

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Nuevas metodologías para la síntesis de espiroindolinas y indoloquinolicidinas. Aplicación a la síntesis de alcaloides indólicos

Valentina Piras

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 (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.



FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, TOXICOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

NUEVAS METODOLOGÍAS PARA LA SÍNTESIS DE ESPIROINDOLINAS Y INDOLOQUINOLICIDINAS. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE ALCALOIDES INDÓLICOS

Valentina Piras

2024



FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ DEPARTAMENT DE FARMACOLOGIA, TOXICOLOGIA I QUÍMICA TERAPÈUTICA

Programa de Doctorado: Química Orgánica

NUEVAS METODOLOGÍAS PARA LA SÍNTESIS DE ESPIROINDOLINAS Y INDOLOQUINOLICIDINAS. APLICACIÓN A LA SÍNTESIS DE ALCALOIDES INDÓLICOS

Memoria presentada por Valentina Piras para optar al título de doctora por la Universidad de Barcelona

Dirigida por:

Dra. Mercedes Amat Tusón

Dra. Maria Pérez Bosch

Valentina Piras

2024

El trabajo experimental recogido en esta Memoria se ha realizado en el Laboratorio de Química Orgánica de la Facultad de Farmacia y Ciencias de la Alimentación de la Universidad de Barcelona desde octubre de 2020 hasta julio de 2024.

La presente tesis Doctoral ha sido posible gracias a la concesión de una beca predoctoral de Formación de Personal Investigador (PRE2019-088664) por parte del Ministerio de Economía y Competitividad (periodo comprendido entre el 1 de octubre de 2020 y el 30 de septiembre de 2024). El presente trabajo ha sido financiado por el Ministerio de Ciencia e Innovación (MICIU)/FEDER (RTI2018-093974-B-I00).

Agradecimientos

En primer lugar me gustaría agradecer a la *Dra. Mercedes Amat Tusón*, directora de esta Tesis y Catedrática de Química Orgánica de la Facultat de Farmacia de la Universitat de Barcelona por haberme dado la oportunidad de realizar esta Tesis bajo su supervisión, haber por confiado en mis capacidades, y contribuyendo en mi formación profesional y personal.

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

Alla mia famiglia, tutta, che mi supporta in tutte le mie scelte, credendo nelle mie capacità e spronandomi a dare il meglio. Siete la mia forza, vi adoro.

A mis amigos, de aquí y de Italia, sois la familia que he elegido. Me acompañáis en cada etapa y en cada momento de mi vida, los buenos y los malos. Quien de cerca y quien de lejos, siempre me sacáis una sonrisa. No encuentro las palabras para agradeceros lo suficiente. Una mención especial a mis peques favoritos, soy muy afortunada.

A mis compañeros: gracias. Porque sin vosotros no hubiera sido lo mismo, y porque la amistad que se ha creado se quedará conmigo siempre. Os quiero mucho.

Un agradecimiento especial a mis *tertulianas* favoritas. Todo ha sido más fácil gracias a vosotras y os lo agradeceré para siempre. Os quiero de verdad.

A tu, per animar-me amb les paraules adequades en el moment adequat, i els silencis quan calien. Per ballar i cantar junts, per alegrar-te dels meus èxits i ajudar-me en els moments més foscos. T'estimo molt.

ÍNDICE

| Resumen | i |
|-------------------------|-----|
| Abstract | iii |
| Símbolos y abreviaturas | v |

Capítulo 1: Introducción y objetivos

| 1.1 Los productos naturales | 3 |
|---|---------------|
| 1.1.1 Trabajos previos del grupo de investigación | 7 |
| 1.1.2 Trabajos previos del grupo utilizando (R)- o (S)-fenilglicinol | como |
| aminoalchol inductor de quiralidad | 8 |
| 1.1.3 Trabajos previos utilizando el (S)-triptofanol como inductor de quiralida | ıd <u>1</u> 4 |
| 1.2 Objetivos de la Tesis | 20 |

Capítulo 2: Síntesis enantioselectiva de precursores sintéticos de la *ent*-isomitrafilina

| 2.1 Alcaloides oxindólicos pentacíclicos | _27 |
|---|-----|
| 2.2 Síntesis previas de los alcaloides mitrafilina, formosanina y sus C-7 isómeros | _29 |
| 2.2.1 Síntesis total de Ban | _29 |
| 2.2.2 Síntesis formal de Xia | _33 |
| 2.3 Aproximación sintética al alcaloide oxindólico isomitrafilina: trabajos previos | |
| del grupo de investigación | _35 |
| 2.4 Aproximación sintética al alcaloide oxindólico ent-isomitrafilina. Trabajo | |
| propio | _38 |
| 2.4.1 Planteamiento sintético | _39 |
| 2.4.2 Lactamas bicíclicas derivadas del (S)-triptofanol: reacción de ciclocondensación estereoselectiva | 40 |
| 2.4.3 Formación del núcleo espiroindolínico | _42 |

| 2.4.4 Estudios de oxidación: de sistema de espiroindolina a espirooxindol | 45 |
|--|-----|
| 2.4.5 Estudios de reducción del carbonilo de la lactama | 47 |
| 2.4.5.1 Estudios de oxidación de la indolina al correspondiente oxindol | 49 |
| 2.4.6 Generación de la lactama insaturada | 53 |
| 2.4.6.1 Estudios iniciales para la generación de la lactama α,β -insaturada | 53 |
| 2.4.6.2 Eliminación de la cadena de hidroximetilo | 54 |
| 2.4.6.3 Formación de la lactama insaturada | 57 |
| 2.4.6.4 Estudios de optimización de generación de la lactama insaturada | 58 |
| 2.4.7 Introducción de sustituyentes en posiciones C-15 y C-20 mediante un proce | eso |
| de adición de Michael-reacción de Claisen en lactamas insaturadas | 62 |
| 2.5 Resultados destacables del capítulo | 67 |

Capítulo 3: Aproximación a la síntesis formal de la espirotriprostatina B

| 3.1 Alcaloides oxindólicos | 71 |
|---|-----|
| 3.1.1 Sistema espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] | 73 |
| 3.2 Síntesis previas de la espirotriprostatina B | 75 |
| 3.2.1 Síntesis total e enantioselectiva de Danishefsky | 77 |
| 3.2.2 Síntesis total de Fuji | 76 |
| 3.2.3 Síntesis total enantioselectiva de Carreira | 78 |
| 3.2.4 Síntesis total enantioselectiva de Trost | 79 |
| 3.2.5 Síntesis total enantioselectiva de Overmann | 80 |
| 3.2.6 Síntesis total enantioselectiva de Zhang | 81 |
| 3.3 Aproximación a la síntesis formal de la espirotriprostatina B: trabajo propio | 82 |
| 3.3.1 Planteamiento sintético | 83 |
| 3.3.2 Formación de la lactama bicíclica derivada del (S)-triptofanol | |
| 3.3.3 Formación de la lactama α,β -insaturada | |
| 3.3.4 Apertura oxidativa del anillo de piperidina | 89 |
| 3.3.5 Aplicación de la metodología oxidativa con otro grupo protector Pivaloilo | 101 |
| 3.4 Resultados destacables del capítulo | 108 |
| | |

Capítulo 4: Estudios en la síntesis de alcaloides indólicos de tipo indolo[2,3*a*]quinolicidínicos

| 4.1 Alcaloides indoloquinolicidínicos | 113 |
|---|-----|
| 4.2 Síntesis previas del alcaloide (-)-antirrina | 115 |
| 4.2.1 Síntesis total enantioselectiva de Pancrazi | 115 |
| 4.2.2 Síntesis total enantioselectiva Lesma | 116 |
| 4.2.3 Síntesis total enantioselectiva Ogasawara | 118 |
| 4.3 Núcleo indolo [2,3-a]quinolicidínico a partir de lactamas derivadas del | |
| (S)-triptofanol: trabajos previos | 119 |
| 4.4 Aproximación a la síntesis del alcaloide (+)-antirrina: trabajo propio | 121 |
| 4.4.1 Estudios de estereoselectividad de la reacción de ciclación para generar el | |
| sistema indoloquinolicidínico | 123 |
| 4.4.2 Aproximación sintética alternativa | 129 |
| 4.4.3 Reacción de Pictet Spengler | 130 |
| 4.4.4 Generación de la lactama α , β -insaturada y reacción de adición | |
| conjugada estereoselectiva | 132 |
| 4.5 Resultados destacables del capítulo | 136 |
| Capítulo 5: Conclusiones | 141 |
| | |

| 43 | 3 |
|----|---|
| .4 | Ļ |

Resumen

Los alcaloides oxindólicos son un grupo de productos naturales caracterizados por la presencia de un sistema espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] y poseen una amplia gama de actividades biológicas. Por esta razón, han suscitado interés en el desarrollo de diferentes estrategias sintéticas.

La mitrafilina es un alcaloide oxindólico pentacíclico aislado de *Mitragyna speciosa*, con efecto antitumoral contra líneas celulares de cáncer de mama humano, neuroblastoma y glioma maligno. En esta tesis se muestra la aproximación sintética a la espiroindolina, abriendo un acceso enantioselectivo a la *ent*-isomitrafilina. Las etapas clave de nuestra aproximación sintética son la preparación estereoselectiva de una lactama bicíclica derivada del (*S*)-triptofanol mediante una reacción de ciclocondensación con un derivado de oxoéster, una espirociclización altamente estereoselectiva, la formación de una lactama a,b-insaturada y una secuencia de Michael-Claisen para la introducción de los sustituyentes de dos carbonos en una única vez.

La espirotriprostatina B es un alcaloide oxindólico con un considerable interés como un prometedor fármaco para el tratamiento del cáncer con actividad inhibidora del ciclo celular mamífero en la fase G2/M, del crecimiento de células de leucemia mieloide crónica humana K562 y células de leucemia promielocítica humana HL-60. Como una extensión de nuestro trabajo sobre el uso de lactamas bicíclicas derivadas del (*S*)-triptofanol para la síntesis de alcaloides indólicos, aprovechando nuestra metodología eficiente para la generación de sistemas con estructura de espiroindolina, se ha desarrollado una metodología sintética para la obtención de un intermedio avanzado a partir de una lactama a,b-insaturada a la que se efectúan estudios para su apertura oxidativa.

Además, se exploran métodos para la síntesis del alcaloide indoloquinolicidínico (+)antirrina. Se propone una estrategia sintética basada en la generación del núcleo indolo[2,3a]quinolicidínico a partir de lactamas derivadas del (*S*)-triptofanol. Los estudios de estereoselectividad se centran en la reacción de ciclación y la posterior reacción de Pictet-Spengler. La metodología permite la generación de lactamas α,β -insaturadas, que permite una posterior reacció de adición conjugada estereoselectiva para la introducción de un sustituyente en el anillo de piperidina. Se han logrado avances significativos proporcionan una base sólida para la síntesis para la síntesis de este alcaloide en forma enantiopura.

Abstract

Oxindole alkaloids are a group of natural products characterized by a spiro[pyrrolidine-3,3'-oxindole] system and possess a wide range of biological activities. As a result, they have stimulated interest in creating diverse synthetic strategies for their construction.

Mitraphylline is a pentacyclic oxindole alkaloid isolated from *Mitragyna speciosa*, with antitumor effects against human breast cancer cell lines, neuroblastoma, and malignant glioma. This thesis demonstrates the synthetic approach to spiroindoline, opening an enantioselective access to *ent*-isomitraphylline. The key steps of our synthetic approach include the stereoselective preparation of a bicyclic lactam derived from (*S*)-tryptophanol through a cyclocondensation reaction with an oxoester derivative, a highly stereoselective spirocyclization, the formation of an α , β -unsaturated lactam, and a Michael-Claisen sequence for the introduction of two-carbon substituents in a single reaction process.

Spirotryprostatin B is an oxindole alkaloid with considerable interest as a promising cancer treatment drug due to its inhibitory activity on the mammalian cell cycle at the G2/M phase and on the growth of human chronic myelogenous leukemia K562 cells and human promyelocytic leukemia HL-60 cells. As an extension of our work on the use of bicyclic lactams derived from (*S*)-tryptophanol for the synthesis of indole alkaloids and leveraging our efficient methodology for generating spiroindoline systems, a synthetic methodology has been developed for obtaining an advanced intermediate from an α , β -unsaturated lactam, which was then studied for its oxidative ring-opening.

Additionally, methods are explored for the synthesis of the indoloquinolizidine alkaloid (+)-antirhine. A synthetic strategy is proposed based on generating the indolo[2,3-a]quinolizidine nucleus from lactams derived from (*S*)-tryptophanol. The stereoselectivity studies focus on the cyclization reaction and the subsequent Pictet-Spengler reaction. The methodology enables the generation of α , β -unsaturated lactams, which allows a subsequent stereoselective conjugate addition reaction to introduce a substituent into the piperidine ring. The significant advances that have been made provide a solid foundation for the synthesis of this alkaloid in enantiopure form.

Símbolos y abreviaturas

| °C | Grados Celsius |
|-------------------------------------|---|
| δ | Desplazamiento químico en RMN en partes por millón desplazado |
| | hacia campos bajos respecto a un estándar |
| ¹³ C-NMR | Resonancia magnética nuclear del carbono-13 |
| ¹ H-NMR | Resonancia magnética nuclear del protón |
| $[\alpha]_D^{22}$ | Rotación especifica λ = 589 nm |
| [Pd ₂ dba ₃] | tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) |
| $[RhCl(cod)]_2$ | Dímero de cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) |
| AIBN | Azobisisobutironitrilo |
| Bn | Bencilo |
| Boc | tert-Butiloxicarbonilo |
| BOP | Hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il- |
| | oxytris(dimetilamino)fosfonio |
| Bs | Bencenosulfonilo |
| calcd | Calculado |
| cat. | Catalizador |
| DCC | N,N'-diciclohexilcarbodiimida |
| DCE | Dicloroetano |
| DKP | Dicetopiperazina |
| DIBAL | Hidruro de diisobutilaluminio |
| DIPA | N,N-Diisopropilamina |
| DMAP | 4-Dimetilaminopiridina |
| DMDO | Dimetildioxirano |
| DME | Dimetoxietano |
| DMF | Dimetilformamida |
| DMP | Periodinano de Dess-Martin |
| DMS | Dimetilsulfuro |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| DNBA | Di- <i>n</i> -butilamina |
| dppp | 1,3-Bis(diphenylphosphino)propano |
| EIMS | Espectrometría de masas por ionización de electrones |
| Et | Etilo |
| ent- | Enantiomero |
| epi- | Epimero |
| gCOSY | Gradient-selected correlation spectroscopy |
| gHSQC | Gradient-selected heteronuclear single-quantum correlation |
| HMPA | Hexametilfosforamida |
| HRMS | Espectroscopia de masas a alta resolución |
| IBX | Ácido o-iodoxibenzoico |

| IR | Radiación infrarroja |
|------------------|---|
| Lawesson reagent | 2,4-Bis(4-metoxifenil)-2,4-ditioxo-1,3,2,4-ditiadifosfetano |
| LDA | Lithium diisopropylamide |
| LiHMDS | Bis(trimetilsilil)amiduro de litio |
| <i>m</i> -CPBA | Ácido m-cloroperbenzoico |
| Μ | Molaridad (mol dm^{-3} , mol L^{-1}) |
| Me | Metilo |
| MHz | Megahertz |
| mp | Punto de fusión |
| n-BuLi | Butilitio |
| NIS | N-iodosuccinimida |
| NMM | N-metilmorfolina |
| NMO | N-óxido N-metilmorfolina |
| NOE | Nuclear Overhauser Effect |
| NOESY | Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy |
| Nu | Nucleófilo |
| PCC | Clorocromato de piridinio |
| PG | Grupo protector |
| Piv | Pivaloilo |
| PMB | <i>p</i> -metoxibencilo |
| PPA | Ácido polifosfórico |
| ppm | Partes por millón |
| RMN | Resonancia magnética nuclear |
| SEM | 2-(trimetilsilil)etoximetil |
| ta | Temperatura ambiente |
| TBACl | Cloruro de tetrabutilamonio |
| TBDPS | Tert-butildifenilsililo |
| TBAF | Fluoruro de tetrabutilamonio |
| t-BuLi | tert-Butilitio |
| t-BuOCl | Cloruro de tert-butóxido |
| t-BuOH | <i>tert</i> -Butanol |
| TBTH | Hidruro de tributilestaño |
| TEA | Trietilamina |
| TFA | Ácido trifluoroacético |
| THF | Tetrahidrofurano |
| TIPS | Triisopropilsililo |
| TMS | Trimetilsililo |
| Ts | Tosilo (4-metilbencenosulfonilo) |
| WSC | Clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida |
| | |

Capítulo 1 Introducción y objetivos

1.1 Los productos naturales

Los productos naturales abarcan un amplio espectro de metabolitos secundarios, estructural y químicamente heterogéneos, que muestran una gran variedad de actividades biológicas y tienen diversas aplicaciones en medicina, veterinaria y agricultura.¹ La síntesis de productos naturales ha jugado un papel central en el avance de la química orgánica y ha sido fundamental para el desarrollo de programas modernos de descubrimiento de fármacos en la industria farmacéutica. Sin embargo, la justificación para la síntesis de productos naturales ha evolucionado durante los últimos dos siglos.² Hoy en día, según investigaciones recientes, se estima que existen aproximadamente 500,000 productos naturales conocidos en la literatura. Cerca del 70% de estos provienen de plantas, siendo los terpenoides la clase de compuestos más representada, excepto en bacterias, donde predominan los aminoácidos y péptidos.³ La diversidad estructural de los alcaloides los convierte en candidatos valiosos para el estudio de nuevas moléculas bioactivas con alto potencial farmacológico.⁴ Actualmente, la importancia central de los productos naturales

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

² Hoffmann, R. W. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 123.

³ Ntie-Kang, F.; Svozil, F. Physical Sciences Reviews 2020, 5, 8, 20180121.

⁴ Katz, L.; Baltz, R. H. J. Ind. Microbiol. Biotechnol. 2016, 43, 155.

en la química orgánica se refleja en el desarrollo de metodologías sintéticas, el estudio del metabolismo primario y secundario, los avances significativos en el desarrollo de fármacos. Más del 70% de los medicamentos recetados en la actualidad, especialmente agentes antibióticos y anticancerígenos, pueden trazar sus orígenes o principios de diseño sintético hasta el descubrimiento de un producto natural.⁵ Los productos naturales biológicamente activos se consideran estructuras "privilegiadas" que han sido seleccionadas evolutivamente para interactuar óptimamente con dominios específicos de macromoléculas biológicas. Esta diversidad química única ha demostrado ser una de las fuentes más ricas para el desarrollo de nuevos fármacos, gracias a su especificidad y eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades.⁶

Los metabolitos secundarios de plantas y microorganismos son moléculas sintetizadas a través de rutas biosintéticas específicas, utilizadas en diversos campos como la salud, cosméticos y alimentación.⁷ Su clasificación está basada en el aminoácido del cual derivan,⁸ aunque las rutas biosintéticas aún no se comprenden completamente.⁹ En general, pueden dividirse en varios grupos según los grupos químicos asociados, como piperidina, pirrolidina, indol, quinolicidina, purina, β -carbolina, indolínicos, oxindólicos y quinolicidínicos.⁸

Los alcaloides indólicos, que provienen del triptofano o triptamina como precursores, comprenden más de 4000 compuestos conocidos. Generalmente presentan una estructura bicíclica que consiste en un anillo de benceno fusionado con un anillo de pirrol de cinco miembros, y se clasifican en tres grupos principales: *corynanthe, aspidosperma* e *iboga* (Esquema 1.1).¹⁰ Las principales familias de plantas productoras de alcaloides indólicos son Apocynaceae, Rubiaceae, Annonaceae y Loganiaceae.¹¹

⁵ Newman, D. J.; Cragg, G. M. J. Nat. Prod. **2016**, 79, 629.

⁶ (a) Firn, R. D.; Jones, C. G. Nat. Prod. Rep. 2003, 20, 382. (b) Bon, R. S.; Waldmann, H. Acc. Chem. Res.

²⁰¹⁰, 43, 1103. (c) Hong, J. Chem. Eur. J. **2014**, 20, 10204. (d) Trauner, D. Nat. Prod. Rep. **2014**, 31, 411.

⁷ Tavares, I.B.; Momente, V.G.; do Nascimento, I.R. *Rev. Bras. Tecnol. Apl. Nas Ciencias Agrarias* **2011**, *4*, 204.

⁸ P.M. Dewick, Medicinal natural products, A Biosynthetic Approach, Wiley, 3rd ed, **2009**.

⁹ De Luca, V.; Salim, V.; Thamm, A.; Masada, S.A.; Yu, F. Curr. Opin. Plant Biol. 2014, 19, 35.

¹⁰ Marinho, F.F.; Simoes, A.O.; Barcellos, T.; Moura, S. Fitoterapia 2016, 114, 127.

¹¹ Fagundes Rosalesa, P.; Sandri Bordina, G.; Escalona Gowera, A.; Moura, S. *Fitoterapia* **2020**, *143*, 104558.



Esquema 1.1

Dentro de este conjunto de alcaloides triptamínicos, en esta Tesis Doctoral nos hemos centrado en concreto en las estructuras de tipo espirooxindol e indoloquinolicidina. Los alcaloides espirooxindólicos tienen como característica estructural principal la fusión espiránica de la posición 3 del núcleo oxindólico, con otros anillos, en general de tipo heterocíclico. Varios productos naturales que presentan este motivo heterocíclico muestran una bioactividad notable.¹² Los espirooxindoles con dichas características estructurales se consideran candidatos prometedores para el descubrimiento de fármacos (véase Esquema 1.2),^{13,14,15} ya que incorporan simultáneamente tanto el fragmento oxindólico como otras subestructuras heterocíclicas, por lo que constituyen objetivos sintéticos muy atractivos. Asimismo, los núcleos tetracíclicos de indolo[2,3-*a*]quinolicidina muestran un amplio

 ¹² (a) Galliford, C. V.; Scheidt, K. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 8748. (b) Pavlovska, T. L.; Redkin, R. G.; Lipson, V. V.; Atamanuk, C. V. Mol. Divers. 2015, 20, 299.

¹³ Rottmann, M.; McNamara, C.; Yeung, B. K. S.; Lee, M. C. S.; Zou, B.; Russell, B.; Seitz, P.; Plouffe, D. M.; Dharia, N. V.; Tan, J.; Cohen, S. B.; Spencer, K. R.; Gonzalez-Paez, G. E.; Lakshminarayana, S. B.; Goh, A.; Suwanarusk, R.; Jegla, T.; Schmitt, E. K.; Beck, H.-P.; Brun, R.; Nosten, F.; Renia, L.; Dartois, V.; Keller, T. H.; Fidock, D. A.; Winzeler, E. A.; Diagana, T. T. *Science* **2010**, *329*, 1175.

¹⁴ (a) Ali, M. A.; Ismail, R.; Choon, T. S.; Yoon, Y. K.; Wei, A. C.; Pandian, S.; Kumar, R. S.; Osman, H.; Manogaran, E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7064. (b) Ali, M. A.; Ismail, R.; Choon, T. S.; Kumar, R. S.; Osman, H.; Arumugam, N.; Almansour, A. I.; Elumalai, K.; Singh, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 508. (c) Kia, Y.; Osman, H.; Kumar, R. S.; Murugaiyah, V.; Basiri, A.; Perumal, S.; Wahab, H. A.; Bing, C. S. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 1696.

¹⁵ Ball-Jones, N. R.; Badillo, J. J.; Franz, A. K. Org. Biomol. Chem. 2012, 10, 5165.

espectro de bioactividades,^{16,17} por lo que también son de gran interés tanto para la industria farmacéutica como para la comunidad académica.¹⁸



Esquema 1.2

¹⁶ Matsumoto, K.; Takayama, H.; Ishikawa, H.; Aimi, N.; Ponglux, D.; Watanabe, K.; Horie, S. *Life Sciences* **2006**, *78*, 2265.

¹⁷ Matsumoto, K.; Narita, M.; Muramatsu, N.; Nakayama, T.; Misawa, K.; Kitajima, M.; Tashima, K.; Devi, A.L.; Suzuki, T.; Takayama, H.; Horie, S. *J Pharmacol Exp Ther* **2014**, *348*, 383.

¹⁸ Sharma, S.; Singh, S.; Monga, Y.; Gupta, A. *Heterocycles* **2023**, *106*, 1617.

