqué, A.; Molins, E.; Allin, S. M.; McKee, V.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5193–5201.
- ⁸⁷ (a) Sheeman, J. C.; Tulis, R. W. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 2264–2267. (b) Kaname, M.; Yoshifuji, S.; Sashida, H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2786–2788.
- ⁸⁸ (a) Wojciechowska-Nowak, M.; Boczoń, W.; Warzajtis, B.; Rychlewska, U.; Jasiewicz, B. *J. Mol. Struct.* **2011**, *989*, 51–59. (b) Bosch, J.; Mauleón, D.; Feliz, M.; Granados, R. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4836–4841.
- ⁸⁹ Rawalay, S. S.; Shechter, H. *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3129–3131.
- ⁹⁰ Klobukowski, E. R.; Mueller, M. L.; Angelici, R. J.; Woo, L. K. *ACS Catal* **2011**, *1*, 703–708.
- ⁹¹ Thomas, J. M.; Raja, R. *Proc. Natl. Acad. Sci* **2005**, *102*, 13732–13736.
- ⁹² (a) Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2523–2584. (b) Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Fujioka, H.; Kita, Y.; June, R. V. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7365–7368.

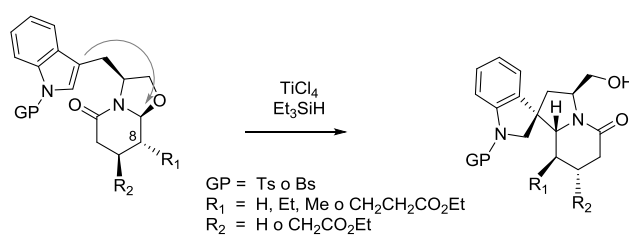
- ⁹³ Ghanem, A.; Aboul-Enein, H. Y.; Müller, P. *Chirality* **2005**, *17*, 44–50.
- ⁹⁴ Zhao, Y.; Ang, J. Q. L.; Ting Ng A. W.; Yeung, Y.-Y. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 19765–19768.
- ⁹⁵ (a) Milas, N. A.; Plesnicar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 4450–4453. (b) Zhao, Y.; Yeung, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2128–2131.
- ⁹⁶ Moriarty, R. M.; Vaid, R. K.; Duncan, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6913–6916.
- ⁹⁷ Mandal, S. B.; Giri, V. S.; Sabeena, M. S.; Pakrashi, S. C. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4236–4241.
- ⁹⁸ Ali, E.; Chakraborty, P. K.; Pakrashi, S. C. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1367–1370.
- ⁹⁹ Ali, E., Chakraborty, P. K., Chakravarty, A. K., Pakrashi, S. C. *Heterocycles* **1982**, *19*, 1667–1671.
- ¹⁰⁰ Laronze, J. Y.; Guilleateau, B.; Cartier, D.; Laronze, J.; Levy, J. *Heterocycles* **1989**, *29*, 2051–2055.
- ¹⁰¹ (a) Martin, F. S.; Mortimore, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4557–4560. (b) Martin, S. F.; Hunter, J. E.; Benage, B.; Geraci, L. S.; Mortimore, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6161–6171.
- ¹⁰² Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8003–8010.
- ¹⁰³ Seaton, J. C.; Tondeur, R.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1958**, *36*, 1031–1038.
- ¹⁰⁴ Wenkert, E.; Wickberg, B.; Leicht, C. *Tetrahedron Lett.* **1961**, 822–826.
- ¹⁰⁵ Laus, G.; Wurst, K. *Helv. Chim. Acta* **2003**, *86*, 181–187.
- ¹⁰⁶ Phillipson, J. D.; Hemingway, S. R. *Phytochemistry* **1975**, *14*, 1855–1863.
- ¹⁰⁷ Pilarski, R.; Filip, B.; Wietrzyk, J.; Kuraś, M.; Gulewicz, K. *Phytomedicine* **2010**, *17*, 1133–1139.
- ¹⁰⁸ Lemaire, I.; Assinewe, V.; Cano, P.; Awang, D. V. C.; Arnason, J. T. *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *64*, 109–115.
- ¹⁰⁹ García Prado, E.; García Gimenez, M. D.; De la Puerta Vázquez, R.; Espartero Sánchez, J. L.; Sáenz Rodríguez, M. T. *Phytomedicine* **2007**, *14*, 280–284.
- ¹¹⁰ Rojas-Duran, R.; González-Aspajo, G.; Ruiz-Martel, C.; Bourdy, G.; Doroteo-Ortega, V. H.; Alban-Castillo, J.; Robert, G.; Auberger, P.; Deharo, E. *J. Ethnopharmacol.* **2012**, *143*, 801–804.
- ¹¹¹ (a) Caldas, L. Q. A.; Olej, B.; Slomp, H.; Timóteo, M. O.; Velarde, L. G.; Duarte, H.; Rosati, J. L. R.; Moreno, S. R. F.; Silva, L. M. L. *J. Bras. Doenças Sex. Transm.* **2010**, *22*, 57–59. (b) Caon, T.; Kaiser, S.; Feltrin, C.; de Carvalho, A.; Sincero, T. C. M.; Ortega, G. G.; Simões, C. M. O. *Food Chem. Toxicol.* **2014**, *66*, 30–35.
- ¹¹² Erasto, P.; Marciale, C.; Omolo, J. J.; Hamilton, C. J. *Res. J. Med. Plant* **2014**, *8*, 32–40.
- ¹¹³ Kondo, H.; Ikeda, T. *J. Pharm. Soc. Japan* **1941**, *61*, 416.
- ¹¹⁴ Seaton, J. C.; Nair, M. D.; Edwards, O. E.; Marion, L. *Can. J. Chem.* **1960**, *38*, 1035–1042.
- ¹¹⁵ Winterjeidt, E.; Gaskell, A. J.; Korth, T.; Radunz, H.-E.; Wulkowiuk, M. *Chem. Ber.* **1969**, *102*, 3558–3572.
- ¹¹⁶ (a) Ban, Y.; Taga, N.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 187–190. (b) Ban Y.; Taga N.; Oishi T. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 736–751. (c) Ban, Y.; Taga, N.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 187–190.
- ¹¹⁷ (a) Allin, S. M.; James, S. L.; Elsegood, M. J. R.; Martin, W. P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9464–9467. (b) Allin, S. M.; Gaskell, S. N.; Towler, J. M. R.; Page, P. C. B.; Saha, B.; McKenzie, M. J.;

- Martin, W. P. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8972–8975. (c) Allin, S. M.; Towler, J. M. R.; Elsegood, M. R. J.; Saha, B.; Page, P. C. B. *Synt. Commun.* **2012**, *42*, 872–882.
- ¹¹⁸ (a) Cossy, J.; Mirguet, O.; Pardo, D. G.; Desmurs, J.-R. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 475–482. (b) Overman, L. E.; Robichaud, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 300–308.
- ¹¹⁹ Da Silva, W. A.; Rodrigues, M. T.; Shankaraiah, N.; Ferreira, R. B.; Andrade, C. K. Z.; Pilli, R. a; Santos, L. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3238–3241.

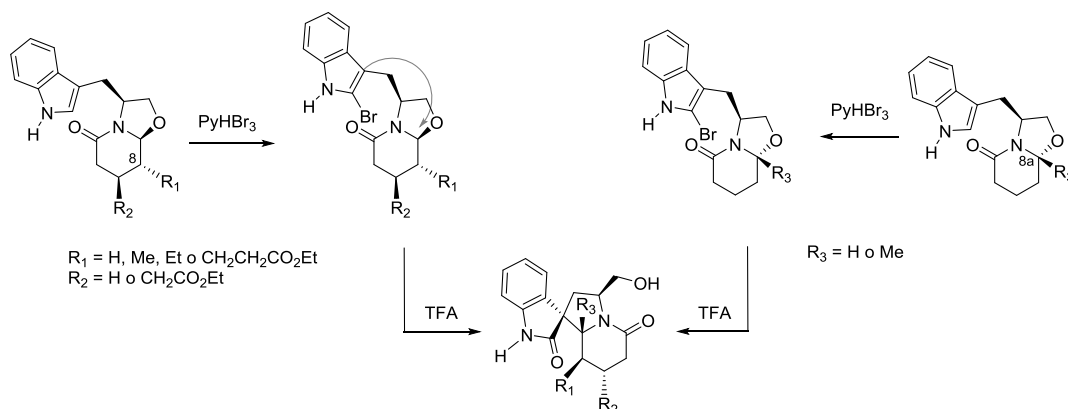
4. CONCLUSIONES

1. Se han establecido procedimientos generales para la preparación enantioselectiva de espiro[indolina-1,3'-indolizidinas] y de los correspondientes espirooxindoles.

A. Así, el tratamiento en medio ácido, en presencia de hidruro de trietilsilano, de lactamas con estructura de oxazolopiperidona derivadas del *N*-(arilsulfonil)triptofanol conduce a compuestos espiroindolínicos con excelentes rendimientos y total estereoselectividad, en un proceso que implica la apertura del anillo oxazolidínico, la ciclación de la sal de aciliminio resultante sobre la posición 3 del indol y, finalmente, la reducción *in situ* de la sal de indoleninio formada.

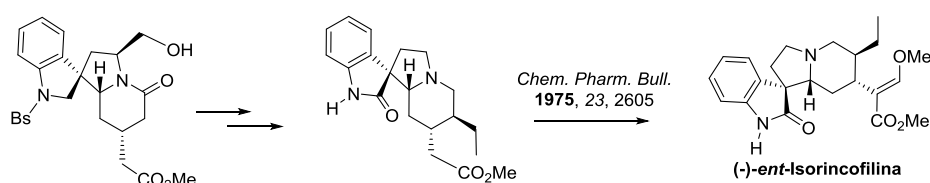


B. De forma alternativa, las reacciones de espirociclación a partir 2-bromoindoles derivados de lactamas bicíclicas derivadas del *N*-H triptofanol permiten la obtención directa de espirooxindoles con buenos rendimientos y elevada estereoselectividad, en un proceso que implica la apertura del anillo oxazolidínico, la ciclación de la sal de aciliminio resultante sobre la posición 3 del indol y, finalmente, la hidrólisis de la agrupación 2-bromoindoleninio formada.

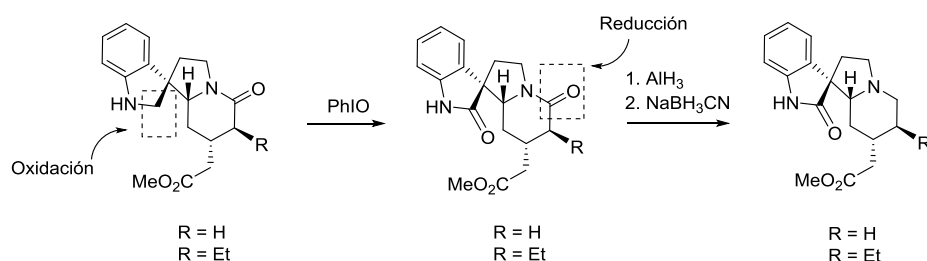


2. Cuando la lactama inicial se halla sustituida en la posición 8, las anteriores ciclaciones permiten la obtención de forma satisfactoria de compuestos espiroindolónicos y espirooxindólicos que presentan tres estereocentros contiguos, mientras a partir de una lactama que presenta un metilo en la posición C-8a, se obtiene un solo isómero del correspondiente espirooxindol con dos centros cuaternarios en posición contigua.

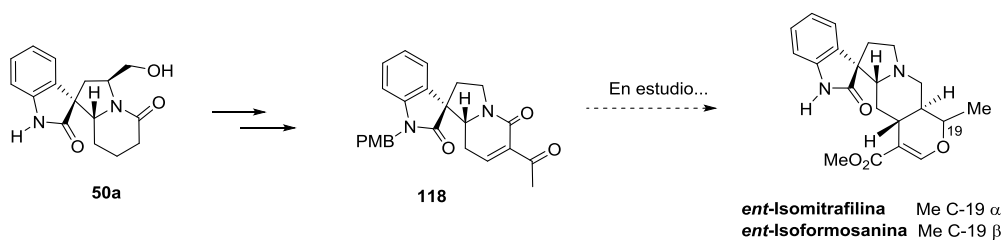
3. La utilidad sintética de las espiroindolinas preparadas se ha puesto de manifiesto con la síntesis enantioselectiva de los alcaloides oxindólicos *ent*-rincofilina y *ent*-isorincofilina.



4. En este contexto, se ha desarrollado una metodología que permite una generación eficiente del sistema oxindólico por oxidación de una indolina con yodosobenceno, mientras que una reducción quimioselectiva con $\text{AlH}_3/\text{NaBH}_3\text{CN}$ permite la reducción del carbonilo de la lactama piperidínica sin afectar la función ester ni el carbonilo de amida presente en el oxindol.



5. A partir del espirooxindol **50a** hemos accedido de forma satisfactoria a la lactama insaturada activada **118**, que hemos considerado un intermedio clave en la síntesis enantioselectiva de los alcaloides oxindólicos *ent*-isomitrafilina y *ent*-isoformosanina.

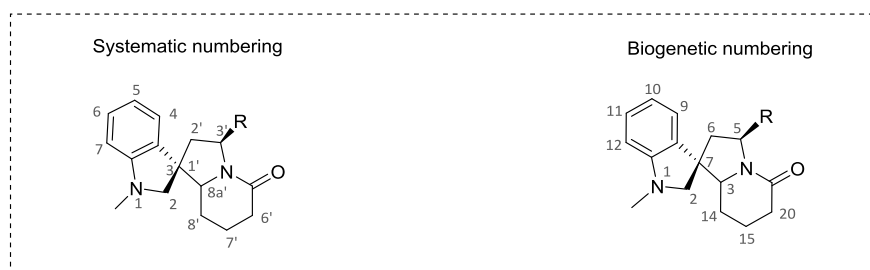


5-EXPERIMENTAL SECTION

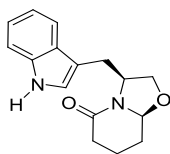
General Procedures:

All air sensitive manipulations were carried out under a dry argon or nitrogen atmosphere. THF and toluene were carefully dried and distilled from sodium/benzophenone prior to use. CH_2Cl_2 was dried and distilled from CaH_2 . Other solvents and all standard reagents were purchased from Aldrich, Acros, or Alfa Aesar, and were used without further purification. Analytical thin-layer chromatography was performed on SiO_2 (Merck silica gel 60 F254), and the spots were located with 1% aqueous KMnO_4 . Chromatography refers to flash chromatography, and was carried out on SiO_2 (SDS silica gel 60 ACC, 35-75 mm, 230-240 mesh ASTM). NMR spectra were recorded at 300, 400 or 500 MHz (^1H) and 100.6 or 125.0 MHz (^{13}C), and chemical shifts are reported in δ values downfield from TMS or relative to residual chloroform (7.26 ppm, 77.0 ppm) or methanol (3.34 ppm, 49.9 ppm) as an internal standard. Data are reported in the following manner: chemical shift, multiplicity, integrated intensity, coupling constant (J) in hertz (Hz), and assignment (when possible). Assignments and stereochemical determinations are given only when they are derived from definitive two-dimensional NMR experiments (g -HSQC-COSY). IR spectra were performed in a spectrophotometer Nicolet Avantar 320 FT-IR, and only noteworthy IR absorptions (cm^{-1}) are listed. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter. $[\alpha]_D$ values are given in $\text{deg dm}^{-1} \text{cm}^3 \text{g}^{-1}$. High resolution mass spectra (HRMS; LC/MSD TOF Agilent Technologies) were performed by Centres Científics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona.

In the Experimental Section, systematic numbering is used for the nomenclature of the spiranic compounds, whereas biogenetic numbering is used in the spectroscopic data in order to facilitate comparison with the natural products.



5.1 EXPERIMENTAL SECTION - CHAPTER 2



(3S,8aS)-3-(3-Indolylmethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (8a).

- *Preparation of the aldehyde-ester 2*

First step: Synthesis of **methyl-5-hydroxypentanoate**

H₂SO₄ conc (200 μL) was added to a solution of δ-valerolactone (9.3 mL, 99.9 mol) in anhydrous MeOH (50 mL), and the reaction was stirred at room temperature for 48 h. Then CaCO₃ was added to the solution up to pH=8 and the mixture was washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure at low temperature. The crude product was used in the next step without a further purification (12.1 g, 92%).

Second step: Synthesis of **methyl-5-oxopentanoate (2)**

5-Hydroxypentanoate (5 g, 37.8 mmol) was slowly added at 0 °C to a suspension of PCC (12.2 g, 56.7 mmol) and Celite® (12 g) in CH₂Cl₂. The reaction was stirred for 6 hours at the same temperature, then filtered on silica under vacuum washing with 9:1 hexane-EtOAc. The evaporation of solvent under reduced pressure gave the corresponding aldehyde **2** (4.1 g, 83%) as green/yellow oil, which was used in the next step without a further purification.

- *Cyclocondensation reaction*

A 500 mL three-necked flask, fitted with a Dean-Stark apparatus, was charged with (S)-tryptophanol (**1**, 5.85 g, 45 mmol), toluene (250 mL), and methyl 5-oxopentanoate (**2**, 5.7 g, 30 mmol). After refluxing for 24 h, the mixture was allowed to cool to room temperature and decanted. The solvent was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) affording lactams **8a** (5.05 g, 60%) and **8b** (1.21 g, 15%).

- Bicyclic lactam **8a** (3S, 8aS)

IR (NaCl): 3269 (NH), 1633 (C=O) cm⁻¹.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC) δ 1.50 (dddd, $J = 13.2, 12.4, 10.0, 4.0$ Hz, 1H, H-8), 1.69 (m, 1H, H-7), 1.99 (ddd, $J = 13.2, 4.8, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 2.25 (dq, $J = 12.4, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 2.43 (m, 2H, H-6), 2.69 (dd, $J = 13.6, 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.68 (dd, $J = 8.8, 6.0$ Hz, 1H, H-2), 3.73 (dm, $J = 13.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 4.03 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 4.31 (dm, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-3), 4.68 (dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H, H-8a), 7.05 (d, $J = 2.45$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.06 (br. s, 1H, N-H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 17.5 (C-7), 27.0 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 28.4 (C-8), 31.0 (C-6), 56.1 (C-3), 70.0 (C-2), 89.0 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 112.7 (C_{AR}), 119.4 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.1 (NCO).

mp 145-146 °C (Et_2O -hexane).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 71.09, H 6.71, N 10.36; found: C 70.91, H 6.73, N 10.32.

- Bicyclic lactam **8b** (3S,8aR)

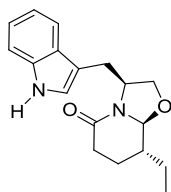
IR (NaCl): 3267 (NH), 1627 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC) δ 1.38 (dddd, $J = 13.6, 12.0, 8.8, 2.4$ Hz, 1H, H-7), 1.50 (m, 1H, H-8), 1.86 (m, 1H, H-8), 2.15 (dm, $J = 13.6$ Hz, 1H, H-7), 2.31 (ddd, $J = 18.4, 11.6, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 2.51 (dd, $J = 18.4, 6.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.05 (dd, $J = 14.0, 8.8$ Hz, 1H, H-6), 3.32 (dd, $J = 14.1, 2.8$ Hz, 1H, H-6), 3.69 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.07 (dd, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 1H, H-2), 4.46 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H, H-8a), 4.64 (dq, $J = 7.6, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 7.03 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.70 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.04 (br. s, 1H, N-H).

^{13}C NMR (75.4 MHz, CDCl_3) δ 17.1 (C-8), 27.5 (C-7), 28.2 (C-6), 31.4 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 54.4 (C-3), 69.7 (C-2), 87.3 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 111.4 (C_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.7 (NCO).

mp 137-138 °C (Et_2O -hexane).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$: C 71.09, H 6.71, N 10.36; found: C 71.37, H 6.78, N 10.37.



(3*S*,8*R*,8*aS*)-8-Ethyl-3-(3-indolylmethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (9a).

(*S*)-Tryptophanol (1.956 g, 10.28 mmol) was added to a stirred solution of methyl 4-formylhexanoate¹ (**4**, 2.28 g, 14.39 mmol) in toluene (100 mL). The mixture was heated at reflux under Dean-Stark conditions for 24 h. Then, the solvent was removed under reduced pressure to yield a residue, which was chromatographed (4:1 to 1:1 hexane-EtOAc) giving a mixture of lactams **9a** (major, 2.345 g, 76%) and **9b** (minor, 335 mg, 11%).

- Bicyclic lactam **9a** (3*S*,8*R*,8*aS*)

IR (film): 1628 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.00 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃), 1.28 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.38 (m, 1H, H-8), 1.55 (m, 1H, H-7), 1.79 (m, 1H, CH₂CH₃), 2.02 (m, 1H, H-7), 2.47 (m, 2H, H-6), 2.62 (dd, J = 14.1, 10.5 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.66 (ddd, J = 9.0, 6.3, 1.8 Hz, 1H, H-2), 3.76 (dt, J = 14.1, 1.5 Hz, 1H, CH₂-Ind), 4.02 (d, J = 9.0 Hz, 1H, H-2), 4.30 (ddd, J = 9.6, 6.0, 3.0 Hz, 1H, H-3), 4.36 (d, J = 8.7 Hz, 1H, H-8*a*), 7.05 (s, 1H, H_{AR}), 7.14 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, H_{AR}), 7.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 8.11 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 10.9 (CH₃), 23.5 (C-7), 24.0 (CH₂CH₃), 26.9 (CH₂-Ind), 31.4 (C-6), 41.0 (C-8), 56.3 (C-3), 69.8 (C-2), 92.6 (C-8*a*), 111.0 (CH_{AR}), 112.3 (C_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.6 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.0 (NCO).

mp 170-172 °C (Et₂O-hexane).

¹ Stork, G.; Brizzolara, A.; Landesman, H.; Szmuszkovicz, J.; Terrell, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 207-222.

$[\alpha]_D^{22} = -82.3$ (c 1.2 in CHCl_3).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$: C, 71.38; H, 7.49; N, 9.25. Found: C, 71.51; H, 7.69; N, 8.88.

- Bicyclic lactam **9b** (3*S*,8*S*,8*aR*)

IR (film): 1632 (C=O) cm^{-1} .

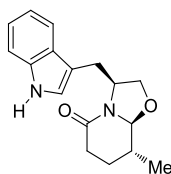
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, HSQC) δ 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3), 1.27 (m, 3H, H-7, H-8, CH_2CH_3), 1.64 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.83 (m, 1H, H-7), 2.34 (ddd, $J = 18.0, 12.0, 6.6$ Hz, 1H, H-6), 2.56 (dd, $J = 18.0, 5.1$ Hz, 1H, H-6), 3.00 (dd, $J = 14.4, 9.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.33 (dd, $J = 14.4, 3.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.65 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H, H-2), 4.02 (dd, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 4.13 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8*a*), 4.60 (m, 1H, H-3), 6.96 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.09 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (ddd, $J = 7.5, 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.74 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 10.9 (CH_3), 22.6 (C-7), 24.4 (CH_2CH_3), 27.4 (CH_2 Ind), 31.5 (C-6), 40.8 (C-8), 54.6 (C-3), 69.6 (C-2), 91.1 (C-8*a*), 110.7 (C_{AR}), 111.1 (CH_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 121.8 (CH_{AR}), 122.6 (CH_{AR}), 127.5 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 168.7 (NCO).

mp 120-122 °C (Et_2O -hexane).

$[\alpha]_D^{22} = +17.0$ (c 0.2 in CHCl_3).

Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 3/4\text{H}_2\text{O}$: C, 69.32; H, 7.59; N, 8.98. Found: C, 69.14; H, 7.47; N, 8.76.



(3*S*,8*R*,8*aS*)-3-(3-Indolylmethyl)-8-methyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (10a).

- Preparation of **methyl 4-methyl-5-oxopentanoate (3)**²

Propionaldehyde (2 g, 34.4 mmol) was added dropwise to a suspension of K₂CO₃ (1.9 g, 13.8 mmol) in piperidine (4.34 g, 5 mL, 51.0 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature overnight. Insoluble material was filtered through Celite®, and then the filtrate was washed with Et₂O, dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in 11 mL of acetonitrile dry, and the methyl acrylate (3.51 g, 3.70 mL, 41.0 mmol) was slowly added to the solution at 0 °C. The reaction was heated at reflux overnight. Glacial acetic acid (2.3 mL) and water (10 mL) were added, and the resulting mixture was stirred at reflux for further 2 h. At room temperature, brine was added and the aqueous phase was extracted with Et₂O (10 mL x 3) and the combined organic extracts were dried over Na₂SO₄, filtrated and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (4:1 hexane-Et₂O) giving **methyl 4-methyl-5-oxopentanoate (3)**, 1.9 g, 38%) as a pale yellow oil.

- *Cyclocondensation reaction*

Operating as described for the preparation of lactam **8a**, from (*S*)-tryptophanol (**1**, 1.67 g, 8.8 mmol) and methyl 4-methyl-5-oxopentanoate (1.9 g, 13.2 mmol) in toluene (115 mL), compounds **10a** (1.43 g, 55%) and **10b** (220 mg, 11%) were obtained (reaction time 16 h) after purification by flash chromatography (hexane to EtOAc).

- Bicyclic lactam **10a** (3*S*,8*R*,8*aS*)

IR (KBr): 3269 (NH), 1631 (C=O) cm⁻¹.

² Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 2792.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.11 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.38-1.49 (m, 1H, H-7), 1.65-1.75 (m, 1H, H-8), 1.87-1.89 (m, 1H, H-7), 2.47-2.50 (m, 2H, H-6), 2.64 (dd, $J = 13.8, 10.5$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.63-3.67 (m, 1H, H-2), 3.75 (td, $J = 13.9, 1.3$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 4.02 (dd, $J = 9.5, 10.5$ Hz, 1H, H-2), 4.27 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, H-8a), 4.28-4.32 (m, 1H, H-3), 7.01 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.33 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 16.5 (CH_3), 26.7 (C-7), 26.9 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$) 31.5 (C-6), 34.7 (C-8), 56.4 (C-3), 69.8 (C-2), 93.6 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 112.5 (C_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 127.6 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.0 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -80.3$ (c 0.97 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 285.1598, found: 285.1599.

- Bicyclic lactam **10b** (3*S*,8*R*,8a*R*)

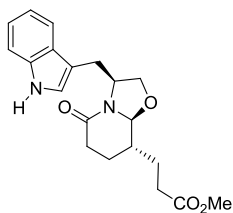
IR (film): 3270 (NH), 1631 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.04 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.31-1.42 (m, 1H, H-7), 1.53 (m, 1H, H-8), 1.69-1.75 (m, 1H, H-7), 2.37 (ddd, $J = 18.4, 12.0, 6.8$ Hz, 1H, H-6), 2.54 (dd, $J = 18.4, 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.01 (dd, $J = 14.4, 8.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.34 (ddd, $J = 14.4, 3.6, 0.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.67 (dd, $J = 8.8, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 1H, H-2), 4.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H-8a), 4.61 (qd, $J = 7.6, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 7.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.70 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.19 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 17.0 (CH_3), 25.9 (C-7), 27.4 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 31.6 (C-6), 34.6 (C-8), 54.8 (C-3), 69.7 (C-2), 92.3 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 111.3 (C_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.6 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +19.5$ (c 0.99 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 285.1598, found: 285.1597.



(3S,8S,8aS)-3-(3-Indolylmethyl)-8-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine(11a).

- *Preparation of the aldehyde-ester 6*

Methyl 5-oxopentanoate (prepared as in the experimental procedure of compound **8a**, 3 g, 23 mmol) was added dropwise to a suspension of K_2CO_3 (1.27 g, 9.2 mmol) in piperidine (2.01 g, 2.35 mL, 34.6 mmol) at 0 °C. The reaction was stirred at room temperature overnight. Insoluble material was filtered through Celite[®], and the filtrate was washed with Et_2O , dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was dissolved in dry acetonitrile (7 mL) and methyl acrylate (2.38 g, 2.5 mL, 27.7 mmol) was slowly added to the solution at 0 °C. The reaction was heated at reflux overnight. Glacial acetic acid (1.5 mL) and water (7 mL) were added, and the resulting mixture was stirred at reflux for further 2 h. At room temperature, brine was added and the aqueous phase was extracted with Et_2O (10 mL x 3) and the combined organic extracts were dried over Na_2SO_4 , filtrated, and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography (1:1 hexane-EtOAc) giving **dimethyl 4-formylheptanedioate (6)**, 1.81 g, 36%) as a pale yellow oil.

- *Cyclocondensation reaction*

In a round-bottom flask equipped with Dean-Stark and condenser, a solution of (S)-tryptophanol (**1**, 530 mg, 2.80 mmol) and dimethyl 4-formylheptanedioate (**6**, 905 mg, 4.18 mmol) in 36 mL of toluene was heated at reflux for 16 h. The solvent was evaporated under reduced pressure and the two diastereoisomers formed were separated by column chromatography (2:8 hexane-EtOAc) giving the pure diastereoisomers **11a** (526 mg, 69%) and **11b** (131 mg, 12%) both as white powder.

- Bicyclic lactam **11a** (3S,8S,8aS)

IR (film): 3341 (NH), 1627, 1734 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.43 (m, 1H, H-1'), 1.62 (m, 2H, H-7, H-8), 1.94 (m, 2H, H-7, H-1'), 2.45 (m, 4H, H-6, H-2'), 2.62 (dd, $J = 13.8, 10.2$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.65 (m, 2H, H-2, CH_2 -Ind), 3.68 (s, 3H, CH_3O), 4.00 (dd, $J = 9.0, 3.6$ Hz, 1H, H-2), 4.27 (m, 1H, H-3), 4.37 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8a), 7.01 (s, 1H, H_{AR}), 7.12 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.41 (br.s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 24.2 (C-1'), 26.9 (C-7), 26.9 (CH_2 -Ind), 31.1, 31.3 (C-6, C-2'), 39.0 (C-8), 51.6 (CH_3O), 56.1 (C-3), 69.9 (C-2), 92.8 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 112.5 (C_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 127.6 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 167.7 (NCO), 173.7 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -50.0$ (c 1.0 in CHCl_3).

mp 132-134 °C (Et_2O -hexane).