1.1.1 Trabajos previos del grupo de investigación.

El objetivo principal del trabajo llevado a cabo por el grupo de investigación en el que se ha llevado a cabo esta Tesis Doctoral es desarrollar metodologías sintéticas para la preparación estereocontrolada de heterociclos nitrogenados en forma enantiopura, con la finalidad de aplicar estos procedimientos a la síntesis total de productos naturales. Las metodologías desarrolladas, denominadas por LS Liebeskind como "*enantiomeric scaffolding strategy*",¹⁹ se basan en el uso de estructuras quirales simples y enantiopuras, funcionalizadas estratégicamente para permitir la introducción estereocontrolada de sustituyentes, lo que permite el acceso a compuestos de alta complejidad. Entre las plataformas quirales enantioméricos más representativos elaborados a nivel mundial, las lactamas bicíclicas con estructura de oxazolopiperidona derivadas de aminoalcohol, descritas inicialmente por A. I. Meyers,²⁰ han demostrado ser plataformas excepcionalmente poderosas para la síntesis asimétrica de productos naturales complejos y compuestos bioactivos. Algunos ejemplos representativos de los "esqueletos" enantioméricos desarrollados por nuestro grupo de investigación se muestran en el siguiente esquema.



Esquema 1.3

¹⁹ 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.

²⁰ (a) Romo, D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 9503. (b) Meyers, A. I.; Brengel, G. P. *Chem. Commun.* **1997**, 1. (c) Groaning, M. D.; Meyers, A. I. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9843.

1.1.2 Trabajos previos del grupo utilizando (*R*)- o (*S*)-fenilglicinol como aminoalcohol inductor de quiralidad

Nuestro grupo de investigación inició hace años una línea de investigación con el objetivo de explorar el potencial de las lactamas bicíclicas con estructura de oxazolo[3,2alpiperidona, derivadas de aminoalcoholes quirales, en la síntesis enantioselectiva de piperidinas diversamente sustituidas.²¹ En los estudios iniciales, la reacción de ciclocondensación entre ácidos o ésteres 5-oxo pentanoicos no sustituidos y el fenilglicinol proporcionó fácilmente compuestos conceptualmente simples identificados como "lactamas de oxazolopiperidona de primera generación". El interés por estas lactamas bicíclicas se debe a su capacidad para poder introducir sustituyentes en la mayoría de las posiciones del anillo, su rigidez conformacional que permite una clara diferenciación de caras o grupos diastereotópicos en reacciones y su fácil obtención en ambas series enantioméricas a partir de los enantiómeros comerciales del fenilglicinol. Estos esqueletos enantioméricos permiten la introducción regio- y estereocontrolada de sustituyentes en las diferentes posiciones del anillo de piperidina, gracias a su funcionalización táctica y rigidez conformacional. Una posterior eliminación reductiva del auxiliar quiral, aprovechando el carácter bencílico del enlace C-N, permite el acceso a piperidinas enantiopuras con un amplio patrón de sustitución (Esquema 1.4).

²¹ Para una revisión sobre la utilización de lactamas quirales como scaffolds enantioméricos, véase: 20a, 20b, 20c, (a) Escolano, C.; Amat, M.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 8198. (b) Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Synlett* **2011**, 143; (c) Amat, M.; Llor, N.; Griera, R.; Pérez, M.; Bosch, J. *Nat. Prod. Comm.* **2011**, *6*, 515.



Esquema 1.4

En estos primeros estudios, realizados a partir de la lactama sencilla **A** sin sustitución sobre el anillo lactámico (lactamas de primera generación), se introducen los sustituyentes en las posiciones α del heterociclo mediante reacciones de α -amidoalquilación²² y reacciones que implican la manipulación del carbonilo lactámico. La alquilación y la dialquilación estereoselectiva del enolato²³ 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 organocupratos²⁴ y aniones estabilizados,²⁵ así como reacciones de Diels-Alder,²⁶ todo ello con un alto grado de estereoselectividad. Los objetivos sintéticos más importantes logrados a partir de la lactama **A** derivada de fenilglicinol se describen en el Esquema 1.5, ilustrando la utilidad de esta simple lactama

²² (a) Amat, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2223; (b) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Hernández, A.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 977; (c) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2419; (d) Amat, M.; Llor, N.; Hidalgo, J.; Escolano, C.; Bosch, J. J. Org. Chem. **2003**, *68*, 1919; (e) Amat, M.; Escolano, C.; Llor, N.; Huguet, M.; Pérez, M.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1679.

²³ (a) Amat, M.; Lozano, O.; Escolano, C.; Molins, E.; Bosch, J. J. Org. Chem. **2007**, 72, 4431; (b) Amat, M.; Escolano, C.; Llor, N.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Bosch, J. ARKIVOC **2005**, *9*, 115.

²⁴ Amat, M.; Bosch, J.; Hidalgo, J.; Cantó, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Molins, E.; Miravitlles, C.; Orozco, M.; Luque, J. J. Org. Chem. **2000**, 65, 3074.

 ²⁵ (a) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. Org. Lett. 2002, 4, 2787; (b) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Martinelli, M.; Molins, E.; Bosch, J. Chem. Comm. 2004, 1602; (c) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Escolano, C.; Luque, F. J.; Molins, E.; Bosch, J. J. Org. Chem. 2004, 69, 8681.

²⁶ Casamitjana, N.; Amat, M.; Llor, N.; Carreras, M.; Pujol, X.; Fernández, M. M.; López, V.; Molins, E.; Miravitlles, C.; Bosch, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2033.

en la construcción enantioselectiva de productos naturales y fármacos estructuralmente diversos que contienen piperidina.



Esquema 1.5

Aunque la lactama **A** ha producido resultados sobresalientes en términos de estereoselectividad y diversidad estructural al preparar una amplia gama de piperidinas en forma enantiopura, presenta el inconveniente de requerir la introducción de sustituyentes de manera secuencial. Por esta razón, en investigaciones posteriores realizadas, se desarrolló un método más eficiente para obtener piperidinas mono y polisustituidas enantiopuras. Este método se basa en la generación directa de lactamas bicíclicas sustituidas tipo **B** (lactamas de segunda generación) mediante ciclocondensación de derivados δ -oxo(di)ésteres racémicos o proquirales con (*R*)-fenilglicinol. Las lactamas resultantes contienen varios sustituyentes en el anillo heterocíclico con una configuración absoluta definida en los estereocentros generados. En estos casos, la formación preferente de uno de los posibles diastereoisómeros implica que, durante el paso de ciclocondensación, ocurre una resolución cinética dinámica del sustrato racémico y/o una diferenciación de cadenas acetato o propionato enantiotópicas/diastereotópicas. La síntesis





Esquema 1.6

Con el objetivo final de demostrar y validar aún más la utilidad sintética general de esta estrategia de estructuras enantioméricas, la combinación de las dos estrategias, preparación inicial de lactamas mono o disustituidas con introducción posterior de sustituyentes, por ejemplo mediante reacciones de alquilación²⁸ o adición conjugada^{8a,8c,29} como etapa clave, permitió elaborar con éxito varios alcaloides de mayor complejidad, pertenecientes a una variedad de tipos estructurales, involucrando las lactamas de oxazolopiperidona derivadas de fenilglicinol (Esquema 1.7).³⁰

²⁷ Amat, M.; Bassas, O.; Llor, N.; Cantó, M.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* 2006, *12*, 7872.
²⁸ (a) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* 2003, *5*, 3139; (b) Amat, M.; Escolano, C.; Lozano, O.; Gómez-Esqué, A.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* 2006, *71*, 3804; (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.

²⁹ (a) Amat, M.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J.; Lago, E.; Molins, E. *Org. Lett.* 2001, *3*, 611; (b) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Pérez, M.; Bosch, J. *Tetrahedron Lett.* 2007, *48*, 6722; (c) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. M.; Peretto, B.; Bosch, J. *Tetrahedron* 2007, *63*, 5839; (d) Amat, M.; Pérez, M.; Minaglia, A. M.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* 2008, *73*, 6920; (e) Amat, M.; Brunaccini, E.; Checa, B.; Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. *Org. Lett.* 2009, *11*, 4370; (f) Amat, M.; Llor, N.; Checa, B.; Molins, E.; Bosch, J. *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 178; (g) Amat, M.; Pérez, M.; Proto, S.; Gatti, T.; Bosch, J. *Chem. Eur. J.* 2010, *16*, 9438.

³⁰ (a) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Molins, E.; Bosch, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 3348; (b) Amat, M.; Griera, R.; Fabregat, R.; Bosch, J. Tetrahedron: Asymmetry 2008, 19, 1233; (c) Amat, M.; Fabregat, R.; Griera, R.; Bosch, J. J. Org. Chem. 2009, 74, 1794; (d) Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. Chem. Commun. 2013, 49, 11032; (e) Amat, M.; Ghirardi, E.; Navío, L.; Griera, R.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J. Chem. Eur. J. 2013, 19, 16044; (f) Amat, M.; Guignard, G.; Llor, N.; Bosch, J. J. Org. Chem. 2014, 79, 2792; (g) Ballette, R; Pérez, M.; Proto, S.; Amat, M.; Bosch, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 6202; (h) Guignarg, G.; Llor, N.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. Org. Lett. 2016, 18, 1788. (i) Are, C.; Pérez, M.; Bosch, J.; Amat, M. Chem. Commun. 2019, 55, 7207.





Ampliando el trabajo previo, se llevaron a cabo estudios sobre la estereoselectividad en las reacciones de ciclocondensación entre (R) o (S)-fenilglicinol y derivados de ciclohexanona. Estas reacciones permitieron obtener diversas lactamas tricíclicas con diferentes sustituciones en el anillo carbocíclico (ver Esquema 1.8), las cuales son precursores ideales para la síntesis de alcaloides decahidroquinolínicos y derivados de octahidroindol.



Esquema 1.8

Utilizando estas lactamas como esqueletos quirales, se ha conseguido hasta ahora la síntesis de los productos naturales que se muestran en la figura siguiente.³¹

³¹ (a) Amat, M.; Fabregat, R.; Griera, R.; Florindo, P.; Molins, E.; Bosch, J. J. Org. Chem. 2010, 75, 3797.
(b) Amat, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J. Chem. Eur. J. 2015, 21, 12804. (c) Piccichè, M.; Pinto, A.; Griera, R.; Bosch, J.; Amat, M. Org. Lett. 2017, 19, 6654. (d) Pinto, A.; Piccichè, M.; Griera, R.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. J. Org. Chem. 2018, 83, 8364; Pinto, A.; Piccichè, M.; Griera, R.; Bosch, J.; Amat, M. Org. Lett. 2022, 24, 29, 5356. (e) Calbó, A; Griera, R.; Bosch, J.; Amat, M Adv. Synth. Catal. 2024, 366, 948. Ver 16a and 16d.



Esquema 1.9

1.1.3 Trabajos previos utilizando (S)-triptofanol como inductor de quiralidad.

Más recientemente se ha explorado la utilidad sintética de lactamas bicíclicas derivadas de otros aminoalcoholes, como el (*S*)-triptofanol o el (*S*)-(3,4-dimetoxifenil)alaninol.³² La funcionalización presente en el anillo de piperidina permite llevar a cabo reacciones de sustitución electrofílica en el anillo aromático, dando acceso a derivados de indolo[2,3-a]quinolicidina y benzo[a]quinolicidina (ver Esquema 1.10). En estos casos, el aminoalcohol quiral no solo constituye la fuente de quiralidad, sino que, además, todos los átomos correspondientes a la unidad de ariletilamina están integrados en la estructura de los productos finales. El elevado número de alcaloides con estos sistemas ha sido nuestra fuerza impulsora para investigar el uso de estas lactamas en la síntesis enantioselectiva de productos naturales.

³² (a) Bassas, O.; Llor, N.; Santos, M. M. M.; Griera, R.; Molins, E.; Amat, M.; Bosch, J. Org. Lett. 2005, 7, 2817; (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; (c) Amat, M.; Santos, M. M. M.; Gómez, M. A.; Jokic, D.; Molins, E.; Bosch, J. Org. Lett. 2007, 9, 2907; (d) Amat, M.; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Santos, M. M. M.; Molins, E.; Bosch, J. J. Org. Chem. 2009, 74, 1205; (e) Santos, M. M. M. en Heterocyclic Targets in Advanced Organic Synthesis; Carreiras, M. C. Marco-Contelles, J., Eds.; Research Signpost: Kerala, India, 2011; pp 69.



Esquema 1.10

Para obtener sistemas indolo[2,3-*a*]quinolicidínicos a partir de las lactamas mencionadas, es esencial cerrar un anillo mediante la formación de un enlace entre el núcleo aromático y una de las posiciones α de la piperidina (Esquema 1.11). Este proceso se puede abordar de dos maneras alternativas, aprovechando la diferente funcionalización de las dos posiciones α del anillo de piperidina para realizar reacciones selectivas en ambas posiciones. La primera vía (**a**) implica reacciones estereoselectivas de α -amidoalquilación intramolecular, mientras que la segunda vía (**b**) utiliza una ciclación modificada de Bischler-Napieralski. Además, bajo ciertas condiciones, se pueden llevar a cabo reacciones de espirociclación para obtener, a partir de las mismas oxazolopiperidonas, sistemas espiroindolínicos y espirooxindólicos (vía **c**).



Esquema 1.11

Esta metodología ha permitido hasta el momento poder alcanzar la síntesis del derivado indolo[2,3-*a*]quinolicidínico \mathbf{D} ,^{18d} un conocido precursor de los alcaloides (+)-dihidrocorinanteína³³ y (–)-dihidrocorinanteol (Esquema 1.12).³⁴ Además, teniendo en cuenta correlaciones precedentes,³⁵ la síntesis del compuesto \mathbf{D} también constituye la síntesis formal de los alcaloides oxindólicos (–)-rincofillina y (+)-isorincofillina.³⁶

³³ (a) Tietze, L. F.; Zhou, Y. Angew. Chem. Int. Ed. **1999**, *38*, 2045; (b) Weisbach, J. A.; Kirkpatrick, J. L.; Williams, K. R.; Anderson, E. L.; Yim, N. C.; Douglas, B. Tetrahedron Lett. **1965**, 3457; (c) Van Tamelen, E. E.; Herter, L. B., L. Am, Chem. Soc. **1960**, *01*, 7242

E. E.; Hester, J. B., Jr. J. Am. Chem. Soc. **1969**, *91*, 7342.

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

³⁵ Deiters, A.; Pettersson, M.; Martin, S. F. J. Org. Chem. 2006, 71, 6547.

³⁶ Para la conversión de (–)-dihydrocorinanteína en (–)-rincofillina e (+)-isorincofillina, véase: Finch, N.; Taylor, W. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3871.



Esquema 1.12

Adicionalmente, para acceder al esqueleto pentacíclico básico de los alcaloides tipo yohimbano, se ha explorado el uso de reacciones de doble adición de Michael de diferentes reactivos tipo Nazarov a lactamas insaturadas derivadas de indoloquinolicidinas (**E**).³⁷ El curso estereoquímico de esta ciclización puede controlarse según el grupo protector del nitrógeno indólico del sustrato y la base utilizada. Así, la metodología desarrollada resultó ser una herramienta efectiva para la síntesis estereocontrolada de sistemas pentacíclicos relacionados con los alcaloides del grupo yohimbina,³⁸ como se muestra en el Esquema 1.13.

³⁷ Amat, M.; Arioli, F.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. Org. Lett. 2013, 15, 2470.

³⁸ (a) Arioli, F.; Pérez, M.; Estarellas, C.; Luque, J. L.; Bosch, J.; Amat, M. *Chem. Eur. J.* 2015, *21*, 13382.
(b) Estarellas, C.; Arioli, F.; Perez, M.; Are, C.; Hevia, D.; Molins, E.; Luque, F. J.; Bosch, J.; Amat, M. *Eur. J. Org. Chem.* 2017, 3969.


Esquema 1.13

En estudios adicionales realizados a partir de lactamas bicíclicas derivadas de (*S*)triptofanol (**C**), se desarrollaron dos procedimientos para la generación de derivados de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol]. El tratamiento de lactamas que llevan un sustituyente electrón atrayente en el nitrógeno del indol (X = H, Y = Ts o Bs) bajo condiciones ácidas en presencia de trietilsilano (Et₃SiH), proporcionó estereoselectivamente la espiroindolina **F** como único isómero en excelente rendimiento (método A).^{18c} Alternativamente, la halogenación de las lactamas derivadas de triptofanol con tribromuro de piridinio, seguida del tratamiento ácido de los derivados 2-bromoindol resultantes (X = Br, Y = H), dio acceso directo a espirooxindoles **G** (método B)³⁹ (ver Esquema 1.14).

³⁹ Pérez, M.; Ramos, C.; Massi, L.; Gazzola, S.; Taglienti, C.; Yayik, N.; Molins, E., Viayna, A.; Luque, F. J.; Bosch, J.; Amat, M. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4050.



Esquema 1.14

En trabajos anteriores, se alcanzó la síntesis formal de los enantiómeros de la rincofilina y la isorincofilina a partir de las espiroindolina **F**, obtenidas de la lactama **C** mediante el método **A** (ver esquema 1.15). Además, con el objetivo de profundizar en la utilidad sintética de las lactamas C derivadas de (*S*)-triptofanol para la preparación de derivados espiro, se exploró un nuevo procedimiento que conduce directamente a sistemas de oxindol (método **B**, Esquema 1.15). Los excelentes resultados observados a través de este método llevaron el grupo a mostrar la utilidad sintética de los oxindoles **G** con la síntesis del oxindol *ent-*7(*S*)-geissoschizol (Esquema 1.15), un alcaloide para el cual aún no se ha una síntesis total. Esta metodología llevó a la síntesis del precursor de dicho alcaloide: el oxindol *ent-*21-oxo-7(*S*)-geissoschizol.⁴⁰

⁴⁰ Yayik, N.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J.; Amat, M. *Molecules* **2021**, *26*, 428.



Esquema 1.15

1.2 Objetivos de la Tesis.

El objetivo principal de la presente Tesis Doctoral es expandir el potencial de las metodologías previamente desarrolladas en nuestro grupo de investigación para la preparación de espiroindolinas y indoloquinolicidinas enantiopuras, aplicándolas a la aproximación de la síntesis de alcaloides triptamínicos a partir de lactamas bicíclicas derivadas del (*S*)-triptofanol.

Capítulo 2:

En 1976, Y. Ban describió la síntesis total de los alcaloides oxindólicos pentacíclicos de tipo heteroyohimbano, mitrafilina, formosanina y sus epímeros C-7, a partir del derivado de oxindol **B6b** con un sustituyente malonato en C-15.⁴¹ Más recientemente, en 2016, J. Xia describió una síntesis formal de estos alcaloides a partir del derivado acetato análogo **X6** utilizando el procedimiento de Y. Ban.⁴² En ambos casos, la síntesis se llevó a cabo en la serie racémica.

⁴¹ (a) Ban, Y.; Taga, N.; Oishi, T. *Tetrahedron Lett.* **1974**, 187. (b) Ban Y.; Taga N.; Oishi T. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, 24, 736.

⁴² Xu, J.; Shao, L.D.; Shi, X.; Ren, J.; Xia, C.; Zhao, Q.S. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 63131.



Esquema 1.16

Nuestro objetivo en este campo es establecer un procedimiento eficiente para la preparación del isómero del oxindol **X6** en forma enantiopura, abriendo así el acceso enantioselectivo a la mitrafilina, formosanina y sus epímeros C-7, así como a derivados estructuralmente modificados de posible interés biológico. La introducción de los sustituyentes de dos carbonos en C-15 y C-20 se realizará a partir de la lactama insaturada **i** mostrada en el siguiente esquema. Esta secuencia de Michael-Claisen ha sido observada previamente en el contexto de nuestros estudios sobre adiciones conjugadas en lactamas bicíclicas insaturadas.⁴³



Esquema 1.17

Capítulo 3:

⁴³ Allin, S. M.; Khera, J. S.; Thomas, C. I.; Witherington, J.; Doyle, K.; Elsegood, M. R. J.; Edgar, M. *Tet. Lett.* **2006**, *47*, 1961. Ver también: 25a

La espirotriprostatina B, aisladas por primera vez del caldo de fermentación de *Aspergillus fumigatus* en 1996, es un potencial candidato a fármacos antitumorales debido a su excelente actividad inhibitoria del ciclo celular.⁴⁴ Como consecuencia, ha habido un considerable interés en el desarrollo de aproximaciones sintéticas eficientes para este alcaloide y preparar nuevos análogos.

Una de las principales dificultades en la síntesis de la espirotriprostatina es el ensamblaje estereoselectivo del sistema de espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] con la configuración adecuada. La espiroindolina **iii**, que se puede generar en dos etapas sintéticas a partir de (*S*)-triptofanol con excelente estereoselectividad, tiene la configuración absoluta apropiada en C-3 y C-18⁴⁵ para la síntesis del enantiómero del este producto natural. Por lo tanto, decidimos explorar la apertura del anillo de la piperidona a partir de la lactama insaturada **iv** mediante la escisión oxidativa del doble enlace C-C. El derivado tricíclico resultante **v** puede ser considerado un precursor avanzado para la síntesis del enantiómero de la espirotriprostatina B.



Esquema 1.18

Capítulo 4:

La (–)-antirrina es un alcaloide con una estructura tetracíclica del tipo indolo[2,3*a*]quinolicidína. Se encuentra en las hojas de *Antirhea putaminosa* de la familia Rubiaceae,⁴⁶ *Catharanthus longifolius* y algunas otras especies de la familia Apocynaceae.⁴⁷ Su estructura está formada de un sistema indoloquinolicidinico y presenta

⁴⁴ a) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651; b) Cui, C.-B.; Kakeya, H.; Osada, H. J. Antibiot. **1996**, *49*, 832.

⁴⁵ Numeración biogenética: Szabó, L. F. *Molecules* **2008**, *13*, 1875.

⁴⁶ Johns, S.R.; Lamberton, J.A.; Occolowitz, J.L. Chem. Comm. 1967, 5, 229.

⁴⁷ Jiang, H.; Liu, Y.B.; Li, Y.; Li, L.; Ma, S.G.; Qu, J.; Yu, S.S. *Tetrahedron*, **2016**, *72*, 10, 1276.

un sustituyente en la posición 15⁴⁸ presentante una porción alílica y una función alcohólica. Este alcaloide se caracteriza por presentar una estereoquímica *trans* entre los protones H-3 y H-15, lo que representa un desafío para su síntesis.



Esquema 1.19

Nuestros objetivos en este contexto consisten en generar estereoselectivamente el sistema tetracíclico a partir de la lactama bicíclica derivada del (*S*)-triptofanol y preparar un intermedio avanzado con la estereoquímica correcta para la síntesis del enantiómero de la (–)-antirrina.



Esquema 1.20

⁴⁸ J. Men; W. I. Taylor *Experientia*, **1965**, *21*, 9, 508.

Capítulo 2

Síntesis enantioselectiva de precursores sintéticos de la ent-isomitrafilina

2.1 Alcaloides oxindólicos pentacíclicos

Los alcaloides oxindólicos de origen monoterpénico presentan mucho interés tanto desde el punto de vista sintético como farmacológico. Se caracterizan por poseer un núcleo 2oxindólico con fusión espiránica 3,3' con un anillo de pirrolidina, que al mismo tiempo forma parte de un sistema policíclico. Dentro de esta clase de alcaloides podemos encontrar los alcaloides oxindólicos pentacíclicos, análogos estructurales de los alcaloides derivados de la indolo[2,3-*a*]quinolicidina del tipo heteroyohimbina, como por ejemplo la mitrafilina, la formosanina (uncarina B) y la pteropodina que se diferencian entre ellos en la configuración de los estereocentros en las posiciones 3, 19 y 20, así como sus isómeros en el carbono espiránico en C-7.



Esquema 2.1

Estos alcaloides se pueden encontrar en las plantas del género *Uncaria*, siendo la mitrafilina uno de los alcaloides más comunes. Este alcaloide se ha identificado en 20 de las 34 especies del género *Uncaria* existentes⁴⁹, con una presencia notable en la corteza de la *Uncaria tomentosa* (esquema 2.2), una liana espinosa originaria del Perú conocida como "uña de gato" debido a su característico aspecto. Este alcaloide también se encuentra presente en especies del género *Mitragyna*, como la *Mitragyna speciosa*, una hierba tradicional del sudeste asiático que, al igual que la *Uncaria*, pertenece a la familia de las Rubiáceas⁵⁰.



Esquema 2.2

Los alcaloides espirooxindólicos han generado un notable interés debido a sus propiedades terapéuticas, que incluyen efectos anti-proliferativos y citotóxicos, observados en estudios con líneas celulares de sarcoma humano de Ewings MHH-ES-1 y en las líneas celulares de cáncer de mama MT-3⁵¹. A demás se ha investigado su potencial como agentes

⁴⁹ Heitzman, M.E.; Neto, C.C.; Winiarz, E.; Vaisberg, A.J.; Hammond G.B. *Phytochemistry*, **2005**, *66*, 5.