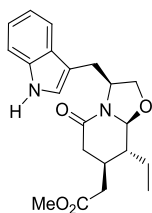
Elemental analysis calcd (%) for $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 67.40; H, 6.79; N, 7.86. Found: C, 67.33; H, 6.89; N, 7.92.

- Bicyclic lactam **11b** (3*S*,8*R*,8a*R*)

IR (film): 3341 (NH), 1627, 1734 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.33 (m, 1H, H-1'), 1.47 (m, 1H, H-8), 1.60 (m, 1H, H-7), 1.85 (m, 2H, H-7, H-1'), 2.29-2.67 (m, 4H, H-6, H-2'), 3.02 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.30 (dd, $J = 14.0, 3.3$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.65 (s, 3H, CH_3O), 3.66 (m, 1H, H-2), 4.03 (dd, $J = 9.0, 7.8$ Hz, 1H, H-2), 4.11 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H-8a), 4.58 (m, 1H, H-3), 6.99 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.10 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.15 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.34 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.68 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.38 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 75.4 MHz) δ 23.7 (C-1'), 27.4 (C-7), 27.4 (CH_2 -Ind), 31.4 (C-6, C-2'), 38.9 (C-8), 51.6 (CH_3O), 54.5 (C-3), 69.6 (C-2), 91.4 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 111.2 (C_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.4 (NCO), 173.7 (COO).



(3*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)-8-Ethyl-3-(3-indolylmethyl)-7-(methoxycarbonylmethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (12a).

Operating as in the preparation of lactam **11a**, from (*S*)-tryptophanol (**1**, 350 mg, 1.84 mmol) and dimethyl 3-(1-formylpropyl)glutarate³ (**7**, 385 mg, 1.67 mmol) in toluene (5 mL) for 9 h afforded lactams **12a** (383 mg, 62%) and **12b** (80 mg, 13%), which were separated by flash chromatography (1:5 hexane-EtOAc to EtOAc).

- Bicyclic lactam **12a** (3*S*,7*R*,8*R*,8*aS*)

IR (film): 1732, 1634 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.48 (m, 1H, H-8), 1.56-1.72 (m, 2H, CH₂CH₃), 2.24-2.31 (m, 3H, H-7, H-6 and CH₂CO), 2.52-2.60 (m, 2H, H-6 and CH₂CO), 2.67 (dd, *J* = 13.6, 10.4 Hz, 1H, CH₂ ind), 3.66 (m, 2H, H-2 and CH₂ ind), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 4.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.30 (m, 1H, H-3), 4.52 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-8*a*), 7.03 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.25 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 9.9 (CH₃), 22.0 (CH₂CH₃), 27.2 (CH₂ ind), 31.2 (C-7), 37.3 and 38.5 (C-6 and CH₂CO), 44.8 (C-8), 51.7 (CH₃O), 55.9 (C-3), 70.2 (C-2), 90.8 (C-8*a*), 111.0 (CH_{AR}), 112.4 (C_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.6 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 166.8 (NCO), 172.2 (COO).

$[\alpha]_D^{22} = -43.7$ (*c* 0.65, CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₁H₂₆N₂O₄]⁺: 370.1893; found, 370.1892.

³ 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

- Bicyclic lactam **12b** (3*S*,7*S*,8*S*,8*aR*)

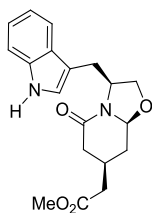
IR (film): 1737, 1634 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.86 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 1.40 (m, 1H, H-8), 1.48 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.63 (m, 1H, CH_2CH_3), 2.13 (m, 3H, H-7, H-6 and $\text{CH}_2\text{-CO}$), 2.55 and 2.70 (2m, 1H, H-6 or CH_2CO), 3.01 (dd, $J = 14.4, 8.8$ Hz, 1H, CH_2 ind), 3.33 (ddd, $J = 14.4, 3.2, 0.4$ Hz, 1H, CH_2 ind), 3.37 (dd, $J = 9.2, 7.2$ Hz, 1H, H-2), 3.70 (s, 3H, CH_3O), 4.03 (dd, $J = 9.2, 7.6$ Hz, 1H, H-2), 4.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-8*a*), 4.62 (m, 1H, H-3), 7.02 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.70 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.21 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 9.5 (CH_3), 20.6 (CH_2CH_3), 27.5 (CH_2 ind), 29.8 (C-7), 36.8 and 37.6 (C-6 and CH_2CO), 43.3 (C-8), 51.8 (CH_3O), 54.6 (C-3), 69.7 (C-2), 89.3 (C-8*a*), 111.1 (C_{AR}), 111.2 (CH_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 167.5 (NCO), 172.2 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -31.0$ (*c* 2.27, CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: 370.1893; found, 370.1892.



(3*S*,7*R*,8*aS*)-3-(3-Indolylmethyl)-7-(methoxycarbonylmethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (13a).

Operating as above from a solution of (*S*)-tryptophanol (**1**, 2.28 g, 12 mmol) and dimethyl 3-(2-oxoethyl)pentandioate⁴ (**5**, 2.43 g, 12 mmol) in toluene (200 mL), lactams **13a** (2.66 g, 65%) and **13b** (0.42 g, 10%) were obtained after purification by flash chromatography (hexane to EtOAc).

- Bicyclic lactam **13a** (3*S*,7*R*,8*aS*)

IR (KBr): 3233 (NH), 1734, 1609 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.24-1.34 (m, 1H, H-8), 2.14 (dd, *J* = 17.2, 10.6 Hz, 1H, H-6), 2.31 (dm, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-8), 2.36-2.42 (m, 3H, H-7, CH₂CO₂), 2.62 (dd, *J* = 17.2, 5.2 Hz, 1H, H-6), 2.69 (dd, *J* = 13.6, 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.69-3.74 (m, 5H, CH₂-Ind, CH₃O, H-2), 4.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.29 (ddd, *J* = 9.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.72 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, H-8a), 7.03 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.13 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 26.9 (CH₂-Ind), 27.2 (C-7), 34.4 (C-8), 37.6 (C-6), 40.1 (CH₂CO₂), 51.8 (CH₃O), 56.0 (C-3), 70.2 (C-2) 88.4 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 112.5 (C_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 166.7 (NCO), 171.8 (COO).

mp 106-109 °C (Et₂O-hexane).

$[\alpha]_D^{22} = -37.7$ (*c* 1.0 in CHCl₃).

⁴ Amat, M.; Bassas, O.; Cantó, M.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Bosch, J. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 7693.

HRMS (ESI) calcd for $[C_{19}H_{22}N_2O_4 + H]^+$: 343.1652, found: 343.1650.

- Bicyclic lactam **13b** (3*S*,7*S*,8*aR*)

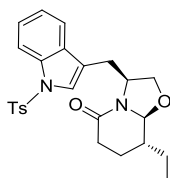
IR (film): 3404 (NH), 1734, 1633 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.19 (td, $J = 12.8, 12.8, 9.2$ Hz, 1H, H-8), 2.04 (dd, $J = 17.6, 11.6$ Hz, 1H, H-6), 2.17 (dm, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-8), 2.33 (m, 2H, CH_2CO_2), 2.50 (m, 1H, H-7), 2.68 (ddd, $J = 17.6, 5.2, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 3.03 (dd, $J = 14.0, 8.4$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.30 (ddd, $J = 14.0, 3.6, 0.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.66 (dd, $J = 8.8, 1.6$ Hz, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, CH_3O), 4.05 (dd, $J = 8.8, 7.6$ Hz, 1H, H-2), 4.51 (dd, $J = 9.2, 4.4$ Hz, 1H, H-8a), 4.59 (qd, $J = 8.0, 8.0, 8.0, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 6.97 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.10 (td, $J = 7.2, 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.17 (td, $J = 7.2, 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.24 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 26.5 (CH_2 -Ind), 27.4 (C-7), 34.1 (C-8), 37.6 (C-6), 40.0 (CH_2CO_2), 51.7 (CH_3O), 54.4 (C-3), 70.0 (C-2), 86.6 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 111.1 (C_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 167.5 (NCO), 171.8 (COO).

$[\alpha]_D^{22} = +25.2$ (*c* 1.0 in $CHCl_3$).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{19}H_{22}N_2O_4 + H]^+$: 343.1652, found: 343.1654.



(3*S*,8*R*,8*aS*)-8-Ethyl-5-oxo-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (24**).**

30% NaOH aqueous solution (29 mL) was added to a stirred solution of lactam **9a** (1.5 g, 5.0 mmol), tetrabutylammonium chloride (56 mg, 0.2 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (1.19 mg, 6.24 mmol) in CH₂Cl₂ (45 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature for 65 h, CH₂Cl₂ was added, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with 2 N HCl, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) gave protected lactam **24** (2.1 g, 92%) as a yellow foam.

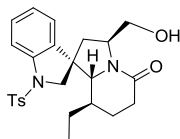
IR (NaCl): 1647 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.22-1.30 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.33-1.42 (m, 1H, H-7), 1.43-1.50 (m, 1H, H-8), 1.70-1.78 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.95-2.02 (m, 1H, H-7), 2.33 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.42-2.48 (m, 2H, H-6), 2.61 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.61 (dd, *J* = 13.6, 1.2 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.68 (ddd, *J* = 9.2, 6.4, 1.2 Hz, H-2), 3.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.24 (ddd, *J* = 9.2, 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.34 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8*a*), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-*m* Ts), 7.25 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (s, 1H, H_{AR}), 7.72-7.76 (m, 3H, H_{AR}, H-*o* Ts), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, COSY, HSQC) δ 10.9 (CH₃), 21.5 (CH₃ Ts), 23.5 (C-7), 24.0 (CH₂CH₃), 26.7 (CH₂-Ind), 31.4 (C-6), 41.0 (C-8), 55.1 (C-3), 69.7 (C-2), 92.6 (C-8*a*), 113.6 (CH_{AR}), 119.4 (C_{AR}), 120.1 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 126.7 (C-*o* Ts), 129.8 (C-*m* Ts), 130.9, 135.1, 135.2 (C_{AR}, C_{AR}, C-*i* Ts), 144.8 (C-*p* Ts), 168.1 (NCO).

mp 158-159 °C (Et₂O).

Elemental analysis calcd (%) for C₂₅H₂₈N₂O₄S: C 66.35, H 6.24, N 6.19, S 7.09; found: C 66.49, H 6.33, N 6.22, S 6.81.



(1'S,3'S,8'R,8a'R)-8'-Ethyl-3'-(hydroxymethyl)-5'-oxo-1-(p-toluenesulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (25).

- Using $TiCl_4$:

Et_3SiH (133 μ L, 0.708 mmol) and $TiCl_4$ (78 μ L, 0.708 mmol) were added under an inert atmosphere to a solution of lactam **24** (160 mg, 0.354 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (5 mL). The resulting mixture was heated to reflux overnight. Et_3SiH (133 μ L, 0.708 mmol) and $TiCl_4$ (78 μ L, 0.708 mmol) were then added, and after 17 h stirring at reflux, Et_3SiH (133 μ L, 0.708 mmol) and $TiCl_4$ (78 μ L, 0.708 mmol) were added again. The resulting mixture was stirred at reflux for 24h. After cooling to room temperature, saturated $NaHCO_3$ solution was added, and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over $MgSO_4$, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) afforded spiro compound **25** (117 mg, 73%) as a colorless oil.

- Using $BF_3 \cdot Et_2O$:

$BF_3 \cdot Et_2O$ (52 μ L, 0.414 mmol) and Et_3SiH (66 μ L, 0.414 mmol) were added at room temperature under argon atmosphere to a solution of lactam **24** (94 mg, 0.207 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), and the resulting mixture was heated at reflux. After 16 h stirring at reflux, Et_3SiH (66 μ L, 0.414 mmol) and $BF_3 \cdot Et_2O$ (52 μ L, 0.414 mmol) were added, and the resulting mixture was stirred at reflux for 24h. Saturated solution of $NaHCO_3$ was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) afforded the spiro compound **25** (78 mg, 83%).

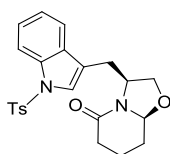
IR (film): 3300-3500 (OH), 1615 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.72 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3), 0.80-0.89 (m, 1H, H-14), 1.06-1.16 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.33-1.44 (m, 1H, H-15), 1.49-1.60 (m, 2H, CH_2CH_3 , H-6), 1.71-1.78 (m, 1H, H-15), 2.03-2.17 (m, 2H, H-20, H-6), 2.39 (s, 3H, CH_3 Ts), 2.42-2.50 (m, 1H, H-20), 3.51 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-3), 3.60-3.73 (m, 3H, H-2, CH_2OH), 4.02 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 4.44-4.51 (m, 1H, H-5), 4.87 (br. s, 1H, OH), 6.74 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.26-7.30 (m, 3H, H-*m* Ts, H_{AR}), 7.69-7.73 (m, 3H, H-*o* Ts, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 10.7 (CH_3), 21.5 (CH_3 Ts), 24.2 (CH_2CH_3), 24.7 (C-15), 21.5 (CH_3 Ts), 31.0 (C-20), 37.1 (C-14), 40.3 (C-6), 52.0 (C-7), 57.5 (C-2), 58.1 (C-5), 67.1 (CH_2OH), 70.1 (C-3), 114.1 (CH_{AR}), 124.0 (2CH_{AR}), 127.3 (C-*o* Ts), 129.3 (CH_{AR}), 129.8 (C-*m* Ts), 132.7, 133.1 (C_{AR} , C-*i* Ts), 142.1 (C_{AR}), 144.6 (C-*p* Ts), 172.4 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -5.4$ (c 1.00 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}]^+$: 454.1926, found: 454.1927.



(3S,8aS)-5-Oxo-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (27a).

30% NaOH aqueous solution (7 mL) was added to a stirred solution of lactam **8a** (327 mg, 1 mmol), tetrabutylammonium chloride (14 mg, 0.05 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (285 mg, 1.49 mmol) in CH₂Cl₂ (11 mL) at 0 °C. After stirring at room temperature overnight, CH₂Cl₂ was added, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with 2 N HCl, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) gave protected lactam **27a** (478 mg, 93%) as a yellow foam.

IR (NaCl): 1643 (C=O) cm⁻¹.

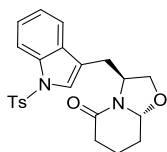
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.35-1.45 (m, 1H, H-8), 1.66-1.73 (m, 1H, H-7), 1.92-2.01 (m, 1H, H-7), 2.18-2.24 (m, 1H, H-8), 2.33 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.37-2.42 (m, 2H, H-6), 2.67 (dd, *J* = 14.0, 10.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.59 (dd, *J* = 14.0, 1.2 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.72 (ddd, *J* = 9.2, 6.4, 1.2 Hz, H-2), 3.94 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.22-4.27 (m, 1H, H-3), 4.66 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, H-8a), 7.20 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-*m* Ts), 7.25 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (s, 1H, H_{AR}), 7.72-7.75 (m, 3H, H_{AR}, H-*o* Ts), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, COSY, HSQC) δ 17.5 (C-7), 21.5 (CH₃ Ts), 26.7 (CH₂-Ind), 28.3 (C-8), 31.0 (C-6), 54.9 (C-3), 69.8 (C-2), 89.0 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.3 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 126.7 (C-*o* Ts), 129.8 (C-*m* Ts), 130.9, 135.1, 135.2 (C_{AR}, C_{AR}, C-*i* Ts), 144.8 (C-*p* Ts), 168.1 (NCO).

mp 137-138 °C (Et₂O-hexane).

[α]_D²² = -7.5 (c 1.03 in CHCl₃)

Elemental analysis calcd (%) for C₂₃H₂₄N₂O₄S: C 65.07, H 5.70, N 6.60; found: C 64.39, H 5.81, N 6.45.



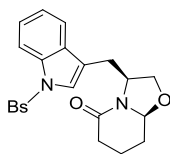
(3*S*,8*aR*)-5-Oxo-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (27b).

Operating as above, from a solution of lactam **8b** (440 mg, 1.63 mmol), NaOH 30% (11 mL), tetrabutylammonium chloride (31mg, 0.11 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (496 mg, 2.60 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), protected lactam **27b** (560 mg, 81%) was obtained after flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc).

IR (KBr): 1645 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.35 (dddd, *J* = 13.6, 12.4, 9.2, 3.8 Hz, 1H, H-8), 1.47 (qdd, *J* = 13.6, 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-7), 1.84 (dm, *J* = 13.6 Hz, 1H, H-7), 2.13 (dm, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-8), 2.28 (ddd, *J* = 18.0, 13.6, 6.8 Hz, 1H, H-6), 2.33 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.48 (dd, *J* = 18.0, 6.0 Hz, 1H, H-6), 2.94 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.24 (dd, *J* = 14.4, 2.8 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.58 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.04 (dd, *J* = 8.8, 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.35 (dd, *J* = 9.2, 4.4 Hz, 1H, H-8*a*), 4.55 (qd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H, H-3), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*m* Ts), 7.24 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (s, 1H, H_{AR}), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*o* Ts), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.0 (C-7), 21.5 (CH₃ Ts), 27.3 (CH₂-Ind), 28.1 (C-8), 31.3 (C-6), 53.5 (C-3), 69.5 (C-2), 87.4 (C-8*a*), 113.7 (CH_{AR}), 118.3 (C_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 126.7 (C-*o* Ts), 129.8 (C-*m* Ts), 131.0 (C_{AR}), 135.1 (C_{AR}), 135.2 (C_{AR}), 144.9 (C-*p* Ts), 168.9 (NCO).



(3S,8aS)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (28).

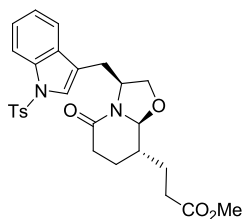
Tetrabutylammonium iodide (57 mg, 0.155 mmol) and benzenesulfonyl chloride (701 μ L, 5.44 mmol) were added at room temperature to a solution of lactam **8a** (700 mg, 2.59 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL). The resulting mixture was cooled to 0 $^\circ\text{C}$ and 30% aqueous NaOH (30 mL, 2.59 mmol) was added. After stirring at room temperature overnight, CH_2Cl_2 was added, the phases were separated and the aqueous layer was further extracted with CH_2Cl_2 . The organic layer was then washed with 2 N HCl, dried over MgSO_4 , filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc), affording the protected lactam **28** (940 mg, 88% yield).

IR (KBr): 1643 (NCO) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.37 tdd, $J = 14.0, 14.0, 9.6, 4.0$ Hz, 1H, H-8), 1.62-1.74 (m, 1H, H-7), 1.92-1.99 (m, 1H, H-7), 2.20 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-8), 2.36 (ddd, $J = 18.0, 10.4, 6.4$ Hz, 1H, H-6), 2.42 (ddd, $J = 18.0, 6.0, 3.2$ Hz, 1H, H-6), 2.69 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.57 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.71 (ddd, $J = 9.6, 6.0, 1.2$ Hz, 1H, 1H, H-2), 3.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 4.24 (m, 1H, H-3), 4.65 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H, H-8a), 7.26 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.37 (s, 1H, H_{AR}), 7.43 (dm, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.52 (tt, $J = 7.2, 1.6$ Hz, 1H H-*p* C_6H_5), 7.74 (dm, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-*o* C_6H_5), 7.98 (dm, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 17.5 (C-7), 26.7 (CH_2 -Ind), 28.3 (C-8), 31.0 (C-6), 54.9 (C-3), 69.7 (C-2), 88.9 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.4 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 126.6 (C-*o* C_6H_5), 129.2 (C-*m* C_6H_5), 130.9 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C_6H_5), 135.1 (C_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 168.2 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$: 411.1373, found: 411.1371.



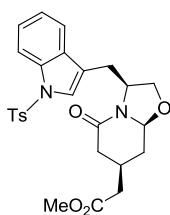
(3*S*,8*S*,8*aS*)-8-[2-(Methoxycarbonyl)ethyl]-5-oxo-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (29).

Operating as in the preparation of protected lactam **27a**, from a solution of lactam **11a** (178 mg, 0.5 mmol), 30% NaOH aqueous solution (3 mL), tetrabutylammonium chloride (6 mg, 0.02 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (118 mg, 0.619 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL), protected lactam **29** (226 mg, 89%) was obtained (reaction time 24 h) as a yellow foam after purification by flash chromatography (hexane to EtOAc).

IR (film): 1646, 1735 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.40-1.49 (m, 1H, H-1'), 1.56-1.72 (m, 2H, H-7, H-8), 1.90-1.98 (m, 2H, H-7, H-1'), 2.33 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.43-2.50 (m, 4H, H-6, H-2'), 2.60 (dd, *J* = 14.4, 10.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.65 (dt, *J* = 14.0, 1.2 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.66-3.71 (m, 4H, CH₃O, H-2), 3.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 4.22 (m, 1H, H-3), 4.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-8a), 7.21 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*m* Ts), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (s, 1H, H_{AR}), 7.72-7.76 (m, 3H, H_{AR}, H-*o* Ts), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 75.4 MHz) δ 21.5 (CH₃ Ts), 24.4 (C-1'), 26.7 (CH₂-Ind), 26.9 (C-7), 31.2, 31.3 (C-6, C-2'), 39.0 (C-8), 51.6 (CH₃O), 55.0 (C-3), 69.7 (C-2), 92.8 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.3 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 126.7, 129.8 (C-*o*, *m* Ts), 130.8 (C_{AR}), 135.2 (2C_{AR}), 144.9 (C_{AR}), 167.8 (NCO), 173.7 (COO).



(3*S*,7*R*,8*aS*)-7-(Methoxycarbonylmethyl)-5-oxo-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (30).

Operating as in the preparation of protected lactam **27a**, from a solution of lactam **13a** (2.66 g, 7.8 mmol), 30% NaOH aqueous solution (30 mL), tetrabutylammonium chloride (0.06 g, 0.26 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (2.23 g, 11.74 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL), protected lactam **30** (3.49 g, 90%) was obtained (reaction time 24 h) as a yellow foam after purification by flash chromatography (hexane to EtOAc).

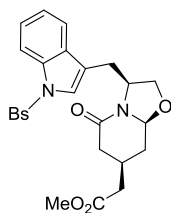
IR (KBr): 1735, 1647 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.16-1.26 (m, 1H, H-8), 2.10 (dd, $J = 17.6, 10.8$ Hz, 1H, H-6), 2.28 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-8), 2.33 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.37 (s, 2H, CH₂CO₂Me), 2.35-2.40 (m, 1H, H-7), 2.61 (dd, $J = 17.6, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.58 (dt, $J = 14.0, 1.2$ Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 3.74 (ddd, $J = 9.6, 6.4, 1.2$ Hz, 1H, H-2), 3.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-2), 4.24 (m, 1H, H-3), 4.70 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1H, H-8*a*), 7.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-*m* Ts), 7.25 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (td, $J = 8.4, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (s, 1H, H_{AR}), 7.73 (m, 3H, H_{AR}, H-*o* Ts), 7.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 21.5 (CH₃-Ts), 26.6 (CH₂-Ind.), 27.2 (C-7), 34.3 (C-8), 37.6 (C-6), 40.0 (CH₂CO₂Me), 51.8 (CH₃O), 54.9 (C-3), 70.1 (C-2), 88.3 (C-8*a*), 113.6 (CH_{AR}), 119.1 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.30 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 126.8, 129.8 (C-*o*, *m* Ts), 130.9 (C_{AR}), 135.1 (C_{AR}), 135.2 (C_{AR}), 144.9 (C_{AR}), 166.8 (NCO), 171.8 (COO).

$[\alpha]_D^{22} = +23.1$ ($c=1$ in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₆H₂₈N₂O₆S + H]⁺: 497.1746, found: 497.1732.



(3*S*,7*R*,8*aS*)-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-7-(methoxycarbonylmethyl)-5-oxo-3,2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (31a).

Operating as in the preparation of protected lactam **27a**, from a solution of lactam **13a** (7.69 g, 22.5 mmol), 30% NaOH aqueous solution (100 mL), tetrabutylammonium chloride (0.30 g, 1.04 mmol), and benzenesulfonyl chloride (4.4 mL, 33.8 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL), protected lactam **31a** (10.9 g, 95%) was obtained as a yellow foam after purification by flash chromatography (hexane to EtOAc).

IR (KBr): 1732, 1643 (C=O) cm⁻¹.

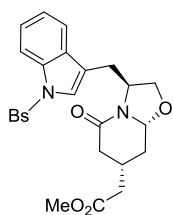
¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 1.12-1.28 (m, 1H, H-8), 2.03-2.14 (dd, $J = 17.5, 6.9$ Hz, 1H, H-6), 2.26 (dm, $J = 11.9$ Hz, 1H, H-8), 2.30-2.43 (m, 3H, CH₂CO₂, H-7), 2.60 (dd, $J = 17.5, 4.2$ Hz, 1H, H-6), 2.69 (dd, $J = 14.0, 9.8$ Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.57 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.70 (s, 3H, CH₃O), 3.67-3.77 (ddd, $J = 9.3, 6.3, 0.9$ Hz, 1H, H-2), 3.94 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-2), 4.18-4.27 (m, 1H, H-3), 4.69 (dd, $J = 11.9, 2.6$ Hz, 1H, H-8*a*), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (s, 1H, H_{AR}), 7.42 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, H-*o* C₆H₅), 7.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 26.5 (CH₂-Ind), 27.1 (C-7), 34.2 (C-8), 37.5 (C-6), 39.9 (CH₂CO₂), 51.7 (CH₃O), 54.8 (C-3), 70.0 (C-2), 88.2 (C-8*a*), 113.6 (CH_{AR}), 119.3 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 126.6 (C-*o* C₆H₅), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 130.9 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C₆H₅), 135.1 (C_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 166.7 (NCO), 171.7 (COO).

mp 55-59 °C.

$[\alpha]_D^{22} = + 21.7$ (c 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₅H₂₆N₂O₆S + H]⁺: 483.1590, found: 483.1587.



(3*S*,7*S*,8*aR*)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-7-(methoxycarbonylmethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (31b).**

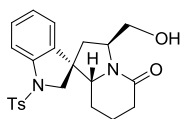
Operating as in the preparation of protected compound **27a**, from a solution of lactam **13b** (806 mg, 2.35 mmol), 30% NaOH aqueous solution (20 mL), tetrabutylammonium chloride (6 mg, 0.141 mmol), and benzenesulfonyl chloride (0.7 mL, 4.94 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), protected lactam **31b** (2.25 g, 96%) was obtained as a yellow foam after purification by flash chromatography (hexane to EtOAc)..

IR (KBr): 1734, 1646 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.19 (q, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-8), 2.02 (dd, *J* = 17.6, 11.6 Hz, 1H, H-6), 2.15-2.22 (m, 2H, H-8, H-7), 2.34 (dd, *J* = 6.8, 3.6 Hz, 2H, CH₂CO₂), 2.63 (ddd, *J* = 17.6, 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-6), 2.92 (dd, *J* = 14.0, 8.8 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.25 (ddd, *J* = 14.0, 2.8, 0.4 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.58 (dd, *J* = 9.0, 7.6 Hz, 1H, H-2), 3.69 (s, 3H, CH₃O), 4.04 (dd, *J* = 9.0, 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.41 (dd, *J* = 9.6, 4.4 Hz, 1H, H-8*a*), 4.18-4.27 (qd, *J* = 7.6, 2.8 Hz, 1H, H-3), 7.25 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (s, 1H, H_{AR}), 7.43 (dm, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.53 (tt, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅), 8.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 26.4 (C-7), 27.3 (CH₂-Ind), 34.0 (C-8), 37.5 (C-6), 39.5 (CH₂CO₂), 51.8 (CH₃O), 53.5 (C-3), 69.8 (C-2), 86.7 (C-8*a*), 113.8 (CH_{AR}), 118.4 (C_{AR}), 199.9 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 126.6 (C-*o* C₆H₅), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 130.9 (C_{AR}), 133.8 (C-*p* C₆H₅), 135.3 (C_{AR}), 138.0 (C_{AR}), 167.8 (NCO), 171.7 (COO).

[α]_D²² = + 164.7 (c 1.0 in CHCl₃).



(1'S,3'S,8a'R)-3'-(Hydroxymethyl)-5'-oxo-1-(*p*-toluenesulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (32**).**

- From lactam **27a**:

Et₃SiH (156 μ L, 0.971 mmol) and TiCl₄ (107 μ L, 0.971 mmol) were added under an inert atmosphere to a solution of lactam **27a** (206 mg, 0.486 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (7 mL). The resulting mixture was heated to reflux overnight. After cooling to room temperature, saturated NaHCO₃ solution was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) afforded spiro compound **32** (183 mg, 88%) as a pale yellow foam.

- From lactam **27b**:

Operating as above, from a solution of lactam **27b** (358 mg, 0.85 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL), Et₃SiH (0.6 mL, 4.39 mmol) and BF₃·Et₂O (300 μ L, 1.69 mmol), spiro compound **32** was obtained (259 mg, 72%) as a pale yellow foam after purification by flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc).

IR (film): 3417 (OH), 1621 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.50-0.64 (m, 1H, H-14), 1.40-1.45 (m, 1H, H-14), 1.53-1.60 (m, 2H, H-15, H-6), 1.68-1.78 (m, 1H, H-15), 1.99-2.18 (m, 2H, H-20, H-6), 2.38 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.34-2.46 (m, 1H, H-20), 3.51 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd, *J* = 11.2, 7.2 Hz, 1H, CH₂OH), 3.72 (d, *J* = 11.2 Hz, 2H, H-2, CH₂OH), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.46 (m, 1H, H-

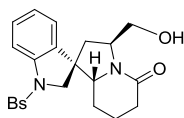
5), 5.06 (br. s, 1H, OH), 6.75 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.25-7.30 (m, 3H, H-*m* Ts, H_{AR}), 7.67-7.71 (m, 3H, H-*o* Ts, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.7 (C-15), 21.5 (CH₃ Ts), 22.3 (C-14), 31.3 (C-20), 39.0 (C-6), 52.0 (C-7), 56.9 (C-2), 59.3 (C-5), 66.0 (C-3), 66.8 (CH₂OH), 114.0 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* Ts), 129.2 (CH_{AR}), 129.8 (C-*m* Ts), 132.9, 133.2 (C_{AR}, C-*i* Ts), 142.0 (C_{AR}), 144.6 (C-*p* Ts), 171.7 (NCO).

m.p. 185-186 °C

$[\alpha]_D^{22} = +54.4$ (c 1.02 in CHCl₃).

Elemental analysis calcd (%) for C₂₃H₂₆N₂O₄S: C 64.77, H 6.14, N 6.57; found: C 63.69, H 6.11, N 6.40.



(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-(hydroxymethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (33).

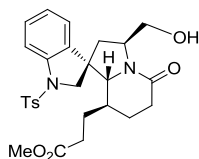
TiCl₄ (887 μL, 8.04mmol) and Et₃SiH (529 μL, 3.22 mmol) were added at room temperature under argon atmosphere to a solution of lactam **28** (660 mg, 1.61 mmol) in CH₂Cl₂ (15 mL), and the resulting mixture was stirred overnight at reflux. Saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (95:5 EtOAc-MeOH) afforded the spiro compound **33** (530 mg, 80%) as white foam.

IR (KBr): 3386 (OH), 1615 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.57 (tdd, *J* = 13.2, 13.2, 11.2, 3.6 Hz, 1H, H-14), 1.40-1.45 (dm, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-14), 1.53 (dd *J* = 13.2, 10.0 Hz, 1H, H-6), 1.60 (tq, *J* = 13.2, 2.8 Hz, 1H, H-15), 1.70 (m, 1H, H-15), 2.00 (dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.11 (dq, *J* = 18.0, 6.4 Hz, 1H, H-20), 2.43 (dd, *J* = 18.0, 4.8 Hz, 1H, H-20), 3.50 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd, *J* = 12.0, 7.6 Hz, 1H, CH₂OH), 3.70 (masked, 1H, CH₂OH), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.46 (m, 1H, H-5), 5.06 (br. s, 1H, OH), 6.75 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.59 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.7 (C-15), 23.1 (C-14), 31.3 (C-20), 39.1 (C-6), 52.0 (C-7), 56.9 (C-2), 59.4 (C-5), 66.0 (C-3), 67.0 (CH₂OH), 114.7 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 129.3 (CH_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 133.6 (C-*p* C₆H₅), 136.2 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 172.0 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₂H₂₄N₂O₄S + H]: 413.1530, found: 413.1520.



(1'S,3'S,8'S,8a'R)-3'-(Hydroxymethyl)-8'-[2-(methoxycarbonyl)ethyl]-5'-oxo-1-(p-toluenesulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (34).

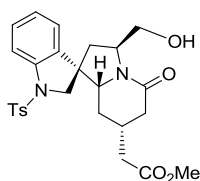
$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (41 μL , 0.33 mmol) and Et_3SiH (53 μL , 0.33 mmol) were added at room temperature under argon atmosphere to a solution of lactam **29** (84 mg, 0.165 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL), and the resulting mixture was heated at reflux. After 21 h stirring at reflux, $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (41 μL , 0.33 mmol) and Et_3SiH (53 μL , 0.33 mmol) were added, and the resulting mixture was stirred at reflux for 24h. Saturated solution of NaHCO_3 was added and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (EtOAc) afforded the spiro compound **34** (55 mg, 65%).

IR (film): 3370 (OH), 1617, 1732 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.86-0.98 (m, 1H, H-14), 1.37-1.79 (m, 4H, 2H-1', H-15, H-6), 1.96-2.22 (m, 4H, 2H-20, H-15, H-6), 2.39 (s, 3H, CH_3 Ts), 2.33-2.47 (m, 2H, H-2'), 3.40 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-3), 3.57-3.65 (m, 5H, CH_2OH , H-2, CH_3O), 3.73 (dd, $J = 11.2, 3.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.08 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 4.42-4.52 (m, 1H, H-5), 6.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.26-7.31 (m, 3H, H-*m* Ts, H_{AR}), 7.67-7.75 (m, 3H, H-*o* Ts, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 21.5 (CH_3 Ts), 24.7 (C-1'), 26.8 (C-15), 30.7 (C-2'), 31.2 (C-20), 35.1 (C-14), 39.7 (C-6), 51.7 (C-7), 52.0 (CH_3O), 57.4 (C-2), 57.9 (C-5), 66.6 (C-3), 70.5 (CH_2OH), 114.1 (CH_{AR}), 124.0 (2CH_{AR}), 127.4 (C-*o* Ts), 129.3 (CH_{AR}), 129.8 (C-*m* Ts), 132.6, 133.0 (C_{AR} , C-*i* Ts), 142.2 (C_{AR}), 144.6 (C-*p* Ts), 172.0 (NCO), 172.9 (COO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$: 512.1981, found: 512.1988.



(1'S,3'S,7'R,8a'R)-3'-(Hydroxymethyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxo-1-(p-toluenesulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (35).

- Using $TiCl_4$:

Operating as described in the preparation of lactam **32**, from a solution of lactam **30** (3.49 g, 7.0 mmol) in CH_2Cl_2 (30 mL), Et_3SiH (2.2 mL, 14 mmol) and $TiCl_4$ (1.5 mL, 14 mmol), spiro compound **35** was obtained (2.86 g, 82%) after flash chromatography (95:5 EtOAc-MeOH).

- Using $BF_3 \cdot Et_2O$:

Operating as described in the preparation of lactam **32**, from a solution of lactam **30** (1.62 g, 3.4 mmol) in CH_2Cl_2 (83 mL), Et_3SiH (1.6 mL, 10 mmol) and $BF_3 \cdot Et_2O$ (1.8 mL, 14 mmol), spiro compound **35** was obtained (1.5 g, 91%) after flash chromatography (95:5 EtOAc-MeOH).

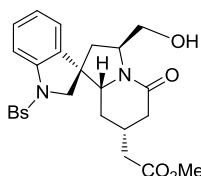
IR (KBr): 1731, 1643 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.33-0.43 (m, 1H, H-14), 1.48-1.53 (m, 1H, H-14), 1.59 (dd, $J = 13.1, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 1.82 (dd, $J = 17.4, 12.0$ Hz, 1H, H-20), 1.97-2.04 (m, 1H, H-6), 2.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, CH_2CO_2Me), 2.21-2.33 (m, 1H, H-15), 2.39 (s, 3H, CH_3 Ts), 2.54-2.63 (m, 1H, H-20), 3.58-3.64 (m, 2H, H-3, CH_2OH), 3.65 (s, 3H, CH_3O), 3.68-3.75 (m, 2H, H-2, CH_2OH), 3.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 4.41-4.47 (m, 1H, H-5), 6.73 (m, 1H, H_{AR}), 7.01 (td, $J = 7.5, 0.9$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.25-7.31 (m, 3H, 2CH-Ts, H_{AR}), 7.67-7.72 (m, 3H, 2CH-Ts, H_{AR}).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 21.5 (CH_3 -Ts), 28.9 (C-15), 29.3 (C-14), 37.4 (C-20), 39.3 (C-6), 39.5 (CH_2CO_2Me), 51.7 (CH_3O), 51.9 (C-7), 56.8 (C-2), 59.2 (C-5), 65.5 (C-3), 66.7 (CH_2OH), 114.8 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.4 (2CH-Ts), 129.3 (CH_{AR}), 129.8 (2CH-Ts), 132.7 (C_{AR}), 133.2 (C_{AR}), 142.0 (C_{AR}), 144.6 (C_{AR}), 170.7 (NCO), 171.6 (COO).

$[\alpha]_D^{22} = +30.8$ (c 1.0 in $CHCl_3$).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{26}H_{30}N_2O_6S + H]^+$: 499.1903, found: 499.1892.



(1'S,3'S,7'R,8a'R)-3'-(Hydroxymethyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxo-1-(phenyl-sulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (36a).

- Using $TiCl_4$:

Operating as in the preparation of spiro compound **32**, from a solution of lactam **31a** (10.9 g, 22.4 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (100 mL), Et_3SiH (7.1 mL, 44.8 mmol) and $TiCl_4$ (4.9 mL, 44.8 mmol) spiro compound **36a** was obtained (10.1 g, 93%) as pale yellow foam after flash chromatography (95:5 EtOAc-MeOH).

- Using $BF_3 \cdot Et_2O$:

Operating as in the preparation of spiro compound **32**, from a solution of lactam **31a** (981 mg, 2.03 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (50 mL), Et_3SiH (1.6 mL, 10.16 mmol) and $BF_3 \cdot Et_2O$ (1 mL, 7.73 mmol), spiro compound **36a** was obtained (935 mg, 95%) as pale yellow foam after flash chromatography (95:5 EtOAc-MeOH).

mp 107-110 °C.

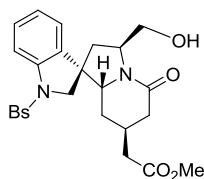
IR (KBr): 3350 (OH), 1734, 1610 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.35 (q, $J = 12.8, 12.8, 12.8$ Hz, 1H, H-14), 1.40 (dm, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-14), 1.63 (dd, $J = 13.2, 9.6$ Hz, 1H, H-6), 1.82 (dd, $J = 17.6, 12.0$ Hz, 1H, H-20), 1.99 (dd, $J = 13.6, 8.4$ Hz, 1H, H-6), 2.10 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, CH_2CO_2), 2.21-2.35 (m, 1H, H-15), 2.57 (dm, $J = 17.6$ Hz, 1H, H-20), 3.57-3.64 (m, H-3, 2H, CH_2OH), 3.65 (s, 3H, CH_3O), 3.70-3.79 (m, 2H, H-2, CH_2OH), 3.86 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 4.37-4.46 (m, 1H, H-5), 6.73 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (td, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.27-7.33 (m, 1H, H_{AR}), 7.44-7.52 (m, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.56-7.62 (m, 1H, C-*p* C_6H_5), 7.73 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.78-7.83 (m, 2H, H-*o* C_6H_5).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 28.8 (C-14), 29.2 (C-15), 37.4 (C-20), 39.3 (C-6), 39.4 (CH_2CO_2), 51.7 (CH_3O), 51.9 (C-7), 56.7 (C-2), 58.9 (C-5), 65.4 (C-3), 66.2 (CH_2OH), 114.8 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3, 129.2 (C-*o*, *m* C_6H_5), 129.3 (CH_{AR}), 132.8 (C_{AR}), 133.5 (C-*p* C_6H_5), 136.1 (C-*i* C_6H_5), 141.8 (C_{AR}), 170.5 (NCO), 171.6 (COO).

$[\alpha]_D^{22} = +29.0$ (*c* 1.0 in $CHCl_3$).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{25}H_{28}N_2O_6S + H]^+$: 485.1746, found: 485.1743.



(1'S,3'S,7'S,8a'R)-3'-(Hydroxymethyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxo-1-(phenylsulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (36b).

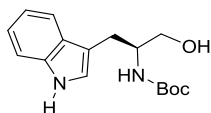
Operating as described in the preparation of lactam **32**, from a solution of lactam **31b** (428 mg, 0.89 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (10 mL), Et_3SiH (0.3 mL, 1.82 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0.4 mL, 4.62 mmol), spiro compound **36b** was obtained (304 mg, 71%) as pale yellow foam after flash chromatography (95:5 EtOAc-MeOH).

IR (KBr): 3350 (OH), 1731, 1615 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.84 (q, $J = 14.0, 10.8, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 1.34 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, H-14), 1.60 (dd, $J = 13.2, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 2.03 (dd, $J = 13.2, 7.6$ Hz, 1H, H-6), 2.21-2.35 (m, 5H, H-15, 2H-20, CH_2CO_2), 3.57-3.63 (m, 2H, H-3, CH_2OH), 3.68 (s, 3H, CH_3O), 3.73 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 3.75 (m, 1H, CH_2OH), 3.83 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-2), 4.47 (m, 1H, H-5), 6.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.60 (tt, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1H, C-*p* C_6H_5), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-*o* C_6H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 26.5 (C-14), 27.3 (C-15), 36.4 (C-20), 37.6 (CH_2CO_2), 38.9 (C-6), 51.8 (C-7), 52.0 (CH_3O), 56.7 (C-2), 59.0 (C-5), 61.8 (C-3), 66.5 (CH_2OH), 114.7 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3, 129.4 (C-*o, m* C_6H_5), 129.4 (CH_{AR}), 132.5 (C_{AR}), 133.6 (C-*p* C_6H_5), 136.2 (C-*i* C_6H_5), 142.0 (C_{AR}), 170.5 (NCO), 171.8 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +18.4$ (c 0.01 in CHCl_3)



(S)-2-[N-(tert-Butoxycarbonyl)amino]-3-(3-indolyl)propanol (37).

(Boc)₂O (5.23 g, 24 mmol) was added to a solution of (S)-tryptophanol (**1**, 4.56 g, 24 mmol) in dioxane (19 mL) and water (18 mL) at room temperature. The resulting reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h, and then was diluted with CH₂Cl₂ (30 mL). The aqueous layer was extract with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were successively washed with 40 mL of 10% citric acid solution and 40 mL of a saturated NaHCO₃ solution, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give a brown solid. Flash chromatography (CH₂Cl₂ to 1:1 CH₂Cl₂-Et₂O) of the resulting residue gave **37** (5.86 g, 84%).

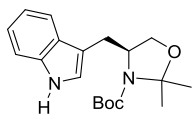
IR (film): 3361, 3420 (NH, OH), 1686 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.42 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.99 (dd, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂-Ind), 3.58 (dd, *J* = 10.8, 5.6 Hz, 1H, CH₂OH), 3.68 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H, CH₂OH), 3.98 (br. s, 1H, CH), 4.84 (br. s, 1H, NH), 7.04 (s, 1H, H_{AR}), 7.12 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (td, *J* = 6.8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.64 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.19 (br. s, 1H, NH Ind).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 27.0 (CH₂-Ind), 28.3 [(CH₃)₃C], 53.0 (CH), 64.9 (CH₂OH), 79.6 [(CH₃)₃C], 111.1 (CH_{AR}), 111.7 (CH_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 122.7 (CH_{AR}), 127.6 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 156.4 (CO).

[α]_D²² = -15.2 (*c* 1.0 in CHCl₃).

HMRS calcd for [C₁₆H₂₂N₂O₃ + H]⁺: 291.1702, found 291.1703.



(S)-N-(tert-Butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4-(3-indolylmethyl)oxazolidine (38).

2,2-Dimethoxypropane (2.59 mL, 21.0 mmol) and *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (67 mg, 0.351 mmol) were added at room temperature to a stirred solution of indole derivative **37** (2.04 g, 7.03 mmol) in acetone (141 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution. The aqueous layer was extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtrated, and concentrated under reduced pressure to afford protected compound **38** (2.2 g, 94%) which was used in the next step without purification.

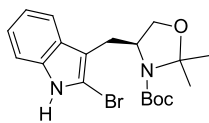
IR (film): 3337 (NH), 1694 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, rotamers) δ 1.47, 1.51, 1.60, 1.70 (4s, 6H, CH₃), 1.55, 1.57 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.80, 2.84 (2d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.25, 3.35 (2d, *J* = 13.8 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.71-3.82 (m, 2H, CH₂OH), 4.23 (m, 1H, CH), 7.04 (2s, 1H, H_{AR}), 7.09-7.23 (m, 2H, H_{AR}), 7.34, 7.38 (2d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H_{AR}), 7.72, 7.83 (2d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 8.11, 8.14 (br. s, 1H, NH Ind).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, rotamers) δ 23.3, 24.5 (CH₃), 27.1, 27.7 (CH₂-Ind), 28.5, 28.7 [(CH₃)₃C], 57.4, 58.2 (CH), 66.3, 66.4 (CH₂O), 79.9, 80.0 [(CH₃)₃C], 93.5, 94.1 (CON), 110.9, 111.2 (CH_{AR}), 112.8, 112.9 (CH_{AR}), 118.8-119.5 (CH_{AR}), 122.1-122.7 (CH_{AR}), 127.4, 127.6 (C_{AR}), 136.2, 136.3 (C_{AR}), 152.0, 152.3 (CO).

[α]_D²² = -65.2 (c 1.0 in CHCl₃).

HMRS calcd for [C₁₉H₂₆N₂O₃ + H]⁺: 331.2016, found 331.2012.



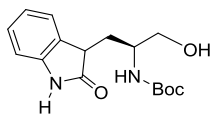
(S)-2-Bromo-N-(tert-butoxycarbonyl)-2,2-dimethyl-4-(3-indolylmethyl)oxazolidine (39).

NBS (286 mg, 1.6 mmol) and AIBN (8 mg, 0.05 mmol) were added under inert atmosphere in one portion to the refluxing solution of compound **38** (332 mg, 1.0 mmol) in anhydrous CCl_4 (5 mL). The resulting mixture was heated to reflux for 5 h. The reaction was cooled to room temperature, the succinimide was removed by filtration (Celite[®]), and the resulting solution was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded the lactams **39** (305 mg, 74%).

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, HSQC, rotamers) δ 1.48, 1.52, 1.68, 1.75 (4s, 6H, CH_3), 1.55, 1.57 [s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 2.85, 2.88 (2d, $J = 13.7$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.18, 3.28 (2d, $J = 13.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.70-3.83 (m, 2H, CH_2O), 4.23, 4.31 (2m, 1H, CH), 7.05-7.20 (m, 2H, CH_{AR}), 7.22-7.30 (m, 1H, CH_{AR}), 7.64, 7.78 (2d, $J = 7.2$ Hz, 1H, CH_{AR}), 8.25, 8.36 (br. s, 1H, NH Ind).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz, rotamers) δ 23.3, 24.5 (CH_3), 27.1, 27.8 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 28.5, 28.7 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 57.0, 57.6 (CH), 66.3 (CH_2O), 80.1 [$(\text{CH}_3)_3\text{C}$], 93.8, 94.3 (CON), 110.2, 110.6 (CH_{AR}), 118.2 (CH_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 122.6 (CH_{AR}), 122.4 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 152.0, 152.4 (CO).

HMRS calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3\text{Br} + \text{H}]^+$: 409.1121, found 409.1120.



(S)-2-[N-(*tert*-Butoxycarbonyl)amino]-3-(1,2-dihydro-2-oxo-3-indolyl)propanol (41).

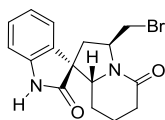
A solution of indole **37** (129 mg, 0.44 mmol) in THF/CHCl₃ (1:1, 23 mL) was stirred at 0 °C under inert atmosphere for 15 min. Pyridinium tribromide (142 mg, 0.44 mmol) was then added portion-wise over 1 h at this temperature. Saturated aqueous sodium sulphite (10 mL) was added, and following a colour change to pink, saturated aqueous NaHCO₃ was also added. The aqueous layer was extracted with CHCl₃, the combined organic fractions were dried (MgSO₄), filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) of the residue afforded the oxindole **41** (64 mg, 47%).

IR (film): 3313 (NH), 1706 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, HSQC, rotamers) δ 1.43 [s, 9H, (CH₃)₃C], 2.17 (m, 2H, CH₂-Ind), 3.54 (CH oxindol), 3.58 (m, 2H, CH₂OH), 3.98 (br. s, 1H, CHN), 5.29 (br. s, 1H, NH), 6.88 (d, *J* = 7.9, 1H, CH_{AR}), 7.01 (m, 1H, CH_{AR}), 7.18 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, CH_{AR}), 7.22 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, CH_{AR}), 7.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, CH_{AR}), 8.94 (br. s, 1H, NH Ind).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, rotamers) δ 28.3 [(CH₃)₃C], 32.3 (CH₂-Ind), 43.2 (CH oxindol), 50.4 (CHN), 65.5 (CH₂OH), 79.7 [(CH₃)₃C], 110.0 (CH_{AR}), 122.6, 122.7 (C_{AR}), 124.0, 124.6 (C_{AR}), 127.9, 128.0 (CH_{AR}), 129.7 (C_{AR}), 141.1 (C_{AR}), 156.2 (COBoc), 181.4 (CO).

HMRS calcd for [C₁₆H₂₂N₂O₄ + H]⁺: 307.1652, found 307.1655.



(1'*R*,3'*S*,8a'*R*)-3'-(Bromomethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (42a).

NBS (138 mg, 0.775 mmol) and AIBN (4 mg, 0.024 mmol) were added under inert atmosphere in one portion to the refluxing solution of lactam **8a** (131 mg, 0.485 mmol) in anhydrous CCl_4 (2 mL). The resulting mixture was heated to reflux for 4 h. The reaction was cooled to room temperature and was concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to EtOAc) of the resulting residue afforded the lactams **42a** (47 mg, 28%) and its epimer at the spiranic carbon **42b** (7 mg, 4%) in 32% overall yield.

- Spiro-compound **42a** [major isomer, (1'*R*,3'*S*,8a'*R*)]:

IR (film): 3215 (NH), 1716, 1616 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.86 (m, 1H, H-14), 1.65 (m, 1H, H-14), 1.71-1.81 (m, 2H, H-15), 2.18 (m, 1H, H-20), 2.27 (dd, $J = 12.8, 7.6$ Hz, 1H, H-6), 2.50 (dd, $J = 18.0, 5.2$ Hz, 1H, H-20), 2.54 (dd, $J = 12.8, 9.2$ Hz, 1H, H-6), 3.84 (dd, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 1H, CH_2Br), 3.91 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H, CH_2Br), 4.12 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.68 (m, 1H, H-5), 6.89 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.16 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 19.9 (C-15), 23.6 (C-14), 31.6 (C-20), 35.1 (CH_2Br), 39.0 (C-6), 56.2 (C-5), 56.7 (C-7), 65.7 (C-3), 110.3 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 128.7 (CH_{AR}), 129.9 (C_{AR}), 140.0 (C_{AR}), 169.8 (NCO), 176.9 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +82.2$ (c 0.9 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 349.0546, found: 349.0548.

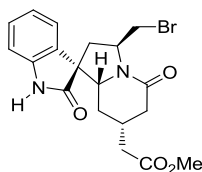
- Spiro-compound **42b** [minor isomer, (1'S,3'S,8a'R)]:

IR (KBr): 3210(NH), 1776, 1713 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz, selected resonances) δ 0.86 (m, 1H, H-14), 1.86 (m, 1H, H-14), 2.17 (m, 1H, H-20), 2.37-2.40 (m, 2H, H-6), 2.51 (dm, $J = 18.8$ Hz, 1H, H-20), 3.69 (dd, $J = 10.4, 2.8$ Hz, 1H, CH_2Br), 4.03 (dm, $J = 10.8, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.28 (dd, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H, CH_2Br), 4.80 (m, 1H, H-5), 6.93 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.10 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.24-7.29 (m, 2H, H_{AR}), 8.63 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 20.2 (C-14), 31.4 (C-20), 37.2 (CH_2Br), 37.4 (C-6), 55.9 (C-5), 56.3 (C-7), 66.9 (C-3), 110.1 (CH_{AR}), 122.8 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 128.5 (C_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 140.5 (C_{AR}), 170.0 (NCO), 177.1 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 349.0546, found: 349.0541.



(1'R,3'S,7'R,8a'R)-3'-(Bromomethyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (43a).

Operating as above, from a solution of lactam **13a** (140 mg, 0.409 mmol) in anhydrous CCl_4 (2 mL), NBS (116 mg, 0.654 mmol) and AIBN (3 mg, 0.02 mmol), spiro-oxindoles **43a** (52 mg, 30%) and its epimer at the spiranic carbon **43b** (10 mg, 6%) were obtained after flash chromatography (hexane to EtOAc).

- Spiro-compound **43a** [major isomer, (1'R,3'S,7'R,8a'R)]:

IR (film): 3216 (NH), 1729, 1620, 1616 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.66 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.70 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.92 (dd, $J = 17.6, 12.0$ Hz, 1H, H-20), 2.14 (dd, $J = 15.6, 7.6$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.23 (dd, $J = 15.6, 6.8$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.27 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 2.38 (m, 1H, H-15), 2.57 (dd, $J = 13.2, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 2.65 (ddd, $J = 17.6, 5.2, 2.0$ Hz, 1H, H-20), 3.63 (s, 3H, CH_3O), 3.82 (dd, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 1H, CH_2Br), 3.93 (dd, $J = 9.6, 6.8$ Hz, 1H, CH_2Br), 4.19 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.67 (m, 1H, H-5), 6.87 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.05 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (td, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.74 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 29.2 (C-15), 29.6 (C-14), 34.9 (CH_2Br), 37.8 (C-20), 39.1 (C-6), 39.7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 51.7 (CH_3O), 56.0 (C-5), 56.5 (C-7), 64.9 (C-3), 110.5 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.6 (C-8), 140.2 (C-13), 168.6 (NCO), 171.6 (COO), 177.1 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +50.9$ (c 2.1 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 421.0757, found: 421.0752.

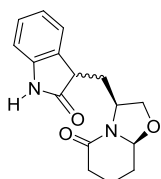
- Spiro-compound **43b** [minor isomer, (1'S,3'S,7'R,8a'R)]:

IR (film): 3203 (NH), 1727, 1621 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.14 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.61 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-14), 2.00 (dd, $J = 17.6, 12.0$ Hz, 1H, H-20), 2.24 (dd, $J = 12.0, 6.8$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.40 (dd, $J = 8.8, 2.0$ Hz, 2H, H-6), 2.61 (ddd, $J = 17.6, 4.8, 1.6$ Hz, 1H, H-20), 3.62 (s, 2H, CH_3O), 3.69 (m, 1H, CH_2Br), 4.11 (dd, $J = 10.8, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.28 (dd, $J = 10.8, 5.2$ Hz, 1H, CH_2Br), 4.78 (m, 1H, H-5), 6.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.19 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 29.5 (C-15), 29.7 (C-14), 37.3 (CH_2Br), 37.6 (C-6), 37.7 (C-20), 39.7 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 51.7 (CH_3O), 55.7 (C-7), 55.8 (C-5), 66.0 (C-3), 110.0 (CH_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 127.7 (CH_{AR}), 129.0 (C-8), 141.0 (C-13), 168.5 (NCO), 171.9 (COO), 178.8 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{BrN}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 421.0757, found: 421.0751.



(3S,8aS)-5-Oxo-3-[(1,2-dihydro-2-oxo-3-indolyl)methyl]-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (44).

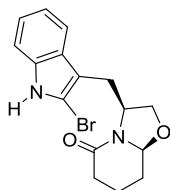
NCS (61 mg, 0.456 mmol) was added at room temperature to a stirred solution of lactam **8a** (112 mg, 0.414 mmol) in formic acid (1.1 mL, 29.8 mmol) and acetic acid (3.8 mL, 66.3 mmol), showing a color change (from orange to red). After 3 h of stirring at room temperature the reaction was concentrated under reduce pressure. Flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) of the residue afforded inseparable lactams **44** (ratio 6:4, 97 mg, 82%).

IR (film): 3212 (NH), 1714, 1621 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.38-1.51(m, 2H, H-8 maj, min), 1.59-1.69 (m, 2H, H-7 maj, min), 1.85 (m, 2H, H-7 maj, min), 1.91 (ddd, $J = 14.1, 7.8, 5.7$ Hz, 1H, CH_2 -Ind maj), 2.08 (ddd, $J = 14.4, 7.5, 6.9$ Hz, 1H, CH_2 -Ind min), 2.17-2.32 (m, 4H, H-6 maj, min, H-8 maj, min), 2.37-2.43 (m, 2H, H-6 maj, min), 2.54 (m, 2H, CH_2 -Ind maj, min), 3.54-3.67 (m, 4H, H-2 maj, min, H-3 Ind maj, min), 4.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H-2 maj), 4.29 (dd, $J = 9.0, 7.5$ Hz, 1H, H-2 min), 4.64 (m, 2H, H-3 maj, min), 4.74 (dd, $J = 9.0, 4.8$ Hz, 1H, H-8a min), 4.85 (dd, $J = 8.4, 4.5$ Hz, 1H, H-8a maj), 6.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H, H_{AR} maj, min), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{AR} maj, min), 7.17-7.25 (m, 3H, H_{AR} maj, min), 7.64 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR} maj), 9.00 (br. s, 2H, NH maj, min).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 16.7 (C-7 maj), 16.8 (C-7 min), 28.0 (C-8 maj), 28.1 (C-8 min), 31.2 (C-6 min), 31.3 (C-6 maj), 33.6 (CH_2 -Ind min), 33.9 (CH_2 -Ind maj), 43.6 (C-3 Ind maj), 43.7 (C-3 Ind min), 51.8 (C-3 maj), 53.0 (C-3 min), 70.2 (C-2 maj), 70.7 (C-2 min), 86.6 (C-8a maj), 86.8 (C-8a min), 109.7 (CH_{AR} maj), 109.9 (CH_{AR} min), 122.3 (CH_{AR} min), 122.4 (CH_{AR} maj), 124.0 (CH_{AR} min), 124.9 (CH_{AR} maj), 128.0 (CH_{AR} maj), 128.1 (CH_{AR} min), 129.1 (C_{AR} min), 129.2 (C_{AR} maj), 141.4 (C_{AR} maj), 141.5 (C_{AR} min), 169.1 (NCO min), 169.7 (NCO maj), 179.8 (NCO min), 180.0 (NCO maj).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{16}H_{18}N_2O_3 + H]^+$: 287.1390, found: 287.1392.