⁵⁰ Manda, V.K.; Avula, B.; Ali, Z.; Khan, I.A.; Walker, L.A.; Khan, S.I. *Planta Med* 2014, 80, 568.

⁵¹ García Giménez, D.; García Prado, E.; Sáenz Rodríguez, T.; Fernández Arche, A.; De la Puerta R. *Planta Med.* **2010**, *76*, *2*, 133.

anticancerígenos⁵², antiinflamatorios⁵³, con propiedades anti-Alzheimer⁵⁴, inmunoestimulantes⁵⁵, y efectos sobre el sistema nervoso central⁵⁶, entre otros.

2.2 Síntesis previas de los alcaloides mitrafilina, formosanina y sus C-7 isómeros

Las interesantes y variadas propriedades farmacológicas, juntamente con la complejidad estructural de estos alcaloides, han suscitado un considerable interés por parte de varios grupos de investigación para llevar a cabo la síntesis total o formal de espirooxindoles como la mitrafilina y la formosanina.

2.2.1 Síntesis total de Ban

En el 1976, Ban y su grupo de investigación⁴¹ llevaron a cabo la síntesis total de los alcaloides formosanina, isoformosanina, mitrafilina e isomitrafilina mediante una reacción de tipo Mannich que implica la formación del núcleo espirooxindólico a partir del clorhidrato de la 2-hidroxitriptamina y un aldehído-acetal (Esquema 2.3).

⁵² García Prado, E.; García Gimeneza, M.D.; De la Puerta Vázquez, R.; Espartero Sánchez, J.L.; Sáenz Rodríguez, M.T. *Phytomedicine* **2007**, *14*, 280.

⁵³ Rojas-Duran, R.; González-Aspajo, G.; Ruiz-Martel, C.; Bourdy, G.; Doroteo-Ortega, V.H.; Alban-Castillo, J.; Robert, G.; Auberger, P.; Deharo, E. *Journal of Ethnopharmacology* **2012**, *143*, 801.

⁵⁴ Frąckowiak, T.; Bączek, T.; Kaliszan, R.; Żbikowskac, B.; Gleńskc, M.; Fecka, I.; Cisowski, W. Z Naturforsch C **2006**, *61*, 821.

⁵⁵ Keplinger, K.; Laus, G.; Wurm, M.; Dierich, M.P.; Teppner, H. J. of Ethnopharmacology 1999, 64, 23.

⁵⁶ Muhammad, I.; Dunbar, D.C.; Khan, R.A.; Ganzera, M.; Khan, I.A. *Phytochemistry* **2001**, *57*, 781.



Esquema 2.3

La síntesis inicia con la formación del núcleo espiránico mediante la condensación del aldehido **B2** con el clorhidrato de 2-hidroxitriptamina (**B1**), dando lugar a una mezcla de isómeros del espiroacetal resultante (**B3a,b**). Posteriormente, la mezcla de ambos isómeros se hace reaccionar con la metil vinil cetona en benceno a temperatura ambiente para proporcionar amina terciaria **B4a,b**. Sin previa purificación, la mezcla resultante se trata con una mezcla 1:1 de 10% HCl-AcOH a la temperatura de 100° C durante dos horas, para generar el anillo piperidínico mediante una ciclación de tipo aldólico, proporcionando una mezcla de isómeros en el carbono espiránico de la cetona α,β -insaturada **B5a,b**, que se separan por cromatografía en columna. La cetona **B5b** reacciona con malonato de dimetilo en metanol para proporcionar el producto **B6b** con un rendimiento moderado.



Esquema 2.4

Con el fin de lograr la formación del núcleo pentacíclico característico de estos alcaloides, se optó por reducir previamente el carbonilo del grupo acetilo, provocando posteriormente la lactonización en condiciones acidas (Esquema 2.5). Para ello, la cetona **B6b** se sometió a hidrogenación con dióxido de platino en metanol para proporcionar el hidroxidiéster **B7b**. El producto se disolvió en una mezcla de ácido sulfúrico en ácido acético y se llevó a reflujo para proporcionar una mezcla isomérica en C-7 de la lactona **B8b,a**. Alternativamente, cuando se cambió el agente reductor a borohidruro de sodio en metanol a baja temperatura, se obtuvo el producto **B9b**. Este compuesto, al igual que el **B7b**, se sometió a reflujo en una disolución de ácido sulfúrico en ácido acético para obtener una mezcla de lactonas **B10a,b**, epímeras en C-7, que se diferencian de las lactonas **B8a,b** en la configuración del estereocentro en C-19.



Esquema 2.5

A partir de la lactona **B8a**, a través de una secuencia sintética en cuatro etapas que implica la formilación de la posición α de la lactona, seguida de una transposición acil-lactona y otras transformaciones funcionales, permitieron la obtención de los alcaloides formosanina e isoformosanina.





La misma secuencia sintética a partir de la lactona **B10a**, proporcionó en este caso mitrafilina e isomitrafilina.



Esquema 2.7

Las estructuras de los compuestos finales fueron confirmadas gracias a los espectros IR, espectros de masa, valores de Rf y de RMN, los cuales coincidieron con los datos descritos para los productos naturales.¹¹

2.2.2 Síntesis formal de Xia

En el año 2014, Xia y sus colaboradores⁴² llevaron a cabo la síntesis formal de la mitrafilina, la formosanina y sus epímeros en C-7, mediante la preparación de los intermedios descritos por Ban^{Errore. Il segnalibro non è definito.} **B8b y B10b** (Esquema 2.5). Su síntesis empieza con la formación del sistema espirooxindólico mediante un protocolo de *N*-alquilación del nitrógeno piridínico de la 3-acetilpiridina **X2** con la 3-(2-bromoetil)indolin-2-ona **X1** seguida de a un acoplamiento deshidrogenativo cruzado en un proceso *one pot*.



Esquema 2.8

La reducción de la sal de piridinio **X3** conduce a la cetona α - β insaturada **X5**. La adición de Michael de malonato de dimetilo a la cetona insaturada **X5** seguida de una descarbonización de Krapcho en una secuencia *one pot*, proporcionó estereoselectivamente el intermedio **X6** que presenta una configuración relativa *trans* entre los sustituyentes de las posiciones C-15/C-20.





A partir del ceto-ester **X6**, las lactonas **B8b** y **B10b** se prepararon mediante una hidrogenación diastereoselectiva del grupo carbonílico de la posición 20. Así, la reducción de la cetona presente en **X6** con borohidruro sódico en metanol a baja temperatura, seguido de un tratamiento con ácido *p*-toluensulfónico a reflujo de tolueno, permite la obtención de la lactona **B10b**, compuesto precursor de la mitrafilina y de la isomitrafilina. En cambio, cuando la reducción se lleva a cabo mediante hidrogenación con el catalizador de Adam en medio ácido se obtiene la lactona **B8b** precursora en la formación de los alcaloides formosanina e isoformosanina.



Esquema 2.10

2.3 Aproximación sintética al alcaloide oxindólico isomitrafilina. Trabajos previos del grupo de investigación.

En trabajos realizados anteriormente en nuestro grupo de investigación, se exploraron procedimientos para la preparación de espiroindolinas y espirooxindoles a partir de lactamas bicíclicas y su aplicación a la síntesis de alcaloides espirooxindólicos. Durante su Tesis, el doctor Carlos Ramos⁵⁷ inició los estudios para desarrollar una ruta para la síntesis de la isomitrafilina. A partir del aminoalcohol (*S*)-triptofanol como fuente de quiralidad, la aproximación sintética preveía la preparación del ceto ester **B6b**, compuesto intermedio de Ban (véase Esquema 2.5), con el propósito de realizar la síntesis formal de los alcaloides mitrafilina, formosanina y sus isómeros en C-7.^{32c,39}



Esquema 2.11

En dicha Tesis, una vez obtenido el núcleo espirooxindólico **CR1**, se procedió a la eliminación de la cadena hidroximetílica de la posición 5^{45} mediante la oxidación el alcohol primario a aldehído utilizando IBX. Posteriormente, se llevó a cabo una reacción de descarbonilación de aldehído con un catalizador de rodio, para obtener en una sola etapa el producto **CR3**.



⁵⁷ Carlos M. Ramos Bosch, Tesis de Doctorado, Barcelona **2016**. http://hdl.handle.net/2445/99801

Esquema 2.12

Tras la protección del nitrógeno indólico con un grupo *para*-metoxibencílico, se procedió a la acilación del enolato lactámico empleando acetato de metilo. Sin previa purificación, la cetona **CR5** se transformó en el seleno-derivado **CR6**. La reacción de oxidación con peróxido de hidrógeno del átomo de selenio proporcionó el correspondiente selenóxido, el cual experimentó una eliminación *in situ*, dando como resultado la formación de la correspondiente lactama α , β -insaturada **CR7**.



Esquema 2.13

Debido a su inestabilidad, la lactama **CR7** se empleó en la siguiente reacción sin purificación previa. Sin embargo, la posterior reacción de adición conjugada con malonato de dimetilo, en presencia de metóxido sódico, proporcionó el diéster **CR8** en muy bajo rendimiento, junto con la acetil-piridona **CR9**. La formación de este subproducto se puede justificar considerando las condiciones fuertemente básicas de la reacción, que provocan la desprotonación del hidrogeno de la posición C-14, causando la apertura del núcleo espirooxindólico a través de la ruptura del enlace C-3 y C-7,⁴⁵ como se propone en el Esquema 2.14.



Esquema 2.14

Para evitar el medio fuertemente básico de la reacción, se estudió la adicción conjugada de bromuro de alilmagnesio en presencia de sales de cobre a la anterior lactama insaturada **CR7**. En esta ocasión, se obtuvo el correspondiente producto de adición **CR10** con un rendimiento del 67%. Desafortunadamente, el compuesto **CR10** posee la configuración incorrecta en el esterocentro de la posición C-15 para la síntesis del producto natural objetivo del trabajo. El diferente resultado estereoquímico en la adición de malonato de dimetilo y de un organocuprato a la lactama insaturada **CR7** puede justificarse considerando que en el último caso la reacción es irreversible y que la adición conjugada se produce bajo control estereoelectrónico, tal como se había observado anteriormente con la adición conjugada de cupratos a lactamas insaturadas derivadas del fenilglicinol.⁵⁸



Esquema 2.15

A pesar de algunas mejoras realizadas en la secuencia experimental y el desarrollo de un método para la preparación de la lactama insaturada **CR7**, compuesto clave en la síntesis

⁵⁸ Amat, M., Bosch, J., Hidalgo, J., Cantó, M., Pérez, M., Llor, N., Molins, E., Miravitlles, C., Orozco, M.; Luque, J. *The Journal of Organic Chemistry* **2000**, *65*, 10, 3074.

de mitrafilina y formosanina, ante estos ensayos de adición conjugada infructuosos, se decidió suspender los estudios.

2.4 Aproximación sintética al alcaloide oxindólico *ent*-isomitrafilina. Trabajo propio.

Como se ha comentado anteriormente, nuestro grupo de investigación ha desarrollado dos metodologías para efectuar la reacción de espirociclación, lo que nos permite generar con facilidad tanto el núcleo espirooxindólico como el núcleo espiroindolínico. En los estudios realizados empleando estructuras coneniendo espirooxindoles se detectaron varios problemas, tal como el que se ha expuesto en el apartado anterior, de forma que, en varias ocasiones, estas complicaciones interrumpieron la continuidad de las rutas sintéticas planeadas inicialmente. Con el propósito de evitar estos inconvenientes, en la presente Tesis Doctoral se planteó una estructura espiroindolínica, en lugar de oxindólica, como compuesto espiránico de partida, y proceder a la oxidación de la posición dos del núcleo indólico en etapas más avanzadas de la secuencia sintética.



Esquema 2.16

2.4.1 Planteamiento sintético

En el Esquema 2.17 se muestra la ruta sintética diseñada para poder preparar el ceto ester **F**, compuesto objetivo en nuestra propuesta de síntesis formal de la isomitrafilina, que corresponde con el enantiómero del intermedio **X6** de Xia¹² mostrado en el Esquema 2.9. La lactama bicíclica (**B**) se prepararía mediante una reacción de ciclocondensación del (*S*)-triptofanol y el 5-oxopentanoato de metilo (**A**), siguiendo el procedimiento desarrollado en nuestro grupo de trabajo. La obtención de la espiroindolina C requiere la previa protección del nitrógeno indólico, a fin de favorecer que la siguiente reacción de ciclación tenga lugar sobre la posición 3 del indol generando un sistema espirocíclico. La introducción de los sustituyentes de las posiciones C-15 y C-20 se llevaría a cabo mediante una secuencia *one pot* de adición conjugada a la lactama insaturada **D** seguida de una reacción de tipo Claisen. La conversión del compuesto **E**, que posee el esqueleto carbonado del compuesto objetivo **F** se llevaría a cabo mediante una secuencia que implicarían la eliminación del grupo hidroximetilo, la reducción quimiselectiva del carbonilo lactámico y la conversión de la indolina a un oxindol.



Esquema 2.17

La etapa clave en la anterior secuencia es la transformación del compuesto **D** en **E**. Para ello se pensó en la utilización del 1,3-ditiolano-2-carboxilato de metilo como reactivo a fin de introducir la cadena de acetato de la posición C-15 y el grupo acetilo de la posición C-20. La adición conjugada del enolato del 1,3-ditiolano-2-carboxilato de metilo generaría el correspondiente enolato de la lactama que podría provocar una reacción de Claisen sobre el carboxilato de dicho reactivo. La desulfurización del compuesto resultante conduciría al compuesto deseado **E**.



Esquema 2.18

El curso estereoquímico de la reacción estaría controlado por factores termodinámicos. Así, la adición conjugada del enolato del 1,3-ditiolano-2-carboxilato de metilo es una reacción reversible, por lo que en las condiciones adecuadas debería proporcionar mayoritariamente el isómero C-3/C-15 *cis*, termodinámicamente más estable, mientras que el estereocentro de la posición C-20 es isomerizable a través del correspondiente enolato.

2.4.2 Lactamas bicíclicas derivadas del (S)-triptofanol: reacción de ciclocondensación estereoselectiva.

La primera etapa de la síntesis consiste en la obtención de la lactama bicíclica de partida (3) mediante la reacción de ciclocondensación entre el (S)-triptofanol (1) y un aldehídoéster (2). El interés de dichas lactamas radica en que el (S)-triptofanol no sólo actúa como fuente de quiralidad, sino que también permite incorporar una unidad de triptamina, presente en los alcaloides oxindólicos.

El aldehído-ester **2** no es comercial, por esta razón se sintetizó a partir de la δ -valerolactona, mediante la apertura del anillo en condiciones ácidas, proporcionando el intermedio 5hidroxioxopentanoato de metilo, seguido de su oxidación con clorocromato de piridinio (PCC).



Esquema 2.19

La posterior reacción de ciclocondensación entre el (*S*)-triptofanol (**1**) y el aldehído **2** se llevó a cabo a la temperatura de reflujo de tolueno con eliminación azeotrópica del agua generada mediante un sistema de Dean-Stark. Siguiendo esta metodología, las lactamas bicíclicas **3a** y **3b** se prepararon satisfactoriamente con un rendimiento global del 75%, en una proporción de isómeros de 4:1. Siguiendo el mismo patrón que otras reacciones de ciclocondensación entre aldehído-esteres y aminoalcoholes,^{21a,59} en esta reacción se forma mayoritariamente el isómero que posee los hidrógenos de las posiciones 3 y 8a en configuración relativa *cis*.



Esquema 2.20

La estereoselectividad observada puede justificarse considerando que las oxazolidinas diasteroméricas (H-2/H-4 *cis* y *trans*) generadas por la interacción entre el aminoalcohol y el carbonilo del aldehído se encuentran en equilibrio a través de la correspondiente imina intermedia. La transformación irreversible hacia la lactama subsiguiente sucede de manera más rápida a partir del diastereómero H-2/H-4 *cis* de la oxazolidina debido a que presenta menor impedimento para que el éster se aproxime al átomo de nitrógeno. Estos factores promueven el desplazamiento de la reacción hacia la formación de la lactama bicíclica con estructura de oxazolopiperidona H-3/H-8a *cis* dando solo cantidades minoritarias de la lactama H-3/H-8a *trans*.

⁵⁹ Amat, M.; Cantó, M.; Llor, N.; Ponzo, V.; Pérez, M.; Bosch, J. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 335.



Esquema 2.21

2.4.3 Formación del núcleo espiroindolínico.

La preparación del sistema tetracíclico de espiroindolina, que se empleará como estructura base en nuestro planteamiento sintético, requiere generar el sistema espiránico mediante una reacción de espirociclación siguiendo la metodología reductiva previamente desarrollada en nuestro laboratorio. Dicha ciclación requiere la previa introducción de un sustituyente desactivante sobre el nitrógeno indólico a fin de dirigir el ataque de la sal de aciliminio (**A**), generada por apertura del anillo de oxazolidina en el medio ácido de la reacción, sobre la posición C-3 del indol. En ausencia de dicho sustituyente la reacción tiene lugar sobre la posición C-2 del indol, a través de una ciclación de tipo de tipo Pictet-Spengler, para dar la correspondiente indolo[2,3-*a*]quinolicidina. Finalmente, la reducción de la sal de *N*-sulfonil indoleninio resultante (**B**) con trietlilsilano conduce a la correspondiente espiroindolina



Esquema 2.22

Las lactamas N-sulfoniladas **4a** y **4b** se prepararon por tratamiento de **3a y 3b** con cloruro de tosilo o con cloruro de bencenosulfonilo, respectivamente, en condiciones de transferencia de fase con excelentes rendimientos.

El tratamiento de la lactama tosilada **4a** con tetracloruro de titanio en presencia de trietilsilano condujo al compuesto espiránico **5** con un rendimiento del 88%, como un único estereoisómero con la configuración *S* en el estereocentro contiguo al átomo de nitrógeno y *R* en el centro cuaternario. Cuando la lactama protegida con un bencenosulfonilo **6a** se sometió a las mismas condiciones de reacción, el compuesto **7** se obtuvo asimismo con una excelente estereoselectividad y rendimiento químico. Los isómeros **4b** y **6b** no se emplearon de forma habitual en la reacción de espirociclación, al comprobar que la ruptura del enlace C-O que permite la formación de la sal de aciliminio (Esquema 2.24) es mucho más difícil, al ser más estable termodinamicamente.



Esquema 2.23

En la reacción de espirociclización se generan dos estereocentros adyacentes, uno de los cuales es cuaternario, con una elevada estereoselectividad en una única etapa. La estereoselectividad de la reacción puede considerando que el proceso de ciclización tiene lugar a través de una sal aciliminio intermedia, donde la configuración del estereocentro en el C-3 queda determinada por el ataque preferente del indol sobre una de las caras diastereotópicas *Re* o *Si* de la sal de aciliminio intermedia. En el esquema siguiente se muestran dos conformaciones reactivas alrededor del enlace C-N exocíclico (A_1 y **B**). En la conformación **B** se producen interacciones repulsivas entre el carbonilo y el sustituyente hidroximetilo. Por lo tanto, el ataque electrofílico ocurre desde la cara Si (conformación A_1) del catión iminio, dando lugar a la configuración *R* en el C-3.



Esquema 2.24

Por otra parte, la configuración absoluta del estereocentro cuaternario en el C-7 está condicionada por el ataque electrofílico de la sal aciliminio a la cara Re (según la conformación reactiva A_2) o la Si (según la conformación reactiva A_1) de la posición C-3 del anillo indólico. En la conformación A_1 , el indol se dispone de manera que facilita una disposición antiperiplanar del sistema de enlaces π involucrados en la espirociclización (en contraposición a la conformación A_2), lo cual define la configuración absoluta del estereocentro espiro-cuaternario.



Esquema 2.25

2.4.4 Estudios de oxidación: de sistema de espiroindolina a espirooxindol.

Una de las transformaciones más relevantes de secuencia sintética propuesta implica la oxidación de una espiroindolina a espirooxindol en presencia de una amina terciaria, es decir, con posterioridad a la reducción de la lactama piperidínica.



Esquema 2.26

Aunque esta etapa es una de las últimas en la ruta sintética planteada, hemos optado por anticiparnos para ponerla apunto previamente, tanto debido a su relevancia como por el hecho de que no se encuentra descrita en la literatura.

En 2013, el grupo de investigación desarrolló la síntesis estereoselectiva de los enantiómeros de los alcaloides rincofilina y isorincofilina utilizando la metodología de espirociclación reductiva.⁶⁰ Cabe destacar que la secuencia que se utilizó en esta ruta

⁶⁰ Amat, M.; Ramos, C.; Pérez, M.; Molins, E.; Florindo, P.; Santos, M.M.M.; Bosch, J. *Chemical Communications* **2013**, *49*, 19, 1954.

sintética fue una oxidación previa de la indolina a oxindol, seguida de reducción de la 2piperidona.



Esquema 2.27

Más recientemente, nuestro grupo describió la preparación del 21-oxo-7(*S*)-geissoschizol oxindol utilizando la metodología oxidativa para la preparación del sistema espiránico.⁴⁰ Sin embargo, todos los intentos de reproducir la reducción final de la 2-piperidona a la correspondiente piperidina resultaron infructuosos, probablemente debido a la conjugación del carbonilo lactámico con el sustituyente etilideno, y el producto natural no pudo ser obtenido.



Esquema 2.28

Estos resultados nos indican que este proceso de reducción selectiva de la piperidona presenta desafíos debido a la presencia de una amida secundaria en la estructura del oxindol y la posibilidad de que el enlace espiránico C-3/C-7 experimente una fragmentación

reductiva a través de la sal de iminio resultante de una reacción de tipo retro-Mannich. Algunos ejemplos encontrados en la literatura se centran en evitar dicha ruptura del sistema espiránico. Uno de los estudios más extensos sobre esta transformación fue realizado por S. C. Pakrashi.⁶¹ Este autor aplicó una metodología para la reducción en dos etapas tratando el espiro-oxindol con POCl₃ y la reducción subsiguiente con NaBH₄, pero no logró conservar la estereoquímica deseada. Propuso una alternativa mediante la formación del correspondiente tioamida, seguida del tratamiento con Ni-Raney.⁶² Sin embargo, una isomerización del centro espiránico tuvo lugar en esta transformación. Otros investigadores, como J. Y. Laronze⁶³, R. Wang⁶⁴ y S. F. Martin^{65,66,67}, han propuesto alternativas, pero también han enfrentado dificultades similares.

Ante estas dificultades, en la presente tesis Doctoral se propuso cambiar el orden de las etapas de oxidación y reducción, planteando la oxidación quimioselectiva de la posición 2 del indol como última etapa de la síntesis y, por consiguiente, posterior a la reducción de la piperidona, con el objetivo de mejorar la secuencia sintética.



Esquema 2.29

2.4.5 Estudios de reducción del carbonilo de la lactama.

Para llevar a cabo la reducción del carbonilo de la piperidona, decidimos utilizar la espiro[indolina-3,1'-indolizidina] **7**, con el alcohol de la cadena de hidroximetilo libre, dado

⁶¹ C. Pakrashi, S.; Ali, E.; K. Chakraborty, P. Heterocycles 1982, 19, 8, 1367.

⁶² C. Pakrashi, S.; Ali, E.; K. Chakraborty, P.; K. Chakravarty, A. Heterocycles 1982, 19, 9, 1667.

⁶³ Laronze, J.-Y.; Laronzo, J.-Y.; Guilleteau, B.; Cartier, D.; Laronze, J.; Levy, J. *Heterocycles* **1989**, *29*, 11, 2051.

⁶⁴ Zhang, H.; Ma, X.; Kang, H.; Hong, L.; Wang, R. Chemistry - An Asian Journal 2013, 8, 3, 542.

⁶⁵Martin, S. F.; Mortimore, M. Tetrahedron Letters 1990, 31, 32, 4557.

⁶⁶ Martin, S. F.; Hunter, J. E.; Benage, B.; Geraci, L. S.; Mortimore, M. JACS 1991, 113, 16, 6161.