(3S,8aS)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (45a).

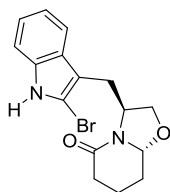
A solution of pyridinium tribromide (2.13 g, 8.88 mmol) in anhydrous THF (35 mL) was added via drop funnel, under inert atmosphere at 0 °C, to a stirred solution of lactam **8a** (1.5 g, 5.55 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (35 mL). Just after that the reaction was quenched by the addition of saturated aqueous $Na_2S_2O_3$ (20 mL), saturated $NaHCO_3$ (10 mL,) and water (10 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to EtOAc) afforded bromo derivative **45a** (1.68 g, 82%). Oxindole lactam **44** (60 mg, 4%) was also isolated.

IR (KBr): 3182 (NH), 1625 (C=O) cm^{-1} .

1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.50-1.60 (m, 1H, H-8), 1.64-1.76 (m, 1H, H-7), 2.00 (m, 1H, H-7), 2.28 (ddd, $J = 11.7, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 2.43-2.47 (m, 2H, H-6), 2.69 (dd, $J = 14.1, 10.8$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.64-3.71 (m, 1H, CH_2 -Ind), 7.08 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-2), 4.33 (m, 1H, H-3), 4.68 (dd, $J = 9.3, 3.0$ Hz, 1H, H-2), 7.11-7.21 (m, 2H, H_{AR}), 7.28 (dm, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (dm, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.20 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR ($CDCl_3$, 100.6 MHz) δ 17.5 (C-7), 26.6 (CH_2 -Ind), 28.4 (C-8), 31.0 (C-6), 55.6 (C-3), 69.9 (C-2), 89.0 (C-8a), 108.7 (C-Br), 110.3 (CH_{AR}), 112.4 (C_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 120.4 (CH_{AR}), 122.6 (CH_{AR}), 128.0 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 168.0 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{16}H_{17}BrN_2O_2 + Na]^+$: 371.0366, found: 371.0367.



(3S,8aR)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (45b).

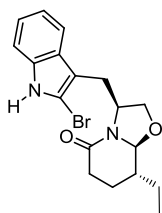
Operating as above, from a solution of lactam **8b** (315 mg, 1.16 mmol) in CH_2Cl_2 (7 mL), a solution of pyridinium tribromide (522 mg, 1.63 mmol) in THF (7 mL), aqueous saturated $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (2.3 mL), aqueous saturated NaHCO_3 (1.17 mL) and water (1.2 mL), bromo derivative **45b** (256 mg, 63%) and oxindolic lactam (14 mg, 4%) were obtained, after flash chromatography (hexane to EtOAc).

IR (KBr): 3210 (NH), 1628 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.28-1.43 (m, 1H, H-8), 1.48-1.60 (m, 1H, H-7), 1.85 (m, 1H, H-7), 2.28 (dm, $J = 12.3$ Hz, 1H, H-8), 2.32 (ddd, $J = 18.0, 11.4, 6.3$ Hz, 1H, H-6), 2.54 (dd, $J = 18.0, 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.09 (dd, $J = 14.1, 8.1$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.25 (dd, $J = 14.1, 3.6$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.74 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 1H, H-2), 4.05 (dd, $J = 8.7, 7.5$ Hz, 1H, H-2), 4.45 (dd, $J = 9.3, 4.5$ Hz, 1H, H-8a), 4.67 (qd, $J = 8.1, 8.1, 8.1, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 7.11 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.17 (td, $J = 7.2, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.65 (dm, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.32 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 17.0 (C-7), 26.8 (CH_2 -Ind), 28.0 (C-8), 31.4 (C-6), 54.5 (C-3), 69.1 (C-2), 87.2 (C-8a), 109.3 (C-Br), 110.5 (CH_{AR}), 110.7 (C_{AR}), 118.5 (CH_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 169.1 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 349.0546, found: 349.0539.



(3S,8R,8aS)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-8-ethyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (46).

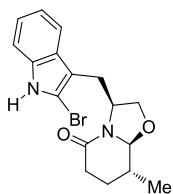
A solution of pyridinium tribromide (281 mg, 0.877 mmol) in THF (4 mL) was added via transfer, under inert atmosphere and at 0 °C, to a stirred solution of lactam **9a** (187 mg, 0.627 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL). Aqueous saturated Na₂S₂O₃ (1.5 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (0.6 mL) were then successively added. Water (0.6 mL) was added to the resulting mixture and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extract were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) afforded bromo derivative **46** (143 mg, 60%). Minor amount of the oxindole byproduct was also isolated.

IR (KBr): 3171 (NH), 1629 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.00 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃), 1.22-1.33 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.34-1.43 (m, 1H, H-8), 1.54-1.61 (m, 1H, H-7), 1.76-1.85 (m, 1H, CH₂CH₃), 1.99-2.06 (m, 1H, H-7), 2.48 (m, 2H, H-6), 2.64 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.64 (ddd, *J* = 9.6, 5.6, 1.6 Hz, 1H, H-2), 3.68 (ddd, *J* = 13.6, 2.4, 1.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 4.06 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 4.32 (m, 1H, H-3), 4.34 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-8a), 7.13 (td, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (td, *J* = 6.8, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.27 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 10.8 (CH₃), 23.5 (C-7), 24.0 (CH₂CH₃), 26.6 (CH₂-Ind), 31.5 (C-6), 41.0 (C-8), 55.8 (C-3), 70.0 (C-2), 92.6 (C-8a), 108.6 (C-Br), 110.3 (CH_{AR}), 112.5 (C_{AR}), 119.0 (CH_{AR}), 120.3 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 128.0 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 168.1 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₈H₂₁BrN₂O₂ + H]⁺: 377.0859, found: 377.0839

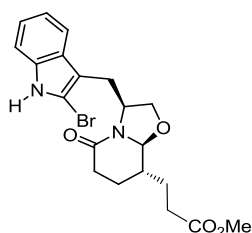


(3*S*,8*R*,8*aS*)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-8-methyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (47).

Operating as described in the preparation of **46**, from a solution of lactam **10a** (400 mg, 1.4 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL), a solution of pyridinium tribromide (538 mg, 1.68 mmol) in THF (10 mL), aqueous saturated Na₂S₂O₃ (5 mL), aqueous saturated NaHCO₃ (1.5 mL) and water (1.5 mL), the bromo-compound **47** was obtained (360 mg, 71%) as a white powder after flash chromatography (hexane to EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 1.12 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃), 1.39-1.58 (m, 1H, H-7), 1.71-1.81 (m, 1H, H-8), 1.87-1.91 (m, 1H, H-7), 2.49-2.54 (m, 2H, H-6), 2.65 (dd, *J* = 13.6, 10.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.61-3.64 (m, 1H, H-2), 3.69 (dd, *J* = 14.0, 1.2 Hz, 1H, CH₂-Ind), 4.06 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 4.27 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-8*a*), 4.34 (qd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H, H-3), 7.09 (td, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.14 (td, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 8.88 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 16.5 (CH₃), 26.5 (CH₂-Ind), 26.7 (C-7), 31.5 (C-6), 34.6 (C-8), 55.9 (C-3), 69.9 (C-2), 93.6 (C-8*a*), 108.8 (C-Br), 110.4 (CH_{AR}), 112.1 (C_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 120.2 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 168.2 (NCO).



(3*S*,8*S*,8*aS*)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-8-[(2-methoxycarbonyl)ethyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (48).

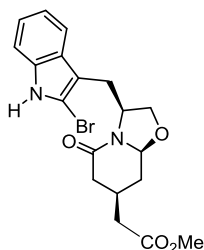
Operating as in the preparation of bromo derivative **46**, from a solution of lactam **11a** (200 mg, 0.56 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (6 mL), a solution of pyridinium tribromide (214 mg, 0.673 mmol) in anhydrous THF (6 mL), saturated aqueous of Na₂S₂O₃ (5 mL), saturated aqueous of NaHCO₃ (2 mL) and water (2 mL) bromo derivative **48** (170 mg, 70%) was obtained as white powder after flash chromatography (hexane to EtOAc).

IR (KBr): 3181 (NH), 1628, 1733 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, HSQC, COSY) δ 1.46 (m, 1H, H-1'), 1.62-1.69 (m, 2H, H-7, H-8), 1.92-2.05 (m, 2H, H-7, H-1'), 2.52 (m, 4H, H-6, H-2'), 2.65 (dd, *J* = 13.8, 10.2 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.63 (m, 2H, H-2, CH₂-Ind), 3.69 (s, 3H, CH₃O), 4.05 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.31 (m, 1H, H-3), 4.35 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H-8a), 7.11 (td, *J* = 7.3, 1.1 Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (td, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (dd, *J* = 7.7, 0.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (dd, *J* = 7.2, 0.5 Hz, 1H, H_{AR}), 8.64 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 24.3 (C-1'), 26.5 (C-7), 27.0 (CH₂-Ind), 31.2, 31.4 (C-6, C-2'), 39.0 (C-8), 51.7 (CH₃O), 55.7 (C-3), 70.0 (C-2), 92.7 (C-8a), 108.8 (C-Br), 110.4 (CH_{AR}), 112.1 (C_{AR}), 118.8 (CH_{AR}), 120.2 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 167.9 (NCO), 173.8 (COO).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₀H₂₃N₂O₄Br + H]⁺: 435.0913, found: 435.0899.



(3S,7R,8aS)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-7-(methoxycarbonylmethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-a]pyridine (49).

Operating as in the preparation of bromo derivative **46**, from a solution of lactam **13a** (727 mg, 2.12 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (13 mL), a solution of pyridinium tribromide (951 mg, 2.97 mmol) in anhydrous THF (13 mL), saturated aqueous of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (4.3 mL), saturated aqueous of NaHCO_3 (2.2 mL), and water (2.2 mL), bromo derivative **49** (582 mg, 65%) was obtained after flash chromatography (hexane to EtOAc).

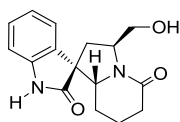
IR (KBr): 3171 (NH), 1630, 1734 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 1.31-1.40 (qm, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-8), 2.17 (dd, $J = 17.6, 10.4$ Hz, 1H, H-6), 2.32 (dm, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-8), 2.37 (m, 1H, H-7), 2.40 (s, 2H, CH_2CO_2), 2.65 (dd, $J = 17.6, 4.8$ Hz, 1H, H-6), 2.69 (dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.65-3.69 (m, 2H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$, H-2), 3.71 (s, 3H, CH_3O), 4.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 4.29 (ddd, $J = 9.6, 6.8, 3.2$ Hz, 1H, H-3), 4.72 (dd, $J = 10.0, 3.2$ Hz, 1H, H-8a), 7.11 (td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H, H_{AR}), 7.16 (td, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H, H_{AR}), 7.27 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H, H_{AR}), 7.78 (dd, $J = 8.0, 0.8$ Hz, 1 H, H_{AR}), 8.59 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 26.4 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 27.2 (C-7), 34.4 (C-8), 37.6 (C-6), 40.1 (CH_2CO), 51.8 (CH_3O), 55.5 (C-3), 70.2 (C-2), 88.3 (C-8a), 108.8 (C-Br), 110.4 (CH_{AR}), 112.0 (C_{AR}), 118.5 (CH_{AR}), 120.3 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 166.8 (NCO), 171.8 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -74.1$ (c 1.4 in CHCl_3)

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_4 + \text{Na}]^+$: 421.0757, found: 421.0734.



(1'R,3'S,8a'R)-3'-(Hydroxymethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (50a).

- From mixture of oxindoles **44**:

EtOH-HCl (1 mL of a solution 1.25 M, 10.1 mmol) was added to a solution of oxindoles **44** (91 mg, 0.318 mmol) in EtOH (1 mL) and the mixture was stirred at 40 °C for 72 h. The solvent was removed by evaporation under reduced pressure, and a saturated solution of NaHCO₃ was added to the residue. The mixture was extracted with ethyl acetate, and the combined organic extracts were washed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (hexane to EtOAc) of the residue gave the spiro compounds **50a** and **50b** (66 mg, 73%, a/b ratio 6:4).

- From bromo lactam **45a**:

TFA (5.9 g, 50.0 mmol) was added at room temperature and under inert atmosphere to a solution of lactam **45a** (1.4 g, 4.0 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (60 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (silica previously washed with triethylamine, 1:1 to 1:9 hexane-EtOAc) gave spirooxindole **50a** (1.0 g, 87%) as a yellow foam.

- From bromo lactam **45b**:

Operating as above, from a solution of lactam **45b** (191 mg, 547 μmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (11 mL) and TFA (1.9 g, 17.0 mmol) spirooxindole **50a** (119 mg, 76%) was obtained as a yellow foam after flash chromatography (silica previously washed with triethylamine, 1:1 to 1:9 hexane-EtOAc).

- Spiro compound **50a** (1'R,3'S,8a'R)

IR (KBr): 3213 (NH), 1715, 1615 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.88 (qd, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H, H-14), 1.65-1.83 (m, 3H, 2H-15, H-14), 2.12 (dd, *J* = 13.2, 10.4 Hz, 1H, H-6), 2.19 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.25 (m, 1H, H-20), 2.54 (dd, *J* = 17.6, 4.4 Hz, 1H, H-20), 3.19 (br.s, 1H, OH), 3.85 (m, 2H, CH₂OH),

4.01 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 4.66 (m, 1H, H-5), 6.95 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.07 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.38 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.6 (C-15), 23.5 (C-14), 31.3 (C-20), 36.5 (C-6), 56.3 (C-7), 60.4 (C-5), 65.1 (C-3), 67.0 (CH₂OH), 110.4 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 140.0 (C_{AR}), 172.3 (NCO), 177.0 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} = +96.29$ (c 0.52 in CHCl₃)

HRMS (ESI) calcd for [C₁₆H₁₈N₂O₃ + H]⁺: 287.1390, found: 287.1387.

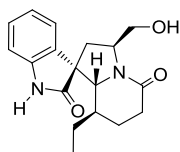
- Spiro lactam **50b** [(1'S,3'S,8a'R) spectral data from a mixture of isomers]

IR (film): 3350-3216 (NH, OH), 1714, 1620 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.89 (qd, $J = 14.0, 2.4$ Hz, 2H, H-14 maj, min), 1.35 (m, 1H, H-14 min), 1.56-1.74 (m, 3H, H-14 maj, H-15 maj, min), 1.80-1.90 (m, 2H, H-20 maj, min), 1.92 (dd, $J = 13.6, 10.8$ Hz, 1H, H-6 min), 2.14-2.18 (m, 2H, H-6 maj, min); 2.19-2.34 (m, 3H, H-20 maj, min); 2.40 (dd, $J = 13.6, 7.6$ Hz, 1H, H-6 min), 3.53 (dm, $J = 16.8$ Hz, 1H, H-20 maj), 3.72-3.89 (m, 4H, CH₂OH maj, min), 3.91 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H, H-3 min), 4.02 (dd, $J = 11.2, 4.0$ Hz, 1H, H-3 maj), 4.66 (m, 1H, H-5 maj), 4.80 (m, 1H, H-5 min), 6.94-7.07 (m, 5H, H_{AR} maj, min), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR} min), 7.24-7.30 (m, 2H, H_{AR} maj, min), 9.20 (br. s, 2H, NH maj, min).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.6 (C-15 maj), 20.0 (C-15 min), 23.4 (C-14 maj), 23.5 (C-14 min), 31.3 (C-20 maj, min), 35.8 (C-6 min), 36.5 (C-6 maj), 55.7 (C-7 min), 56.4 (C-7 maj), 60.1 (C-5 min), 60.2 (C-5 maj), 65.0 (C-3 maj), 66.1 (C-3 min), 66.4 (CH₂OH min), 66.7 (CH₂OH maj), 110.2 (CH_{AR} min), 110.6 (CH_{AR} maj), 123.4-123.5 (CH_{AR} maj, min), 127.6 (C-8 maj), 128.7 (CH_{AR} maj), 128.9 (CH_{AR} min), 129.6 (C-8 maj), 129.9 (C-8), 140.5 (C-13 maj), 141.5 (C-13 min), 172.0, 172.1 (NCO maj, min), 177.5, 179.3 (NCO maj, min).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₆H₁₈N₂O₃ + H]⁺: 287.1390, found: 287.1389.



(1'*R*,3'*S*,8'*R*,8a'*R*)-8'-Ethyl-3'-(hydroxymethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (52a).

Operating as described in the preparation of oxindole **50a**, from lactam **46** (111 mg, 0.294 mmol) and TFA (295 μ L, 3.82 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (6 mL), spiro-oxindoles **52a** (43 mg) and **52b** (20 mg) were obtained in 68% overall yield after flash chromatography (silica previously washed with triethylamine, 1:1 to 1:9 hexane-EtOAc).

- Spiro-lactam **52a** [major isomer, (1'*R*,3'*S*,8'*R*,8a'*R*)]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, HSQC, COSY) δ 0.68 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.99-1.06 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.13-1.23 (m, 2H, CH_2CH_3 , H-14), 1.46 (qd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H, H-15), 1.84 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-15), 2.09-2.12 (m, 2H, H-6), 2.33 (ddd, $J = 18.4, 12.8, 6.4$ Hz, 1H, H-20), 2.60 (dd, $J = 18.4, 4.4$ Hz, 1H, H-20), 3.81, 3.82 (2s, 2H, CH_2OH), 3.88 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H, H-3), 4.61 (m, 1H, H.5), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.06 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.75 (br. s, 1H, NH).

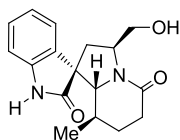
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 10.1 (CH_3), 23.6 (CH_2CH_3), 24.6 (C-15), 31.5 (C-20), 37.7 (C-14), 38.0 (C-6), 55.7 (C-7), 59.9 (C-5), 67.0 (CH_2OH), 68.5 (C-3), 110.6 (CH_{AR}); 123.1 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 140.0 (C_{AR}), 172.5 (NCO), 178.2 (NCO).

- Spiro-lactam **52b** [minor isomer, (1'*S*,3'*S*,8'*R*,8a'*R*)]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, HSQC, COSY) δ 0.62 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3), 0.70 (m, 1H, CH_2CH_3), 0.80 (m, 1H, CH_2CH_3), 1.40 (qd, $J = 12.4, 5.6$ Hz, 1H, H-15), 1.64 (m, 1H, H-6), 1.64 (d, $J = 13.2, 10.4$ Hz, 1H, H-6), 1.91 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-15), 2.37-2.41 (m, 2H, H-14, H-20), 2.55 (dd, $J = 18.0, 4.8$ Hz, 1H, H-20), 3.72 (dd, $J = 11.6, 8.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-3), 3.84 (m, 1H, CH_2OH), 4.71 (m, 1H, H.5), 5.40 (br. s, 1H, OH), 6.91 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.07

(td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.08 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 10.3 (CH_3), 23.6 (CH_2CH_3), 25.3 (C-15), 31.3 (C-20), 37.6 (C-14), 37.9 (C-6), 55.2 (C-7), 59.3 (C-5), 67.1 (CH_2OH), 68.8 (C-3), 110.0 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 128.9 (CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.5 (C_{AR}), 140.5 (C_{AR}), 172.5 (NCO), 178.4 (NCO).



(1'*R*,3'*S*,8'*R*,8a'*R*)-3'-(Hydroxymethyl)-8'-methyl-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (53a).

Operating as described in the preparation of oxindole **50a**, from a solution of bromo derivative **47** (150 mg, 0.413 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (9 mL) and TFA (800 μl , 10.5 mmol), spiro-oxindoles **53a** (65 mg) and **53b** (9 mg) were obtained in 60% overall yield after storage for 48 h and flash chromatography (hexane to EtOAc).

- Spiro-lactam **53a** [major isomer, (1'*R*,3'*S*,8'*R*,8a'*R*)]

IR (film): 3341 (NH), 1705, 1618 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.82 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3), 1.33 (m, 1H, H-14), 1.65-1.73 (m, 2H, H-15), 2.36 (ddd, $J = 18.6, 12.0, 7.2$ Hz, 1H, H-20), 2.54 (ddd, $J = 18.6, 4.8, 1.6$ Hz, 1H, H-20), 2.58 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H, H-6), 3.80 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.81 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-3), 4.05 (dd, $J = 11.6, 4.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.50 (m, 1H, H-5), 6.95 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.07 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (td, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CD_3OD , 100.6 MHz) δ 17.6 (CH_3), 30.1 (C-15), 32.7 (C-20), 33.0(C-14), 38.4 (C-6), 57.5 (C-7), 59.4 (C-5), 62.8 (CH_2OH), 72.4 (C-3), 111.6 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 129.8 (CH_{AR}), 131.7 (C_{AR}), 142.5 (C_{AR}), 172.7 (NCO), 180.2 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 301.1547, found: 301.1557.

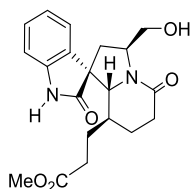
$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -59.5$ (c 0.88 in $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 1:1).

- Spiro-lactam **53b** [minor isomer, (1'S,3'S,8'R,8a'R)]

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, COSY, g -HSQC) δ 0.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3), 1.59 (td, $J = 12.8, 6.0$ Hz, 1H, H-15ax), 2.28-2.36 (m, 2H, H-15 eq, H-14), 2.27-2.40 (m, 3H, 2H-6, H-20), 2.46 (d, $J = 17.6, 4.8$ Hz, 1H, H-20), 3.73-3.77 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.79-3.82 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-3), 4.05 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.53 (m, 1H, H-5), 6.94 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.09 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.34 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CD_3OD , 100.6 MHz) δ 18.1 (CH_3), 30.8 (C-15), 32.5 (C-20), 33.2 (C-14), 37.3(C-6), 57.2 (C-7), 59.0 (C-5), 63.4 (CH_2OH), 72.7 (C-3), 110.9 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 129.8 (C_{AR}), 131.5 (C_{AR}), 143.1 (C_{AR}), 172.7 (NCO), 181.5 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 301.1547, found: 301.1556.



(1'*R*,3'*S*,8'*S*,8a'*R*)-3'-(Hydroxymethyl)-8'-[(2-methoxycarbonyl)ethyl]-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (54a).

Operating as described in the preparation of oxindole **50a**, from a solution of bromo derivative **48** (100 mg, 0.229 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (5 mL) and TFA (200 μL, 2.9 mmol), spiro-oxindoles **54a** (40 mg) and **54b** (10 mg) were obtained in 60% overall yield after storage for 48 h and flash chromatography (hexane to EtOAc).

- Spiro-lactam **54a** [major isomer, (1'*R*,3'*S*,8'*S*,8a'*R*)]

IR (film): 3341 (NH), 1714, 1614 (C=O) cm⁻¹.

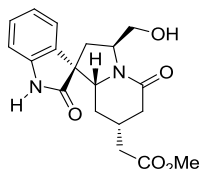
¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, HSQC, COSY) δ 1.17-1.31 (m, 2H, H-1', H-14), 1.36-1.50 (m, 2H, H-1', H-15), 1.75 (dd, *J* = 13.6, 6.4 Hz, 1H, H-15), 1.97 (m, 1H, H-6), 2.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H, 2H-2'), 2.16 (qd, *J* = 8.4, 5.2 Hz, 1H, H-6), 2.26 (dq, *J* = 18.4, 6.4 Hz, 1H, H-20), 2.54 (dd, *J* = 18.4, 4.8 Hz, 1H, H-20), 3.39 (s, 3H, CH₃O), 3.71-3.75 (m, 2H, CH₂O), 3.80 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 4.53 (m, 1H, H-5), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 6.94-7.00 (m, 2H, H_{AR}), 7.22 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 24.9 (C-15), 26.0 (C-1'), 30.2 (C-6), 31.3 (C-20), 35.6 (C-14), 38.0 (C-2'), 51.6 (CH₃O), 55.6 (C-7), 59.9 (C-5), 66.7 (CH₂O), 68.3 (C-3), 110.7 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.2 (C_{AR}), 140.2 (C_{AR}), 172.0, 173.0 (NCO, COO), 177.8 (NCO).

- Spiro-lactam **54b** [minor isomer, (1'*S*,3'*S*,8'*S*,8a'*R*)]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, HSQC, COSY) δ 0.90 (m, 1H, H-1'), 1.16 (m, 1H, H-1'), 1.42 (qd, *J* = 12.4, 5.6 Hz, 1H, H-15), 1.74 (m, 2H, H-6, H-15), 1.87 (dd, *J* = 14.0, 10.4 Hz, 1H, H-6), 2.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2H-2'), 2.37 (m 2H, H-14, H-20), 2.54 (ddd, *J* = 18.0, 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-20), 3.54 (s, 3H, CH₃O), 3.72 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 1H, CH₂O), 3.77 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 3.82 (m, 1H, CH₂O), 4.71 (m, 1H, H-5), 6.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.07 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 8.30 (br. s, 1H NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 25.5 (C-15), 25.8 (C-1'), 30.2 (C-6), 31.0 (C-20), 31.9 (C-2'), 35.9 (C-14), 51.5 (CH_3O), 55.0 (C-7), 59.3 (C-5), 66.8 (CH_2O), 68.9 (C-3), 110.2 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 129.0 (CH_{AR} , C_{AR}), 140.5 (C_{AR}), 172.9 (NCO, COO), 184.0 (NCO).



(1'R,3'S,7'R,8aR')-3'-(Hydroxymethyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (55).

TFA (3.15 mL, 40.9 mmol) was added at room temperature and under inert atmosphere to a solution of lactam **49** (556 mg, 1.32 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (25 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (silica previously washed with triethylamine, 1:1 to 1:9 hexane-EtOAc) gave spirooxindole **55** (337 mg, 71%).

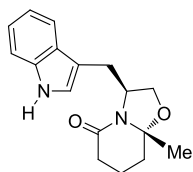
IR (KBr): 3401 (NH), 1617, 1724 (CO) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 0.70 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.71 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.96 (dd, $J = 18.0, 12.0$ Hz, 1H, H-20), 2.14-2.26 (m, 4H, H-6, CH_2CO), 2.39 (m, 1H, H-15), 2.67 (ddd, $J = 18.0, 3.6, 1.2$ Hz, 1H, H-20), 3.63 (s, 3H, CH_3O), 3.82 (dd, $J = 12.0, 2.4$ Hz, 1H, CH_2OH), 3.89 (dd, $J = 12.0, 7.2$ Hz, 1H, CH_2OH), 4.10 (dd, $J = 12.4, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 4.64 (m, 1H, H-5), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.06 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 9.02 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 29.0 (C-15), 29.6 (C-14), 36.7 (C-6), 37.5 (C-20), 39.6 (CH_2CO), 51.7 (CH_3O), 53.2 (C-7), 60.0 (C-5), 64.5 (C-3), 66.5 (CH_2OH), 110.7 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 128.9 (CH_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 140.3 (C_{AR}), 170.9 (NCO), 171.6 (COO), 177.2 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -46.1$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5 + \text{Na}]^+$: 359.1601, found: 359.1601.



(3*S*,8*aR*)-3-(3-Indolylmethyl)-8*a*-methyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (56).

A 500 mL three-necked flask, fitted with a Dean-Stark apparatus, was charged with (*S*)-tryptophanol (**1**, 2.44 g, 12.8 mmol), toluene (130 mL), and 5-oxohexanoic acid (2.14 mL, 17.92 mmol). After refluxing for 24 h, the mixture was allowed to cool to room temperature and decanted. The solvent was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by flash chromatography (1:1 to 2:8 hexane-EtOAc) affording lactam **56** (1.86 g, 51%) and indoloquinolizidine **57** (320 mg, 9%).

- Bicyclic lactam **56**:

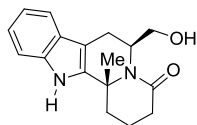
IR (KBr): 3291 (NH), 1624 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.32 (s, 3H, CH_3), 1.57 (td, $J = 13.2, 4.4$ Hz, 1H, H-8), 1.78 (m, 1H, H-7), 1.91 (m, 1H, H-7), 2.07 (dt, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 2.39 (ddd, $J = 18.4, 10.0, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 2.54 (dd, $J = 18.4, 6.4$ Hz, 1H, H-6), 2.91 (dd, $J = 14.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.55 (dd, $J = 14.0, 3.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.86 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 3.99 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 4.58 (dtd, $J = 10.4, 8.8, 8.8, 3.0$ Hz, 1H, H-3), 7.01 (s, 1H, H-2 Ind), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.36 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 17.0 (C-7), 23.7 (CH_3), 29.4 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 30.4 (C-6), 35.0 (C-8), 56.0 (C-3), 68.1 (C-2), 93.2 (C-8*a*), 111.1 (CH_{AR}), 111.8 (C_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 122.2 (C-2 Ind), 127.6 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 169.3 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -11.3$ (c 1.0 in CHCl_3)

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 285.1598, found: 285.1593



- Indoloquinolizidine **57**:

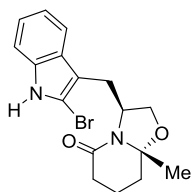
IR (KBr): 3252 (NH), 1613 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.65 (CH_3), 1.77 (dd, $J = 13.6, 4.8$ Hz, 1H, H-14), 1.89 (m, 1H, 15), 2.13 (m, 1H, 15), 2.32 (dt, $J = 13.6, 2.8, 2.8$ Hz, 1H, H-14), 2.54 (dd, $J = 18.4, 9.6$ Hz, 1H, H-20), 2.63 (dd, $J = 18.4, 7.2$ Hz, 1H, H-20), 2.77 (dd, $J = 15.6, 6.0$ Hz, 1H, H-6), 3.02 (dd, $J = 15.6, 0.8$ Hz, 1H, H-6), 3.51 (dd, $J = 10.8, 6.4$ Hz, 1H, CH_2O), 3.59 (dd, $J = 10.8, 9.2$ Hz, 1H, CH_2OH), 5.42 (m, 1H, H-5), 6.99 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.08 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.41 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}),

^{13}C NMR (CD_3OD , 100.6 MHz) δ 16.9 (C-15), 21.9 (C-6), 27.6 (CH_3), 31.5 (C-20), 38.3 (C-14), 50.8 (C-5), 57.3 (C-3), 63.8 (CH_2OH), 104.4 (C_{AR}), 111.9 (CH_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 128.2 (C_{AR}), 138.0 (C_{AR}), 138.4 (C_{AR}), 173.2 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -167.0$ (c 1.0 in MeOH).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 285.1598, found: 285.1596.



(3*S*,8*aR*)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-8*a*-methyl-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (58).

A solution of pyridinium tribromide (954 mg, 2.98 mmol) in THF (13 mL) was added via transfer, under inert atmosphere and at 0 °C, to a stirred solution of lactam **56** (606 mg, 2.1 mmol) in CH₂Cl₂ (13 mL). Aqueous saturated Na₂S₂O₃ (5 mL) and aqueous saturated NaHCO₃ (1.19 mL) were then successively added. Water (2.2 mL) was added to the resulting mixture and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extract were dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) afforded bromo derivative **58** (462 g, 60% yield). Minor amount of the oxindole byproduct was also detected.

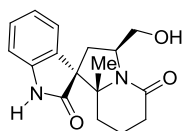
IR (KBr): 3179 (NH), 1625 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.35 (s, 3H, CH₃), 1.57 (td, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H, H-8), 1.73-1.85 (m, 1H, H-7), 1.89-1.97 (m, 1H, H-7), 2.08 (dt, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H, H-8), 2.40 (ddd, *J* = 18.4, 10.0, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.56 (ddm, *J* = 18.4, 7.2 Hz, 1H, H-6), 2.97 (dd, *J* = 14.0, 9.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.49 (dd, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.94 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 3.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 4.63 (qd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H, H-3), 7.11 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.77 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 8.46 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.1 (C-7), 23.6 (CH₃), 28.8 (CH₂-Ind), 30.6 (C-6), 35.1 (C-8), 55.7 (C-3), 67.6 (C-2), 93.3 (C-8*a*), 108.7 (C-Br), 110.3 (CH_{AR}), 111.8 (C_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 120.3 (CH_{AR}), 122.5 (C_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 169.5 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} = -32.5$ (c 0.78 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₇H₁₉BrN₂O₂ + H]⁺: 363.0703, found: 363.0689.



(1'R,3'S,8a'R)-3'-(Hydroxymethyl)-8a'-methyl-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (60).

TFA (38 μ L, 4.9 mmol) was added at room temperature and under inert atmosphere to a solution of lactam **58** (137 mg, 0.377 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (7 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature overnight and then concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (silica previously washed with triethylamine, 1:1 to 1:9 hexane-EtOAc) gave spirooxindole spirooxindole **60** (64 mg, overall yield 57%).

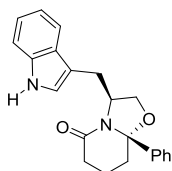
IR (KBr): 3359 (NH), 1618, 1692 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.17 (td, $J = 12.4, 3.2$ Hz, 1H, H-14), 1.45 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-14), 1.58 (s, 3H, CH_3), 1.65-1.70 (m, 1H, H-15), 1.85-1.92 (m, 1H, H-5), 2.18 (dd, $J = 13.2, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 2.23 (ddd, $J = 18.4, 12.0, 7.2$ Hz, 1H, H-20), 2.37 (dd, $J = 13.2, 10.4$ Hz, 1H, H-6), 2.52 (dd, $J = 18.4, 5.6$ Hz, 1H, H-20), 3.86 (m, 2H, CH_2OH), 4.69 (m, 1H, H-5), 6.82 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.95 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.03 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.25 (td, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.56 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 17.4 (C-15), 24.0 (CH_3), 30.3 (C-14), 30.8 (C-20), 34.8 (C-6), 59.0 (C-7), 59.5 (C-5), 68.0 (CH_2OH), 110.3 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 128.7 (CH_{AR}), 131.2 (C_{AR}), 140.1 (C_{AR}), 172.5 (NCO), 176.7 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +10.3$ (c 1.1 in CHCl_3)

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 301.1546, found: 301.1547.



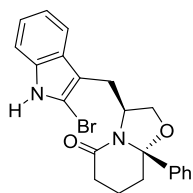
(3*S*,8*aR*)-3-Indolylmethyl-5-oxo-8*a*-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (61).

A 500 mL three-necked flask, fitted with a Dean-Stark apparatus, was charged with (*S*)-tryptophanol (**1**, 1.4 g, 7.3 mmol), toluene (86 mL), and 5-oxo-5-phenylvaleric acid (2.0 g, 10.4 mmol). After refluxing for 24 h, the mixture was allowed to cool to room temperature and decanted. The solvent was removed under reduced pressure, and the resulting residue was purified by flash chromatography (2:3 hexane-EtOAc) affording lactam **61** (1.8 g, 72%) as white powder.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.49-1.62 (m, 1H, H-7), 1.73-1.80 (m, 1H, H-7), 1.91 (m, 1H, H-8), 2.22 (td, $J = 12.6, 3.9$ Hz, 1H, H-8), 2.41 (dd, $J = 13.8, 11.2$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 2.47 (ddd, $J = 18.4, 11.2, 7.7$ Hz, 1H, H-6), 2.68 (dd, $J = 18.4, 6.9$ Hz, 1H, H-6), 3.35 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-2), 3.68 (ddd, $J = 13.7, 3.5, 1.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.94 (dd, $J = 9.0, 7.7$ Hz, 1H, H-2), 4.66 (qd, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 1H, H-3), 6.83 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.11 (td, $J = 8.0, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.17 (td, $J = 7.1, 1.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (dt, $J = 8.1, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.39-7.49 (m, 5H, Ph), 7.65 (dd, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.94 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 15.8 (C-7), 28.8 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 30.9 (C-6), 36.4 (C-8), 56.5 (C-3), 69.1 (C-2), 96.3 (C-8*a*), 110.9 (CH_{AR}), 112.2 (C_{AR}), 119.4 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 121.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 126.7 (CH_{AR}), 127.3 (C_{AR}), 128.3 (CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 170.0 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 347.1754, found: 347.1759.

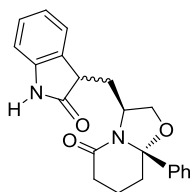


(3*S*,8*aR*)-3-[(2-Bromo-3-indolyl)methyl]-5-oxo-8*a*-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (62).

Operating as described in the preparation of the bromo derivative **58**, from a solution of lactam **61** (1.7 g, 4.9 mmol) in CH₂Cl₂ (31 mL) and a solution of pyridinium tribromide (2.2 g, 6.8 mmol) in THF (31 mL), aqueous saturated Na₂S₂O₃ (12 mL), aqueous saturated NaHCO₃ (5 mL) and water (5 mL), the bromo-compound **62** was obtained (1.22 g, 58%) as a white powder after flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.53-1.65 (m, 1H, H-7), 1.74-1.81 (m, 1H, H-7), 1.91 (m, 1H, H-8), 2.23 (dt, *J* = 12.6, 3.1 Hz, 1H, H-8), 2.46 (dd, *J* = 13.6, 11.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 2.52 (ddd, *J* = 18.7, 11.1, 7.7 Hz, 1H, H-6), 2.73 (dd, *J* = 18.6, 6.6 Hz, 1H, H-6), 3.43 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, H-2), 3.60 (dd, *J* = 13.7, 3.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.87 (dd, *J* = 9.1, 7.8 Hz, 1H, H-2), 4.69 (m, 1H, H-3), 7.06 (td, *J* = 7.2, 1.1 Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.24 (dt, *J* = 8.1, 0.9 Hz, 1H, H_{AR}), 7.39-7.49 (m, 5H, Ph), 7.62 (br d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 8.44 (br s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 15.2 (C-7), 28.0 (CH₂-Ind), 30.9 (C-6), 36.2 (C-8), 56.1 (C-3), 68.5 (C-2), 96.3 (C-8*a*), 108.3 (C-Br), 110.3 (CH_{AR}), 111.6 (C_{AR}), 118.7 (CH_{AR}), 120.2 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 126.6 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 128.3 (CH_{AR}), 128.5 (CH_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 141.5 (C_{AR}), 170.3 (NCO).



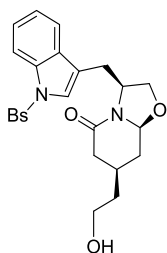
(3*S*,8*aS*)-5-Oxo-3-[(1,2-dihydro-2-oxo-3-indolyl)methyl]-8*a*-phenyl-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (63).

Operating as described in the preparation of **60**, from a solution of bromo derivative **62** (1.2 g, 2.8 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (53 mL) and (2.8 mL, 28 mmol), oxindole **63** (254 mg, 25%) were obtained as an inseparable mixture of isomers as the only identifiable compounds after flash chromatography (hexane to EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, *g*-HSQC) δ 1.47-1.62 (m, 3H, 2H-7, CH₂-Ind), 1.67-1.74 (m, 3H, 2H-7, CH₂-Ind), 1.80-1.92 (m, 2H, 2H-8), 2.18-2.21 (m, 2H, 2H-8), 2.33-2.45 (m, 2H, 2H-6), 2.57-2.67 (m, 4H, 2H-6, 2 CH₂-Ind), 3.25-3.32 (m, 2H, 2H-2), 2.47 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, CHCO), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H, CHCO), 4.10 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-2), 4.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-2), 4.45 (m, 1H, H-3), 4.61 (m, 1H, H-3), 6.82 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2H_{AR}), 6.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, 2H_{AR}), 6.95 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.16 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.32-7.49 (m, 12H, H_{AR}), 9.06 (br. s, 1H, NH), 9.10 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 15.6 (2C-7), 30.8, 30.9 (2-C-6), 33.4, 34.6 (CH₂-Ind), 36.3, 36.4 (2C-8), 43.9, 44.0 (2CHCO), 53.4, 55.0 (2C-3), 68.5, 69.5 (2C-2), 96.1, 96.2 (2C-8*a*), 109.6 (2CH_{AR}), 109.7 (CH_{AR}), 122.1 (2CH_{AR}), 122.3 (2CH_{AR}), 124.0 (2CH_{AR}), 124.9 (2CH_{AR}), 141.3 (C_{AR}), 141.4 (C_{AR}), 141.4 (C_{AR}), 141.5 (C_{AR}), 170.2, 170.6 (NCO), 179.7 (2NCO).

5.2 EXPERIMENTAL SECTION – CHAPTER 3



(3*S*,7*R*,8*aS*)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-7-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (65).

LiBH₄ (578 mg, 26.5 mmol) was added under inert atmosphere to a solution of ester **31a** (800 mg, 1.65 mmol) in ether anhydrous (40 mL) and the mixture was stirred at room temperature for 4 hours. The resulting suspension was concentrated under reduced pressure and redissolved with EtOAc and washed with aqueous saturated NH₄Cl. The organic extract was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (EtOAc to 9:1 EtOAc-MeOH) afforded alcohol **65** (610 mg, 81%).

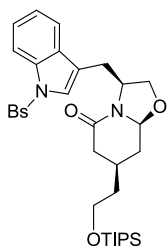
IR (film): 3400 (OH), 1631 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC) δ 1.14 (q, *J* = 11.6 Hz, H-8), 1.62 (m, 2H, H-1'), 2.08 (m, 2H, H-7, H-6), 2.23 (dm, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-8), 2.56 (dm, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-6), 2.70 (dd, *J* = 14.0, 9.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.56 (dm, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.72 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H-2'), 3.73 (m, 1H, H-2), 3.93 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 4.66 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-8*a*), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (td, *J* = 8.8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.37 (s, 1H, H_{AR}), 7.42 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.72 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (dm, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅), 7.97 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 26.5 (CH₂-Ind), 26.8 (C-7), 34.5 (C-8), 38.0 (C-1'), 38.6 (C-6), 54.8 (C-3), 59.6 (C-2'), 69.9 (C-2), 88.6 (C-8*a*), 113.6 (CH_{AR}), 119.3 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.6, 123.2 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 126.7 (C-*o* C₆H₅), 129.1 (C-*m* C₆H₅), 130.9 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C₆H₅), 135.1 (C_{AR}), 138.1 (C-*i* C₆H₅), 167.6 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} = +22.3$ (*c* 1.7 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₄H₂₆N₂O₅S + H]⁺: 455.1635, found: 455.1636.



(3*S*,7*R*,8*aS*)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-7-[2-(triisopropylsilyloxy)ethyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (66).

AgNO₃ (75 mg, 0.44 mmol), TIPSCI (197 μL, 0.92 mmol) and Et₃N (61 μL, 0.44 mmol) were added under inert atmosphere to a solution of alcohol **65** (100 mg, 0.22 mmol) in anhydrous THF (5 mL) and the resulting mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH₄Cl solution (5 mL), and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 6:4 hexane-EtOAc) afforded lactam **66** (125 mg, 93%).

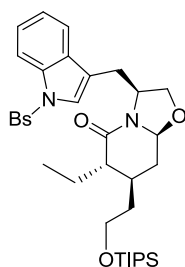
IR (KBr): 1626 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC) δ 1.05 [s, 21H, CH(CH₃)₂], 1.08 (*m*, 1H, H-8), 1.59 (*m*, 1H, H-7), 2.02-2.15 (*m*, 3H, 2H-1', H-6), 2.24 (*dm*, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-8), 2.55 (*dd*, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H, H-6), 2.66 (*dd*, *J* = 14.0, 10.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.59 (*dm*, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.72 (*m*, 1H, H-2), 3.75 (*t*, *J* = 6.8 Hz, 2H, H-2'), 3.93 (*d*, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-2), 4.22 (*ddd*, *J* = 10.0, 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.66 (*dd*, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-8*a*), 7.24 (*td*, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (*ddd*, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.37 (*s*, 1H, H_{AR}), 7.42 (*d*, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.50 (*t*, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.73 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (*dm*, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅), 7.96 (*d*, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.8 [CH(CH₃)₂], 18.0 [CH(CH₃)₂], 26.5 (CH₂-Ind), 26.8 (C-7), 34.5 (C-8), 38.1 (C-6), 38.9 (C-1'), 54.8 (C-3), 60.3 (C-2'), 69.9 (C-2), 88.7 (C-8*a*), 113.6 (CH_{AR}), 119.4 (C_{AR}), 120.1 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 126.6 (C-*o* C₆H₅), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 130.9 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C₆H₅), 135.1 (C_{AR}), 138.1 (C-*i* C₆H₅), 167.7 (NCO).

[α]_D²³ = + 12.16 (*c* 0.25 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₃H₄₆N₂O₅SSi + H]⁺: 611.2969, found: 611.2984.



(3*S*,6*S*,7*S*,8*aS*)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-6-ethyl-5-oxo-7-[2-(triisopropylsilyloxy)ethyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (68**).**

KHMDS (1.47 mL of a 0.5 M solution in toluene, 0.73 mmol) was added under inert atmosphere to a cooled $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ solution of lactam **66** (74 mg, 0.12 mmol) in THF (2mL) and the resulting mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 3 hours. Ethyl iodide (118 μL , 1.47 mmol) was then added and the solution was stirred for additional 20 hours at the same temperature. The mixture was poured into saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) gave lactam **68** (19 mg, 25%) and *N*-deprotected lactam **69** (15 mg, 25%).

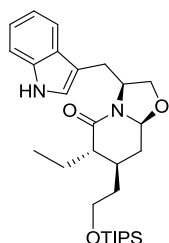
- Lactam N_{ind} -Bs **68**:

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC) δ 0.91 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3 ethyl), 1.05, 1.06 [2s, 21H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.10 (m, 1H, H-8), 1.40 (m, 1H, H-1'), 1.66 (ddd, $J = 14.0, 6.8, 4.0$ Hz, 1H, CH_2 ethyl), 1.84 (m, 1H, H-1'), 1.95 (ddd, $J = 12.4, 8.8, 3.6$ Hz, 1H, H-7), 2.05 (m, 1H, CH_2 ethyl), 2.15 (m, 1H, H-6), 2.37 (dt, $J = 12.0, 3.6$ Hz, 1H, H-8), 2.63 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.66 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 3.71-3.81 (m, 3H, 2H-2', H-2), 3.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 4.22 (ddd, $J = 8.4, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 4.65 (dd, $J = 8.0, 3.6$ Hz, 1H, H-8a), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.37 (s, 1H, H_{AR}), 7.42 (tm, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.52 (tt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H-*p* C_6H_5), 7.77 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (dm, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-*o* C_6H_5), 7.97 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 10.1 (CH_3 ethyl), 11.9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 18.0 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.4 (CH_2 ethyl), 26.5 (CH_2 -Ind), 29.5 (C-7), 34.0 (C-8), 37.7 (C-1'), 48.3 (C-6), 55.4 (C-3), 60.4 (C-2'), 69.8 (C-2), 87.9 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.7 (C_{AR}), 120.2 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}),

125.0(CH_{AR}), 126.7 (C-*o* C₆H₅), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 130.9 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C₆H₅), 135.2 (C_{AR}), 138.2 (C-*i* C₆H₅), 170.4 (NCO).

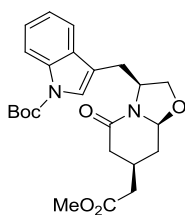
HRMS (ESI) calcd for [C₃₅H₅₀N₂O₅SSi + H]⁺: 638.3282, found: 638.3292.



- *N*_{ind}-H lactam **69**:

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC) δ 0.94 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ ethyl), 1.05, 1.06 [2s, 21H, CH(CH₃)₂], 1.22 (m, 1H, H-8), 1.42 (m, 1H, H-1'), 1.68 (ddd, *J* = 14.0, 6.8, 4.0 Hz, 1H, CH₂ ethyl), 1.86 (m, 1H, H-1'), 1.98 (m, 1H, H-7), 2.08 (m, 1H, CH₂ ethyl), 2.19 (m, 1H, H-6), 2.41 (dt, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H, H-8), 2.63 (dd, *J* = 13.6, 10.4 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.26-3.81 (m, 4H, CH₂-Ind, 2H-2', H-2), 4.02 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 4.28 (ddd, *J* = 8.8, 5.2, 2.0 Hz, 1H, H-3), 4.67 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H, H-8a), 7.03 (s, 1H, H_{AR}), 7.13 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.34 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 10.1 (CH₃ ethyl), 11.9 [CH(CH₃)₂], 18.0 [CH(CH₃)₂], 22.5 (CH₂ ethyl), 26.8 (CH₂-Ind), 29.7 (C-7), 34.2 (C-8), 37.8 (C-1'), 48.3 (C-6), 56.5 (C-3), 60.5 (C-2'), 70.0 (C-2), 88.0 (C-8a), 111.0 (CH_{AR}), 112.8 (C_{AR}), 119.5, 119.6 (CH_{AR}), 122.1 (CH_{AR}), 122.2(CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 170.3 (NCO).



(3S,7R,8aS)-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-indolylmethyl]-7-(methoxycarbonylmethyl)-5-oxo-3,2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (70).

Et₃N (240 μ L, 1.8 mmol) and (Boc)₂O (380 mg, 1.8 mmol) were added at room temperature under inert atmosphere to a stirred solution of lactam **13a** (400 mg, 1.17 mmol) and DMAP (37 mg, 0.35 mmol) in anhydrous THF (20 mL). After stirring for 30 min at this temperature, 2N HCl solution (50 mL) was added, the two phases were separated, and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3 x 25 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) afforded lactam **70** (500 mg, 97%).

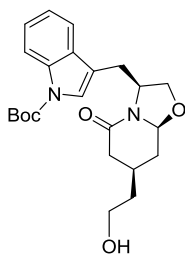
IR (KBr): 1728, 1648 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC) δ 1.32 (q, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-8), 1.67 [s, 9H, C(CH₃)₃], 2.14 (dd, *J* = 17.6, 10.6 Hz, 1H, H-6), 2.33-2.37 (m, 2H H-8, H-7), 2.40 (s, 2H, CH₂CO₂Me), 2.62 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H, CH₂-Ind), 2.63 (dm, *J* = 17.6 Hz, 1H, H-6), 3.66 (dd, *J* = 13.6, 2.4 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (ddd, *J* = 9.2, 6.0, 0.8 Hz, 1H, H-2), 4.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.28 (ddd, *J* = 9.2, 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.73 (dd, *J* = 9.9, 2.8 Hz, 1H, H-8a), 7.26 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.42 (s, 1H, H_{AR}), 7.78 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 8.11 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (100.6 MHz, CDCl₃) δ 26.7 (CH₂-Ind), 27.2 (C-7), 28.2 [C(CH₃)₃], 34.4 (C-8), 37.6 (C-6), 40.1 (CH₂CO₂Me), 51.8 (CH₃O), 55.1 (C-3), 70.1 (C-2), 83.6 [C(CH₃)₃], 88.4 (C-8a), 115.1 (CH_{AR}), 117.1 (C_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.7 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 130.5 (C_{AR}), 135.0 (C_{AR}), 149.7 (NCOO), 166.7 (NCO), 171.8 (COO).

$[\alpha]_D^{22} = -26.0$ (c 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₄H₃₀N₂O₆ + H]⁺: 443.214, found: 443,218.



(3*S*,7*R*,8*aS*)-3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-indolylmethyl]-7-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (71).

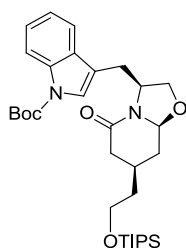
Operating as described in the preparation of alcohol **65**, from a solution of lactam **70** (420 mg, 0.9 mmol) in ether anhydrous (20 mL) and LiBH₄ (31 mg, 1.4 mmol), alcohol **71** (340 mg, 86%) was obtained after flash chromatography (EtOAc).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC) δ 1.28 (q, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-8), 1.66 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.68 (s, 2H, H-1'), 2.07-2.16 (m, 2H, H-7, H-6), 2.31 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-8), 2.59 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H, CH₂-Ind), 2.62 (m, 1H, H-6), 3.68 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.75 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H, H-2'), 3.75 (masked, 1H, H-2), 4.02 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 4.28 (ddd, $J = 9.2, 6.0, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 4.70 (dd, $J = 10.0, 3.4$ Hz, 1H, H-8a), 7.25 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.42 (s, 1H, H_{AR}), 7.78 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.11 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 26.6 (CH₂-Ind), 26.8 (C-7), 28.2 [C(CH₃)₃], 34.7 (C-8), 38.1 (C-6), 38.7 (C-1'), 55.1 (C-3), 59.7 (C-2'), 70.0 (C-2), 83.6 [C(CH₃)₃], 88.7 (C-8a), 115.1 (CH_{AR}), 117.1 (C_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 122.7 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 130.6 (C_{AR}), 135.1 (C_{AR}), 149.7 (NCOO), 167.5 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} = -25.3$ (c 0.9 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₃H₃₀N₂O₅ + H]⁺: 415.2190, found: 415.1706.



(3*S*,7*R*,8*aS*)-3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-indolylmethyl]-7-[2-(triisopropylsilyloxy)ethyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (72).

Operating as described in the preparation of lactam **66**, from a solution of lactam **71** (460 mg, 1.1 mmol) in THF (25 mL), AgNO₃ (377 mg, 2.22 mmol), TIPSCI (0.99 mL, 4.6 mmol) and Et₃N (310 μL, 2.22 mmol), lactam **72** (560 mg, 89%) was obtained after flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc).

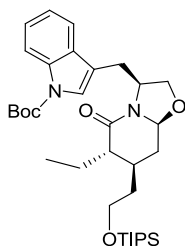
IR (KBr): 1731, 1650 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃, COSY, HSQC) δ 1.05 [s, 3H, CH(CH₃)₂], 1.07 [s, 18H, CH(CH₃)₂], 1.28 (m, 1H, H-8), 1.67 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H, H-1'), 2.11 (m, 2H, H-7, H-6), 2.33 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-8), 2.59 (m, 1H, H-6), 2.61 (dd, *J* = 14.0, 10.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.68 (dm, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.75 (masked, 1H, H-2), 3.78 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-2'), 4.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.28 (ddd, *J* = 9.2, 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.71 (dd, *J* = 10.0, 3.0 Hz, 1H, H-8*a*), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (ddd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.42 (s, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.11 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 11.9 [CH(CH₃)₂], 18.0 [CH(CH₃)₂], 26.7 (CH₂-Ind), 27.0 (C-7), 28.2 [C(CH₃)₃], 34.8 (C-8), 38.2 (C-6), 39.1 (C-1'), 55.2 (C-3), 60.4 (C-2'), 70.1 (C-2), 83.5 [C(CH₃)₃], 88.8 (C-8*a*), 115.1 (CH_{AR}), 117.2 (C_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.7 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 130.6 (C_{AR}), 135.5 (C_{AR}), 149.6 (NCOO), 167.5 (NCO).

[α]_D²³ = -20.5 (c 0.9 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₂H₅₁N₂O₅Si + H]⁺: 571.3523, found: 571.3555.



(3S,6S,7S,8aS)-3-[1-(*tert*-Butoxycarbonyl)-3-indolylmethyl]-6-ethyl-7-[2-(triisopropylsilyloxy)ethyl]-5-oxo-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (73).

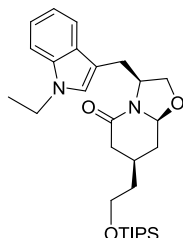
KHMDS (420 μ L of a 1 M solution in THF, 420 mmol) was added under inert atmosphere to a cooled -78 $^{\circ}$ C solution of lactam **72** (118 mg, 0.21 mmol) in THF (15mL) and the resulting mixture was stirred at -78 $^{\circ}$ C for 3 hours. Ethyl iodide (50 μ L, 0.63 mmol) was then added and the solution was stirred for 20 hours at the same temperature. The mixture was poured into saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) gave lactam **73** (49 mg, 40%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC) δ 1.04 [s, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.06 [s, 21H, CH_3 ethyl, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.26 (m, 2H, CH_2 ethyl), 1.27 (m, 1H, H-8), 1.66 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 1.64 (m, 2H, H-1'), 2.10 (m, 1H, H-7), 2.21 (m, 1H, H-6), 2.40 (m, 1H, H-8), 2.61 (m, 1H, CH_2 -Ind), 3.7 (m, 1H, CH_2 -Ind), 3.75 (m, 1H, H-2), 3.78 (m, 2H, H-2'), 4.02 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-2), 4.28 (m, 1H, H-3), 4.69 (dd, $J = 10.0, 2.3$ Hz, 1H, H-8a), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.42 (s, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.09 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.1 (CH_3 ethyl), 11.9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 18.0 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 22.4 (C-7), 26.6 (CH_2 -Ind), 28.2 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 29.6 (CH_2 ethyl), 34.2 (C-8), 37.7 (C-1'), 48.3 (C-6), 55.7 (C-3), 60.5 (C-2'), 69.8 (C-2), 83.5 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], 88.0 (C-8a), 115.1 (CH_{AR}), 117.4 (C_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.7 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 130.7 (C_{AR}), 135.0 (C_{AR}), 149.7 (NCOO), 170.4 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_5\text{Si} + \text{H}]^+$: 571.3562, found: 571.3556.

When NaH (16 mg, 0.41 mmol) was used as the base, starting material and compound **(3S,7R,8R,8aS)** **3-(1-ethyl-3-indolylmethyl)-5-oxo-7-[2-(triisopropylsilyloxy)ethyl]-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5H-oxazolo[3,2- α]pyridine (67)** were isolated.



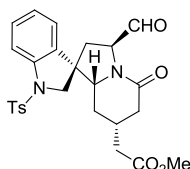
IR (film): 1650 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC) δ 1.05, 1.07 [2s, 21H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.26 (m, 1H, H-8), 1.44 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3 ethyl), 1.63 (m, 2H, H-1'), 2.12 (m, 2H, CH_2 -Ind, H-7), 2.31 (dm, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-8), 2.57 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, CH_2 -Ind), 2.63 (dd, $J = 14.0, 10.4$ Hz, 1H, H-6), 3.67-3.79 (m, 3H, H-6, H-2', H-2), 4.04 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H, H-2), 4.12 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H, CH_2 ethyl), 4.26 (ddd, $J = 10.0, 6.8$ Hz, 1H, H-8a), 6.96 (s, 1H, H_{AR}), 7.11 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.11 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 11.9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 15.4 (CH_3 ethyl), 17.9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 26.8, 26.9 (C-7, C-6), 34.8 (C-8), 38.2 (CH_2 -Ind), 39.1 (C-1'), 40.7 (CH_2 ethyl), 56.2 (C-3), 60.4 (C-2'), 70.2 (C-2), 88.8 (C-8a), 109.1 (CH_{AR}), 111.1 (C_{AR}), 118.9 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 121.5 (CH_{AR}), 125.3 (CH_{AR}), 128.2 (C_{AR}), 135.9 (C_{AR}), 167.5 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{23} = -16.27$ (c 0.5 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{29}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_3\text{Si} + \text{H}]^+$: 499.335, found: 499.334.