⁶⁷ Ito, M.; Clark, C. W.; Mortimore, M.; Goh, J. B.; Martin, S. F. JACS 2001, 123, 33, 8003.

que en investigaciones previas, observamos que el grupo protector Boc no era compatible con las condiciones de reacción, lo que resultaba en una desprotección parcial dando una mezcla de productos. Por lo tanto, optamos por realizar primero la reducción del carbonilo de lactama y posteriormente la protección del alcohol. La espiroindolina **7** se redujo utilizando alano, generado *in situ* con AlCl₃ y LiAlH₄ en THF anhidro a 0 °C, obteniéndose la espiroindolizidina **7** con un rendimiento del 50%. La posterior protección del alcohol utilizando NaH y Boc₂O en THF anhidro, condujo a la formación del derivado protegido **9** con un rendimiento del 60% en el mejor de los ensayos realizados. Alternativamente se efectuó la protección con el grupo protector TIPS. Se ensayaron dos metodologías, TIPSCl, AgNO₃ y Et₃N en THF anhidro, TIPSCl e imidazol en DMF anhidra con un rendimiento del 67% y 80% respectivamente.



Esquema 2.30

La reacción de reducción con alano del carbonilo lactámico mejoró al modificar el orden de las reacciones. Así, tras la protección de la lactama 7 con TIPS en las mismas condiciones anteriores, la lactama 11 resultante se redujo con alano a la piperidina 10, con un rendimiento del 90%. Este grupo protector no se vió afectado por las condiciones requeridas para la reacción de reducción y mejoró significativamente el rendimiento de ambas etapas.



Esquema 2.31

2.4.5.1 Estudios de oxidación de la indolina al correspondiente oxindol.

En el contexto de los estudios realizados en nuestro grupo de investigación sobre la síntesis de los alcaloides rincofilina e isorincofilina, se desarrolló un procedimiento eficiente para la oxidación de espiroindolinas a espirooxindoles. Tras diversos ensayos utilizando una variedad de oxidantes y condiciones de reacción, los mejores resultados se observaron con un exceso de yodosobenceno en diclorometano a temperatura ambiente. Los correspondientes oxindoles se obtienen con rendimientos sobre el 70%. En todos los casos el nitrógeno piperidínico tiene naturaleza de amida.



Esquema 2.32

En dichos trabajos, se observó que la oxidación de una espiroindolina al correspondiente oxindol requiere que el nitrógeno indólico esté libre.¹⁵ Por este motivo decidimos, eliminar el grupo protector del nitrógeno del indól en los compuestos **9** y **10** antes de iniciar cualquier estudio de oxidación. La desprotección del nitrógeno indólico se llevó a cabo mediante el tratamiento de las espiroindolinas **9** y **10** con magnesio en metanol, obteniéndose un rendimiento del 90 y 98% respectivamente.



Esquema 2.33

Una vez obtenidos los compuestos **12** y **13**, nos centramos en estudiar la oxidación selectiva de la posición 2 del indol al correspondiente oxindol. Dicha reacción requiere un elevado grado de quimioselectividad, ya que implica la oxidación de una amina secundaria, en la que el nitrógeno es de tipo anilina, en presencia de una amina terciaria. De hecho, todos los intentos de provocar la oxidación de las espiroindolinas **12** y **13** a los correspondientes oxindoles utilizando yodosobenceno como agente oxidante en las mismas condiciones mencionadas anteriormente, resultaron infructuosos. También se ensayaron otras alternativas que implicaban la formación de una imina $MnO_2^{68,69,70}$ o bien en condiciones de Swern⁷¹ seguido de oxidación con NaClO₂ y NaH₂PO₄⁶⁵ sin observarse resultados satisfactorios.



Esquema 2.34

En la literatura se han descrito diversos métodos para la generación de amidas por oxidación de aminas secundarias. Sin embargo, existen escasos procedimientos en los que dicha transformación se haya efectuado quimioselectivamente en compuestos que contengan simultáneamente una amina terciaria, probablemente debido a que los agentes

⁷⁰ Shirai, F.; Tsumura, T.; Yashiroda, Y.; Yuki, H.; Niwa, H.; Sato, S.; Chikada, T.; Koda, Y.; Washizuka, K.; Yoshimoto, N.; Abe, M.; Onuki, T.; Mazaki, Y.; Hirama, C.; Fukami, T.; Watanabe, H.; Honma, T.; Umehara, T.; Shirouzu, M.; Okue, M.; Kano, Y.; Watanabe, T.; Kitamura, K.; Shitara, E.; Muramatsu, Y.; Yoshida, H.; Mizutani, A.; Seimiya, H.; Yoshida, M.; Koyama, H. *J. Med. Chem.* **2019**, *62*, 7, 3407.

⁶⁸ Qin, W.-F.; Xiao, T.; Zhang, D.; Deng, L.-F.; Wang, Y.; Qin, Y. *Chemical Communications* **2015**, *51*, 89, 16143.

⁶⁹ J. Baird, K.; F. Grundon, M.; M. Harrison, D.; Gerard Magee, M. Heterocycles 1981, 15, 2, 713.

⁷¹ Keirs, D.; Overton, K. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications **1987**, *21*, 1660.

oxidantes convencionales provocan también su oxidación. Uno de los escasos ejemplos satisfactorios se encuentra en el contexto de la conversión de la gelsemina en la gelsevirina. La oxidación del compuesto **B** con urea-peróxido de hidrógeno catalizada por tungstato, seguida de tratamiento con sulfuro de dimetilo para descomponer el exceso del agente oxidante, metilación con diazometano del ácido hidroxámico resultante y, finalmente, reducción del N-óxido sobre el anillo de pirrolidina, proporcionó el alcaloide gelsevirina con un 53% de rendimiento global.⁷² Cabe comentar que en algún ejemplo relacionado, junto con el ácido hidroxámico, se detecta la formación de la correspondiente nitrona que puede reoxidarse a la anterior con tetraacetato de plomo.⁷³



Esquema 2.35

A la vista de estos precedentes, decidimos ensayar esta oxidación en el contexto de nuestros trabajos. Cuando las espiroindolinas **12** y **13** se trataron con Na₂WO₄·2H₂O y $CO(NH_2)_2 \cdot H_2O_2$ en una disolución acuosa de MeOH, seguido de tratamiento scuencial con Me₂S y con NaHSO₃, se obtuvieron los ácidos hidroxámicos espirocíclicos **14** e **15** con un rendimiento del 36% y 33%, respectivamente, tras la purificación mediante cromatografía en columna.



Esquema 2.36

⁷² Takayama, H.; Seki, N.; Kitajima, M.; Aimi, N.; Sakai, S.I. Nat. Prod. Lett. **1993**, 2, 271.

⁷³ Kitajima, M.; Takayama, H.; Sakai, S.I. J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I 1994, 1573.

La anterior oxidaxión de aminas secundarias había sido utilizada previamente por Murahashi para la oxidación de tetrahidroquinolinas.⁷⁴



Esquema 2.37

Dicho autor propuso un mecanismo que se inicia con la oxidación de la amina a hidroxilamina con un perácido de tungstato (WOOH) ($W = WO_3^-$, WO_4^- , WO_6^-), la cual experimenta una nueva oxidación a nitrona. La adición de peróxido de hidrógeno al doble enlace C=N de la nitrona seguida de una deshidratación, rinde el ácido hidroxámico.



Esquema 2.38

Finalmente, el tratamiento de los ácidos hidroxámicos **14** y **15** con Ph₃P en DMF a 135 °C²⁹ conduce a la formación de los correspondientes 2-oxindoles **16** y 17, con un rendimiento del 17% y 24%, respectivamente, recuperándose un 35% y 33% de los correspondientes productos de partida (**14** y **15**).





Estas dos últimas transformaciones han sido poco ensayadas, por lo que pensamos que los rendimientos de moderados a bajos obtenidos puedan mejorar en el futuro tras un proceso de optimización. En cuanto a la reducción del ácido hidroxámico, existen metodologías

⁷⁴ Murahashi, S.I.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. J. Org. Chem. 1990, 55, 1744.

alternativas descritas en la literatura, como la hidrogenación catalítica con paladio²⁸ y el uso de $SmI_{2.}^{30}$ Estas alternativas podrían mejorar nuestros resultados iniciales.

2.4.6 Generación de la lactama insaturada

De forma paralela a los estudios para la formación del sistema espirooxindólico, se trabajó en la secuencia sintética para la formación de la lactama insaturada (**D**), intermedio clave en la ruta sintética diseñada para la síntesis de la isomitrafilina. La obtención de la lactama α , β -insaturada posibilitaría la realización de la secuencia Michael-Claisen necesaria para llevar a cabo la incorporación de sustituyentes en las posiciones C-15 y C-20 del anillo piperidónico de la espiroindolina mediante una doble adición.



Esquema 2.40

2.4.6.1 Estudios iniciales para la generación de la lactama α,βinsaturada

En este apartado se expondrán las distintas opciones empleadas para la formación de la lactama insaturada.

Tras proteger el alcohol con triisopropilsilano siguiendo la metodología empleada en estudios previos¹³, tratamos la lactama **18** con hidruro potásico y fenilsulfinato de metilo (**19**), seguido de calefacción-a la temperatura reflujo del tolueno del sulfóxido resultante **20** sin previa purificación. Sorprendentemente, la lactama insaturada deseada **21** se obtuvo como producto minoritario (5%), mientras que el compuesto **22**, que presenta un aldehído en el anillo bencénico, se aisló con un rendimiento del 28%.


Esquema 2.41

En vista de los resultados obtenidos, decidimos trabajar con otro protector del nitrógeno indolínico. Tras protección de la cadena de hidroximetilo presente en el compuesto **11** con triisopropilsilano, la lactama insaturada **24** se obtuvo con un rendimiento moderado mediante un procedimiento análogo al anterior. Estos resultados nos indujeron a seguir nuestros estudios con el grupo bencenosulfonilo.



Esquema 2.42

2.4.6.2 Eliminación de la cadena de hidroximetilo

El sustituyente hidroximetilo en C-5 procedente del (*S*)-triptofanol, aminoácido que proporciona la unidad de triptamina del alcaloide y actúa como inductor quiral, no se halla presente en la estructura del alcaloide objetivo del trabajo. En consecuencia, debe ser eliminado en una de las etapas de la síntesis. Para ello, en trabajos anteriores se desarrollaron dos procedimientos. Uno de ellos se basa en la oxidación secuencial del alcohol primario a aldehído y a ácido carboxílico, seguidas de formación de un selenoester y eliminación en condiciones radicalarias con AIBN e hidruro de tributilestaño.³⁹



Esquema 2.43

El segundo procedimiento implica la oxidación del alcohol a aldehído seguida de una descarbonilación promovida por sales de rodio. En ambos casos, la primera etapa implica una oxidación del hidroximetilo a carbaldehído. Dicha oxidación se realizó por tratamiento del compuesto **7** con el periodinano de Dess-Martin, obteniéndose el aldehído deseado **25** con un 78% de rendimiento. Cabe comentar, que en algunos ensayos se aislaron pequeñas cantidades del aldehído **26**.



Esquema 2.44

La formación del núcleo de quinolicidina de 26 se atribuye a una etapa anterior y se relacionó con una posible degradación parcial del hidruro de trietilsilano empleado en la reacción de espirociclación. En el Esquema 2.45 se muestra cómo, desde el intermedio aciliminio I se puede formar tanto la espiroindolina 7 como el subproducto 26.



Esquema 2.45

La eliminación del carbaldehído del compuesto **25** se realizó mediante la utilización de un catalizador de rodio⁷⁵ formado *in situ* utilizando cloro(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) $\{[RhCl(cod)]_2\}$ y 1,3-bis(difenilfosfino)propano en diglime anhidro utilizando un *glove box* para garantizar la manipulación de los reactivos en atmosfera inerte de argón. En estas condiciones, el compuesto descarbonilado **27** se obtuvo satisfactoriamente con un rendimiento del 78%.



Esquema 2.46

En el Esquema 2.47 se presenta el mecanismo propuesto para esta eliminación. Inicialmente, una vez formado el complejo catalizador rodio-dppp, éste se coordina con el aldehído, induciendo la eliminación de una molécula de monóxido de carbono. A continuación, se produce una adición oxidativa del aldehído, durante la cual el rodio pasa de rodio (I) a rodio (III). Seguidamente, se lleva a cabo una extrusión migratoria que facilita la formación del enlace directo entre el complejo de rodio y el producto de interés. Por

⁷⁵ (a) Allin, S. M.; James, S. L.; Elsegood, M. J. R.; Martin, W. P. J. Org. Chem. **2002**, 67, 9464. (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. (c) Allin, S. M.; Towler, J. M. R.; Elsegood, M. R. J.; Saha, B.; Page, P. C. B. Synth. Commun. **2012**, 42, 872.

último, una eliminación reductora conduce a la formación del producto descarbonilado, al mismo tiempo que se regenera el complejo catalizador rodio-dppp.



Esquema 2.47

2.4.6.3 Formación de la lactama insaturada

Una vez obtenido el compuesto 27, decidimos proseguir con la generación de la lactama insaturada, utilizando las mismas condiciones empleadas anteriormente. Sin embargo, tras la formación del intermedio fenilsulfonilo por tratamiento de la lactama con hidruro potásico y fenilsulfinato de metilo, seguido de eliminación, el rendimiento global obtenido fue del 12%, más bajo de lo esperable.



Esquema 2.48

2.4.6.4 Estudios de optimización de generación de la lactama insaturada

Al observar los rendimientos bajos en la formación de la lactama insaturada, nos propusimos hacer un pequeño estudio utilizando los compuestos **13** y **27** como productos de partida, empleando 2 distintas bases (KH y LiHMDS), distinto número de equivalentes y tiempo. El mejor resultado se obtuvo empleando 5.5 equivalentes de KH, durante 7 horas a 75°C y seguidamente el reflujo en tolueno. Sin embargo, los mejores rendimientos de las dos etapas fueron del 12% para el compuesto **28** y del 32% para el compuesto **24**.



Esquema 2.49

Considerando que inexplicablemente ninguno de los ensayos realizados fue satisfactorio, nos plateamos estudiar vías alternativas para preparar la lactama insaturada. La primera alternativa que se estudió implicaba la introducción de un fenilselenio, para su posterior oxidación y eliminación. Esta transformación, estudiada anteriormente en el grupo de investigación, tiene lugar de forma satisfactoria cuando hay un sustituyente carboxilato de metilo en la misma posición.¹⁵ Sin embargo, cuando la posición alfa del carbonilo no presenta este sustituyente, es frecuente aislar como producto mayoritario de la reacción el compuesto con dos grupos fenilselenio. En este estudio se hicieron distintos ensayos utilizando diferentes bases (LiHMDS, LDA o *t*-BuLi), a temperaturas fijas de -78°C o variable desde -78°C hasta llegar a temperatura ambiente, y cambiando el tiempo de

reacción. Sin embargo, tampoco se obtuvo el producto resultante de la introducción del fenilselenio deseado.



Esquema 2.50

A la vista de estos resultados, pensando que el problema podría derivar de un impedimento estérico inherente al sistema espiránico, nos propusimos insertar el grupo fenilselenio en la lactama **6a**, de manera que la reacción de espirociclación posterior proporcionase la correspondiente seleno-espiroindolina. Así, tras tratamiento de la lactama **6a** con LDA y el cloruro de fenilselenio, el seleno-derivado **29** se aisló con un 70% de rendimiento. Sin embargo, todos los intentos posteriores de generar el sistema espiránico resultaron infructuosos.



Esquema 2.51

De forma alternativa, ensayamos la introducción de un yodo, para poder posteriormente efectuar la eliminación de éste, generando el sistema insaturado. Para ello, se estudió la yodación de la posición 20 del espirocompuesto **27** utilizando trietilamina, cloruro de trimetilsililo y yodo⁷⁶ o, alternativamente, triflato de timetilsililo y *N*-iodosuccinimida.⁷⁷ Ninguno de los ensayos realizados resultó satisfactorio. A pesar de ello, se decidió estudiar la eliminación posterior del yodo, dado que, si permitiera obtener el compuesto **28** con buenos rendimientos, se habría intentado optimizar la formación del iodo derivado **30**. La

⁷⁶ Argiriadi, M.; Breinlinger, E.; Dietrich, J.D.; Friedman, M.; Ihle, D.; Morytko, M.; Mullen, K.; Osuma, A.; Lo Schiavo, G.Y.; Wilson, N. S. Indazolones as modulators of tnf signaling. WO 2016/168633 A1, **2016**.

⁷⁷ Takeda, N.; Kobori, Y.; Okamura, K.; Yasui, M.; Ueda, M. Org. Lett. **2020**, 22, 24, 9740.

eliminación se llevó a cabo con *terc*-butóxido de potasio en DMF proporcionando la lactama insaturada **28** y el subproducto de sobreoxidación **31**. Tampoco en este caso los rendimientos fueron aceptables.



Esquema 2.52

Considerando que el problema asociado a la reacción de espirociclación del producto **32** podría estar relacionado con un potencial impedimento estérico (véase Esquema 2.51), se contempló la posibilidad de emplear yodo en lugar de fenilselenio. Por ello se ensayó la introducción de yodo en la posición 6 de la lactama **6a**. Empleando las mismas condiciones utilizadas para la obtención del espiro-compuesto **30**, la lactama yodada **32** se obtuvo con un rendimiento moderado. A pesar de ello, se exploró un par de estrategias para poder generar la lactama insaturada: i) la generación de la insaturación para posteriormente abordar la reacción de espirociclación, y ii) la reacción de espirociclación a partir del iododerivado **32**, que nos permitiría posteriormente poder generar la lactama insaturada. De nuevo, ninguna de estas dos alternativas proporcionó resultados satisfactorios.



Esquema 2.53

En trabajos previos realizados en el grupo de investigación,¹³ se exploró una vía sintética que involucraba la acetilación previa de la posición 20, seguida de la inserción de un sustituyente como el fenilselenio (ver Esquema 2.13). Considerando los resultados obtenidos en dichas investigaciones, se decidió intentar primero la acetilación de la posición 20, seguida por la introducción del sustituyente necesario para continuar con la etapa de eliminación. La obtención del compuesto espiránico acetilado **33** a partir de la lactama **13** se logró utilizando acetato de metilo en presencia de LDA en THF anhidro. De este modo, **33** se obtuvo con un rendimiento moderado, acompañado de recuperación del producto de partida. Sin embargo, los intentos posteriores de inserción tanto del fenilsulfinato de metilo (**19**) como del fenilsulfuro, resultaron infructuosos.



Esquema 2.54

Finalmente, para la generación de la lactama insaturada decidimos ensayar la introducción de un fenilsulfuro como grupo saliente. Tras varias pruebas con distintos equivalentes de base, distintas bases, e incluso añadiendo HMPA, el mejor ensayo (3 equivalentes de LDA generado in situ y 0.8 equivalentes de difenildisulfuro) proporcionó la espiroindolina **34** con un rendimiento del 30% y la espiroindolina **35** con un rendimiento del 28%.



Esquema 2.55

La posterior reacción de oxidación del fenilsulfuro, efectuada con ácido *m*cloroperbenzoico y posterior eliminación generó las lactamas insaturadas **24** y **28** ambos con buen rendimiento de 90 y 73% respectivamente.



Esquema 2.56

Los resultados adversos observados en la introducción de sustituyentes en posición alfa de la lactama mediante formación del enolato de la misma, seguido de adición de un electrófilo, resultan difíciles de racionalizar. Podría atribuirse a un impedimento estérico del sistema espiránico tetracíclico o bien a que la estabilización del enolato por deslocalización electrónica implica un doble enlace endocíclico que podría hallarse desfavorecido por motivos geométricos debido a la rigidez de la molécula. Una observación que merece un comentario es el hecho de que, en anteriores trabajos, comprobamos que la mejor base para generar el enolato era el KH. Dicho reactivo se adquiría comercialmente a Fluka que dejó de comercializar dicho producto en las primeras etapas de la Tesis

2.4.7 Introducción de sustituyentes en posiciones C-15 y C-20 mediante un proceso de adición de Michael-reacción de Claisen en lactamas insaturadas.

A continuación, se expondrán los resultados de los ensayos para la introducción de sustituyentes en las posiciones 15 y 20 mediante una secuencia Michael-Claisen realizados utilizando la lactama insaturada obtenida en los experimentos previos, a pesar de la limitada disponibilidad de este compuesto.

En trabajos anteriores del grupo de investigación se estudiaron reacciones de adición conjugada de aniones estabilizados a lactamas insaturadas derivadas de fenilglicinol,^{25,43} observándose que la adición conjugada del enolato de ditiolano-carboxilato de metilo no solo producía el aducto de Michael correspondiente, sino también el producto resultante de la adición conjugada seguida de una reacción de Claisen del enolato resultante sobre el grupo ester del reactivo. Un resultado similar fue también observado por Steven M. Allin y colaboradores^{38b} y por Stephen F. Martin y su grupo.³⁵



Esquema 2.57

Es destacable que el compuesto inesperado M3 se formó con una proporción casi 1:1 con el producto M2.

En el Esquema 2.58 se muestran las adicciones conjugadas llevadas a cabo por Steven M. Allin a partir de la lactama insaturada tetracíclica A1 y por Stephen F. Martin a partir de la lactama α , β -insaturada S1.



Esquema 2.58

Considerando los estudios previos realizados, se procedió a intentar replicar la secuencia sintética para la obtención de los aductos Michael-Claisen correspondientes a partir de las espirolactamas insaturadas preparadas anteriormente **27** y **31**. Inicialmente, se siguió el procedimiento experimental descrito previamente por el grupo de investigación, utilizando 10 equivalentes de base y 10 equivalentes de ditiolano, con una transición de temperatura desde -78°C hasta 0°C, manteniendo la reacción durante cinco horas. Sin embargo, se observó que se obtenía casi exclusivamente el producto de adición conjugada. En vista de este resultado, se decidió prolongar la reacción a temperatura ambiente durante toda la noche, con el propósito de favorecer la segunda etapa de adición de Claisen. Estas condiciones han demostrado ser las más favorables (véase Esquema 2.59) observándose en ambos casos el aducto de Michael (**36** y **37**) como el principal compuesto aislado de la reacción con rendimientos alrededor del 50%. Además, se observó la formación de una mezcla de isómeros del aducto de Michael-Claisen (**38** y **39** con un rendimiento del 25 y 20% respectivamente).

Se llevaron a cabo experimentos adicionales, donde se redujo la cantidad de base utilizada. También se exploró la posibilidad de realizar tres adiciones, a intervalos de 30 minutos, tanto de la base como el ditiolano, alcanzando un total de 15 equivalentes para ambos reactivos, sin mejoras significativas en el resultado obtenido.





Con la finalidad de maximizar el rendimiento del producto disustituido, se ensayó la formación del enolato de la lactama resultante de la mono-adición **36** y **37** y el ataque posterior al éster del reactivo ditiolano, tal como se muestra en el Esquema 2.60. Sin embargo, la reacción no proporcionó el compuesto esperado, con lo cual se pone de nuevo de manifiesto la dificultad en la generación del enolato en la posición alfa del carbonilo en estas estructuras espiránicas tetracíclicas.



Esquema 2.60

Con el objetivo de obtener en una única etapa de desulfurización el compuesto deseado \mathbf{Y} , decidimos preparar la tioamida \mathbf{X} . Para ello, el compuesto $\mathbf{38}$ se trató con el reactivo de Lawesson para intentar substituir el átomo de oxígeno de la función amídica por un azufre. Sin embargo, probablemente, a causa del impedimento estérico no se observó la generación de la tioamida resultante \mathbf{X} .





A la vista de este resultado, consideramos la eliminación previa de las dos funciones tioacetales, para abordar posteriormente la eliminación del grupo carbonílico amídico. Inicialmente, se ensayó la desulfurización utilizando níquel boruro, metodología previamente empleada en el grupo,⁷⁸ en una mezcla de THF/MeOH. Sin embargo, el producto deseado **40** se aisló con un 18% de rendimiento. La reducción alternativa empleando Ni/Raney⁷⁹ condujo a la obtención de una mezcla compleja de reacción y el producto resultante de la desulfuración no pudo purificarse por cromatografía en columna, aunque se pudo detectar la cetona **40** mediante espectrometría de masas.

⁷⁸ Mercedes, A., Pérez, M.; Llor, N.; Bosch, J. Organic Letters 2002, 4, 2613.

⁷⁹ Zhong, Y.W.; Jiang, C.S.; Xu, M.H.; Lin, G.Q. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8861.



Esquema 2.62

Las dificultades encontradas en la preparación de la lactama insaturada y en la secuencia Michael-Claisen nos han llevado a tomar la decisión de interrumpir esta síntesis.

2.5 Resultados destacables del capítulo.

En esta sección, se expondrán de forma concisa los resultados más sobresalientes obtenidos durante nuestra investigación para esta aproximación a la síntesis del enantiómero del alcaloide isomitrafilina.

La generación del sistema espiránico tetracíclico de la *ent*-isomitrafilina se llevó a cabo en tan solo tres etapas, logrando un rendimiento global del 59%. El sistema presenta la característica porción triptamínica presente en estos alcaloides, gracias al empleo del inductor quiral (*S*)-triptofanol. La estereoquímica obtenida en las posiciones C-3 y C-7 es adecuada para la síntesis del enantiómero del alcaloide oxindólico.



Esquema 2.63

Se ha puesto a punto la metodología para la generación del sistema oxindólico a partir de una indolina, la cual no está descrita en la literatura. Dicha transformación se ha realizado por oxidación de la amina secundaria a ácido hidroxámico utilizando perácido de tungstato (WOOH), derivado del tungstato y peróxido de hidrógeno, seguido de una reducción con trifenilfosfina en dimetilformamida.



Esquema 2.64

Se han observado más dificultades de las esperadas en la generación de la lactama α , β insaturada necesaria para la posterior introducción de los sustituyentes en las posiciones C-15 y C-20. A pesar de que éramos conscientes de las dificultades para la formación del enolato de la lactama, ninguna de las metodologías ensayadas nos ha permitido obtener la lactama insaturada en rendimientos satisfactorios.



Esquema 2.65

Finalmente, la introducción de sustituyentes en las posiciones C-15 y C-20 del sistema espiranico tetracíclico es posible, si bien los rendimientos obtenidos han sido inferiores a los deseados. A partir de los compuestos 42 y 43 se puede acceder al compuesto **F**, lo que permitiría la síntesis formal del enantiómero de la isomitrafilina.



Esquema 2.66

Capítulo 3

Aproximación a la síntesis formal de la espirotriprostatina B

3.1 Alcaloides oxindólicos

Los compuestos orgánicos naturales siempre han cautivado a los químicos⁸⁰, siendo la síntesis total de productos naturales un área de investigación fascinante y dinámica con publicaciones destacadas.⁸¹ Los alcaloides indólicos, presentes principalmente en tres familias de plantas (Rubiaceae/Naucleaceae, Loganiaceae/Strychnaceae and Apocynaceae),⁴⁵ han suscitado interés no solo por su acción neurofisiológica, sino también por su estructura compleja. La síntesis y la biogénesis de estos alcaloides han planteado desafíos intelectuales significativos para los químicos orgánicos.⁸² En la naturaleza se encuentran una amplia variedad de alcaloides indólicos, desde simples como la gramínea hasta los más complejos como la ajmalicina. Además, hay alcaloides pirroloindólicos y oxindólicos, como la fisostigmina y la espirotriprostatina B, respectivamente, que se encuentran en hongos. La mayoría de estos alcaloides presentan un núcleo básico común derivado de la triptamina y se caracterizan por una fusión espiránica 3,3'-oxindol de un núcleo de 2-oxindol con un anillo de pirrolidina.⁸³ En estos compuestos espiro[pirrolidina-

⁸⁰ Mann, J.; Davidson, R.S.; Hobbs, J.B.; Banthorpe, D.V.; Harborne, J.B. *Natural products : their chemistry and biological significance.*; Essex, **1994**.

⁸¹ Baran, P.S.; J. Am. Chem. Soc. **2018**, 140, 4751.

⁸² Torssell, K.B.G.; Natrual Product Chemistry: A mechanistic and biosynthetic approach to secondary metabolism.; Aarhus, **1983**.

⁸³ Zhou, F.; Liu, Y.-L.; Zhou, J Adv. Synth. Catal. 2010, 352, 1381.

3,3'-oxindol], la presencia del estereocentro carbono tetrasustituido confiere rigidez al sistema y confiere a estos productos naturales una significativa actividad biológica.^{12a}



Esquema 3.1

Los alcaloides oxindólicos de origen monoterpénico se pueden clasificar en dos clases subestructurales: el tipo secoyohimbano tetracíclico y el tipo heteroyohimbano pentacíclico.^{84,85} La mayoría de ellos se encuentran en la naturaleza como dos isómeros en la posición C-7 y pueden interconvertirse a través de una reacción de tipo retro-Mannich. Hay otros alcaloides espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol] que se han aislado, pero no entran en esta clasificación, como la horsfilina o la espirotriprostatina A y B.



Esquema 3.2

La espirotriprostatina B fue aislada por primera vez en 1996, junto con la espirotriprostatina A, del caldo de fermentación del hongo *Aspergillus fumigatus*. Este compuesto es un espiropirrolo-oxindol natural con un grupo 2,5-dicetopiperazina que muestra una

⁸⁴ Marti, C.; Carreira, E. M. European Journal of Organic Chemistry 2003, 12, 2209.

⁸⁵ Blanck, J. J.; Huebner, T. M.; Rolls, A. M.; Cornell, J. S.; Hwang, C. S. Applied Chem 2022, 2, 1.

interesante actividad biológica. Inhibe completamente la progresión del ciclo celular de las células tsFT210 en la fase G2/M y también muestra actividad citotóxica sobre el crecimiento de las células de leucemia mieloide crónica humana K562 y la leucemia promielocítica humana HL-60.⁸⁶

3.1.1 Sistema espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol]

Entre los enfoques más conocidos para la formación del sistema espiro[pirrolidina-3,3'oxindol] se encuentran la reorganización oxidativa biomimética de derivados de indol[2,3a]quinolicidina³⁵ y la reacción de Mannich intramolecular de iones iminio derivados de 2hidroxitriptaminas.⁸⁷ También se han explorado métodos menos conocidos, como las reacciones de cicloadición [1,3]-dipolar de iminas ylidas¹⁰, la ciclización radical con AIBN,⁸⁸ la reacción de Heck intramolecular¹³ metodología usada por Overmann en su síntesis, las reacciones de expansión de anillos catalizadas por yoduro de magnesio¹⁶ utilizada por Carreira, y la nitroolefinación asimétrica¹⁴ empleada por Fuji. Destacan el método innovador de síntesis enantioselectiva organocatalizada por Förster⁸⁹ y el trabajo pionero de van Tamelen en la ciclización de Mannich intramolecular de compuestos de 3-(aminoetil)oxindol.⁹⁰ En el Esquema 3.13 se ilustran varias estrategias sintéticas empleadas para la síntesis del sistema espiro[pirrolidina-3,3'-oxindol].

⁸⁶ Cui, C. bin; Kakeya, H.; Osada, H. The Journal of Antibiotics 1996, 49, 8, 832.

⁸⁷ Wanner, M.J.; Ingemann, S.; Van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *European Journal of Organic Chemistry*, **2013**, *2013*, 1100.

⁸⁸ Jones, K.; Wilkinson, J. Journal of the Chemical Society, Chemical Communications, 1992, 24, 1767.

⁸⁹ Förster, T.; López-Tosco, S.; Ziegler, S.; Antonchick, A.; Waldmann, H. ChemBioChem, 2017, 18, 1098.

⁹⁰ Van Tamelen, E. E.; Yardley, J. P.; Miyano, M.; Hinshaw, W. B. *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, *91*, 7333.



Esquema 3.3

A pesar de la disponibilidad de varios métodos, pocos permiten un ensamblaje sencillo y eficiente del esqueleto tetracíclico espiro[indolina-3,1'-indolizidina]. Muchas de estas estrategias generan intermedios tri- o tetracíclicos 3-espirooxindol que requieren conversiones multietapa para alcanzar el sistema espiránico final.⁹¹ Sin embargo, la reacción de espirociclización previamente descrita por nuestro grupo permite la generación directa y eficiente de espiroindolinas y espirooxindoles tetracíclicos con un completo control regio- y estereoquímico.^{32c,39}

3.2 Síntesis previas de la espirotriprostatina B

La estructura molecular compleja de la espirotriprostatina B hace que la síntesis de este compuesto sea desafiante. Entra las transformaciones clave se incluyen la construcción asimétrica estereocontrolada del cuaternario C-3 y el centro adyacente de C-18 prenilsubstituido del anillo de dehidroespiropirrolidina. La síntesis de este alcaloide es de interés debido a su escasa abundancia natural y estructura distintiva, por lo que se han descrito múltiples síntesis totales previas. El grupo de Danishefsky describió la primera de ellas en

⁹¹ Xu, J.; Shao, L.D.; Li, D.; Deng, X.; Liu, Y.C.; Zhao, Q.S.; Xia, C. Journal of the American Chemical Society, **2014**, 136, 17962.

los años 2000,⁹² seguido por Williams,⁹³ Ganesan,⁹⁴ Overman,^{95,96} Fuji,⁹⁷ Osada,⁹⁸ Carreira,^{99,100} Horne,¹⁰¹ Trost¹⁰² y, más recientemente, Zhang.¹⁰³ La mayoría de las secuencias sintéticas resultan en rendimientos bajos, debido a rutas largas o falta de estereocontrol, especialmente al generar el estereocentro del carbono espiránico.

3.2.1 Síntesis total e enantioselectiva de Danishefsky

Una de las primeras síntesis totales del alcaloide espirotriprostatina B, fue descrita por Danishefsky y su grupo.

La síntesi comienza con una condensación entre el derivado oxidado en la posición 2 del (*S*)-triptofanol metil éster (**D1**) y el aldehído **D2**, que produjo cuatro isómeros. De estos, solo aislaron y caracterizaron el isómero **D3b**, que presenta una configuración (*R*) en el carbono espiránico C-3 y (*S*) en el carbono C-18. La acilación de la *N*-Boc-*L*-prolina a este compuesto indujo a la isomerización de los carbonos C-3 y C-18, lo que generó la misma mezcla de isómeros que se obtiene cuando la inserción se realiza a partir de la mezcla de productos **D3a** y **D4a,b** en las mismas condiciones. Tras la obtención del derivado de la prolina**D5**, procedieron a la funcionalización en la posición C-9 y la subsiguiente eliminación, lo que produjo una mezcla de productos que presentan un doble enlace entre las posiciones C-8 y C-9. Finalmente, después de la desprotección del nitrógeno de la prolina, mediante una ciclación inducida por la trietilamina, obtuvieron la espirotriprostatina B.

⁹² Von Nussbaum, F.; Danishefsky, S. J. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 12, 2175.

⁹³ Sebahar, P. R.; Williams, R. M. J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 23, 5666.

⁹⁴ Wang, H.; Ganesan, A. Journal of Organic Chemistry 2000, 65, 15, 4685.

⁹⁵ Overman, L. E.; Rosen, M. D. Angew. Chem. Int. Ed. 2000; 39, 24, 4596.

⁹⁶ Overman, L. E.; Rosen, M. D. Tetrahedron 2010, 66, 33, 6514.

⁹⁷ Bagul, T. D.; Lakshmaiah, G.; Kawabata, T.; Fuji, K. Organic Letters 2002, 4, 2, 249.

⁹⁸ Sebahar, P. R.; Osada, H.; Usui, T.; Williams, R. M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 32, 6311.

⁹⁹ Meyers, C.; Carreira, E. M. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 6, 694.

¹⁰⁰ Marti, C.; Carreira, E. M. J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 32, 11505.

¹⁰¹ Miyake, F. Y.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 40, 5357.

¹⁰² Trost, B. M.; Stiles, D. T. Organic Letters **2007**, *9*, 15, 2763.

¹⁰³ Xi, Y.K.; Zhang, H.; Li, R.X.; Kang, S.Y.; Li, J.; Li, Y. Chem. Eur. J. **2019**, 25, 3005.



Esquema 3.4

3.2.2 Síntesis total de Fuji

En el año 2002 fueron Fuji y colaboradores a sintetizar la espirotriprostatina B. La síntesis se inicia a partir de la reducción e hidrolisis de **F1**, un compuesto oxindólico disustituido en la posición C-3, para proporcionar el aldehído **F2**. A continuación, sometieron el aldehído a una reacción de Strecker que proporcionó la ciano benzilamina **F3** y seguidamente la protegieron con el grupo carboxibencilo para poder manipular el grupo ciano y obtener el éster **F5**. Una vez desprotegida la amina procedieron con la inserción de la *N*-Boc-*L*-prolina que proporcionó el oxindol **F6**.



Esquema 3.5

Una vez transformado el compuesto **F6** en el alcohol alílico correspondiente **F7**, procedieron a la ciclación que proporcionó el núcleo espirooxindól-pirrolidina característico del alcaloide espirotriprostatina B. Finalmente sometieron el compuesto **F8** a la funcionalización de la posición C-9 cuya eliminación proporciona el doble enlace entre las posiciones C-8 y C-9. Una ciclación final proporcionó el núcleo dicetopiperazínico (DKP) permitiendo la obtención de la espirotriprostatina B.



Esquema 3.6

3.2.3 Síntesis total enantioselectiva de Carreira

En 2003 Carreira y su grupo llevaron a cabo la síntesis de la espirotriprostatina B logrando el núcleo espiropirrolooxindol pasando por el intermedio espiro[ciclopropano-1,3'-oxindol] C4, preparado mediante una ciclopropanación catalizada por rodio a partir de la diazocetona C3. Una de las reacciones clave de esta síntesis fue sin duda la expansión de anillo catalizada por ioduro de magnesio (MgI₂) que proporcionó el espiropirrolidin-oxindol C5, seguida de la desalquilación del nitrógeno de la pirrolidina obteniendo el oxindol C6.



Esquema 3.7

Tras desalquilación del nitrógeno de la pirrolidina procedieron a la introducción de la N-Boc-*L*-prolina para la obtención del compuesto **C7**. Este último fue sometido a diferentes transformaciones que permitieron lograr el aldehído **C9**. A través de la reacción de olefinación de Julia-Kocienski, obtuvieron el compuesto **C10**, que presenta el sustituyente correcto en la posición C-18. Finalmente, siguiendo la estrategia desarrollada por Danishefsky, que implica la formación del doble enlace entre C-8 y C-9 como resultado de la funcionalización de la posición C-9 y la eliminación del fenilselenio, así como la formación de la dicetopiperazina, obtuvieron la espirotriprostatina B (véase esquema 3.7).



Esquema 3.8

3.2.4 Síntesis total enantioselectiva de Trost

En 2007, Trost y Stiles lograron llevar a cabo la síntesis total de la espirotriprostatina B. Enfocaron la primera parte de la síntesis en la formación del intermedio **T4**, comenzando con una reacción entre el clorhidrato de dimetilaminomalonato (**T1**) y la *L*-prolina protegida (**T2**), con el fin de formar el núcleo dicetopiperazínico (DKP) del compuesto **T3**.



Esquema 3.9

A continuación, sintetizaron la 3-hidroximetiliden indolona (**T6**), que posteriormente se hizo reaccionar con la DKP **T4**. En esta segunda fase del proceso sintético, se llevó a cabo una descarboxilación-prenilación diastereoselectiva catalizada por paladio, la cual determina la estereoquímica de la indolona. Es importante destacar que las dos siguientes

transformaciones, la funcionalización de la cadena prenílica y la formación del núcleo espiránico, no alteraron esta estereoquímica, que corresponde a la del producto natural.



Esquema 3.10

3.2.5 Síntesis total enantioselectiva de Overmann

Más recientemente Overmann y su grupo de investigación sintetizaron la espirotriprostatina B y su epímero en las posiciones C-3 y C-18 (**O6**).

La síntesis empezó con la acilación del alcohol **O1**, para proporcionar el acetato alílico primario **O2**. La saponificación del éster **O2**, seguida por la protección del alcohol alílico y el acoplamiento con la 2-yodoanilina del ácido carboxílico, condujo a la formación de la amida **O3**. Tras protección de ésta, se oxidó el alcohol libre y se condensó con el núcleo de dicetopiperazina proporcionando el compuesto **O5**. Seguidamente efectuaron la que fue la etapa clave de la ruta sintética, una ciclización de Heck catalítica en cascada seguida por la captura intramolecular, que proporcionó la espirotriptrostatina B y la (-)-3,18-*epi*-espirotriptrostatina B (**O6**).



Esquema 3.11

3.2.6 Síntesis total enantioselectiva de Zhang

En el contexto de sus estudios enfocados la formación del núcleo 2,5-dicetopiperazina (DKP), fragmento presente en muchos alcaloides naturales y en diferentes fármacos sintéticos (como el tadalafilo), Zhang y sus colaboradores describieron la síntesis de la espirotriprostatina B en el 2019. Para ello, inicialmente estudiaron la optimización de la ciclación necesaria para la formación del nucleo DKP y que implica el uso de trimetilfosfina y ácido *L*-glutámico como catalizador.



Esquema 3.12

En el esquema 3.12 se muestra la ruta sintética desarrollada con buenos rendimientos para la preparación del intermedio **Z5** que presenta el núcleo DKP. Posteriormente, tras una

secuencia sintética en las que se destaca una *N*-alquilación, una adición con un Grignard para generar el prenilo y ciclación, y dihidroxilación, sintetizaron el diol **Z8**, a partir del cual una reacción mediada con microondas proporciona la espirotriprostatina B.





Finalmente podemos decir que Zhang y su grupo han desarrollado un enfoque conciso, estereoselectivo y práctico hacia la síntesis de las espirotriptrostatinas, y su metodología permite una síntesis formal de otros alcaloides.

3.3 Aproximación a la síntesis formal Espirotriprostatina B: trabajo propio.

En el esquema 3.14 se muestra una nuestra propuesta de retrosíntesis de la espirotriprostatina B. La estrategia retrosintética propuesta incluye el uso de dos reacciones estudiadas por nuestro grupo, como la reacción de ciclocondensación estereoselectiva para obtener lactamas bicíclicas (C) y la espirociclación estereoselectiva reductora para obtener

el núcleo espiroindólinico (**D**). Esta estrategia también implica la generación de una lactama α , β -insaturada (**E**), así como la ruptura oxidativa de su doble enlace.



Esquema 3.14

En el capítulo 2 se estudiaron varios métodos poco viables para generar la lactama α,β insaturada a partir de un sistema de espiroindolina, que implicaba la introducción de sustituyentes (SePh, SOPh, I o SPh) en la posición alfa del carbonilo de la lactama y su eliminación posterior para obtener la lactama deseada. Dado los pobres resultados obtenidos, nos replanteamos completamente la estrategia para su obtención, por lo que tuvimos que adaptar cambiar nuestra ruta sintética.

3.3.1 Planteamiento sintético

Para abordar el desafío relacionado con la formación de la lactama insaturada y más precisamente en la formación del enolato en la posición C-20 del sistema espiránico, se propuso iniciar la ruta sintética mediante la síntesis de un aldehído éster que ya contenia un fenilsulfuro en la posición adecuada, con el propósito de facilitar su posterior eliminación y permitir la formación de la lactama insaturada. Posteriormente, se procederá con la apertura oxidativa del doble enlace para obtener el éster **V**, objetivo de este capítulo, un intermedio avanzado que a priori permitiría una fácil conversión al triciclo **VI**, que representa la síntesis formal del alcaloide espirotriprostatina B.



Esquema 3.15

3.3.2 Formación de la lactama bicíclica derivada del (S)-triptofanol

La espirotriprostatina B, como la mitrafilina, presenta una unidad triptamínica en su estructura principal, razón por la cual decidimos utilizar el aminoalcohol (*S*)-triptofanol como producto de partida que, además, es fuente de quiralidad y nos permite controlar el curso estereoquímico en los procesos de ciclocondensación y espirociclación.

La primera etapa de la estrategia sintética consiste en la ciclocondensación entre el (*S*)triptofanol **1** y el aldehído racémico **42**. El oxo-éster **42** se obtuvo sin dificultades mediante el procedimiento descrito por Hoye y Kurth.¹⁰⁴ Este procedimiento implicó inicialmente una alquilación del enolato del (feniltio)acetato de metilo con 3-bromo-1,1dimetoxipropano, ambos comerciales, lo que condujo al acetal-ester **41**. Una posterior hidrólisis utilizando HCl, genera el aldehído deseado **42** de manera satisfactoria.

¹⁰⁴ Kurth, M. J.; Hoye, T. R. Journal of Organic Chemistry **1980**, 45, 18, 3549.



Esquema 3.16

Con (S)-triptofanol 1 y el oxo-éster 42 disponibles, se procedió a realizar la ciclocondensación estereoselectiva en tolueno, con eliminación azeotrópica del agua generada durante la reacción, utilizando un aparato de Dean-Stark. Debido a la presencia del sustituyente feniltio y a diferencia de la reacción de ciclocondensación efectuada con el 5-osopentanoato de metilo, realizada en el contexto de la aproximación sintética a la mitrafilina (véase capítulo 2), este proceso conduce a la formación de cuatro lactamas diferentes de la correspondiente a la 3-(3-indolilmetil)oxazolopiperidona (43a,b y 43c,d), isómeros en las posiciones 8a y 6 (véase Esquema 3.17). De forma similar a la síntesis de la mitrafilina, la formación de esta mezcla de diastereómeros carece de relevancia desde un punto de vista sintético, dado que la reacción de espirociclización subsiguiente tiene lugar mediante una sal de acilimino, la cual resulta de la ruptura del enlace C-O del anillo de oxazolidina, y por consiguiente, el centro estereogénico desaparece. Por lo tanto, ambos epímeros en la posición 8a generan la misma sal de acilimino, conduciendo así al mismo estereoisómero del compuesto espirocíclico. A diferencia de la anterior ciclocondensación, estas lactamas presentan un sustituyente en la posición generando un nuevo centro estereogénico que se va a perder posteriormente al generarse la lactama α,β -insaturada.





Como podemos observar en el Esquema 3.18 la presencia de un sustituyente en la posición alfa del aldehído ester no afecta la estereoselectividad de la reacción de ciclocondensación, donde se obtienen principalmente los isómeros **43a** y **43b**.



Esquema 3.18

3.3.3 Formación de la lactama α,β-insaturada

Una vez formada la lactama bicíclica derivada del (*S*)-triptofanol, se procedió con la secuencia necesaria para formar el sistema espiránico tetracíclico que presenta la lactama insaturada. Esta secuencia implica 2 etapas importantes: la reacción de espirociclación estereoselectiva que conduce a la generación del sistema tetracíclico espiránico y la oxidación con posterior eliminación del sustituyente en C-20 generando el doble enlace conjugado con el carbonilo lactámico.



Esquema 3.19

Antes de la espirociclación, tuvimos que proteger el nitrógeno indólico con un grupo desactivante para dirigir la espirociclación hacia la posición 3 del indol. Dado que los resultados obtenidos con el bencenosulfonilo en la síntesis de la mitrafilina han demostrado ser satisfactorios, decidimos proseguir utilizando este grupo protector. Utilizando las mismas condiciones de reacción utilizadas previamente (véase el capítulo 2) a partir de la mezcla de los isómeros de la lactama **43** se obtuvo la mezcla de los cuatro isómeros de la lactama **43** se obtuvo la mezcla de los cuatro isómeros de la lactama **43** se obtuvo la mezcla de los cuatro isómeros de la lactama protegida **44** con un rendimiento del 88%.



Esquema 3.20

Una vez obtenidas las lactamas oxazolopiperidonicas **44**, y tras unos ensayos efectuados con el isómero mayoritario, esta reacción se llevó a cabo con la mezcla de los 4 isómeros después de haber efectuado una filtración por cromatografía en columna con gel de sílice, proseguimos con la espirociclación. Inicialmente, esta reacción se realizó utilizando TiCl₄. Desafortunadamente, bajo estas condiciones, los compuestos espirocíclicos deseados **45** se aislaron en rendimientos bajos. Sin embargo, cuando el ácido de Lewis fue reemplazado por el ácido de Brønsted-Lowry TFA, los rendimientos mejoraron. El tratamiento de la mezcla de lactamas protegidas **44** con TFA y Et₃SiH provocó su espirociclización reductora, llevando satisfactoriamente al compuesto **45** como una mezcla de dos isómeros (**45a** y **45b**) debido al feniltio presente en la posición 20. Vale la pena mencionar que, como para la reacción de ciclocondensación, la presencia del feniltio no influye en la estereoselectividad de la reacción.



Esquema 3.21

Ambos isómeros fueron sometidos a la protección del grupo hidroxilo presente con el fin de evitar posibles interferencias derivadas de su naturaleza nucleofílica y reacciones de oxidación. Esta protección se llevó a cabo mediante el uso de TIPSCI en presencia de imidazol en DMF anhidro, lo que condujo a la formación de los isómeros protegidos **34a** y **34b**. Posteriormente, para alcanzar la lactama α,β -insaturada **24**, fue necesaria una secuencia de dos etapas. Los isómeros espiránicos **34** fueron tratados con el peróxido *m*-CPBA, seguido de una eliminación en tolueno bajo reflujo, lo que permitió obtener la lactama insaturada **24** con un rendimiento del 90%. Durante este proceso, como consecuencia de la eliminación del grupo saliente, se perdió el centro estereogénico en la posición 20, obteniendo así el compuesto **24** como un único estereoisómero.