(1'S,3'S,7'R,8a'R)-3'-(Formyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxo-1-(p-toluene-sulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (74).

IBX (45%, 890 mg, 1.4 mmol) was added to a solution of alcohol **35** (499 mg, 1 mmol) in DMSO (10 mL). After stirring overnight at room temperature, EtOAc was added and the solution was washed with saturated NaHCO₃ solution, water, rinsed with Brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduce pressure. The crude obtained was purified by flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) affording aldehyde **74** (459 mg, 93%).

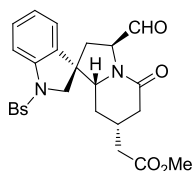
IR (KBr): 1734, 1618 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.38-0.50 (m, 1H, H-14), 1.48-1.57 (m, 1H, H-14), 1.87 (dd, *J* = 17.8, 12.0 Hz, 1H, H-20), 1.92 (dd, *J* = 13.3, 9.7 Hz, 1H, H-6), 2.09 (dd, *J* = 13.3, 8.8 Hz, 1H, H-6), 2.14 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H, CH₂CO₂Me), 2.28-2.38 (m, 1H, H-15), 2.39 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.58-2.66 (m, 1H, H-20), 3.61-3.69 (m, 4H, CH₃O, H-3), 3.75 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-2), 3.89 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-2), 4.74 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-5), 6.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.24-7.29 (m, 2H, 2CH-Ts), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH-Ts), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, 2CH-Ts), 7.72 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H_{AR}), 9.70 (CHO).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 21.5 (CH₃ Ts), 29.4 (C-14), 29.5 (C-15), 36.9 (C-6), 37.2 (C-20), 39.6 (CH₂CO₂Me), 51.8 (CH₃O), 52.9 (C-7), 56.7 (C-2), 62.0 (C-5), 65.9 (C-3), 115.0 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.4 (2CH Ts), 129.5 (CH_{AR}), 129.9 (2CH Ts), 132.3 (Cq), 133.2 (C_{AR}), 142.0 (C_{AR}), 144.7 (C_{AR}), 168.7 (NCO), 171.5 (COO), 197.8 (CHO).

[α]_D²² = + 17.0 (*c* 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₆H₂₈N₂O₆S + H]⁺: 497.1746, found: 497.1733.



(1'S,3'S,7'R,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-(formyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (75).

Operating as above, from a solution of the spiro compound **36a** (10.1 g, 21.0 mmol) in DMSO (10 mL) and IBX (45%, 890 mg, 1.4 mmol), aldehyde **75** (8.0 g, 79%) was obtained after flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc).

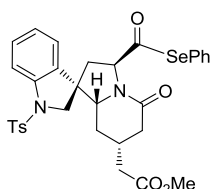
IR (KBr): 1733, 1617 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.37-0.49 (m, 1H, H-14), 1.41-1.49 (m, 1H, H-14), 1.81-1.95 (m, 2H, H-20, H-6), 2.07 (dd, $J = 13.2, 9.3$ Hz, 1H, H-6), 2.14 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.29-2.43 (m, 1H, H-15), 2.57-2.66 (m, 1H, H-20), 3.63 (dd, $J = 12.0, 5.0$ Hz, 1H, H-3), 3.66 (s, 3H, CH_3O), 3.78 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-2), 3.89 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-2), 4.74 (t, $J = 9.3$ Hz, 1H, H-5), 6.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (td, $J = 7.6, 0.9$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29-7.35 (m, 1H, H_{AR}), 7.45-7.52 (m, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.56-7.62 (m, 1H, H-*p* C_6H_5), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.78-7.83 (m, 2H, H-*o* C_6H_5), 9.66 (s, 1H, CHO).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 29.3 (C-14), 29.4 (C-15), 37.0 (C-6), 37.1 (C-20), 39.6 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 51.8 (CH_3O), 52.9 (C-7), 56.7 (C-2), 61.9 (C-5), 65.8 (C-3), 115.0 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 127.3 (2CH C_6H_5), 129.3 (2CH C_6H_5), 129.6 (CH_{AR}), 132.3 (C_{AR}), 133.6 (CH C_6H_5), 136.1 (C_{AR}), 141.86 (C_{AR}), 168.7 (NCO), 171.5 (COO), 197.7 (CHO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +14.0$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_6\text{S} + \text{H}]^+$: 483.1590, found: 483.1586.



(1'S,3'S,7'R,8a'R)-7'-(Methoxycarbonylmethyl)-5'-oxo-3'-(phenylselenylcarbonyl)-1-(p-toluenesulfonyl)-spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (76).

First step: *t*-BuOH (28 mL) and 1-methyl-1-cyclohexene (7 mL) were added at room temperature to solution of aldehyde **74** (497 mg, 1 mmol) in CH₃CN (9 mL). A solution of NaClO₂ (80%, 645 mg, 5.7 mmol) and NaH₂PO₄ (823 mg, 5.9 mmol) in water (10 mL) was then added and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. EtOAc, 0.1 M Na₂S₂O₃ and 2 N HCl were added (until pH=1) and the solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated affording the corresponding carboxylic acid which was used in the next step without purification.

Second step: The resulting residue was dissolved in CH₂Cl₂ (10 mL), and (PhSe)₂ (0.53 g, 1.7 mmol) and *n*-PBu₃ (0.69 mL, 2.8 mmol) were added and the mixture was heated to reflux. After 16 h, the mixture was cooled to room temperature, and CH₂Cl₂ and water were added, the phases separated and the aqueous layer further extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 to 2:3 hexane-EtOAc) afforded seleno derivative **76** (0.49 g, 75%).

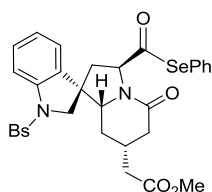
IR (KBr): 1732, 1654 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.36-0.48 (m, 1H, H-14), 1.53-1.62 (m, 1H, H-14), 1.86 (dd, *J* = 17.9, 12.0 Hz, 1H, H-20), 2.01 (dd, *J* = 12.2, 9.2 Hz, 1H, H-6), 2.14 (dd, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂CO₂Me), 2.27 (dd, *J* = 13.4, 8.9 Hz, 1H, H-6), 2.38 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.36-2.49 (m, 1H, H-15), 2.62-2.71 (m, 1H, H-20), 3.67 (s, 3H, CH₃O), 3.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.87 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.95 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H, H-2), 4.94 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-5), 6.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.24-7.29 (m, 2H, 2CH Ts), 7.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.34-7.41 (m, 3H, 3CH C₆H₅), 7.47-7.52 (m, 2H, 2CH C₆H₅), 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, 2CH Ts), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 21.6 (CH₃ Ts), 29.2 (C-14), 29.4 (C-15), 37.4 (C-20), 39.5 (CH₂CO₂Me), 40.5 (C-6), 51.8 (CH₃O), 53.1 (C-7), 56.6 (C-2), 65.7 (C-5), 66.5 (C-3), 114.9 (CH_{AR}) 123.6 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 124.8 (C_{AR}), 127.4 (2CH Ts), 129.1 (CH C₆H₅), 129.4 (2CH C₆H₅) 129.5 (CH_{AR}), 129.9 (2CH Ts), 132.3 (C_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 136.0 (2CH C₆H₅), 142.0 (C_{AR}), 144.7 (C_{AR}), 169.0 (NCO), 171.6 (COO), 200.8 (COSeC₆H₅).

$[\alpha]_D^{22} = -8.5$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSe} + \text{H}]^+$: 653.1225, found: 653.1208.



(1'S,3'S,7'R,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxo-3'-(phenylselenenylcarbonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (77).

Operating as the above first step, from to a solution of aldehyde **75** (8.0 g, 16.6 mmol) in CH_3CN (150 mL), t -BuOH (465 mL), 1-methyl-1-cyclohexene (58 mL) and a solution of NaClO_2 (80%, 10.7 g, 95 mmol) and NaH_2PO_4 (13.7 g, 98 mmol) in water (160 mL), the corresponding carboxylic acid was obtained. Operating as the above second step, from a solution of the acid derivative in CH_2Cl_2 (100 mL), $(\text{PhSe})_2$ (5.2 g, 28.2 mmol) and n -PBu₃ (11.5 mL, 46.5 mmol), seleno derivative ester **77** (6.8 g, 64%) was obtained.

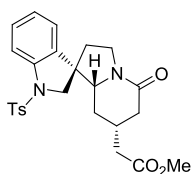
IR (KBr): 1653, 1731 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.33-0.45 (m, 1H, H-14), 1.44-1.52 (m, 1H, H-14), 1.86 (dd, $J = 17.9, 12.0$ Hz, 1H, H-20), 2.01 (dd, $J = 13.2, 8.8$ Hz, 1H, H-6), 2.14 (d, $J = 6.9$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.27 (dd, $J = 13.2, 8.8$ Hz, 1H, H-6), 2.36-2.45 (m, 1H, H-15), 2.61-2.70 (m, 1H, H-20), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 3.79 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-2), 3.86 (dd, $J = 11.3, 4.5$ Hz, 1H, H-3), 3.94 (d, $J = 11.4$ Hz, 1H, H-2), 4.94 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-5), 6.63 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.27-7.32 (m, 2H, H-11, CH C_6H_5), 7.35-7.40 (m, 2H, H- m C_6H_5), 7.44-7.52 (m, 4H, 4CH C_6H_5), 7.56-7.62 (m, 1H, H- p C_6H_5), 7.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.78-7.83 (m, 2H, H- o C_6H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 29.1 (C-14), 29.3 (C-15), 37.4 (C-20), 39.5 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 40.6 (C-6), 51.8 (CH_3O), 53.1 (C-7), 56.5 (C-2), 65.7 (C-5), 66.4 (C-3), 115.0 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 124.8 (C_{AR}), 127.3 (C- o C_6H_5), 129.1 (CH C_6H_5), 129.3 (2CH C_6H_5), 129.4 (C- m C_6H_5), 129.6 (CH_{AR}), 132.4 (C_{AR}), 133.6 (C- p C_6H_5), 136.0 (2CH C_6H_5), 136.1 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 169.0 (NCO), 171.5 (COO), 200.7 (COSe).

$[\alpha]_D^{22} = -19.7$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_6\text{SSe} + \text{H}]^+$: 639.1068, found: 639.1062.



(1'S,7'R,8a'R)-7'-(Methoxycarbonylmethyl)-5'-oxo-1-(*p*-toluenesulfonyl)-spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (78).

AIBN (20 mg, 0.12 mmol) was added to a solution of seleno ester **76** (650 mg, 1 mmol) in benzene (60 mL). The mixture was heated to reflux and a solution of tributyltin hydride (0.41 mL, 1.5 mmol) in benzene (10 mL) was then added over 30 min. After refluxing for 1 h, the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (EtOAc) afforded lactam **78** (280 mg, 60%).

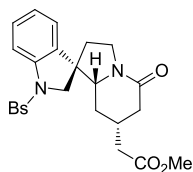
IR (KBr): 1738, 1632 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.37-0.45 (m, 1H, H-14), 1.46 (m, 1H, H-14), 1.77-2.01 (m, 3H, 2H-6, H-20), 2.11 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.18-2.33 (m, 1H, H-15), 2.38 (s, 3H, CH_3 Ts), 2.54 (dd, $J = 17.6, 3.7$ Hz, 1H, H-20), 3.47-3.60 (m, 2H, H-3, H-5), 3.64 (s, 3H, CH_3O), 3.73-3.83 (m, 2H, H-2, H-5), 3.88 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-2), 6.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (td, $J = 7.5, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.21-7.32 (m, 3H, 2CH-Ts, H_{AR}), 7.70 (m, 3H, 2CH-Ts, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 21.5 (CH_3 Ts), 29.5 (C-14), 29.6 (C-15), 35.9 (C-6), 37.4 (C-20), 39.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 43.0 (C-5), 51.7 (CH_3O), 52.6 (C-7), 57.0 (C-2), 65.2 (C-3), 114.7 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.4 (2CH-Ts), 129.1 (CH_{AR}), 129.8 (2CH-Ts), 133.1 (C_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 144.5 (C_{AR}), 168.1 (NCO), 171.7 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +39.6$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 469.1797, found: 469.1794.



(1'S,7'R,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (79).

Operating as above, from a solution of seleno ester **77** (6.8 g, 10.7 mmol) in benzene (500 mL), AIBN (200 mg, 1.2 mmol) and a solution of TBTH (5.8 mL, 16 mmol) in benzene (100 mL), lactam **79** (3.2 g, 65%) was obtained after flash chromatography (EtOAc).

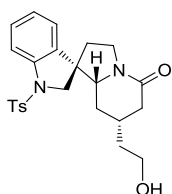
IR (KBr): 1639, 1734 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.40 (m, 1H, H-14), 1.33-1.42 (m, 1H, H-14), 1.75-1.99 (m, 3H, 2H-6, H-20), 2.11 (dd, $J = 7.0, 1.7$ Hz, 2H, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.18-2.33 (m, 1H, H-15), 2.44-2.58 (m, 1H, H-20), 3.47-3.58 (m, 2H, H-5, H-3), 3.65 (s, 3H, CH_3O), 3.72-3.79 (m, 1H, H-5), 3.80 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 3.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 6.71 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (t, $J = 8.0$, 1H, H_{AR}), 7.45-7.52 (m, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.58 (d, $J = 7.2$, 1H, CH C_6H_5), 7.72 (d, $J = 8.0$, 1H, H_{AR}), 7.82 (m, 2H, H-*o* C_6H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 29.4 (C-14), 29.5 (C-15), 36.0 (C-6), 37.3 (C-20), 39.8 ($\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 43.0 (C-5), 51.7 (CH_3O), 52.6 (C-7), 56.9 (C-2), 65.1 (C-3), 114.8 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C_6H_5), 129.1 (CH_{AR}), 129.2 (C-*m* C_6H_5), 133.1 (C_{AR}), 133.5 (C-*p* C_6H_5), 136.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 168.1 (NCO), 171.7 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +51.7$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 455.1641, found: 455.1643.



(1'S,7'S,8a'R)-7'-(2-Hydroxyethyl)-5'-oxo-1-(*p*-toluenesulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (80**).**

LiBH₄ (130 mg, 6 mmol) was added under argon atmosphere to a suspension of **78** (470 mg, 1.0 mmol) in anhydrous Et₂O (60 mL) and the mixture was heated to 35 °C. After 48 h stirring, the solvent was removed under reduced pressure. The crude obtained was dissolved in EtOAc, washed with water and rinsed with Brine. The resulting organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (19:1 EtOAc-MeOH) of the residue afforded alcohol **80** (380 mg, 85%).

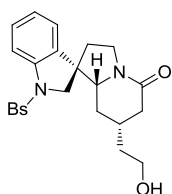
IR (KBr): 1618 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.29-0.41 (m, 1H, H-14), 1.32-1.44 (m, 3H, H-1', H-14), 1.79 (dd, *J* = 17.4, 11.9 Hz, 1H, H-20), 1.88-2.03 (m, 3H, 2H-6, H-15), 2.39 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.47-2.56 (m, 1H, H-20), 3.47 (dd, *J* = 11.4, 3.7 Hz, 1H, H-3), 3.50-3.61 (m, 3H, H-5, H-2'), 3.73-3.83 (m, 2H, H-5, H-2), 3.86 (d, *J*=11.1 Hz, 1H, H-2), 6.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.23-7.31 (m, 3H, H_{AR}, 2CH-Ts), 7.67-7.73 (m, 3H, H_{AR}, 2CH-Ts).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) δ 21.5 (CH₃ Ts), 29.3 (C-14), 29.6 (C-15), 36.0 (C-6), 37.8 (C-20), 38.4 (C-1'), 43.0 (C-5), 52.6 (C-7), 57.0 (C-2), 59.5 (C-2'), 65.6 (C-3), 114.6 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.4 (2CH-Ts), 129.0 (CH_{AR}), 129.8 (2CH-Ts), 133.2 (C_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 144.5 (C_{AR}), 169.0 (NCO).

[α]_D²² = + 60.6 (c 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₅H₄₈N₂O₆SSi + H]⁺: 441.1848, found: 441.1843.



(1'S,7'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-7'-(2-hydroxyethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (81).

Operating as described in the preparation of **71**, from a solution of **79** (3.2 g, 7.0 mmol) in ether anhydrous (500 mL) and LiBH_4 (1.52 g, 70 mmol), alcohol **81** (2.5 g, 83%) was obtained after flash chromatography (EtOAc).

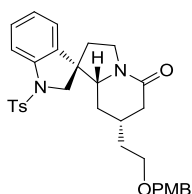
IR (KBr): 1620 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.35 (m, 1H, H-14), 1.30-1.40 (m, 3H, H-14, 2H-1'), 1.78 (dd, $J = 17.6, 11.9$ Hz, 1H, H-20), 1.83-2.03 (m, 3H, 2H-6, H-15), 2.51 (dd, $J = 17.6, 3.9$ Hz, 1H, H-20), 3.47 (dd, $J = 11.4, 3.8$ Hz, 1H, H-3), 3.47-3.55 (m, 1H, H-5), 3.56 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H-2'), 3.70-3.79 (m, 1H, H-5), 3.79 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 3.87 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 6.71 (dd, $J = 7.6, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (td, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.46-7.52 (m, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.57-7.63 (m, 1H, H-*p* C_6H_5), 7.72 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.79 (m, 2H, H-*o* C_6H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 29.2 (C-15), 29.5 (C-14), 36.0 (C-6), 37.7 (C-20), 38.3 (C-1'), 43.0 (C-5), 52.5 (C-7), 57.0 (C-2), 59.4 (C-2'), 65.3 (C-3), 114.6 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.2 (C-*o* C_6H_5), 129.0 (CH_{AR}), 129.1 (C-*m* C_6H_5), 133.2 (C_{AR}), 133.5 (C-*p* C_6H_5), 136.2 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 169.0 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +71.5$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$: 427.1692, found: 427.1686.

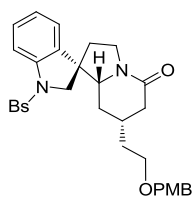


(1'S,7'S,8a'R)-7'-[2-(*p*-Methoxybenzyloxy)ethyl]-5'-oxo-1-(*p*-toluenesulfonyl)-spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (82**).**

A solution of **80** (220 mg, 0.5 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was added to a suspension of NaH (120 mg of a 60% dispersion in mineral oil, 3 mmol) in THF (10 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h. PMBCl (200 μ L, 1.5 mmol) and Bu₄NI (550 mg, 1.5 mmol) were added and the mixture was stirred in refluxing THF for 16 h. The reaction was cooled to room temperature and saturated NH₄Cl and EtOAc were added, and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were washed with water, rinsed with Brine, dried over MgSO₄, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) afforded the MPM-protected derivative **82** (233 mg, 83%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.33 (m, 1H, H-14), 1.29-1.46 (m, 3H, H-14, 2H-1'), 1.77 (dd, J = 17.5, 11.9 Hz, 1H, H-20), 1.84-2.01 (m, 3H, H-15, 2H-6), 2.37 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.48 (dd, J = 17.6, 4.0 Hz, 1H, H-20), 3.36 (t, J = 6.0, 2H, H-2'), 3.42 (dd, J = 11.4, 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.48-3.57 (m, 1H, H-5), 3.75 (m, 1H, H-5), 3.77 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.81 (s, 3H, CH₃O), 3.82 (d, J = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.35 (d, J = 11.6 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄O), 4.39 (d, J = 11.5 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄O), 6.70 (dd, J = 7.6, 0.7 Hz, 1H, H_{AR}), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, 2CH C₆H₄O), 6.98 (td, J = 7.5, 1.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.18-7.30 (m, 5H, 2CH C₆H₄O, 2CH Ts, H_{AR}), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H, CH Ts), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 21.6 (CH₃ Ts), 29.6 (C-15), 29.7 (C-14), 35.7 (C-1'), 36.1 (C-6), 37.7 (C-20), 43.0 (C-5), 52.6 (C-7), 55.3 (CH₃O), 57.0 (C-2), 65.4 (C-3), 66.6 (C-2'), 72.7 (OCH₂C₆H₄O), 113.8 (2CH C₆H₄O), 114.7 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 127.4 (2CH Ts), 129.0 (CH_{AR}), 129.3 (2CH C₆H₄O), 129.8 (2CH Ts), 130.3 (C_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 133.4 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 144.5 (C_{AR}), 159.2 (C_{AR}), 169.0 (NCO).



(1'S,7'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-7'-[2-(*p*-methoxybenzyloxy)ethyl]-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (83**).**

Operating as above, from a solution of **81** (2.5 g, 5.9 mmol) in THF (1 mL), a suspension of NaH (62.0 g of a 60% dispersion in mineral oil, 50 mmol) in THF (60 mL), PMBCl (1.6 mL, 11.8 mmol) and Bu₄Ni (4.4 g, 11.8 mmol), MPM-protected product **83** (2.8 g, 87%) was obtained after flash chromatography purification (1:4 hexane-EtOAc).

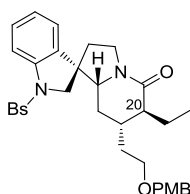
IR (KBr): 1637 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.28-0.40 (m, 1H, H-14), 1.23-1.44 (m, 3H, H-14, 2H-1'), 1.72-2.00 (m, 4H, H-20, H-15, 2H-6), 2.48 (dd, *J* = 17.6, 4.0 Hz, 1H, H-20), 3.35 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H, H-2'), 3.41 (dd, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H, H-3), 3.48-3.56 (m, 1H, H-5), 3.70 (m, 6H, H-5, 2H-2, OCH₃), 4.35 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄O), 4.39 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄O), 6.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.88 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2CH C₆H₄O), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, 2CH C₆H₄O), 7.25-7.30 (m, 1H, H_{AR}), 7.45 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.54-7.60 (m, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.73 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.78-7.82 (m, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 29.6 (C-14), 29.7 (C-15), 35.7 (C-1'), 36.2 (C-6), 37.7 (C-20), 43.0 (C-5), 52.6 (C-7), 55.3 (OCH₃), 57.0 (C-2), 65.3 (C-2), 66.6 (C-2'), 72.7 (OCH₂C₆H₄O), 113.8 (2CH C₆H₄O), 114.8 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 129.4 (CH_{AR}), 127.8 (C-*o* C₆H₅), 129.0 (CH_{AR}), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 129.3 (2CH C₆H₄O), 130.3 (C_{AR}), 133.3 (C-*p* C₆H₅), 133.5 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 159.2 (C_{AR}), 168.9 (NCO).

[α]_D²² = + 45.1 (*c* 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₁H₃₄N₂O₅S + H]⁺: 547.2267, found: 547.2245.



(1'S,6'S,7'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-6'-ethyl-7'-[2-(*p*-methoxybenzyloxy)ethyl]-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (86**).**

KHMDS (3.6 mL of a 1.0 M solution in THF, 3.6 mmol) was added under atmosphere inert to a solution of lactam **83** (656 mg, 1.2 mmol) in anhydrous THF (5 mL). After 2 h stirring at room temperature, ethyl iodide (0.48 mL, 6 mmol) was added and the mixture was stirred at 0 °C for further 16 h. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl, and the aqueous layer extracted with EtOAc. The combined organic extracts were rinsed with Brine, dried over MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the residue (1:1 hexane-EtOAc) afforded the ethylated compounds **86** (495 mg, 73%) and **87** (131 mg, 19%).

- Lactam **86** (1'S,6'S,7'S,8a'R)

IR (KBr): 1628 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.38-0.54 (m, 1H, H-14), 0.83 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, CH₃ ethyl), 1.09-1.18 (m, 1H, H-1'), 1.38-1.45 (m, 1H, H-14), 1.52-1.65 (m, 1H, CH₂ ethyl), 1.67-1.96 (m, 5H, H-20, H-15, H-1', 2H-6), 2.00-2.10 (m, 1H, CH₂ ethyl), 3.25-3.41 (m, 3H, H-3, 2H-2'), 3.48 (m, 1H, H-5), 3.71-3.82 (m, 3H, 2H-2, H-5), 3.83 (s, 3H, CH₃O), 4.33 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄O), 4.41 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄O), 6.62-6.68 (m, 1H, H_{AR}), 6.88-6.91 (m, 2H, 2CH C₆H₄O), 6.97 (m, 1H, H_{AR}), 7.20 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, 2CH C₆H₄O), 7.23-7.29 (m, 1H, H_{AR}), 7.40-7.47 (m, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.52-7.59 (m, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.72 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.76-7.80 (m, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 9.8 (CH₃ ethyl), 21.6 (CH₂ ethyl), 28.8 (C-20), 32.0 (C-15), 33.7 (C-1'), 36.5 (C-6), 43.4 (C-5), 47.8 (C-14), 53.0 (C-7), 55.3 (CH₃O), 57.1 (C-2), 64.4 (C-3), 67.0 (C-2'), 72.5 (OCH₂C₆H₄O), 113.8 (2CH C₆H₄O), 115.0 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.3 (H-*o* C₆H₅), 128.9

(CH_{AR}), 129.1 (2CH C₆H₄O, H-*m* C₆H₅), 130.9 (C_{AR}), 133.3 (C-*p* C₆H₅), 133.5 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 147.7 (C_{AR}), 159.2 (C_{AR}), 171.7 (NCO).

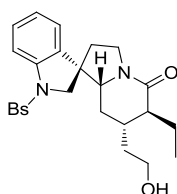
$[\alpha]_D^{22} = + 10.1$ (*c* 0.45 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₃H₃₈N₂O₅S + H]⁺: 575.2580, found: 575.2570.

- Lactam **87** (1'*S*,6'*R*,7'*S*,8*a*'*R*)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.47 (q, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-14), 0.95 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃ ethyl), 1.10 (m, 2H, H-14, CH₂ ethyl), 1.25 (m, 1H, H-1'), 1.37 (m, 1H, CH₂ ethyl), 1.50 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H, H-1'), 1.84 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-6), 1.90 (dm, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-6), 1.99 (m, 1H, H-15), 2.17 (m, 1H, H-20), 3.30 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-2'), 3.40-3.54 (m, 2H, H-3, H-5), 3.80 (m, 1H, H-2), 3.82 (s, 3H, CH₃O), 4.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄), 4.38 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, OCH₂C₆H₄), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.89 (m, 2H, CH C₆H₄O), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.24 (m, 3H, CH C₆H₄O, H_{AR}), 7.45 (m, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.54 (m, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.72 (m, 1H, H_{AR}), 7.78 (m, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 13.6 (CH₃ ethyl), 21.0 (CH₂ ethyl), 24.6 (C-14), 31.8 (C-1'), 32.9 (C-15), 35.5 (C-6), 42.6 (C-5), 45.2 (C-20), 52.4 (C-7), 55.3 (CH₃O), 56.9 (C-2), 61.5 (C-3), 67.0 (C-2'), 72.6 (OCH₂C₆H₄), 113.8 (2CH, C₆H₄O), 114.4 (CH_{AR}), 124.0, 124.1 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 128.8 (CH_{AR}), 129.1, 129.3 (2CH C₆H₄O, C-*m* C₆H₅), 130.9 (C_{AR}), 133.5 (C-*p* C₆H₅), 133.6 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 159.2 (C_{AR}), 172.4 (C=O).



(1'S,6'S,7'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-6'-ethyl-7'-(2-hydroxyethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (88).

DDQ (125 mg, 0.55 mmol) and water (1 mL) were added to a solution of lactam **86** (287 mg, 0.5 mmol) in CH_2Cl_2 (19 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was filtered, and the filtrate was washed with saturated NaHCO_3 , dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) afforded the corresponding deprotected alcohol **88** (211 mg, 93%).

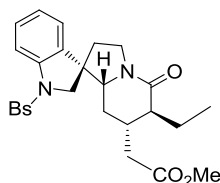
IR (KBr): 3420 (OH), 1616 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.43 (q, $J = 12.0, 12.0, 12.0$ Hz, 1H, H-14), 0.84 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, CH_3 ethyl), 1.08-1.19 (m, 1H, H-1'), 1.48 (dt, $J = 12.0, 3.3, 3.3$ Hz, 1H, H-14), 1.54-1.65 (m, 1H, CH_2 ethyl), 1.66-1.96 (m, 5H, H-20, H-15, H-1', 2H-6), 2.00-2.11 (m, 1H, CH_2 ethyl), 3.41-3.62 (m, 4H, H-3, H-5, 2H-2'), 3.74-3.84 (m, 1H, H-5), 3.78 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-2), 3.86 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H, H-2), 6.72 (dd, $J = 7.6, 0.7$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (td, $J = 7.6, 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.24-7.31 (m, 1H, H_{AR}), 7.45-7.52 (m, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.57-7.63 (m, 1H, H-*p* C_6H_5), 7.72 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.80-7.85 (m, 2H, H-*o* C_6H_5).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 9.8 (CH_3 ethyl), 21.6 (CH_2 ethyl), 28.8 (C-14), 31.6 (C-15), 36.3 (C-6), 36.6 (C-1'), 43.5 (C-5), 47.8 (C-20), 53.0 (C-7), 57.2 (C-2), 60.0 (C-2'), 64.6 (C-3), 114.8 (CH_{AR}), 124.4 (2 CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C_6H_5), 129.0 (CH_{AR}), 129.2 (C-*m* C_6H_5), 133.2 (C-*p* C_6H_5), 133.5 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 171.7 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +36.1$ (c 0.41 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} + \text{H}]^+$: 455.2005, found: 455.2006.



(1'S,6'S,7'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-6'-ethyl-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxospiro [indoline-3,1'-indolizidine] (91).

First step: IBX (45% of purity, 445 mg, 0.71 mmol) was added to a solution of the alcohol **88** (228 mg, 0.50 mmol) in DMSO (5 mL), and the mixture was stirred overnight at room temperature. EtOAc (15 mL) was then added, and the solution was washed with saturated NaHCO₃, water, and brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to dryness, affording aldehyde **89** which was used in the next step without purification.

Second step: The above residue was dissolved in CH₃CN (5 mL), *t*-BuOH (14 mL) and 1-methyl-1-cyclohexene (3 mL). A solution of NaClO₂ (80%, 315 mg, 2.8 mmol) and NaH₂PO₄ (410 mg, 2.9 mmol) in water (5 mL) was then added, and the mixture was stirred at room temperature. After 1.5 h, 0.1 M Na₂S₂O₃ and 2 N HCl (until pH = 1) were added, and the solution was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were rinsed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the corresponding carboxylic acid (**90**).

Third step: Me₃SiCl (0.32 mL, 2.5 mmol) was added to a solution of the above crude acid in methanol (10 mL). After stirring for 24 h at room temperature, the solvent was removed, and the resulting residue was dissolved in EtOAc. The solution was washed with 5% NaHCO₃, rinsed with brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) gave lactam **91** (159 mg, 66%, overall yield for three steps).

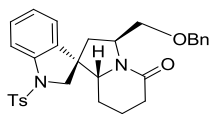
IR (KBr): 1734, 1630 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.55 (q, $J = 12.4, 12.4, 12.4$ Hz, 1H, H-14), 0.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3 ethyl), 1.46-1.56 (m, 2H, H-14, CH_2 ethyl), 1.71 (dd, $J = 12.8, 7.0$ Hz, 1H, H-6), 1.80-2.01 (m, 3H, H-20, H-6, $\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Me}$), 2.05-2.20 (m, 2H, CH_2 ethyl, H-15), 2.40 (dd, $J = 16.0, 3.5$ Hz, 1H, CH_2CO_2), 3.46-3.55 (m, 2H, H-3, H-5), 3.65 (s, 3H, CH_3O), 3.77 (m, 1H, H-5), 3.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 3.86 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-2), 6.69 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (td, $J = 7.5, 7.5, 0.9$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.24-7.30 (m, 1H, H_{AR}), 7.47 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.54-7.60 (m, 1H, H-*p* C_6H_5), 7.71 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (dd, $J = 8.4, 1.3$ Hz, 2H, H-*o* C_6H_5).

^{13}C NMR (100.6 MHz; CDCl_3 ; Me_4Si) δ 9.6 (CH_3 ethyl), 21.3 (CH_2 ethyl), 29.4 (C-14), 31.7 (C-15), 36.4 (C-6), 38.4 (C-1'), 43.4 (C-5), 47.0 (C-20), 51.6 (CH_3O), 52.9 (C-7), 57.0 (C-2), 64.1 (C-3), 115.0 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.2 (C-*o* C_6H_5), 129.0 (CH_{AR}), 129.1 (C-*m* C_6H_5), 133.1 (C_{AR}), 133.4 (C-*p* C_6H_5), 136.3 (C-*i* C_6H_5), 141.8 (C_{AR}), 170.7 (NCO), 172.3 (COO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +8.4$ (c 1.0 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5\text{S} + \text{H}]^+$: 483.1954, found: 483.1957.



(1'S,3'S,8a'R)-3'-(Benzyloxymethyl)-5'-oxo-1-(*p*-toluenesulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (92).

A solution of spiro compound **32** (430 mg, 1.0 mmol) in anhydrous THF (1 mL) was added at 0 °C under inert atmosphere to a suspension of NaH (60%, 60 mg, 1.5 mmol) in THF (20 mL). After 1 h stirring at room temperature, BnBr (240 μ L, 2.0 mmol) was added. After stirring for 2 h at room temperature, water and EtOAc were added, the phases separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc. The combined organic extracts were rinsed with brine, dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) afforded the pure Bn-protected compound **92** (440 mg, 85%).

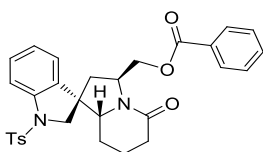
IR (KBr): 1639 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.40-0.51 (m, 1H, H-14), 1.35-1.39 (m, 1H, H-14), 1.47-1.59 (m, 1H, H-15), 1.62-1.66 (m, 1H, H-15), 1.98-2.13 (m, 3H, 2H-20, H-6), 2.31-2.38 (m, 1H, H-6), 2.37 (s, 3H, CH₃ Ts), 3.51 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.64 (dd, *J* = 9.2, 2.4 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.83-3.89 (m, 2H, CH₂OBn, H-2), 4.44 (m, 1H, H-5), 4.51 (s, 2H, OCH₂C₆H₅), 6.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 6.96 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.22-7.38 (m, 8H, H_{AR}), 7.66-7.71 (m, 3H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.9 (C-15), 21.5 (CH₃ Ts), 23.1 (C-14), 31.5 (C-6), 38.8 (C-20), 52.5 (C-7), 55.0 (C-5), 57.2 (C-2), 66.7 (C-3), 69.9 (CH₂OBn), 73.3 (OCH₂C₆H₅), 114.3 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 127.4 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 127.7 (CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.7 (2CH-Ts), 133.3 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 138.3 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 144.4 (C_{AR}), 169.2 (NCO).

$[\alpha]_D^{22} = +39.2$ (c 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₀H₃₂N₂O₄S + H]⁺: 517.2161, found: 517.2147.



(1'S,3'S,8a'R)-3'-(Benzoyloxymethyl)-5'-oxo-1-(p-toluenesulfonyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (94).

RuO₂·H₂O (8 mg) was added to a 10% aqueous solution of NaIO₄ (9.0 mL) and the resulting solution was stirred for 30 min at room temperature. A solution of **92** (260 mg, 0.5 mmol) in EtOAc (6 mL) was then added and after stirring for 3h at room temperature, EtOAc and water were added. The phases were separated and the aqueous layer was further extracted with EtOAc. The combined organic extracts were filtered through a celite pad, washed with NaHSO₃, dried over MgSO₄, filtered and the solvent removed under reduced pressure. Flash chromatography (2:3 hexane-EtOAc) gave lactam **94** (170 mg, 63%).

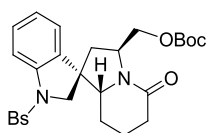
IR (KBr): 1720, 1641 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.47-0.60 (m, 1H, H-14), 1.46-1.54 (m, 1H, H-14), 1.54-1.65 (m, 1H, H-15), 1.65-1.74 (m, 1H, H-15), 1.93-2.19 (m, 3H, 2H-6, H-20), 2.35 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.37-2.46 (m, 1H, H-20), 3.58 (dd, *J* = 11.0, 4.6 Hz, 1H, H-3), 3.73 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-2), 3.89 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H, H-2), 4.50-4.56 (m, 1H, CH₂OBn), 4.63-4.70 (m, 2H, H-5, CH₂OBn), 6.74 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.22-7.30 (m, 3H, H_{AR}), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.60 (m, 1H, H_{AR}), 7.67-7.72 (m, 3H, H_{AR}), 7.98-8.02 (m, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.8 (C-15), 21.4 (CH₃ Ts), 23.2 (C-14), 31.5 (C-20), 39.0 (C-6), 52.5 (C-7), 54.0 (C-5), 56.9 (C-2), 64.5 (CH₂OBn), 66.7 (C-3), 114.4 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.3 (CH_{AR}), 128.6 (CH_{AR}), 129.1 (C_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.7 (CH_{AR}), 133.0 (C_{AR}), 133.2 (CH_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 144.5 (C_{AR}), 166.2 (COPh), 169.5 (NCO).

[α]_D²² = + 45.2 (*c* 1.0, CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₀H₃₀N₂O₅S + H]⁺: 531.1954, found: 531.1943.

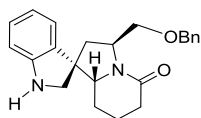


(1'S,3'S,8a'R)-1'-(Benzenesulfonyl)-3-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (95).

NaH (186 mg of a 60% dispersion in mineral oil, washed with anhydrous hexane, 4.64 mmol) was added under argon atmosphere at 0 °C to a solution of lactam **33** (319 mg, 0.77 mmol) in anhydrous THF (25 mL) and the resulting solution was stirred for 20 min at this temperature. After this time (Boc)₂O (506 mg, 2.3 mmol) was added and the solution was allowed to warm slowly to room temperature. After 20 h, more (Boc)₂O (506 mg, 2.3 mmol) was added and the reaction was stirred at the same temperature for additional 24 h. The solvent was removed by reduced pressure to afford lactam **95** (256 mg, 65%) after flash chromatography (2:8 hexane-EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.47 (dq, *J* = 13.2, 3.6 Hz, 1H, H-14), 1.40 (m, 1H, H-14), 1.49 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.56 (m, 2H, H-15), 1.92 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H, H-6), 2.01 (dd, *J* = 18.0, 6.8 Hz, 1H, H-20), 2.05 (dd, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.38 (dd, *J* = 18.0, 5.2 Hz, 1H, H-20), 3.50 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.18 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H, CH₂O), 4.44 (d, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.50 (m, 1H, H-5), 6.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.8 (C-15), 23.2 (C-14), 27.7 [(CH₃)₃C], 31.5 (C-20), 38.7 (C-6), 52.5 (C-7), 53.9 (C-5), 57.0 (C-2), 66.3 (CH₂O), 66.4 (C-3), 82.4 [(CH₃)₃C], 114.4 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 129.1 (CH_{AR}), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 133.4, 133.5 (C_{AR}, C-*p* C₆H₅), 136.3 (C_{AR}), 141.8 (C_{AR}), 153.3 (NCOO), 169.5 (NCO).



(1'S,3'S,8a'R)-3'-(Benzyloxymethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (96).

Mg turnings (190 mg, 7.8 mmol) were added to methanol (10 mL) at room temperature and after the generation of H₂ began, a solution of lactam **92** (129 mg, 0.25 mmol) in methanol (2 mL) was added. The mixture was stirred for 3 h at room temperature (maintained in a water bath), under inert atmosphere. The reaction was quenched with saturated NH₄Cl, and the mixture extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) afforded the deprotected indoline **96** (69 mg, 76%).

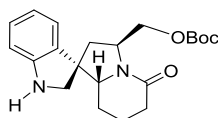
IR (KBr): 1623 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.74-0.87 (m, 1H, H-14), 1.54-1.59 (m, 1H, H-15), 1.69-1.79 (m, 1H, H-15), 1.82-1.91 (m, 1H, H-14), 2.04-2.21 (m, 2H, H-6, H-20), 2.28-2.41 (m, 2H, H-6, H-20), 3.48 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 3.55-3.59 (m, 1H, H-3), 3.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 3.74 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H, CH₂OBn), 3.87 (dd, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H, CH₂OBn), 4.50-4.60 (m, 3H, H-5, OCH₂C₆H₅), 6.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 6.70 (td, *J* = 7.3, 0.9 Hz, 1H, H_{AR}), 6.76 (dd, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.06 (td, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H, H_{AR}) 7.24-7.37 (m, 5H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.2 (C-15), 23.7 (C-14), 31.8 (C-20), 39.0 (C-6), 54.7 (C-2), 55.2 (C-5, C-7), 67.1 (C-3), 70.3 (CH₂O), 73.3 (OCH₂C₆H₅), 109.9 (CH_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 127.6 (CH_{AR}), 128.3 (CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 131.8 (C_{AR}), 138.5 (C-*i* Ph), 151.0 (C_{AR}), 169.4 (NCO).

[α]_D²² = + 90.6 (*c* 1.0, CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₃H₂₆N₂O₂ + H]⁺: 363.2073, found: 363.2060.

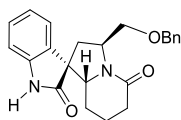


(1'S,3'S,8a'R)-3'-[(*tert*-Butoxycarbonyloxy)methyl]-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (97**).**

Sodium dihydrogen phosphate (917 mg, 7.65 mmol) and amalgam Na-Hg (1.76 g, 3.82 mmol) were added under inert atmosphere to a stirred solution of spiro compound **95** (98 mg, 0.191 mmol) in MeOH (5 mL) cooled to 0 °C. After stirring for 15 min at 0 °C, EtOAc was added (20 mL) and the solution was washed with 10% NaHCO₃. The aqueous layer was further extracted with EtOAc and the combined organic extracts were rinsed with Brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) afforded the deprotected indoline **97** (50 mg, 78%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.85 (dq, $J = 13.2, 3.2$ Hz, 1H, H-14), 1.49 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.65 (dm, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-15), 1.75 (m, 1H, H-15), 1.88 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-14), 2.00 (dd, $J = 12.8, 8.8$ Hz, 1H, H-6), 2.11 (ddd, $J = 18.4, 12.4, 6.8$ Hz, 1H, H-20), 2.38 (dd, $J = 12.8, 8.8$ Hz, 1H, H-6), 2.41 (m, 1H, H-20), 3.50 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 3.56 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 3.60 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-2), 4.29 (dd, $J = 10.4, 2.8$ Hz, 1H, CH₂O), 4.48 (d, $J = 10.4, 4.8$ Hz, 1H, CH₂O), 4.62 (m, 1H, H-5), 6.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.69 (td, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.25 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.69 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.0 (C-15), 23.7 (C-14), 27.7 [(CH₃)₃C], 31.7 (C-20), 38.8 (C-6), 54.1 (C-5), 54.6 (C-7), 55.1 (C-2), 66.7 (C-3), 66.8 (CH₂O), 82.2 [(CH₃)₃C], 109.7 (CH_{AR}), 119.3 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 131.0 (C_{AR}), 151.3 (C_{AR}), 153.4 (NCOO), 169.7 (NCO).



(1'R,3'S,8a'R)-3'-(Benzyloxymethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (98).

Iodosobenzene (440 mg, 2 mmol,) was added to a solution of spiro compound **96** (73 mg, 0.20 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL). After 24 h stirring at room temperature the solution was filtered by a pad of celite®, and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) affording the oxindole spiro compound **98** (30 mg, 40%).

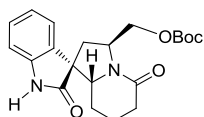
IR (KBr): 1722, 1618 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.75-0.91 (1H, m, H-14), 1.56-1.81 (m, 3H, H-14, 2H-15), 2.17-2.24 (m, 2H, H-6, H-20), 2.44 (dd, $J = 17.9, 5.2$ Hz, 1H, H-20), 2.65 (dd, $J = 12.8, 9.2$ Hz, 1H, H-6), 3.80-3.92 (m, 2H, CH_2OBn), 4.59 (s, 2H, $\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.60-4.68 (m, 1H, H-5), 6.90 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, H-9), 6.93 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (td, $J = 7.6, 1.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.22-7.30 (m, 2H, H_{AR}) 7.31-7.38 (m, 4H, H_{AR}), 8.14 (NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 19.9 (C-15), 23.5 (C-14), 31.7 (C-20), 37.2 (C-6), 55.8 (C-5) 57.1 (C-7), 65.4 (C-3), 70.1 (CH_2OBn), 73.3 ($\text{OCH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 110.0 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 128.3 (CH_{AR}), 130.4 (C_{AR}), 131.2 (2C_{AR}), 139.9 (C_{AR}), 169.5 (NCO), 177.5 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +72.4$ (c 0.35 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 377.1865, found: 377.1869.



(1'R,3'S,8a'R)-3'-[(*tert*-Butoxycarbonyloxy)methyl]-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (99).

Iodosobenzene (1.7 g, 7.8 mmol) was added to a solution of spiro compound **97** (242 mg, 0.65 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). After 6 h stirring at room temperature, more iodosobenzene (1.7 g, 7.8 mmol) was added and the resulting suspension was stirred for further 24 h, and then the mixture was filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:3 hexane-EtOAc) afforded oxindole **99** (182 mg, 73%).

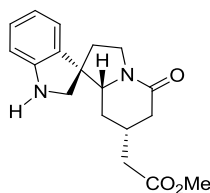
IR (KBr): 3209 (NH), 1619 (NCO), 1742 (COO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.85 (dq, *J* = 12.8, 3.6 Hz, 1H, H-14), 1.49 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.68 (m, 2H, H-14, H-15), 1.75 (m, 1H, H-15), 2.17 (ddd, *J* = 18.4, 12.0, 6.4 Hz, 1H, H-20), 2.21 (dd, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.45 (dd, *J* = 12.8, 9.6 Hz, 1H, H-6), 2.49 (ddm, *J* = 18.4, 4.4 Hz, 1H, H-20), 4.03 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-3), 4.41 (dd, *J* = 10.4, 5.2 Hz, 1H, CH₂O), 4.46 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.72 (m, 1H, H-5), 6.88 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.03 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.25 (td, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 8.43 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.7 (C-15), 23.5 (C-14), 27.7 [(CH₃)₃C], 31.6 (C-20), 36.8 (C-6), 54.8 (C-5), 56.9 (C-7), 65.3 (C-3), 66.4 (CH₂O), 82.3 [(CH₃)₃C], 110.2 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 128.6 (CH_{AR}), 130.0 (C_{AR}), 140.1 (C_{AR}), 153.4 (COO), 169.8 (NCO), 177.2 (NCO).

[α]_D²² = + 9.02 (*c* 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₁H₂₆N₂O₅ + H]⁺: 387.1914, found: 387.1923.



**(1'S,7'R,8a'R)-7'-(Methoxycarbonylmethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine]
(100).**

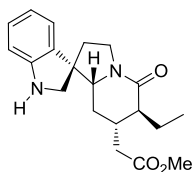
Sodium dihydrogen phosphate (771 mg, 6.42 mmol) and sodium amalgam (5% Na, 1.8 g, 3.91 mmol) were added at 0 °C under inert atmosphere to a stirred solution of spiro compound **79** (73 mg, 0.16 mmol) in MeOH (7 mL). After stirring for 15 min at 0 °C, EtOAc was added (20 mL) and the solution was washed with 10% NaHCO₃. The aqueous layer was further extracted with EtOAc and the combined organic extracts were rinsed with Brine, dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:3 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded the deprotected indoline **100** (35 mg, 70%).

IR (KBr): 3315 (NH), 1632 (NCO), 1732 (COO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.85 (q, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-14), 1.92 (m, 1H, H-14), 2.02 (m, 1H, H-20), 2.22 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H, CH₂CO), 2.26 (m, 1H, H-20), 2.35 (m, 1H, H-15), 2.55 (ddd, *J* = 17.6, 5.6, 2.0 Hz, 1H, H-6), 3.51 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 3.57 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 3.54-3.66 (m, 2H, H-3, H-5), 3.63 (s, 3H, CH₃O), 3.87 (m, 1H, H-5), 6.65 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-12), 6.70 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 6.77 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 29.8 (C-15), 30.0 (C-14), 35.7 (C-20), 37.5 (C-6), 39.9 (CH₂CO), 43.3 (C-5), 51.6 (CH₃O), 54.6 (C-7), 55.2 (C-2), 65.7 (C-3), 109.8 (CH_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 130.6 (C_{AR}), 151.2 (C_{AR}), 168.2 (NCO), 172.1 (COO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₈H₂₂N₂O₃ + H]⁺: 315.1703, found: 315.1707.



(1'S,6'S,7'S,8a'R)-6'-Ethyl-7'-(methoxycarbonylmethyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (101).

Operating as above, from a cooled (0 °C) solution of spiro compound **91** (47 mg, 0.097mmol) in MeOH (4 mL), NaH₂PO₄ (467 mg, 3.9 mmol) and sodium amalgam (5% Na, 896 mg, 1.95 mmol), deprotected indole derivative **101** (32 mg, 96%) was obtained after flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc).

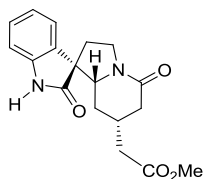
IR (KBr): 3275 (NH), 1736, 1623 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.83 (q, *J* = 12.4, 12.4, 12.4 Hz, 1H, H-14), 0.88 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃ ethyl), 1.55 (m, 1H, CH₂ ethyl), 1.94 (dt, *J* = 12.4, 3.2, 3.2 Hz, 1H, H-14), 1.98-2.05 (m, 2H, H-20, H-6), 2.03 (dd, *J* = 16.0, 9.6 Hz, 1H, CH₂CO₂), 2.14 (m, 1H, CH₂ ethyl), 2.19-2.28 (m, 1H, H-15), 2.22 (ddd, *J* = 12.4, 8.0, 1.2 Hz, 1H, H-6), 2.49 (dd, *J* = 16.0, 3.4 Hz, 1H, CH₂CO₂), 3.53 (s, 2 H, 2H-2), 3.53-3.65 (m, 2H, H-3, H-5) 3.63 (s, 3H, CH₃O), 3.90 (ddd, *J* = 12.4, 40.8, 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 6.68 (td, *J* = 7.4, 7.4, 1.0 Hz, 1H, H_{AR}), 6.76 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H, H_{AR}), 7.07 (td, *J* = 7.6, 7.6, 1.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 9.7 (CH₃ ethyl), 21.4 (CH₂ ethyl), 30.0 (C-14), 32.1 (C-15), 36.1 (C-6), 38.7 (CH₂CO₂), 43.8 (C-5), 47.1 (C-20), 51.6 (CH₃O), 55.0 (C-7), 55.2 (C-2), 64.7 (C-3), 109.9 (CH_{AR}), 119.1 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 130.6 (C_{AR}), 151.2 (C_{AR}), 170.7 (NCO), 172.7 (COO).

[α]_D²² = + 36.8 (c 0.6 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₀H₂₆N₂O₃ + H]⁺: 343.2022, found: 343.2017.



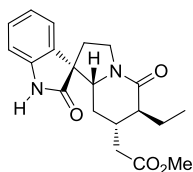
(1'R,7'R,8a'R)-7'-(Methoxycarbonylmethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (102).

Operating as described for the preparation of oxindole **99**, from a solution of lactam **100** (35 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (4 mL), iodosobenzene (2 x 245 mg, 2 x 1.11 mmol), oxindole **102** (25 mg, 71%) was obtained after flash chromatography (1:3 hexane-EtOAc).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.69 (q, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-14), 1.65 (dm, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-14), 1.93 (dd, *J* = 17.2, 11.2 Hz, 1H, H-20), 2.09 (ddd, *J* = 12.4, 8.4, 0.8 Hz, 1H, H-6), 2.14 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 1H, CH₂CO), 2.23 (dd, *J* = 15.2, 6.4 Hz, 1H, CH₂CO), 2.35 (m, 1H, H-15), 2.52 (q, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-6), 2.61 (dd, *J* = 17.2, 3.6 Hz, 1H, H-20), 3.63 (s, 3H, CH₃O), 3.81 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-5), 3.98 (tm, *J* = 12.4 Hz, 1H, H-5), 4.03 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H, H-3), 6.92, 7.05 (2m, 3H, H_{AR}), 7.26 (m, 1H, H_{AR}), 7.46 (br.s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 29.7 (C-14), 29.8 (C-15), 33.3, 37.4 (C-20, C-6), 39.9 (CH₂CO), 43.8 (C-5), 51.7 (CH₃O), 56.8 (C-7), 64.3 (C-3), 110.2 (CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.7 (C_{AR}), 140.3 (C_{AR}), 169.5 (NCO), 171.7 (COO), 177.2 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₁₈H₂₁N₂O₄ + H]⁺: 329.1496, found: 329.1509.



(1'R,6'S,7'S,8a'R)-6'-Ethyl-7'-(methoxycarbonylmethyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (103).

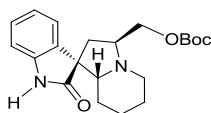
Operating as described for the preparation of oxindole **99**, from a solution of spiro compound **101** (70 mg, 0.2 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) and PhIO (2 x 539 mg, 2 x 2.45 mmol) oxindole **103** (50 mg, 70%) was obtained after flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc).

IR (KBr): 1729, 1630, 1617 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, COSY, HSQC) δ 0.81 (q, *J* = 12.3, 12.3, 12.3 Hz, 1H, H-14), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ ethyl), 1.58 (m, 1H, CH₂ ethyl), 1.68 (dt, *J* = 12.3, 3.0, 3.0 Hz, 1H, H-14), 1.98 (dd, *J* = 15.6, 9.9 Hz, 1H, CH₂CO), 2.04-2.26 (m, CH₂ ethyl, 4H, H-6, H-15, CH₂CO), 2.44-2.57 (m, 2H, H-20, H-6), 3.60 (s, 3H, CH₃O), 3.81 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H, H-5), 4.01 (dd, *J* = 11.4, 7.8 Hz, 1H, H-5), 4.05 (m, 1H, H-3), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 6.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.03 (td, *J* = 7.6, 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (t, *J* = 7.2, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 8.35 (1 H, br s, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 9.6 (CH₃ ethyl), 21.6 (CH₂ ethyl), 29.7 (C-14), 32.0 (C-15), 33.5 (C-6), 38.7 (CH₂CO₂), 44.4 (C-20), 47.0 (C-5), 51.7 (CH₃O), 57.2 (C-7), 63.6 (C-3), 110.3 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 128.6 (CH_{AR}), 129.7 (C_{AR}), 140.0, (C_{AR}), 170.9 (NCO), 172.2 (COO), 177.3 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₀H₂₄N₂O₄ + H]⁺: 357.1809, found: 357.1807.



(1'R,3'S,8a'R)-3'-[(*tert*-Butoxycarbonyloxy)methyl]-2'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (104).

A freshly prepared solution of alane (0.501 mmol) in anhydrous THF (4 mL) was added under argon atmosphere to a cooled (-70 °C) solution of oxindole **99** (85 mg, 0.22 mmol) in anhydrous THF (6 mL). The resulting pale yellow mixture was allowed to warm slowly to -50 °C and stirred at that temperature for 30 minutes. MeOH (1.57 mL) was then added, the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes, and NaBH₃CN (75 mg, 1.19 mmol) and acetic acid (79 μL, 220 mmol) were added. The resulting mixture was stirred for further 20 minutes, and then was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in EtOAc, and the organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃. The organic extract was dried, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) afforded secondary amine **104** (34 mg, 42%). Starting material (8 mg) was also recovered.

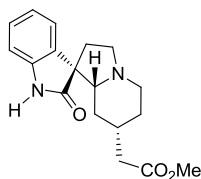
IR (KBr): 3209 (NH), 1742, 1619 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.85 (dq, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1H, H-14), 1.13 (dt, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, H-15), 1.20 (dm, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-14), 1.33 (dm, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-20), 1.49 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.59 (d, *J* = 12.2 Hz, 2H, H-20, H-15), 2.12 (dd, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H, H-6), 2.20 (dd, *J* = 14.0, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.56 (td, *J* = 11.6, 2.4 Hz, 1H, H-21), 2.99 (dd, *J* = 10.4, 2.4 Hz, 1H, H-3), 3.18 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-21), 3.82 (m, 1H, H-5), 4.14 (dd, *J* = 10.8, 6.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.49 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H, CH₂O), 6.89 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 8.62 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 23.4 (C-15), 25.5 (C-20), 26.7 (C-14), 27.8 [(CH₃)₃C], 38.5 (C-6), 48.0 (C-21), 57.0 (C-7), 59.1 (C-5), 66.5 (CH₂O), 67.1 (C-3), 82.1 [(CH₃)₃C], 109.5 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 127.6 (CH_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 140.2 (C_{AR}), 153.5 (COO), 181.2 (NCO).

[α]_D²² = + 9.9 (*c* 1.0 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₁H₂₈N₂O₄ + H]⁺: 373.2122, found: 373.2111.



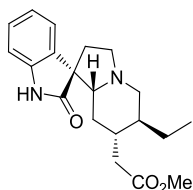
**(1'R,7'S,8a'R)-7'-(Methoxycarbonylmethyl)-2-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine]
(105).**

Operating as above, from a cooled ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of oxindole **102** (14 mg, 0.043 mmol) in anhydrous THF (1 mL), a freshly prepared solution of alane (0.097 mmol) in anhydrous THF (2 mL), MeOH (300 μL), NaBH_3CN (16 mg, 0.234 mmol), and acetic acid (16 μL , 0.045 mmol), secondary amine **105** (5 mg, 36%) was obtained after flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc).

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, COSY, HSQC) δ 0.69 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-14), 1.25 (m, 2H, H-14, H-20), 1.61-1.69 (m, 1H, H-20), 1.80 (m, 1H, H-15), 2.01-2.17 (m, 4H, H-6, H-21), 2.38 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H, H-6), 2.49 (m, 2H, H-5, H-3), 3.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-21), 3.28 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-5), 3.60 (s, 3H, CH_3O), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.03 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.38 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.60 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 31.5 (C-20), 32.4, 32.7 (C-14, C-15), 35.3 (C-6), 40.9 (CH_2CO), 51.4 (CH_3O), 52.5 (C-21), 53.7 (C-5), 56.7 (C-7), 71.5 (C-3), 109.2 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 125.2 (CH_{AR}), 127.6 (CH_{AR}), 133.7 (C_{AR}), 139.9 (C_{AR}), 172.8 (COO), 181.2 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 315.1703, found: 315.1691.



(1'R,6'S,7'S,8a'R)-6'-Ethyl-7'-(methoxycarbonylmethyl)-2-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (106).

Operating as described for the preparation of secondary amine **104**, from a cooled ($-70\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of oxindole **103** (50 mg, 0.14 mmol) in anhydrous THF (2 mL), a freshly prepared solution of alane (0.32 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL), MeOH (1 mL), NaBH_3CN (47 mg, 0.75 mmol), and acetic acid (50 μL , 140 mmol), piperidine **106** (23 mg, 47%) was obtained after flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc).