Esquema 3.22

3.3.4 Apertura oxidativa del anillo de piperidina

La apertura oxidativa del anillo piperidónico es una etapa clave de esta síntesis, porque la ruptura del doble enlace permitiría obtener el sustituyente presente en el C-18 de la espirotriprostatina B, que es uno de los principales desafíos para su síntesis.





Se han desarrollado varios métodos para la ruptura de olefinas a ácidos carboxílicos o cetonas. Sin embargo, hay pocos ejemplos en la literatura que realicen una apertura oxidativa de una lactama insaturada.

Zanardi y su grupo estudiaron la apertura de un anillo lactámico a cinco términos. Tras la formación del diol utilizando el poli éter cíclico 18-crown-6 y KMnO₄, la apertura del anillo tuvo lugar gracias a tres etapas seguidas que les permitieron la obtención del correspondiente aminoácido.¹⁰⁵

¹⁰⁵ Zanardi, F.; Battistini, L.; Rassu, G.; Cornia, M.; Casiraghi, G. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **1995**, 0, 2471.




Lamentablemente, no pudimos obtener el compuesto espiro diol **46** cuando el mismo procedimiento se aplicó al compuesto **24**.



Esquema 3.25

Como alternativa, utilizando NMO y cantidades catalíticas de tetraóxido de osmio, obtuvimos el diol **46** con un rendimiento del 82%. Para hidrolizar la lactama intentamos utilizar las mismas condiciones de Zanardi y sus colaboradores, tratamos nuestro compuesto con una solución acuosa de LiOH, pero incluso al forzar las condiciones a reflujo durante 3 días, recuperamos el material de partida como el producto principal.



En vista de los resultados obtenidos, se decidió modificar la estrategia. Al utilizar KMnO₄ como agente oxidante en acetonitrilo a 0°C, se logró la ruptura del enlace C-C, obteniendo

el aminoácido **47**. Se utilizó sin purificación en el paso de esterificación posterior debido a su falta de solubilidad en solventes orgánicos, proporcionando el éster **48** con un rendimiento total no optimizado del 20% a partir del diol **46**.



Esquema 3.27

La protección de la amina se llevó a cabo con éxito en un rendimiento del 79%, dando como resultado el compuesto **49**. Finalmente, el tratamiento del éster con metil litio en THF a 0°C proporcionó satisfactoriamente el compuesto **50**.



Esquema 3.28

Los bajos rendimientos de las etapas anteriores nos llevaron a buscar otras condiciones de reacción que se explican en la tabla 3.1 en ensayos pequeños. Se han estudiado distintas temperaturas y tiempos de reacción, pero en ninguna de las pruebas efectuadas se consiguió mejorar el rendimiento de la transformación.



Esquema 3.29

| Ensayo | KMnO ₄ | Temperatura | Tiempo | Rendimiento %* |
|--------|-------------------|---------------------------------------|--------|----------------------|
| 1 | 1.5 eq | $ta \rightarrow 50^{\circ}C$ | 1h | O-TIPS desprotección |
| 2 | 2 eq | 0°C | 1h | O-TIPS desprotección |
| 3 | 1.5 eq | $0^{\circ}C \rightarrow ta$ | 1h | < 10 |
| 4 | 1.5 eq | $-10^{\circ}C \rightarrow 0^{\circ}C$ | 3h | 20 |
| 5 | 1.5 eq | 0°C | 1h | 20 |

*Rendimiento global de dos etapas.

Tabla 3.1

Además de las condiciones mencionadas previamente para intentar generar el aminoéster a partir del diol **46**, hemos considerado que sería óptimo desarrollar condiciones de reacción que permitan la ruptura de la lactama α,β -insaturada en una sola etapa. Por consiguiente, hemos optado por seguir dos tipos de reacciones diferente, una llevada a cabo por Zou¹⁰⁶ y colaboradores, y una descrita por Liu¹⁰⁷ y su grupo. En ambos casos el agente oxidante fue el permanganato de potasio. Sin embargo, en el primer ejemplo se utilizaron condiciones fuertemente ácidas al tratar el alcaloide sofocarpina en una solución de ácido sulfúrico a reflujo, seguido de un tratamiento con metanol clorhídrico, obteniendo así el aminoéster deseado. Mientras en el segundo caso la apertura de la lactama α,β -insaturada fue provocada por la oxidación con permanganato potásico en un ambiente ligeramente básico.

¹⁰⁶ Shang, H.; Li, L.; Ma, L.; Tian, Y.; Jia, H.; Zhang, T.; Yu, M.; Zou, Z. *Molecules* **2020**, 25, 1168.

¹⁰⁷ Liu, G.; Szczepankiewicz, B.G.; Pei, Z.; Janowick, D.A.; Xin, Z.; Hajduk, P.J.; Abad-Zapatero, C.; Liang, H.; Hutchins, C.W.; Fesik, S.W.; Ballaron, S.J.; Stashko, M.A.; Lubben, T.; Mika, A.K.; Zinker, B.A.; Trevillyan, J.M.; Jirousek M.R. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 11, 2093.



Esquema 3.30

Cabe comentar que al intentar aplicar las anteriores condiciones, hemos obtenido la desprotección del grupo protector de la cadena hidroximetílica, mientras con las condiciones básicas hemos recuperado producto de partida (véase Tabla 3.2).

Una alternativa interesante a explorar era la ruptura oxidativa catalizada por rutenio descrita por Yang y Zhang.¹⁰⁸ Esta metodología implica el uso de RuCl₃·(H₂O)₂ catalítico y Oxone como el oxidante primario (esquema 3.17). Este es un metodo interesante ya que es un procedimiento más seguro y conveniente que los más aplicados con frecuencia, que implican el uso de reactivos altamente tóxicos o condiciones de reacción peligrosas. Describieron la escisión oxidativa de una amplia gama de olefinas, incluidos compuestos que contienen dobles enlaces con deficiencia de electrones, en los cuales los productos principales eran principalmente aldehídos en lugar del ácido carboxílico o la cetona esperada. A pesar de que nuestro compuesto es una lactama α,β -insaturada y la ruptura descrita es en cetonas α,β -insaturadas, decidimos que valía la pena intentarlo.



Esquema 3.31

¹⁰⁸ Yang, D.; Zhang, C. Journal of Organic Chemistry, 2001, 66, 4814.

Siguiendo estas condiciones no se logró la apertura de nuestro doble enlace, ni tan siquiera cuando se forzaron las condiciones de reacción, como añadir tres veces más cantidad de reactivo respecto a la cantidad descrita y dejando que la mezcla reaccionara durante más tiempo. Esta metodología solo proporcionó el compuesto dihidroxilado **46** con el 10% de rendimiento.



Esquema 3.32

Tras estos ensayos infructuosos, estudiamos una alternativa para efectuar la ruptura en una sola etapa el doble enlace de la lactama α , β -insaturada, y por esto decidimos probar con la ozonólisis. Biellmann y su grupo¹⁰⁹ en el 1996 consiguieron romper el doble enlace del ciclohexeno, obteniendo un compuesto caracterizado de la presencia de dos ácidos carboxílicos.

Según la *review* realizada por Fischer y Dussault¹¹⁰ en el caso de las cetonas α,β insaturadas, si no se utiliza un "trapping nucleophile" (como el Me₂S), puede ocurrir una ozonolisis anómala. Cabaj y su grupo¹¹¹ experimentaron este tipo de ozonolisis en su síntesis del esteroide Oxandrolona. Procediendo con una ozonolisis clásica y haciendo un *work up* con Me₂S obtienen un carbaldehído, mientras cuando trabajan con NaOH y HCl, lo que obtienen es la pérdida espontanea de un carbono.

¹⁰⁹ Gastón, H.; Rodríguez, R.; Biellmann, J.F. J. Org. Chem. 1996, 61, 1822.

¹¹⁰ Fisher, J.T.; Dussault, P.H. *Tetrahedron* **2017**, *73*, 4233.

¹¹¹ Cabaj, J.E.; Kairys, D.; Benson, T.R. Organic Process Research & Development 2007, 11, 378.



Esquema 3.33

Decidimos probar tanto las condiciones de Biellmann como las de Cabaj, sin obtener desafortunadamente los resultados esperados.



Esquema 3.34

Otra opción fue el oxidante Pb(OAc)₄. Se han encontrado en la literatura algunos ejemplos en los cuales utilizan Pb(OAc)₄. Por ejemplo, Uno y colaboradores¹¹² estudiaron la escisión oxidativa de una lactama α , β -insaturada que involucraba una dihidroxilación inicial con OsO₄, seguida de su escisión con Pb(OAc)₄, al igual que Rasmusson y sus colegas.¹¹³ Carter y Panek¹¹⁴ describieron el mismo enfoque, pero se realizó en una olefina, no en una lactama.

¹¹² Uno, H.; Kasahara, K. I.; Ono, N. *Heterocycles*, **2000**, *53*, 1011.

¹¹³ Rasmusson, G. H.; Reynolds, G. F.; Steinberg, N. G.; Walton, E.; Patel, G. F.; Liang, T.; Cascieri, M. A.; Cheung, A. H.; Brooks, J. R.; Berman, C. *Journal of Medicinal Chemistry*, **1986**, *29*, 2298.

¹¹⁴ Carter, K. D.; Panek, J. S. Organic Letters, **2004**, *6*, 55.



Además, Schwartz y White¹¹⁵ estudiaron la escisión de un diol también mediante tratamiento con Pb(OAc)₄.

Esquema 3.35

Desafortunadamente, ninguna de las reacciones nos dio un buen resultado. Sin embargo con el empleo de Pb(OAc)₄ como agente oxidante se obtuvo una estructura inesperada, el compuesto **54** resultante de la apertura del anillo y cierre posterior (Esquema 3.38).



Esquema 3.36

Vistos los resultados obtenidos cuando el producto de partida era la lactama insaturada 24 decidimos buscar otras alternativas que preveían el uso del diol 46 como producto de partida. En la literatura hay varios ejemplos, por esta razón hemos pensado de probar

¹¹⁵ Schwartz, K. D.; White, J. D. Organic Letters, 2011, 13, 248.

algunos de estos. En el 1985 Yoshimura y su grupo¹¹⁶, consiguieron romper el enlace C-C utilizando como agente oxidante el PCC y obteniendo el aldehído correspondiente. Lo mismo pasó a Lopez y sus colaboradores¹¹⁷ cuando intentaron abrir un anillo de 6 y uno de 8 átomos de carbonos, utilizando metaperiodato de sodio y sílica en una mezcla de diclorometano y agua, obteniendo el dialdehído correspondiente. Finalmente el grupo de Stark¹¹⁸ ha hecho un estudio sobre la ruptura oxidativa de los glicoles utilizando el perrutenato(VII) de tetra-*n*-propilamonio con *N*-metilmorfolina *N*-oxido hidrata en diclorometano, obteniendo el correspondiente acido carboxílico.



Esquema 3.37

Todos estos ensayos efectuados y descritos se han recogido de forma resumida en la tabla 3.2.

¹¹⁶ Yamaura, M.; Suzuki, T.; Hashimoto, H.; Yoshimura, J.; Shin, C. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1985, 58, 2812.

¹¹⁷ Lopez, S.; Fernandez-Trillo, F.; Mildón, P.; Castedo, L.; Saá, C. J. Org. Chem. 2005, 70, 6346.

¹¹⁸ Schmidt, A.K.C.; Stark, C.B.W. Org. Lett. **2011**, 13, 21, 5788.



Esquema 3.38

| Ensayo | Producto | Reactivos | Resultados |
|--------|----------|--|----------------------|
| 1 | 24 | KMnO ₄ , 10% H ₂ SO ₄ | O-TIPS desprotección |
| 2 | 24 | KMnO ₄ , Pyr/H ₂ O | Producto de partida |
| 3 | 24 | RuCl ₃ , Oxone, NaHCO ₃ , CH ₃ CN/H ₂ O | 46 10% |
| 4 | 24 | O ₃ , MeOH, H ₂ O ₂ , HCOOH | Mezcla compleja |
| 5 | 24 | 1) O ₃ , MeOH 2) NaOH 3) HCl 4) TMSCl, MeOH | Mezcla compleja |
| 6 | 24 | Pb(OAc) ₄ , OsO ₄ , HOAc | Mezcla compleja |
| 7 | 24 | 1) OsO4, NMO 2) Pb(OAc)4, K ₂ CO ₃ | Mezcla compleja |
| 8 | 46 | Pb(OAc) ₄ , K ₂ CO ₃ | 52 |
| 9 | 46 | PCC | Producto de partida |
| 10 | 46 | TPAP, NMO·H ₂ O | Producto de partida |
| 11 | 46 | NaIO ₄ , SiO ₂ , H ₂ O/THF | Producto de partida |

Tabla 3.2

Como se ha mencionado anteriormente, aunque se halla descrita la ruptura del enlace C-C a partir de un diol, cuando estas condiciones se aplicaron a nuestro compuesto **46** se generó un derivado espiro-[1,4]-oxazepina **52**, obteniendo el mejor rendimiento tratando el espiro diol **46** con tres equivalentes de Pb(OAc)₄, 1.75 equivalentes de K₂CO₃, en benceno.



Esquema 3.39

Aunque inicialmente no era un compuesto esperable, decidimos aprovechar la oxazepina **52** para proseguir en la ruta sintética mediante hidrólisis. Inicialmente, probamos con unas condiciones que preveían un reflujo de DMSO, para la ruptura de la oxazepina, desafortunadamente recuperamos el producto de partida. Hemos probado a tratar el compuesto **52** con NaOH pero no se obtuvieron los resultados esperados. También se probaron metodologías oxidativas por ejemplo utilizando reactivos como el ácido 2-yodoxibenzoico (IBX), el periodinano de Dess-Martin, KMnO4, o también PCC pero tampoco obtuvimos resultados satisfactorios. Por esta razón, se decidió intentar esta desafiante apertura bajo condiciones ácidas. Sin embargo, no se han descrito precedentes de una apertura de anillo de 7 miembros con estructuralmente similares a nuestro compuesto en la literatura.



Esquema 3.40

| Ensayo | Reactivos | Resultados |
|--------|-------------------|----------------------------------|
| 1 | Reflujo en DMSO | Producto de partida |
| 2 | NaOH | Mezcla de compuestos indefinidos |
| 3 | DMP | Producto de partida |
| 4 | IBX | Mezcla de compuestos indefinidos |
| 5 | KMnO ₄ | Producto de partida |
| 6 | PCC | Producto de partida |

Tabla 3.3

Una estrategia interesante para la apertura de lactonas, fue descrita por Alvarez y sus colaboradores.¹¹⁹ Ellos pasaron de un hemiacetal a un acetal mediante el tratamiento de una solución metanol clorhídrico de un lactol de seis miembros, lo que promovió la apertura de la hidroxilactona conduciendo a un éster metílico y un acetal. Otra metodología fue presentada por Ferrari y Vogel.¹²⁰ cuando al intentar infructuosamente la apertura de un anillo de cinco miembros con metanol clorhídrico, trataron el compuesto con SOCl₂ en metanol, conduciendo a la apertura del anillo, generando un acetal y un éster metílico. Ambos procedimientos se aplican en compuestos cíclicos que tienen características comparables a nuestro derivado **52** en el sentido de que ambos tienen un hemiacetal-lactona presente.



Esquema 3.41

El tratamiento del compuesto **52** con metanol clorhídrico condujo a una mezcla compleja de compuestos que, mediante HRMS, mostraron picos de masa coincidentes con el acetal **53**, pero también algunos coincidían con la masa del acetal con pérdida del grupo protector TIPS. Sin embargo, no pudimos purificar completamente la mezcla mediante cromatografía en columna, por lo que no pudimos identificarlos adecuadamente mediante resonancia magnética nuclear. Sin embargo, cuando compuesto **52** fue tratado con SOCl₂ y metanol, lo que condujo con éxito al acetal **53**.

¹²⁰ Ferrari, T.; Vogel, P. Synlett, **1991**, *4*, 233.

¹¹⁹ Alvarez, E.; Francisco, C.G.; Freire, R.; Hernández, R.; Salazar, J.A.; Suárez, E.; Betancor, C. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions* 1, **1986**, 1523.



Esquema 3.42

Aunque hemos logrado resultados satisfactorios en la reacción de apertura del anillo, el rendimiento obtenido se limitó al 30%, lo que sugiere un margen significativo para mejoras. Confiamos en que podemos optimizar las condiciones de reacción con miras a hacer este proceso más eficiente en un futuro cercano. Sin embargo, tanto la preparación del compuesto **52**, como su posterior manipulación es compleja. Distintas reacciones efectuadas con lotes distintos del Pb(OAc)₄ proporcionan el producto final y la desaparición del producto de partida en tiempos de reacción también muy variables, siendo también muy variable su rendimiento final.

3.3.5 Aplicación de la metodología oxidativa con otros grupos protectores

Tras hallar un método para abrir el anillo de siete miembros del producto **52**, y considerando los bajos rendimientos obtenidos, así como el riesgo de desprotección de la cadena hidroximetílica observado en la mayoría de las pruebas realizadas, se decidió llevar a cabo los estudios de la apertura oxidativa de la lactama insaturada, enseñados en el apartado 3.2.4, utilizando otros grupos protectores distintos al sililéter. Se exploró inicialmente la opción de proteger el alcohol de la cadena lateral con un grupo bencílico, anticipando su mayor estabilidad en comparación con los grupos de silicio. Sin embargo, la reacción de protección resultó más desafiante de lo previsto, posiblemente debido a las interacciones π - π entre los anillos aromáticos de la indolina y del grupo feniltio. A pesar de intentar ajustar las condiciones de reacción, los rendimientos fueron consistentemente bajos, con la recuperación del producto de partida sin alterar, lo que llevó a la decisión de descartar este grupo protector. Los detalles de los resultados obtenidos en los diferentes ensayos para obtener el producto deseado se presentan en la Tabla 3.4. En investigaciones anteriores llevadas a cabo por el grupo, se utilizó el grupo bencilo para proteger la cadena hidroximetílica cuando el anillo de oxazolopiperidona carecía del feniltioeter en la posición α del carbonilo, logrando resultados satisfactorios. Sin embargo, al intentar aplicar la misma estrategia de protección al compuesto **45**, ninguno de los ensayos arrojó rendimientos aceptables para proseguir con la síntesis.



Esquema 3.43

| Ensayo | NaH | Imidazol | TEA+DMAP | Temperatura | Rendimiento* |
|--------|--------|----------|------------|------------------|---------------------|
| 1 | 1.5 eq | | | 0° 1h, ta 2h | 4% |
| 2 | 1.5 eq | | | -40° 1h, -20° 1h | 13% |
| 3 | 1.3 eq | | | 0° 1h, ta 2h | 5% |
| 4 | | 4 eq | | 0° 1h, ta 2h | 3% |
| 5 | | 6 eq | | 0° 1h, ta 4h | Producto de partida |
| 6 | | | 3 + 0.1 eq | 0°, ta | 5% |

*En cada ensayo se recupera producto de partida.

Tabla 3.4

Conscientes de que era crucial encontrar grupos protectores que fueran resistentes a condiciones ácidas y reacciones de oxidación fuertes, decidimos investigar dos grupos el benzoilo y el pivaloilo. Así, la protección del alcohol con los cloruros de benzoilo y pivaloilo, proporcionó los correspondientes productos de protección **55** y **56**, con 75 y 43%, respectivamente.



Esquema 3.44

Para obtener la lactama insaturada **57**, es necesario eliminar el grupo feniltioéter. En este caso también utilizaremos el procedimiento con *m*-CPBA, que oxida el átomo de azufre formando el sulfóxido para después eliminarlo gracias a un reflujo de tolueno y de esta manera proporcionar la lactama α,β -insaturada.



Esquema 3.45

Una vez obtenida la lactama **57** con buenos resultados, decidido reproducir los ensayos que tenían potencial para la obtención de resultados satisfactorios. La rotura del doble enlace de la lactama insaturada es importante porque marca el sustituyente en la posición 18 de la espirotriprostatina B.



Esquema 3.46

En el apartado anterior, se ha priorizado la aplicación de condiciones reactivas óptimas para lograr la rotura del enlace en un solo paso. Se han ensayado varios enfoques de apertura

directa del anillo utilizando diversos agentes oxidantes, como KMnO₄, NaIO₄ y Pb(OAc)₄, sin embargo, no arrojaron resultados satisfactorios, conduciendo a la recuperación del producto de partida o a la formación de una mezcla compleja no identificada.

En este caso hemos decidido reproducir una de estas reacciones de oxidación directa. Partiendo del compuesto **57**, se hizo reaccionar con KMnO₄, en condiciones ácidas para formar el correspondiente aminoácido, probando con y sin reflujo, seguido de esterificación para obtener el aminoéster.³² El producto resultante es una mezcla que contiene el producto de partida con y sin pivaloilo.



Esquema 3.47

Al comprobar que este tipo de reacciones directas siguen dando resultados infructuosos para continuar la síntesis total se decidió pasar por el compuesto dihidroxilado. Por esto decidimos utilizar las mismas condiciones que ya probamos con NMO y OsO_4 en una disolución de acetonitrilo y H_2O , obteniendo el compuesto **58** con un rendimiento del 92% y como único isómero.



Esquema 3.48

Continuando con el estudio de la apertura del anillo piperidónico, a partir del compuesto **58**, se llevó a cabo una reacción en dos etapas empleando el KMnO₄ como agente oxidante para la ruptura del enlace C-C, seguido por la esterificación con cloruro de trimetilsililo

(TMSCl) en metanol. El objetivo era la síntesis del aminoéster, sin embargo, se obtuvo una mezcla de compuestos altamente compleja.



Esquema 3.49

Tras analizar los resultados obtenidos, se tomó la decisión de utilizar otro agente oxidante y replantear la ruta sintética con el objetivo de obtener el aldehído en lugar del éster. Se inició la reacción a partir del diol **58**, haciéndolo reaccionar con NaIO₄ y SiO₂ en una disolución de THF y H₂O para inducir la ruptura del enlace. Sin embargo, todos los productos obtenidos tras 1,5 horas a temperatura ambiente resultaron ser idénticos al compuesto inicial. Ante este resultado, se decidió prolongar la reacción con agitación vigorosa durante toda la noche, manteniendo las mismas condiciones y cantidades utilizadas en el ensayo previo. Los análisis posteriores confirmaron que el producto obtenido seguía siendo el compuesto inicial, con y sin el grupo protector. En un último intento por mejorar el rendimiento, se decidió aumentar la cantidad de NaIO₄, pasando de 1,5 a 4 equivalentes. No obstante, el análisis del producto resultante reveló una mezcla altamente compleja de compuestos diferentes.



Esquema 3.50

Buscando alternativas decidimos reproducir una cadena de reacciones ya realizadas en el grupo (véase esquema 3.24). Esta consta de cuatro etapas partiendo desde el diol, pasando por el correspondiente aldehído, para posteriormente realizar una oxidación de esta hasta

un ácido. Tras realizar la esterificación del ácido, conseguimos obtener el éster. Una vez realizada la reacción y habiendo caracterizado los productos obtenidos, se observó la formación de mezcla muy compleja de productos.



Esquema 3.51

Al no obtener resultados favorables ni con el peryodato sódico ni con el permanganato de potasio, se optó por realizar un último ensayo a través de una oxidación con Pb(OAc)₄, utilizado en varias ocasiones en la literatura para la escisión glicólica de una lactama. Por ello, el compuesto **58** se trató con este agente oxidante en una solución de K_2CO_3 en benceno, proporcionando el compuesto **59** tras de 10 min de reacción.



Esquema 3.52

| Ensayo | Producto de partida | Reactivos | Resultados | |
|--------|---------------------|---|-----------------------|--|
| 1 | 58 | 1. KMnO ₄ , CH ₃ CN | Mezcla de compuestos | |
| 1 | | 2. TMSCl, MeOH | | |
| 2 | 58 | 1.5 eq NaIO ₄ , THF/H ₂ O, 1,5h | Producto de partida | |
| 3 | 58 | 1.5 eq NaIO ₄ , THF/H ₂ O, on | Producto de partida + | |
| 5 | | | sin Piv | |
| 4 | 58 | 4 eq NaIO ₄ , THF/H ₂ O, on | Mezcla de compuestos | |
| | | 1. ac. LiOH | | |
| 5 | 58 | 2.SiO ₂ , ac. NaIO ₄ | Mezcla de compuestos | |
| | | 3. NaIO ₄ , RuO ₂ | | |
| | | 4. TMSCl, MeOH | | |
| 6 | 58 | Pb(OAc) ₄ , K ₂ CO ₃ , Benceno | 59 (42%) | |

| Tabla 3 | 3.5 |
|---------|-----|
|---------|-----|

Teniendo en cuenta los resultados resumidos en la Tabla 3.5, se decide seguir con la síntesis a partir del compuesto **59**. El siguiente paso es la abertura del anillo de 7 con una hidrólisis directa. Decidimos utilizar las mismas condiciones empleadas con el derivado sililado. Cuando esta reacción se realizó con el análogo sililado del compuesto **59**, se obtuvo el producto deseado en bajo rendimiento. Sin embargo, cuando la hidrolisis del anillo de 7 miembros se efectuó a partir del derivado que presentaba la cadena hidroximetílica protegida con el grupo pivaloilo, se obtuvo el acetal **60** con un rendimiento moderado.