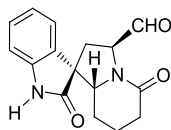
IR (KBr): 1726 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 500 MHz, COSY, HSQC) δ 0.73 (q, $J = 11.5, 11.5, 11.5$ Hz, 1H, H-14), 0.89 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H, CH_3 ethyl), 1.08-1.15 (m, 1H, CH_2 ethyl), 1.21-1.35 (m, 2H, H-14, H-20), 1.46-1.58 (m, 2H, CH_2 ethyl, H-15), 1.81 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H, H-21), 1.88 (dd, $J = 15.0, 9.6$ Hz, 1H, CH_2CO), 2.02 (dt, $J = 12.8, 9.0, 9.0$ Hz, 1H, H-6), 2.38 (ddd, $J = 12.8, 9.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.43-2.49 (m, 3H, H-15, H-3, CH_2CO), 3.26-3.30 (m, 2H, H-5, H-21), 3.56 (s, 3H, CH_3O), 6.83 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (td, $J = 8.0, 8.0, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (br s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 125 MHz) δ 10.9 (CH_3 ethyl), 23.4 (CH_2 ethyl), 32.2 (C-14), 35.4 (C-6), 37.0 (C-15), 38.2 (CH_2CO_2), 41.4 (C-20), 51.4 (CH_3O), 53.9 (C-5), 56.5 (C-7), 57.5 (C-21), 71.5 (C-3), 109.2 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 127.6 (CH_{AR}), 133.8 (C_{AR}), 140.1 (C_{AR}), 173.6 (COO), 181.0 (NCO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = -37.0$ (c 0.3 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}]^+$: 343.2016, found: 343.2012.



(1'R,3'S,8a'R)-3'-Formyl-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (107).

IBX (3.62 g, 4.78 mmol) was added to a solution of oxindole **50a** (456 mg, 1.59 mmol) in ethyl acetate (53 mL). The mixture was stirring at reflux for 4 h and then the crude was filtered by a pad of celite[®], and the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography (2:8 hexane-EtOAc) affording the aldehyde **107** (365 mg, 81%) as a white foam.

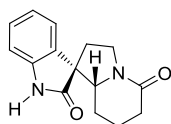
IR (KBr): 3243 (NH), 1725, 1614 (C=O) cm^{-1} .

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.95 (qd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 1.66-1.70 (m, 1H, H-14), 1.77-1.87 (m, 2H, 2H-15), 2.28 (dd, $J = 12.8, 9.6$ Hz, 1H, H-6), 2.29 (m, 1H, H-20), 2.48 (dd, $J = 12.8, 10.0$ Hz, 1H, H-6), 2.56 (dd, $J = 18.4, 5.6$ Hz, 1H, H-20), 4.10 (dd, $J = 12.8, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.91 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H, H-5), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.97 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.07 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 8.28 (br. s, 1H, NH), 9.74(s, 1H, CHO)

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.1 (C-15), 23.7 (C-14), 31.0 (C-20), 34.4 (C-6), 56.9 (C-7), 63.1 (C-5), 65.8 (C-3), 110.6 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 129.1 (C_{AR}), 140.0 (C_{AR}), 170.3 (NCO), 177.1 (NCO), 197.7 (CHO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +70.56$ (c 0.47 in CHCl₃)

HRMS (ESI) calcd for [C₁₆H₁₆N₂O₃ + H]⁺: 285.1245, found: 285.1224.

**(1'R,8a'R)-2,5'-Dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (109).**

[Bis(triphenylphosphine)]rhodium (I) carbonyl chloride (17 mg, 0.025 mmol) was added to anhydrous xylene (16 mL) under a nitrogen atmosphere. The mixture was then stirred at 80 °C for 15 min. 1,3-Bis(diphenylphosphino)propane (DPPP, 21 mg, 0.050 mmol) was added and then the mixture was heated at 80 °C for 30 min. Aldehyde **107** (0.142 g, 0.499 mmol) was added and the mixture was heated at reflux two days. The solvent was removed and the crude was purified by flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) to give **109** (91 mg, 71%) and **110** (14 mg, 11%).

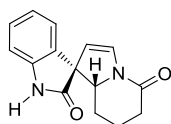
- Lactam **109**:

IR (KBr): 3181 (NH), 1720, 1618 (NCO) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.91 (qd, $J = 12.8, 4.0$ Hz, 1H, H-14), 1.61-1.75 (m, 2H, H-14, H-15), 1.82 (m, 1H, H-15), 2.06 (ddd, $J = 12.8, 8.0, 1.6$ Hz, 1H, H-6), 2.20-2.34 (m, 1H, H-20), 2.47-2.55 (m, 2H, H-20, H-6), 3.84 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H, H-5), 3.97 (dd, $J = 11.6, 4.0$ Hz, 1H, H-3), 4.04 (m, 1H, H-5), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 20.3 (C-15), 23.7 (C-14), 31.0 (C-20), 33.0 (C-6), 44.0 (C-5), 57.2 (C-7), 65.0 (C-3), 110.4 (CH_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 128.5 (CH_{AR}), 130.0 (C_{AR}), 140.3 (C_{AR}), 169.7 (NCO), 177.9 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2 + \text{H}]^+$: 257.1285, found: 257.1276.



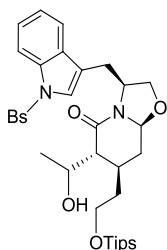
- Lactam **110**:

IR (KBr): 2923 (NH), 1720, 1648 (NCO) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.40 (m, 1H, H-14), 1.56 (ddm, $J = 13.2, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 1.67-1.82 (m, 1H, H-15), 1.91-1.96 (m, 1H, H-15), 2.32 (ddd, $J = 18.4, 12.0, 6.6$ Hz, 1H, H-20), 2.51 (dd, $J = 18.4, 6.0$ Hz, 1H, H-20), 4.42 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 5.19 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH=), 6.93 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.24 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.38 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, CH=), 8.31 (br. s, 1H, NH).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 20.4 (C-15), 23.4 (C-14), 30.5 (C-20), 63.0 (C-7), 66.1 (C-3), 110.4 (CH_{AR}), 112.6 (CH=), 122.7 (CH_{AR}), 125.4 (CH_{AR}), 128.0 (CH_{AR}), 131.9 (C_{AR}), 132.8 (CH=), 139.8 (C_{AR}), 166.0 (NCO), 179.3 (NCO).

Unsaturated compound **110** (0.101 g, 0.397 mmol) in absolute ethanol (9 mL) was converted to lactam **109** (79 mg, 78%) by overnight hydrogenation using 10% Pd/C (10 mg, 0.095 mmol) and flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) purification.



(3*S*,6*R*,7*S*,8*aS*)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-6-(1-hydroxyethyl)-5-oxo-7-[2-(triisopropylsilyloxy)ethyl]-2,3,6,7,8,8*a*-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (111).

LDA (126 mL of a 2 M solution in THF, 0.25 mmol) was added under inert atmosphere to a cooled ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) solution of lactam **66** (62 mg, 0.101 mmol) in anhydrous THF (1 mL) and the resulting mixture was stirred at that temperature for 30 minutes. Acetaldehyde (57 μL , 1.01 mmol) was added and the mixture was allowed to warm a room temperature. After 20 h, the solution was poured into saturated aqueous NH_4Cl , and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) gave lactam **111** (46 mg, 70%) as an 80:20 mixture of epimers.

- Lactam **111** [(major isomer (3*S*,6*R*,7*S*,8*aS*))]

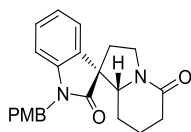
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC) δ 1.05, 1.06 [2s, 21H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.10 (m, 1H, H-8), 1.40 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH_3CHOH), 1.46 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.66 (br. s, 1H, OH), 1.89 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.04 (m, 1H, H-7), 2.20 (dd, $J = 8.0, 5.6$ Hz, 1H, H-6), 2.36 (ddd, $J = 12.0, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, H-8), 2.69 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.60 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.71-3.81 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2), 3.94 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-2), 4.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H, CH_3CHOH), 4.26 (ddd, $J = 9.2, 5.6, 2.4$ Hz, 1H, H-3), 4.69 (dd, $J = 10.4, 2.8$ Hz, 1H, H-8*a*), 7.26 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (td, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.38 (s, 1H, H_{AR}), 7.43 (tm, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.52 (tt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H-*p* C_6H_5), 7.73 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (dm, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-*o* C_6H_5), 7.97 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 11.9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 18.0 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 21.9 (CH_3CHOH), 26.4 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 29.4 (C-7), 34.8 (C-8), 39.0 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 53.7 (C-6), 55.6 (C-3), 60.6 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 69.7 (C-2), 69.9 (CH_3CHOH), 87.5 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.4 (C_{AR}), 120.1 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 126.7 (C-*o* C_6H_5), 129.2 (C-*m* C_6H_5), 130.9 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C_6H_5), 135.2 (CH_{AR}), 138.2 (C-*i* C_6H_5), 169.5 (NCO).

- Lactam **111** (minor isomer (3*S*,6*S*,7*S*,8*aS*), spectral data from a mixture of isomers]

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , COSY, HSQC) δ 1.05, 1.06 [2s, 21H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 1.10 (m, 1H, H-8), 1.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH_3CHOH), 1.46 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 1.89 (m, 1H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 2.04 (m, 1H, H-7), 2.36 (ddd, $J = 12.0, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, H-8), 2.44 (dd, $J = 10.4, 3.6$ Hz, 1H, H-6), 2.71 (dd, $J = 14.0, 10.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.57 (dm, $J = 14.0$ Hz, 1H, $\text{CH}_2\text{-Ind}$), 3.71-3.81 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$, H-2), 3.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, H-2), 4.00 (masked, 1H, CH_3CHOH), 4.26 (m, 1H, H-3), 4.62 (dd, $J = 10.0, 2.8$ Hz, 1H, H-8a), 7.24-7.34 (m, 3H, H_{AR}), 7.43 (tm, $J = 8.0$ Hz, 2H, H-*m* C_6H_5), 7.52 (tt, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H, H-*p* C_6H_5), 7.73 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (dm, $J = 7.6$ Hz, 2H, H-*o* C_6H_5), 7.97 (dm, $J = 7.6$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (100.6 MHz, CDCl_3) δ 11.9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 17.9 [$\text{CH}(\text{CH}_3)_2$], 19.0 (CH_3CHOH), 26.3 ($\text{CH}_2\text{-Ind}$), 29.0 (C-7), 33.7 (C-8), 37.5 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 53.0 (C-6), 55.2 (C-3), 60.1 ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 67.5 (CH_3CHOH), 69.8 (C-2), 87.9 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.2 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 126.7 (C-*o* C_6H_5), 129.2 (C-*m* C_6H_5), 130.8 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C_6H_5), 135.2 (C_{AR}), 138.2 (C-*i* C_6H_5).



(1'R,8a'R)-1-(*p*-Methoxybenzyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (112).

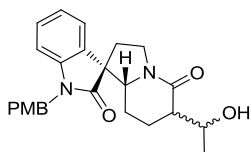
A solution of dilactam **109** (186 mg, 0.726 mmol) in DMF (1 mL) was added at 0 °C and under inert atmosphere to a suspension of NaH (60%, 44 mg, 1.09 mmol) in anhydrous DMF (4 mL). After 30 min stirring at 0 °C, PMBCl (175 mg, 126 mL) and Bu₄NI (54 mg, 145 mmol) were added, and the mixture was stirred at 0 °C for 4 h. Saturated aqueous NH₄Cl was slowly added, the phases separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. The crude obtained was purified by flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) affording the MPM-derivative **112** (273 mg, 82%).

IR (KBr): 1711, 1640 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.86 (qd, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1H, H-14), 1.54 (dm, *J* = 13.2 Hz, 2H, H-14), 1.63-1.75 (qdd, *J* = 13.2, 5.2, 2.4 Hz, 1H, H-15), 1.80 (m, 1H, H-15), 2.04 (ddd, *J* = 12.8, 8.0, 1.2 Hz, 1H, H-6), 2.21 (ddd, *J* = 18.4, 12.4, 6.8 Hz, 1H, H-20), 2.46 (dd, *J* = 18.4, 5.6 Hz, 1H, H-20), 2.55 (td, *J* = 12.8, 11.2 Hz, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, CH₃O), 3.83 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-5), 4.02 (m, 2H, H-3, H-5), 4.77 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂ PMB), 4.99 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂ PMB), 6.84 (m, 3H, H_{AR}), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.21 (m, 3H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.3 (C-15), 23.7 (C-14), 31.0 (C-20), 33.1 (C-6), 43.4 (CH₂ PMB), 43.9 (C-5), 55.2 (CH₃O), 56.7 (C-7), 65.0 (C-3), 109.5 (CH_{AR}), 114.2 (2CH_{AR}), 122.9 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 127.6 (C_{AR}), 128.3 (CH_{AR}), 128.5 (2CH_{AR}), 129.6 (C_{AR}), 142.0 (C_{AR}), 159.1 (C_{AR}), 169.4 (NCO), 175.6 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₃H₂₃N₂O₃ + H]: 376.186, found: 376.1862.



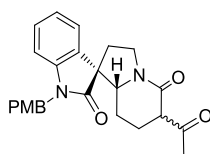
(1'*R*,8a'*R*)-6'-(1-Hydroxyethyl)-1-(*p*-methoxybenzyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (113**).**

LDA (0.752 mL of a 2 M solution in THF, 1.54 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under inert atmosphere to a solution of **112** (236 mg, 0.627 mmol) in THF (4 mL). The mixture was stirred for 45 min at this temperature. An excess of acetaldehyde (5 M, 1.25 mL) was added and the mixture was stirred at $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 6h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded lactam **113** (55 mg, 21%) as a mixture of 4 isomers.

- Major isomer

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.92 (m, 1H, H-14), 1.15 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H, CH_3), 1.45 (m, 1H, H-14), 1.63-1.68 (m, 1H, H-15), 1.74-1.82 (m, 1H, H-15), 1.98-2.05 (dd, $J = 12.4, 8.0$ Hz, 1H, H-6), 2.24 (m, 1H, H-20), 2.56 (q, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.80-3.84 (m, 2H, H-5, CHOH), 3.98-4.09 (m, 2H, H-5, H-3), 4.76 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 5.00 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 6.83-6.88 (m, 3H, H_{AR}), 6.92 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.05 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.120-7.23 (m, 3H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 20.9 (C-14), 21.1 (CH_3), 22.2 (C-15), 33.1 (C-6), 43.5 (CH_2 PMB), 44.1 (C-5), 46.4 (C-20), 55.2 (CH_3O), 56.7 (C-7), 64.5 (C-3), 68.3 (CHOH), 109.7 (CH_{AR}), 114.2 (2CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 127.5 (C_{AR}), 128.5 (2CH_{AR}), 128.6 (CH_{AR}), 129.2 (C_{AR}), 142.1 (C_{AR}), 159.2 (C_{AR}), 172.7 (NCO), 175.4 (NCO).



(1'R,8a'R)-6'-Acetyl-1-(*p*-methoxybenzyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (114).

- From alcohol **113**:

IBX (767 mg, 37% of purity, 1.01 mmol) was added to a solution of lactam **113** (142 mg, 0.338 mmol) in ethyl acetate (11 mL). The mixture was stirring at reflux for 4 h. then the crude was filtered through Celite®, and then the filtrate was concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) affording the ketone **114** (91 mg, 64%).

- From oxindole **112**:

LDA (390 μ L of a 2 M solution in THF, 0.778 mmol) was added at -78 °C under inert atmosphere to a solution of **112** (244 mg, 0.648 mmol) in THF (3 mL). The mixture was stirred for 15 min at this temperature. Methyl acetate (0.155 mL, 1.94 mmol) was added and the mixture was stirred to room temperature for 1 h. Saturated aqueous NH_4Cl was slowly added, the phases separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure, affording ketone **114** as a mixture of keto/enol forms which was used in the next reaction without purification.

IR (KBr): 1715, 1637, 1611 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

- Enol form (spectral data from a enol/keto mixture)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.00 (qd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H, H-14), 1.49 (ddd, $J = 13.2, 7.2, 3.6$ Hz, 1H, H-14), 1.90 (s, 3H, CH_3), 2.02-2.10 (m, 1H, H-6), 2.28 (td, $J = 14.0, 4.4$ Hz,

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, mixture of epimers, selected resonances) δ 0.82-0.94 (m, 1H, H-14), 1.56 (m, 1H, H-14), 1.75-1.89 (m, 1H, H-15), 2.02-2.10 (masked, 2H, H-15, H-6), 2.34; 2.38 (2s, 3H, CH_3CO), 2.52-2.65 (m, 1H, H-6), 3.39 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 1H, H-20), 3.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-20), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.83 (m, 1H, H-5), 3.95 (masked, 1H, H-5), 4.11 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 4.79 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 4.98 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB).

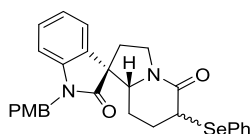
^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz, mixture of epimers, selected resonances) δ 22.8 (C-14), 23.2 (C-15), 30.1 (CH_3), 30.4 (CH_3), 33.2 (C-6), 43.5 (CH_2 PMB), 44.3 (C-5), 44.4 (C-5), 53.7 (C-20), 55.2 (C-20), 64.9 (C-3), 205.3 (CO).

- Keto form (spectral data from a enol/keto mixture)

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC, mixture of epimers, selected resonances) δ 0.82-0.94 (m, 1H, H-14), 1.56 (m, 1H, H-14), 1.75-1.89 (m, 1H, H-15), 2.02-2.10 (masked, 2H, H-15, H-6), 2.34; 2.38 (2s, 3H, CH_3CO), 2.52-2.65 (m, 1H, H-6), 3.39 (dd, $J = 11.2, 6.8$ Hz, 1H, H-20), 3.56 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-20), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.83 (m, 1H, H-5), 3.95 (masked, 1H, H-5), 4.11 (dd, $J = 11.6, 3.6$ Hz, 1H, H-3), 4.75 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 4.79 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 4.98 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz, mixture of epimers, selected resonances) δ 22.8 (C-14), 23.2 (C-15), 30.1 (CH_3), 30.4 (CH_3), 33.2 (C-6), 43.5 (CH_2 PMB), 44.3 (C-5), 44.4 (C-5), 53.7 (C-20), 55.2 (C-20), 64.9 (C-3), 205.3 (CO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4 + \text{H}]^+$: 419.1893, found: 419.1974.



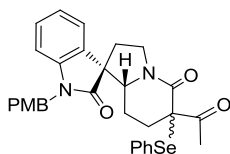
(1'R,8a'R)-1-(*p*-Methoxybenzyl)-6'-(phenylselenenyl)-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (115).

LDA (0.547 mL of a 2 M solution in THF, 1.09 mmol) was added at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ under inert atmosphere to a solution of **112** (103 mg, 0.27 mmol) in THF (3 mL), and the resulting mixture was stirred at this temperature for 1 h. Phenylselenide chloride (214 mg, 1.09 mmol) was added and the mixture was stirred at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ for 2 h and at room temperature for 3 h. Saturated aqueous NH_4Cl was added, the phases separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (4:6 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded the seleno derivative **115** (44 mg, 30%) as a mixture of isomers.

IR (KBr): 1711, 1638 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.30 (m, 1H, H-14), 1.42 (dm, $J = 13.2$ Hz, 1H, H-14), 1.98 (dm, $J = 14.4$ Hz, 1H, H-15), 2.07 (dd, $J = 12.8, 8.0, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.17 (ddd $J = 14.4, 4.8, 2.8$ Hz, 1H, H-15), 2.55 (dt $J = 12.8, 10.4$ Hz, 1H, H-6), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 3.87 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H, H-5), 3.95-4.04 (m, 2H, H-5, H-20), 4.08 (dd, $J = 11.2, 4.4$ Hz, 1H, H-3), 4.78 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 5.00 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H, CH_2 PMB), 6.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 3H, H_{AR}), 7.07-7.13 (m, 2H, H_{AR}), 7.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.24-7.27 (m, 4H, H_{AR}), 7.62-7.64 (m, 2H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 20.3 (C-14), 27.6 (C-15), 33.2 (C-6), 42.2 (C-20), 43.5 (CH_2 PMB), 44.3 (C-5), 55.2 (CH_3O), 56.7 (C-7), 65.1 (C-3), 109.5 (CH_{AR}), 114.2 (2 CH_{AR}), 123.2 (CH_{AR}), 124 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 127.9 (CH_{AR}), 128.5 (3 CH_{AR}), 129.1 (2 CH_{AR}), 129.4 (C_{AR}), 129.6 (C_{AR}), 134.5 (2 CH_{AR}), 142.0 (C_{AR}), 159.1 (C_{AR}), 168.7 (NCO), 175.5 (NCO).



(1'R,8a'R)-6'-Acetyl-1-(*p*-methoxybenzyl)-6'-(phenylselenyl)-2,5'-dioxospiro-[indoline-3,1'-indolizidine] (117**).**

LDA (0.421 mL of a 2 M solution in THF, 0.842 mmol) was added at -78 °C under inert atmosphere to a solution of lactam **114** (crude reaction, 271 mg, 0.648 mmol) in THF (1 mL), and the resulting mixture was stirred at this temperature for 45 min. Phenylselenide chloride (186 mg, 0.971 mmol) was added and the solution was stirred at room temperature for 4h. The reaction was quenched by the addition of saturated aqueous NH_4Cl , and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried (MgSO_4), filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (4:6 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded the seleno derivative **117** (130 mg, 33% overall yield from **112**) as a mixture of epimers.

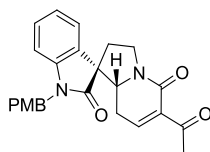
IR (KBr): 2923 (NH), 1711, 1636, 1612 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 0.50 (td, $J = 14.0, 2.8$ Hz, 1H, H-14), 1.27 (ddd, $J = 14.0, 6.8, 4.4$ Hz, 1H, H-14), 1.69 (td, $J = 13.6, 2.8$ Hz, 1H, H-15), 1.92 (ddd, $J = 13.6, 4.4, 2.8$ Hz, 1H, H-15), 2.01 (ddd, $J = 12.8, 8.8, 2.0$ Hz, 1H, H-6), 2.52 (m, 1H, H-6), 2.54 (s, 3H, CH_3CO), 3.68 (s, 3H, CH_3O), 3.82 (ddd, $J = 12.8, 11.6, 1.6$ Hz, 1H, H-5), 3.91-4.00 (m, 2H, H-5, H-3), 4.60 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_2PMB), 4.91 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H, CH_2PMB), 6.67 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.69 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{AR}), 6.89 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.05 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H, H_{AR}), 7.10 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.21 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 22.2 (C-14), 26.1 (CH_3CO), 29.6 (C-15), 33.0 (C-6), 43.4 (CH_2 PMB), 44.5 (C-5), 55.2 (CH_3O), 56.3 (C-7), 59.1 (C-20), 66.1 (C-3), 109.7 (CH_{AR}), 114.2 (2 CH_{AR}), 122.7 (CH_{AR}), 123.0 (CH_{AR}), 126.4 (C_{AR}), 127.4 (C_{AR}), 128.4 (2 CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 128.9 (2 CH_{AR}), 129.2 (C_{AR}), 129.7 (CH_{AR}), 137.8 (2 CH_{AR}), 142.1 (C_{AR}), 159.1 (C_{AR}), 167.0 (NCO), 175.0 (NCO), 199.3 (CO).

$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +69.16$ (c 0.79 in CHCl_3).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se} + \text{H}]^+$: 574.1371, found: 574.1450.



(1'R,8aR)-6'-Acetyl-1-(*p*-methoxybenzyl)-2',3',8',8a'-tetrahydro-5'H-2,5'-dioxospiro [indoline-3,1'-indolizine] (118).

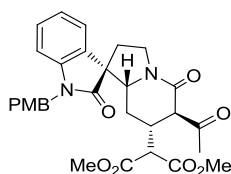
Aqueous H₂O₂ (47 μL, 1.55 mmol) and pyridine (21 μL, 0.255 mmol) were added to a solution of the seleno derivative **117** (127 mg, 0.221 mmol) in CH₂Cl₂ (20 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 90 min and poured into distilled water. The two phases were separated, and the organic layer was washed with water, dried, filtered, and concentrated under reduced pressure to give the unsaturated lactama **118**, which was used in the next reaction without further purification.

IR (KBr): 2924 (NH), 1712, 1654, 1611 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.85 (ddd, *J* = 18.0, 14.0, 2.0 Hz, 1H, H-14), 2.02 (dt, *J* = 18.0, 6.4 Hz, 1H, H-14), 2.05 (m, 1 H, H-6), 2.49 (s, 3H, CH₃CO), 3.86 (td, *J* = 11.2, 7.6 Hz, 1H, H-5), 3.99 (t, *J* = 11.2 Hz, 1 H, H-5), 4.29 (dd, *J* = 14.0, 6.4 Hz, 1H, H-3), 4.73 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂PMB), 4.86 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, CH₂PMB), 6.76-6.79 (m, 3H, H_{AR}), 6.98 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.12-7.19 (m, 4H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 25.7 (C-14), 30.3 (CH₃CO), 34.0 (C-6), 43.5 (CH₂PMB), 43.9 (C-5), 55.2 (CH₃O), 56.8 (C-7), 61.9 (C-3), 109.8 (CH_{AR}), 114.3 (2 CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 127.5 (C_{AR}), 128.5 (2CH_{AR}), 128.9 (CH_{AR}), 129.0 (C_{AR}), 135.8 (C_{AR}), 142.1 (C_{AR}), 144.9 (CH_{AR}), 159.2 (C_{AR}), 161.6 (NCO), 175.2 (NCO), 197.0 (CO).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₅H₂₄N₂O₄ + H]⁺: 417.1736, found: 417.1811.



(1'R,6'R,7'R,8a'R)-6'-Acetyl-1-(p-methoxybenzyl)-7'-bis(methoxycarbonyl)methyl-2,5'-dioxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (119).

Dimethyl malonate (107 μ L, 0.932 mmol) was added at 0 $^{\circ}$ C under inert atmosphere to a solution of sodium methoxide (3 mg, 0.047 mmol). A solution of the unsaturated lactam **118** (97 mg, 0.233 mmol) in dry methanol (2 mL) was then added and the resulting mixture was stirred at room temperature for 24 h. The reaction was quenched by the addition of saturated NH_4Cl and the mixture was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over MgSO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (2:8 hexane-EtOAc) of the residue afforded the Micheal adduct **119** (16 mg, 12%) and lactam **120** (41 mg, 32%).

- Compound **119** (spectral data from a mixture of isomers):

IR (KBr): 2924 (NH), 1715, 1652, 1612 ($\text{C}=\text{O}$) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, selected resonances) δ 2.04 (m, 1 H, H-6), 2.31 (s, 3H, CH_3CO), 2.56 (m, 1H, H-6), 3.44 (m, 1H, H-20), 3.60, 3.62 (2s, 3H, CH_3O), 3.65, 3.67 (2s, 3H, CH_3O), 3.70, 3.71 (2s, 3H, CH_3O), 3.80 (m, 1H, H-5), 4.05 (m, 1 H, H-5), 4.75 (m, 1H, CH_2PMB), 4.88 (m, 1H, CH_2PMB), 6.80-7.10 (m, 8H, H_{AR}).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz) δ 18.9 (C-15), 26.5 (C-14), 29.7 (CH_3CO), 33.7, 33.8 (C-6), 43.5-43.7 (C-5, CH_2PMB), 52.6-55.2 (CH_3O), 56.4, 56.5 (C-7), 60.7, 60.9 (C-3), 109.6, 109.7 (CH_{AR}), 114.2, 114.3 (2 CH_{AR}), 123.2, 123.3 (CH_{AR}), 123.6, 124.2 (CH_{AR}), 127.5 (C_{AR}), 128.4, 128.5 (2 CH_{AR}), 128.6, 128.7 (CH_{AR}), 128.9, 129.0 (C_{AR}), 142.1 (C_{AR}), 159.2 (C_{AR}), 168.3 (CO), 169.0 (CO), 171.5 (CO), 175.1 (NCO), 220 (CO).

HRMS (ESI) calcd for $[\text{C}_{30}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_8 + \text{H}]^+$: 549.584, found: 549.2258.

- Compound **120**:

IR (KBr): 2925 (NH), 1714, 1652, 1611 (C=O) cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz, COSY, HSQC) δ 2.22 (m, 1H, CH_2 -Ind), 2.62 (m, 1H, CH_2 -Ind), 2.70 (s, 3H, CH_3CO), 3.48 (m, 1H, H-3 ind), 3.77 (s, 3H, CH_3O), 4.21 (dt, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H, CH_2N), 4.38 (ddd, $J = 13.2, 7.2, 5.2$ Hz, 1H, CH_2N), 4.83 (s, 1H, CH_2 PMB), 4.84 (s, 1H, CH_2 PMB), 6.19 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-5), 6.76 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H_{AR}), 6.84 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (td, $J = 7.2, 0.8$ Hz, 1H, H_{AR}), 7.13-7.25 (m, 4H, H_{AR}), 7.66 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1H, H-4), 8.07 (dd, $J = 7.6, 2.4$ Hz, 1H, H-6).

^{13}C NMR (CDCl_3 , 100.6 MHz, selected resonances) δ 29.3 (CH_2 -Ind), 31.0 (CH_3CO), 42.2 (C-3 ind), 43.2 (CH_2 PMB), 47.5 (CH_2 -N), 55.2 (CH_3O), 105.4 (C-5), 109.1 (CH_{AR}), 114.1 (2CH PMB), 122.8 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 127.7 (C_{AR}), 128.1 (CH_{AR}), 128.7 (2CH PMB), 142.9, 143.4 (C-4, C-6), 143.5 (C_{AR}), 159.8 (C-3), 160.5 (NCO), 171.1 (NCO), 198.0 (C=O).