Esquema 3.53

Lamentablemente no pudimos seguir adelante con la síntesis, pero en trabajos futuros se podrá seguir adelante con la transformación del acetal **60** al compuesto **V** objetivo de este capítulo.



Esquema 3.54

3.4 Resultados destacables

Se ha desarrollado una ruta sintética optimizada para obtener la lactama insaturada con mejores rendimientos. En el primer caso, se utiliza la lactama bicíclica derivada del triptofanol no sustituido, requiriendo seis etapas para llegar al producto insaturado con un rendimiento global del 16%, como se describe en el Capítulo 2. Sin embargo, al iniciar con la lactama que presenta el fenilsulfuro como sustituyente en alfa al carbonilo, el rendimiento global mejora al 25% con una etapa menos. Finalmente, al sustituir el grupo protector TIPS por el grupo Piv, el rendimiento aumenta un 5%, alcanzando un 30% en cinco etapas.



Esquema 3.55

Finalmente, se ha llevado a cabo la generación del producto **49**, producto que representa el objetivo de este capítulo de la presente tesis doctoral. Gracias a la metodología desarrollada por el grupo la estereoquímica de los estereocentros C-3 y C-7 es la correcta para la síntesis de la *ent*-Espirotriprostatina B. En este caso también el sistema presenta la característica porción triptamínica presente en estos alcaloides, gracias al utilizo del (*S*)-triptofanol como

inductor quiral. Cabe destacar que también el amino éster **60** es un intermedio avanzado para la síntesis del enantiómero del alcaloide espirotriprostatina B.



Esquema 3. 56

Capítulo 4

Estudios en la síntesis de alcaloides indólicos de tipo indolo[2,3-a]quinolicidínicos

4.1 Alcaloides indoloquinolicidínicos

Los alcaloides indoloquinolizidínicos pertenecen al grupo de los alcaloides monoterpenicos indólicos y presentan un núcleo indolo[2,3-*a*]quinolicidínico. Se encuentran en diversas familias de plantas, principalmente *Apocinaceae*, *Nissaceae*, *Rubiaceae* y *Loganiaceae*.¹²¹ Entre esta notable clase de alcaloides destacan los compuestos como la geisoschizina, la dihidrocorinanteína y la reserpina, que han sido extensamente investigados por sus propiedades farmacológicas y como objetivos en síntesis orgánica.¹²² Estos alcaloides presentan una estructura policíclica compleja, cuyos anillos pueden ser más o menos sustituidos, lo que representen un desafío para los químicos sintéticos. En el Esquema 4.1 se muestran varios de estos alcaloides indoloquinolizidínicos, destacándose en azul el

¹²¹ (a) Szántay, C.; Honty, K. en *Monoterpenoid Indole Alkaloids*; Saxton, J. E.; Ed.; en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, Taylor, E. C., Ed.; John Wiley and Sons, **1994**: Chichester, Supplement to Vol. 25, Part 4, 161; (b) Creasey, W. A. en *Monoterpenoid Indole Alkaloids*, Saxton, J. E.; Ed. en *The Chemistry of Heterocyclic Compounds*, E. C. Taylor, Ed.; John Wiley and Sons, **1994**: Chichester, Supplement to Vol. 25, Part 4, 715.

¹²² (a) Stöckigt, J.; Ruppert, M. en *Comprenhensive Natural Products*; Barton, D.; Nakanishi, K.; Eds.; Elsevier: New York, **1999**, 4, 109. Para conocer el interés terapéutico y farmacológico que poseen la mayoría de estos alcaloides monoterpénicos, véase: (b) Neuss, N. en *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*; Philipson, J. D.; Zenk, M. H.; Eds.; Academic Press: London, **1980**, Cap 17; (c) Dewick, P. en *Medicinal Natural Products. A Biosynthetic Aproach*; Wiley: Chinchester, **2002**, 346; (d) Kisakürek, M. V.; Hesse, M. en *Indole and Biogenetically Related Alkaloids*; Philipson, J. D.; Zenk, M. H. Eds.; Academic Press: London, **1980**, Cap 2.

enantiómero del alcaloide (-)-antirrina, sobre el cual se basa el presente capítulo de esta Tesis Doctoral.



Esquema 4.1

El desarrollo de una metodología efectiva para la síntesis de la (–)-antirrina puede servir como un modelo para la síntesis de otros alcaloides complejos, lo que a su vez puede ser aplicado en la síntesis de una amplia variedad de compuestos bioactivos. La síntesis de compuestos complejos como la (–)-antirrina supone un desafío significativo en el ámbito de la química orgánica y lograr sintetizar estos compuestos de manera estereoselectiva y eficiente puede representar un avance considerable en las técnicas sintéticas y metodologías. En los apartados siguientes se describirán las síntesis totales de la (–)-antirrina llevadas a cabo por Pancrazi¹²³ y sus colaboradores, Lesma¹²⁴ y su grupo, y Ogasawara y Kawamura.¹²⁵

¹²³ Pancrazi, A.; Kervagoret, J.; Khuong-Huu, Q. Tetrahedron Letters 1991, 32, 4483.

¹²⁴ Danieli, B.; Mauro, M.; Palmisano, G.; Passarella, D.; Lesma, G. Tetrahedron 1994, 50, 8837.

¹²⁵ Kawamura, M.; Ogasawara, K. *Pharmaceutical Tetrahedron Letters* **1995**, *36*, 3369.

4.2 Síntesis previas del alcaloide (-)-antirrina

La (–)-antirrina es un alcaloide con una estructura tetracíclica del tipo indolo[2,3a]quinolizidina. Este compuesto se encuentra en las hojas de Antirhea putaminosa, perteneciente a la familia Rubiaceae, así como en Catharanthus longifolius y algunas otras especies de la familia Apocynaceae. Su estructura incluye un sistema indoloquinolizidínico con un sustituyente en la posición 15, que presenta una porción alílica y una función alcohólica. Este alcaloide se caracteriza por una estereoquímica trans entre los protones H-3 y H-15, lo cual presenta un desafío significativo para su síntesis.

4.2.1 Síntesis total enantioselectiva de Pancrazi

La síntesis totale de la (–)-antirrina llevada a cabo por Pancrazi y sus colaboradores. En ella se construye el sistema indoloquinolicidínco en 4 etapas sintéticas.

La síntesis empieza con la reacción entre la piranosa (**P1**) y la triptamina para formar el derivado triptamínico **P2** que posteriormente se somete a una reacción de oxidación utilizando un complejo de piridina-SO₃ en DMSO, provocando la oxidación del alcohol secundario, proporcionando la cetona **P3**. Mediante una reacción de Wadsworth-Emmons, se convierte en el ester **P4**. El compuesto indoloquinolicidínico **P6** fue obtenido tratando el ester **P4** con ácido acético al 20% in tolueno, pasando por la sal de aciliminio intermedia **P5**.



Esquema 4.2

Una vez obtenido el compuesto tetracíclico **P6**, se somete a una hidrogenación catalítica utilizando Pd-C al 10% para reducir el doble enlace del anillo lactónico, proporcionando la lactona **P7**. Tratando esta último con LiAlH₄ en THF se reduce la piperidona obteniendo la amina **P8**. Tras la funcionalización de la cadena hidroxietílica, obteniendo el seleno derivado **P9**, finalmente, se trató con *m*-CPBA para oxidar el selenio, promoviendo su eliminación y así formar el alcaloide (–)-antririna.



Esquema 4.3

4.2.2 Síntesis total enantioselectiva Lesma

En el 1994 Lesma y su grupo propusieron una síntesis para la (–)-antirrina a partir de la lactona bicíclica **L4**. Este compuesto se obtuvo a partir del ciclohexeno disustituido **L1** por tratamiento con cianuro de potasio. La oxidación del ciano derivado **L2** y la siguiente lactonización proporcionaron la lactona insaturada **L3** que por tratamiento con permanganato de potasio se dihidroxila y finalmente se protege en forma de acetal, obteniendo la lactona **L4**.



Esquema 4.4

Tras el posterior tratamiento de la lactona **L4** con triptamina, el producto resultante se desprotegió para formar el diol **L5**. Este último fue tratado con periodato de sodio que sobrerreacciona para proporcionar el hemiacetal **L6** tras una ciclación intramolecular. Una vez reducido el carbonilo lactámico y separando los dos isómeros con una cromatografía en columna, obtuvieron la piperidina **P8** (producto obtenido por Pancrazi en su síntesis, véase el Esquema 4.3), se funcionalizó la cadena hidroxietílica con un derivado de selenio **P9**, de forma similar a la síntesis de Pancrazi, cuya oxidación y eliminación proporcionó la (–)-antirrina.



Esquema 4.5

4.2.3 Síntesis total enantioselectiva Ogasawara

Ogasawara y Kawamura prepararon cuatro diferentes alcaloides y entre estos la (-)antirrina, empleando el (+)-noralcanfor como producto de partida.



Esquema 4.6

La síntesis llevada a cabo por Ogasawara empieza con la transformación del (+)noralcanfor (**O1**) en la lactona **O2** que se sometió a la apertura del anillo de 7 miembros, y a oxidación proporcionando la cetona **O3** con un rendimiento del 68% en tres etapas. Posteriormente, el compuesto **O3** se convirtió en el derivado tioacetálico desbencilado **O4**, que, en condiciones básicas a reflujo, generó la lactona **O5** con buenos rendimientos.



Esquema 4.7

La lactona **O5** se trató con triptamina para formar el compuesto triptamínico **O6**, cuya posterior reacción con yoduro de metilo en acetonitrilo acuoso indujo una hidrólisis del ditioacetal conduciendo a una ciclación estereoselectiva. Una reducción final con hidruro de aluminio y litio proporcionó el alcaloide (–)-antirrina.



4.3 Núcleo indolo[2,3-*a*]quinolicidinico a partir de lactamas derivadas del (*S*)triptofanol: Trabajos previos

En estudios precedentes del grupo de investigación se desarrollaron metodologías para la generación de moléculas con un núcleo indolo[2,3-*a*]quinolicidínicos a partir de lactamas bicíclicas con estructura de oxazolopiperidonas derivadas del (*S*)-triptofanol. Para ello, es necesario que el cierre del anillo tenga lugar por formación de un enlace entre la posición 2 del anillo indólico y una de las posiciones α de la piperidina. Este proceso puede seguir dos rutas alternativas, debido a la diferente funcionalización en estas posiciones,

permitiendo un cierre regioselectivo según las condiciones de reacción utilizadas. Cuando la lactama inicial presenta un sustituyente en la posición 8 (esquema 4.9), empleando condiciones ácidas para inducir la ciclación mediante α -amidoalquilación, la reacción conduce a la formación de indoloquinolicidinas sustituidas en la posición 1, y que, dependiendo de las condiciones, proporcionan con una estereoselectividad muy elevada y buenos rendimientos el isómero H-6/H-12b *cis* o *trans* (Esquema 4.9). Por otro lado, utilizando condiciones modificadas del método de Bischler-Napieralski,¹²⁶ es posible lograr la ciclación en el carbonilo lactámico. Posteriormente, la apertura reductiva del anillo de oxazolidina lleva a la formación de indoloquinolicidinas sustituidas en la posición 3.



Esquema 4.9

En trabajos anteriores, la reacción de ciclación mediante α -amidoalquilación permitió la síntesis enantioselectiva de análogos de alcaloides de la familia de la yohimbina y heteroyohimbina como por ejemplo la síntesis enantioselectiva de la 17a-

¹²⁶ (a) Ishida, A.; Nakamara, T.; Irie, K.; Oh-ishi, T. *Chem Pharm. Bull.* 1985, *33*, 3237; Para ejemplos se síntesis de derivados indólicos mediante esta metodología, véase: (b) Nakagawa, M.; Liu, J.-J.; Ogata, K.; Hino, T. *Tetrahedron Lett.* 1986, *27*, 6087; (c) Takano, S.; Satoh, S.; Ogasawara, K. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1988, 59; (d) Amat, M.; Llor, N.; Subrizi, F.; Pérez, M.; Molins, E.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 1246.

carbaakuamigina.^{38b} Por otro lado, la ciclación mediante el método Bischler-Napieralski modificado, permitió la síntesis total estereoselectiva de la estructura putativa del alcaloide nitraraína¹²⁷ y la síntesis formal enantioselectiva de los alcaloides indólicos (+)-dihidrocorinanteína y (-)-dihidrocorinanteol, y oxindólicos (–)-rincofilina y (+)-isorincofilina.^{32d}



Esquema 4.10

4.4 Aproximación a la síntesis del alcaloide (+)-antirrina: trabajo propio

Analizando la estructura del alcaloide (+)-antirrina, consideramos que podría ser factible sintetizar este producto natural a través del intermedio indoloquinolicidínico \mathbf{A} , el cual presenta una cadena con un éster terminal en la posición 4 del anillo de piperidona. El intermedio \mathbf{A} se puede obtener mediante la eliminación de la cadena hidroximetílica y la reducción del carbonilo de la piperidona presentes en el compuesto \mathbf{B} , el cual puede ser obtenido mediante la ciclación de la lactama \mathbf{C} , derivada del (*S*)-triptofanol y el aldehído éster \mathbf{D} , como se muestra en el Esquema 4.11.

¹²⁷ Arioli, F.; Pérez, M.; Subrizi, F.; Llor, N.; Bosch, J.; Amat, M. J. Org. Chem. 2014, 79, 7740.



Esquema 4.11

La lactama **C** fue preparada previamente por nuestro grupo en 2021,⁴⁰ en el cual se describió la síntesis del enantiómero 21-oxo-7(*S*)-geissoschizol oxindol. En este caso, se utilizó la lactama **G2a**, que presentaba la configuración absoluta 3*S*, 7*R*, 8a*S*.





La ciclocondensación para la obtención de la lactama bicíclica correspondiente tiene lugar con una desimetrización de las cadenas enantiotópicas del diester G1,¹²⁸ proporcionando una mezcla de dos isómeros en una proporción de 7,5:1.

¹²⁸ Amat, M; Ramos, C.; Pérez, M.; Molins, E.; Florindo, P.; Santos, M.M.M.; Bosch, J. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1954.



Esquema 4.13

Considerando la estrategia planteada para esta síntesis de la (+)-antirrina, hemos aprovechado de las lactamas **G2a,b** para llevar a cabo unos estudios de estereoselectividad de la reacción de ciclación para la generación del sistema indoloquimolicidínico.

4.4.1 Estudios de estereoselectividad de la reacción de ciclación para generar el sistema indoloquinolicidínico

El alcaloide (+)-antirrina presenta una configuración relativa *trans* entre los protones de las posiciones H-3 y H-15 (numeración biogenietica^{Errore. Il segnalibro non è definito.}), por lo que uno de los objetivos de este trabajo fue estudiar la viabilidad de la preparación de la indoloquinolicidina **B** configuración *trans* en dichos protones a partir de la lactama bicíclica derivada del triptofanol **G2**.



Esquema 4.14

Teniendo en cuenta que la posición 3 del alcaloide corresponde a la posición 12b del sistema indoloquinolicidínico (numeración IUPAC), estudios anteriores realizados por el

grupo indicaron que la utilización de $BF_3 \cdot Et_2O$ promueve¹²⁹ la generación de la indoloquinolocidina con la estereoquímica H-6/H-12b *cis* resultante de la ciclización con una isomerización *in situ* de la posición 12b.



Esquema 4.15

Un examen de la ciclación inducida por $BF_3 \cdot Et_2O$ mostró que en 60 minutos solo se forma el isómero *trans*, el producto cinético. Después de 20 horas, se genera una sal de oxazolinium intermedia, y cantidades menores del isómero H-6/H-12b *trans* (proporción 1:9). Tratando la sal con KOH se obtiene la indoloquinolicidina H-6/H-12b *cis*. Los estudios realizados sugirieron que la formación de la sal de oxazolinium tenía lugar a partir del isómero *trans* después de la isomerización del centro estereogénico C-12b. En cambio, la ciclación promovida por HCl genera de forma altamente estereoselectiva el epímero H-6/H-12b *trans*, el producto cinético de la reacción (Esquema 4.16).



Esquema 4.16

En este contexto, en el presente trabajo decidimos investigar el resultado estereoquímico del tratamiento de los isómeros **a** y **b** de la lactama bicíclica **G2** (H-3/H-8a cis y *trans,*

¹²⁹ Amat, M.; Pérez, M.; Arioli, F.; Rigacci, G.; Santos, M.M.M; Gómez-Esqué, A.; Escolano, C.; Florindo, P.; Ramos, C.; Bosch, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3858.

respectivamente), que presenta una cadena de acetato en la posición 7, con este ácido de Lewis con la finalidad de estudiar la viabilidad de la obtención del sistema indoloquinolicidínico que pueda ser un precursor sintético del alcaloide (+)-antirrina.



Esquema 4.17

La lactama G2 se obtiene fácilmente por reacción de ciclocondensación estereoselectiva entre el oxoester G1 y el (S)-triptofanol (véase Esquema 4.13). Para llevar a cabo los primeros ensayos decidimos utilizando la lactama minoritaria G2b (H-3/H-8a *trans*), cuyo tratamiento con $BF_3 \cdot EtO_2$ a reflujo de CH_2Cl_2 condujo a una mezcla inseparable de compuestos en una proporción de 5:95 del compuesto indoloquinolicidínico 64. A diferencia de los resultados obtenidos con la lactama derivada del triptofanol sin sustituyentes (Esquema 4.16), en este caso no se observó la formación de ninguna sal intermedia, probablemente debido a su descomposición durante el *work-up* de la reacción.



Esquema 4.18

Para identificar el isómero mayoritario, realizamos un análisis detallado de su espectro de ¹H-RMN. Al comparar el espectro de la indoloquinolicidina **61**, en el cual solo se detectaron trazas de otro isómero, con los compuestos relacionados H-6/H-12b *cis* y *trans*
G3a y **G3b** descritos en trabajos previos¹²⁹ observamos que el desplazamiento químico de las señales correspondientes a los protones H-1 resultó ser diagnóstico. El espectro del isómero *trans* **G3a** muestra los protones H-1 en desplazamientos químicos de 1,55 y 2,57 ppm (con una diferencia de 1,02 ppm), mientras que en el isómero *cis* estos protones resuenan a 1,87 y 1,63 ppm (con solo 0,24 ppm de diferencia). Considerando que el desplazamiento químico de dichos protones en el compuesto **61b** obtenido mayoritariamente en la ciclización de la lactama bicíclica **G2b** es de 2,03 y 2,38 ppm, planteamos la hipótesis de que el isómero mayoritario corresponde al isómero *cis* H-6/H-12b. A partir del espectro COSY, se pueden identificar los protones H-1 correspondientes al isómero menor, que aparecen a 1,48 y 2,77 ppm, con una diferencia de 1,27 ppm, lo cual es similar al isómero *trans* de la indoloquinolicidina obtenida previamente por el grupo.



Esquema 4.19

Cuando tratamos el isómero mayoritario de la lactama resultante de la reacción de ciclocondensación, **G2a** (*cis* H-3/H-8a) con $F_3B\cdot Et_2O$, se generaron dos isómeros en una proporción relativa de 68:32. En este caso, además de analizar los desplazamientos químicos de los protones H-1, tenemos la posibilidad adicional de comparar el espectro del isómero *trans* H-6/H-12b del compuesto éster etílico **G4a** preparado por Maria Santos y colaboradores usando HCl etanólico en el paso de ciclización.¹³⁰

¹³⁰ Pereira, A.L.N.; Sureda, F.C.; Pérez, M.; Amat, M.; Santos, M.M.M. *Molecules* 2016, 21, 1027.



Esquema 4.20

En la ciclización de la lactama **G2a** con $BF_3 \cdot Et_2O$, los protones H-1 del isómero mayoritario **62a** aparecen a 1,45 y 2,65 ppm (con una diferencia de 1,2 ppm), mientras que el isómero minoritario tiene estos protones a 2,02 y 2,31 ppm (0,29 ppm de diferencia). Al comparar con los isómeros H-6/H-12b *cis* y *trans* obtenidos anteriormente por el grupo, estos datos nos permiten hipotetizar que el isómero mayoritario **62a** es el isómero H-6/H-12b *trans* y el minoritario **62b** corresponde al compuesto H-6/H-12b *cis*. Al comparar la caracterización del producto **G4**, no solo los protones H-1 tienen prácticamente los mismos desplazamientos químicos que el compuesto **62a**, sino que también notamos una alta coincidencia de todos los protones y carbonos.



Esquema 4.21

En conclusión, cuando la reacción de α -amidoalquilación promovida con BF₃·Et₂O tiene lugar a partir del isómero mayoritario de la lactama derivada del triptofanol, **G2a**, se observa la formación mayoritaria de la indoloquinolicidina correspondiente al isómero con configuración relativa H-6/H-12b *trans*. Sin embargo, la ciclización a partir del lactama **G2b**, que presenta la correcta estereoquímica en la configuración del estereocentro de la cadena de acetato de la posición 4 del anillo de piperidina, tiene lugar con isomerización de la posición 12b generando de forma estereoselectiva el correspondiente isómero H-6/H-12b *cis*, **61b**, observando tan solo trazas de su epímero **61a**, compuesto que presenta la configuración correcta para la síntesis del alcaloide (+)antirrina. Estos resultados nos indicaron la inviabilidad de esta estrategia para la síntesis del alcaloide.



Esquema 4.22

4.4.2 Aproximación sintética alternativa

Los resultados obtenidos en los estudios de ciclación mediante α -amidoalquilación de las lactamas bicíclicas derivadas del triptofanol, nos han llevado a considerar una nueva ruta sintética para la síntesis del alcaloide (+)-antirrina. Considerando los buenos resultados obtenidos con la metodología desarrollada para la generación de una lactama α , β -insaturada en nuestra aproximación a la síntesis de la *ent*-espirotriprostatina B, decidimos emplear una estrategia similar. Para incorporar la función indólica característica de este alcaloide, se utilizaría el (*S*)-triptofanol, que también actúa como fuente de quiralidad. Una vez obtenida la mezcla de las lactamas bicíclicas resultantes, se procedería con la ciclación de Pictet Spengler para formar el núcleo de indolo[2,3-*a*]quinolicidina y, seguidamente, la generación de la lactama insaturada, la cual podría ser utilizada como compuesto de partida para una reacción de adición conjugada que nos permitiría la introducción de un sustituyente alilo en la posición 4 de la piperidona. Tras la eliminación de la cadena hidroximetífica, se continuaría con la generación de un hidroxiacetal, el cual se sometería a transformaciones sintéticas convencionales adicionales que proporcionarían el alcaloide (+)-antirrina.



Esquema 4.23

4.4.3 Reacción de Pictet Spengler

A diferencia de las reacciones de espirociclación, comentadas en los capítulos anteriores de la presente tesis, y en las que era imprescindible proteger el nitrógeno indólico para poder favorecer la ciclación en la posición tres del núcleo indólico, esta etapa no es necesaria para generar el sistema indolo[2,3-*a*]quinolicidínico. La ciclación de Pictet-Spengler de los dos diasterómeros¹³¹ de la lactama **43** se llevó a cabo mediante una reacción de α -amidoalquilación intramolecular en medio ácido (HCl 1,25 M). El medio ácido es necesario para la ruptura del enlace C-O y la formación resultante de la sal de aciliminio. Posteriormente, se produce el ataque en la posición 2 del núcleo indólico, dando como producto las indoloquinolicidinas **63a** (H-6/H-12b *trans*) y **63b** (H-6/H-12b *cis*) en proporción 2:1.



Esquema 4.24

La formación estereoselectiva del isómero **63a**, con una configuración relativa *trans* entre los protones de las posiciones H6 y 12b puede justificarse considerando el ataque axial del indol, controlado por factores estereoelectrónicos, sobre una de las dos caras diastereotópicas de la sal de aciliminio intermedia (Esquema 4.25). Este ataque ocurre más rápidamente desde la conformación más estable en torno al enlace exocíclico carbono-nitrógeno. En el caso de la lactama **43**, la conformación **Y** presenta interacciones repulsivas

¹³¹ Esta reacción fue inicialmente realizada por Allin y colaboradores: (a) Allin, S.M.; Thomas, C.I.; Doyle, K.; Elsegood, M.R.J. *J. Org. Chem*, **2005**, *70*, 357; (b) Allin, S.M.; Thomas, C.I.; Doyle, K.; Elsegood, M.R.J. *Eur. J. Org. Chem*, **2005**, 4179.

entre el sustituyente hidroximetilo y el carbonilo de la amida, lo que favorece que la amidoalquilación ocurra predominantemente desde la conformación \mathbf{X} , resultando en la formación de la indoloquinolicidina **63a**. Así, el sustituyente hidroximetilo desempeña un papel determinante en la dirección estereoquímica de la reacción de Pictet-Spengler.¹³²



Esquema 4.25

Con la finalidad de determinar la estereoquímica de la indoloquinolicidina **63a** hemos analizado el espectro de RMN de protón de este compuesto, comparándolo con los espectros de estructuras similares. Considerando que los desplazamientos químicos de los protones H-1 del compuesto **63a** obtenido mayoritariamente en la ciclización del compuesto **43** es de 1,84 y 2,48 ppm, planteamos la hipótesis de que el isómero mayoritario corresponde al isómero H-6/H-12b *trans*. En cambio, los desplazamientos de los protones H-1 correspondientes al isómero minoritario aparecen a 2.04 y 2.30 ppm y por lo tanto presentan una diferencia de 0.26 ppm, lo cual es compatible con que se trate el isómero H-6/H-12b *cis*, al ser coincidente con la indoloquinolicidina **G3b**, obtenida previamente por el grupo.

¹³² Para ciclaciones de Pictet-Spengler de derivados de (S)-triptofanol, véase: (a) Heaney, H.; Taha, M.O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1993; (b) García, E.; Arrasate, S.; Ardeo, A.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1511; (c) Allin, S.M.; James, S.L.; Martin, W.P; Smith, T.A.D.; Elsegood, M.R.J. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 **2001**, 3029; (d) Ardeo, A.; García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8445; (e) Allin, S.M.; Thomas, C.I.; Allard, J.E.; Duncton, M.; Elsegood, M.R.J.; Edgar, M. Tetrahedron Lett. **2001**, *42*, 2335; (f) Abelman, M.M.; Curtis, J.K.; James, D.R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6528; (g) Karpov, A.S.; Oeser, T.; Müller, T.J.J. *Chem. Commun* **2004**, 1502; (h) García, E.; Arrasate, S.; Lete, E.; Sotomayor, N. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10368.



Esquema 4.26

4.4.4 Generación de la lactama α,β -insaturada y reacción de adición conjugada estereoselectiva

Una vez obtenida la lactama **63**, se procedió con la eliminación del sustituyente fenilsulfuro para obtener la lactama α,β -insaturada empleando las mismas condiciones empleadas previamente, añadiendo *m*-CPBA a 0 °C a una la solución del producto de partida en diclorometano dejando la agitación durante dos horas. Desafortunadamente, observamos un rendimiento inferior al 30%. Alternativamente estudiamos la metodología propuesta por por Sakai¹³³ y su grupo (Esquema 4.27), en la que la reacción de oxidación y posterior eliminación tiene lugar en dos etapas. Tras tratamiento con *m*-CPBA 30 min a temperatura ambiente, el tratamiento a reflujo de tetracloruro de carbono promueve la eliminación del sustituyente, generando de esta forma el doble enlace.



Esquema 4.27

¹³³ Yamanaka, E.; Narushima, M.; Inukai, K. Sakai, S.I. Chem. Pharm. Bull. 1986, 34, 77.

A pesar de que Sakai observó la formación de pequeñas cantidades de un subproducto, decidimos aplicar este procedimiento experimental. Tras optimización de las condiciones de reacción, tanto el tiempo como la temperatura, se alcanzó la preparación de lactama α , β -insaturada **64** con un 60% y trazas del subproducto **65** que se detectó por espectroscopía de masas.



Esquema 4.28

Una vez obtenida la indoloquinolicidina insaturada **64**, se procedió con la reacción de adición conjugada para la introducción de una cadena alílica con el objetivo de tener una configuración *trans* entre los H-12b y H-2 (correspondiente a H-3 y H-15 respectivamente, numeración biogenética), coincidente con la estereoquímica del alcaloide antirrina. En este contexto, Allin⁴³ y colaboradores en el 2006 publicaron un estudio en el cual mostraban que efectuando una adicción conjugada cuando el nitrógeno indólico de la indoloquinolicidina estaba libre o estaba protegido con un grupo bencílico, el producto que se obtenía presentaba una configuración H-12b/H-2 *trans* (Esquema 4.29). Sin embargo, cuando el nitrógeno indólico estaba protegido con un grupo Boc el aducto generado presentaba una configuración H-12b/H-2 *cis*.



Esquema 4.29

Vistos estos resultados presentados por Allin, decidimos probar la reacción con el nitrógeno indólico libre. Para las condiciones de reacción nos basamos en un artículo publicado por Martin y colaboradores³⁵ donde proponían una estrategia general para la síntesis de los alcaloides indólicos del tipo corinanteínas. Para la introducción de un sustituyente vinilo en la posición 4 del anillo de piperidona emplearon bromuro de vinilmagnesio y cantidades catalíticas del complejo CuBr·DMS en presencia de TMSCl, obteniendo el producto de adición con un 80% de rendimiento.



Esquema 4.30

Cuando la indoloquinolicidina insaturada **64** fue tratada con bromuro de alilmagnesio y con cantidades catalíticas de CuBr·DMS en presencia de TMSCl durante dos horas a temperatura ambiente se obtuvo el derivado alílico **66** con un rendimiento del 69%. Estudios efectuados anteriormente en el grupo de adicciones conjugadas en lactamas bicíclicas derivadas de aminoalcoles quirales¹³⁴, nos llevaron a pensar que el alilo derivado **66** presenta una configuración relativa H-12b/H-2 *trans*, representada en el Esquema 4.31, que sería la adecuada para poder alcanzar la síntesis de la antirrina.



Esquema 4.31

¹³⁴ Amat, M.; Pérez, M.; Bosch, J. Chem. Eur. J. 2011, 17, 7724.

La selectividad facial en el ataque del nucleófilo a las lactamas insaturadas puede justificarse considerando que el anillo de piperidina adopta una conformación determinada en función de la configuración del estereocentro en la posición C-12b, como consecuencia de la rigidez que imprime el enlace tipo amida al sistema tetracíclico. En esta conformación, el ataque axial del nucleófilo, bajo control estereoelectrónico, que conduce a estados de transición tipo silla, se ve favorecido respecto al ataque por la cara opuesta, que originaría estados de transición tipo bote. Como consecuencia de esto, a partir de la lactama **67**, el nucleófilo se aproxima por la cara *si* del carbono electrófilo del doble enlace, generando el alilo derivado **66** con completa estereoselectividad.



Esquema 4.32

El compuesto **66**, representa un intermedio de interés en la síntesis del alcaloide antirrina. Sin embargo, debido a la falta de tiempo no pudimos seguir con la síntesis.

En el Esquema 4.33 se muestra una ruta sintética para la obtención del alcaloide. La secuencia sintética empezaría con la eliminación de la cadena hidroximetílica del compuesto **66**, y a continuación, sería necesaria una protección del nitrógeno indólico y una reducción del carbonilo piperidónico. Tras oxidación de la cadena alílica, por ejemplo mediante una ozonolisis, se podría obtener el aldehído correspondiente. Seguidamente se procede con una secuencia de α -hidroximetilación enantioselectiva organocatalítica, seguida de la olefinación de Wittig descritas por Li¹³⁵ que permiten la obtención de la N-Boc-antirrina. Una desprotección final del nitrógeno indólico permitiría la obtención del alcaloide (+)-antirrina.

¹³⁵ Min, L.; Lin, X.; Li, C.C. J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 15773.



Esquema 4.33

4.5 Resultados destacables del capítulo

Mediante el análisis ¹H-RMN del desplazamiento químico de los protones H-1, hemos podido desarrollar una estrategia diagnóstica para la identificación de los productos con estructura de indoloquinolicidina H-6/H-12b *cis* y H-6/H-12b *trans*.

| (| H OH 6 N H H 12b N O 6 6 N O H 6 0 H H 12b N O 6 M O H 6 0 H 6 0 H | H G1b MeO ₂ C | H OH 6 N H H H 12b N O H H 12b N O H 6 M O H |
|-------------------------|--|---|---|
| | H-6/H-12b trans | H-6/H-12b <i>cis</i> | H-6/H-12b trans |
| δ H-1 | 1,48 y 2,77* | 2,03 y 2,38 | 1,45 y 2,65 |
| Diferencia δ H-1 | 1,27 ppm* *Interpretación COSY | 0,35 ppm | 1,20 ppm |
| | H H H H H H H H H H H H H H | H H H G3a H H H H H H H H H H H H H H H H H H H | H = 0H |
| | H-6/H-12b c/s | H-6/H-12b trans | H-0/H-120 C/S |
| <i>δ</i> H-1 | 2,16 y 2,42 | 1,84 y 2,48 | 2,04 y 2,30 |
| Diferencia δ H-1 | 0,26 ppm | 0,64 ppm | 0,26 ppm |

Esquema 4.34

La lactama **43**, que presenta un sustituyente fenilsulfuro en la posición alfa al carbonilo lactámico, permite en etapas posteriores la generación de la lactama insaturada a partir del compuesto indoloquinolicidínico **63**. Una vez obtenida la lactama **64** se realiza una reacción de adición conjugada para la introducción del sustituyente alilo presente el aducto **66**. Dicho intermedio se genera a partir de la lactama bicíclica derivada del (*S*)-triptofanol **43** con un 29% de rendimiento en tres etapas. Cabe destacar que la reacción de adición conjugada ha proporcionado el producto **66** con una alta estereoselectividad.



Esquema 4.35

Capítulo 5

Conclusiones

Capítulo 2:

- Se ha reproducido satisfactoriamente la síntesis del sistema de espiro[indolicidina-1,3'-oxindol] a partir de una lactama bicíclica derivada del (*S*)-triptofanol siguiendo la metodología desarrollada previamente por el grupo de investigación. Sin embargo, no se ha conseguido transformar con buenos rendimientos la lactama espiránica en el correspondiente derivado insaturado. Se han explorado diferentes métodos alternativos para realizar dicha transformación sin conseguir resultados suficientemente eficientes y reproducibles para ser utilizados en el contexto de una síntesis total.
- Se ha desarrollado un procedimiento satisfactorio para la oxidación selectiva del núcleo de indolina a oxindol en un sistema espiránico conteniendo un núcleo de indolicidina. Tras numerosos intentos, la oxidación selectiva de la amina secundaria presente en el núcleo de indolina en presencia de la amina terciaria del núcleo de indolicidina se realizó utilizando tungstato sódico y peróxido de hidrógeno seguida de reducción del ácido hidroxámico resultante.
- Se ha desarrollado un procedimiento eficiente para la introducción *one-pot* de un grupo acetato en posición beta y de un grupo acetilo en posición alfa de la lactama insaturada. Dicha transformación implica una adición de Michael del enolato del 1,3-ditiolano-2-carboxilato de metilo a la lactama insaturada y una reacción de condensación de Claisen del enolato de amida resultante con el éster de dicho reactivo.

Capítulo 3:

 Se ha estudiado una alternativa para la síntesis de la lactama espiránica insaturada que implica la preparación de precursores con un grupo feniltio en posición alfa del carbono carbonílico. La presencia de dicho grupo no ha mermado ni el rendimiento en la preparación de la lactama bicíclica derivada del triptofanol ni el rendimiento y la estereoselectividad en la reacción de espirociclación. La posterior oxidación del sulfuro a sulfóxido seguido de su eliminación, ha permitido obtener satisfactoriamente la lactama espiránica insaturada deseada. • Se ha estudiado la apertura oxidativa del anillo lactámico mediante oxidación del doble enlace de la lactama espiránica insaturada. Dicha oxidación conduce a una espiro[pirrolidina-3,3'-indolina] precursora en la síntesis de la espirotriprostatina B.

Capítulo 4:

- Se ha estudiado la estereoselectividad de la reacción de Pictet Spengler, reacción clave para la formación del sistema tetracíclico indolo[2,3-*a*]quinolicidínico característico del alcaloide (+)-antirrina. Se ha establecido un método diagnostico para la asignación de la estereoquímica de los protones H-12b que se refleja en la estereoquímica del enantiómero del alcaloide antirrina. Sin embargo no ha sido posible obtener de forma eficiente el isómero con la correcta estereoquímica para alcanzar la síntesis del alcaloide.
- Se ha desarrollado una ruta sintética que en pocas etapas permite la preparación del sistema tetracíclico indoloquinolicidínico con un sustituyente en la posición C-15 con la correcta estereoquímica. Este proceso se lleva a cabo con una elevada estereoselectividad permitiendo acceder al núcleo tetracíclico sustituido con una configuración H-3/H-15 *trans* correspondiente al enantiómero de la (–)-antirrina.

Capítulo 6 Experimental

General Experimental Information

All air sensitive manipulations were carried out under a dry argon atmosphere with anhydrous, commercially available solvents. Drying of organic extracts during work-up of reactions was performed with MgSO₄ or Na₂SO₄. Evaporation of solvents was accomplished with a rotary evaporator. Thin-layer chromatography was performed on SiO₂ (silica gel 60 F₂₅₄) and the spots were located by UV, and either 1% KMnO₄ or iodoplatinate solutions. Chromatography refers to flash column chromatography and was carried out on SiO₂ (silica gel 60, 230-400 mesh). NMR spectra were recorded at 400 MHz (¹H) and 75.4 and 100.6 MHz (¹³C), and chemical shifts are reported in δ values, in parts per million (ppm) relative to Me₄Si (0 ppm) or relative to residual chloroform (7.26 ppm, 77.0 ppm) or residual methanol (3.34 ppm, 49.9 ppm) as internal standards. Data are reported in the following manner: chemical shift, multiplicity, coupling constant (J) in hertz (Hz), integrated intensity, and assignment (when possible). Assignments and stereochemical determinations are given only when they are derived from definitive two-dimensional NMR experiments (gCOSY-gHSQC). IR spectra were performed in a spectrophotometer Nicolet Avatar 320 FT-IR and only noteworthy IR absorptions (cm⁻¹) are listed. Optical rotations were measured on a Perkin-Elmer 241 polarimeter, using a Na lamp. $[\alpha]_D$ values are given in 10⁻¹ deg cm² g⁻¹. High resolution mass spectra (HRMS) and elemental analysis were performed by Centres Cientfics i Tecnològics de la Universitat de Barcelona. The IUPAC systematic numbering is used for the nomenclature and NMR assignation of oxazolopiperidone systems. The IUPAC numbering is also used for the nomenclature of spiro-compounds system, whereas for the NMR assignation of spirocompounds biogenetic numbering⁴⁵ is preferred in order to facilitate comparison with the natural products, while for indologuinolizidines we use IUPAC numbering.

Oxazolopiperidone system

Spiro-compound system







Systematic numbering (IUPAC) Systematic numbering (IUPAC) Biogenetic numbering

Indolo[2,3-a]quinolizidine system



Systematic numbering (IUPAC)



Biogenetic numbering



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

• Preparation of (S)-tryptophanol

(*L*)-Tryptophan (5 g, 24.5 mmol) was added at 0°C, under an inert atmosphere, to a solution of lithium aluminum hydride (LiAlH₄, 4.9 g, 129.1 mmol) in anhydrous THF (230 mL). The resulting mixture was stirred in refluxing THF for 20 h. The reaction was cooled to 0°C and saturated aqueous solution of Na₂SO₄ was carefully added. The mixture was filtered through Celite®, washed with EtOAc. The filtrate was dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure giving (*S*)-tryptophanol (1) (3.6 g, 77%), which was used in the subsequent step without previous purification.

• Preparation of methyl 5-oxopentanoate 2

Concentrated H₂SO₄ (200 µL) was added to a solution of δ -valerolactone (9.3 mL, 100 mmol) in anhydrous MeOH (50 mL), and the reaction was stirred at room temperature for 16 h. Then CaCO₃ was added to the solution until pH=8 and the mixture was washed with brine (saturated aqueous solution of NaCl), dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure at low temperature. Pyridinium chlorochromate (PCC, 32.2 g, 150 mmol) and Celite® (32.2 g) was slowly added at 0 °C to a solution of the resulting crude in CH₂Cl₂ (582 mL). The reaction was stirred at room temperature for 16 hours, then filtered on silica under vacuum washing with 9:1 hexane-EtOAc. The evaporation of solvent under reduced pressure gave the corresponding **methyl 5-oxopentanoate** (**2**) (10.4 g, overall yield 80% over 2 steps), which was used in the subsequent step without previous 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 oxo-ester (2, 5.70 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 to EtOAc) affording lactams **3a** (5.05 g, 60%) and **3b** (1.21 g, 15%).

• Bicyclic lactam **a** (3*S*, 8a*S*)

IR (NaCl): 3269 (NH), 1633 (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*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, CH₂-Ind), 3.68 (dd, *J* = 8.8, 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.73 (dm, *J* = 13.6 Hz, 1H, CH₂-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* = 1.6 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).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.7 (C-7), 27.2 (CH₂-Ind), 28.6 (C-8), 31.2 (C-6), 56.2 (C-3), 70.1 (C-2), 89.2 (C-8a), 111.2 (CH_{AR}), 112.8 (C_{AR}), 119.5 (CH_{AR}), 119.8 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 122.5 (CH_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 168.2 (NCO).

mp: 145-146 °C (Et₂O-hexane).

Elemental analysis calcd (%) for C₁₆H₁₈N₂O₂: C 71.09, H 6.71, N 10.36; found: C 70.91, H 6.73, N 10.32.



(400 MHz, CDCl₃)





(100.6 MHz, CDCI₃)





• Bicyclic lactam **3b** (3*S*,8a*R*)

IR (NaCl): 3267 (NH), 1627 (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*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* = 18.0, 11.6, 6.4 Hz, 1H, H-6), 2.51 (dd, *J* = 18.4, 6.4 Hz, 1H, H-6), 3.05 (dd, *J* = 14.0, 8.8 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.32 (dd, *J* = 14.1, 2.8 Hz, 1H, CH₂-Ind), 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).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.2 (C-7), 27.6 (CH₂-Ind), 28.3 (C-8), 31.5 (C-6), 54.6 (C-3), 69.8 (C-2), 87.4 (C-8a), 111.2 (C_{AR}), 111.2 (CH_{AR}), 119.2 (CH_{AR}), 119.6 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 122.7 (CH_{AR}), 127.9 (C_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 168.9 (NCO).

mp: 137-138 °C (Et₂O-hexane).

Elemental analysis calcd (%) for C₁₆H₁₈N₂O₂: C 71.09, H 6.71, N 10.36; found: C 71.37, H 6.78, N 10.37.



(400 MHz, CDCl₃)





(100.6 MHz, CDCl₃)





(3*S*,8*aS*)-5-Oxo-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (4a).

30% NaOH aqueous solution (7 mL) was added at 0 °C to a stirred solution of lactam **3a** (327 mg, 1 mmol), tetrabutylammonium chloride (14 mg, 0.05 mmol), and *p*-toluenesulfonyl chloride (285 mg, 1.49 mmol) in CH_2Cl_2 (11 mL). After stirring at room temperature overnight, CH_2Cl_2 was added, the phases were separated, and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with 2 N HCl, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) of the residue gave protected lactam **4a** (478 mg, 93%) as a yellow foam.

IR (NaCl): 1643 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.35-1.45 (m, 1H, H-8), 1.67-1.73 (m, 1H, H-7), 1.93- 2.00 (m, 1H, H-7), 2.20-2.24 (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), 7.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-*m* Ts), 7.25 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (td, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (s, 1H, H_{AR}), 7.73-7.75 (m, 3H, H_{AR}, H-*o* Ts), 7.96 (d, *J* = 8.4 Hz, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, *g*COSY, *g*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), 69.7 (C-2), 88.9 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.3 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 126.7 (C-*o* Ts), 129.8 (C-*m* Ts), 130.9, 135.1, 135.2 (C_{AR}, C_{AR}, C-*o* Ts), 144.8 (C-*p* Ts), 168.1 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -7.5$ (*c* 1.03 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{23}H_{25}N_2O_4S + H]^+$: 425.1530, found: 425.1528.





(100.6 MHz, CDCl₃)





(3*S*,8*aR*)-5-Oxo-3-[1-(*p*-toluenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-2,3,6,7,8,8a-hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (4b).

Operating as above, from a solution of lactam **3b** (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 **4b** (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, H-2), 3.24 (dd, J = 14.4, 2.8 Hz, 1H, H-2), 3.58 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 4.04 (dd, J = 8.8, 7.6 Hz, 1H, CH₂-Ind), 4.35 (dd, J = 9.2, 4.4 Hz, 1H, H-8a), 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, Ha_R), 7.32 (t, J = 8.4 Hz, 1H, Ha_R), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H, Ha_R), 7.73 (d, J = 8.0 Hz, 2H, H-m Ts), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H, Ha_R).

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-8a), 113.7 (CH_{AR}), 118.3 (C_{AR}), 119.9 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 125.0 (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).

HRMS (ESI) calcd for [C₂₃H₂₅N₂O₄S + H]⁺: 425.1530, found: 425.1528.





(100.6 MHz, CDCl₃)





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

Et₃SiH (156 mL, 0.971 mmol) and TiCl₄ (107 mL, 0.971 mmol) were added under an inert atmosphere to a solution of lactams **4a** and **4b** (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 anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded spiro compound **5** (183 mg, 88%) as a pale-yellow foam.

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

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*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), 2.00-2.18 (m, 2H, H-20, H-6), 2.39 (s, 3H, CH₃ Ts), 2.34-2.47 (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), 4.48 (m, 1H, H-5), 5.07 (br. s, 1H, OH), 6.76 (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}), 7.68-7.71 (m, 3H, H*o* Ts, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.7 (C-15), 21.5 (CH₃ Ts), 23.1 (C-14), 31.3 (C-20), 39.1 (C-6), 52.0 (C-7), 56.9 (C-2), 59.4 (C-5), 66.1 (C-3), 67.1 (CH₂OH), 114.7 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.4 (C-*o* Ts), 129.2 (CH_{AR}), 129.8 (C*m* Ts), 132.9, 133.2 (C_{AR}, C*i* Ts), 142.1 (C_{AR}), 144.6 (C*p* Ts), 172.0 (NCO).

mp: 185-186°C

 $[\alpha]_D^{22} = +54.4 (c \ 1.02 \text{ in CHCl}_3).$

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





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

Tetrabutylammonium iodide (100 mg, 0.275 mmol) and benzenesulfonyl chloride (1.700 g, 9.656 mmol) were added at room temperature to a solution of lactam **3a** (1.243 g, 4.598 mmol) in CH₂Cl₂ (36 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and 30% NaOH solution (53 mL) was added. After stirring at room temperature overnight, CH₂Cl₂ was added, the phases were separated, and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂. The organic layer was then washed with 2N HCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc) of the residue afforded the protected lactam **6a** (1.690 g, 90%).

IR (KBr): 1643 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.39 (m, 1H, H-8), 1.62-1.76 (m, 1H, H-7), 1.92-2.01 (m, 1H, H-7), 2.21 (m, 1H, H-8), 2.32- 2.47 (m, 2H, H-6), 2.69 (dd, *J* = 14.0, 9.9 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.59 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂-Ind), 3.72 (m, 1H, H-2), 3.94 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-2), 4.25 (m, 1H, H-3), 4.66 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, H-8a), 7.27 (m, 1H, H_{AR}), 7.33 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}) 7.37 (s, 1H, H_{AR}), 7.43 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.53 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H-p C₆H₅), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR})

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.9 (C-7), 27.1 (CH₂-Ind), 28.7 (C-8), 31.4 (C-6), 55.3 (C-3), 70.1 (C-2), 89.3 (C-8a), 114.0 (CH_{AR}), 119.9 (C_{AR}), 120.5 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 125.4 (CH_{AR}), 127.1 (C-*o* C₆H₅), 129.6 (C-*m* C₆H₅), 129.6 (C_{AR}), 134.1 (C-*p* C₆H₅), 135.5 (C_{AR}), 138.5 (C_{AR}), 168.5 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_4S + H]^+$: 411.1373, found: 411.1371.



(400 MHz, CDCl₃)







159



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

Operating as described for the preparation of compound **6a**, tetrabutylammonium iodide (26 mg, 0.071 mmol) and benzenesulfonyl chloride (442 mg, 2.501 mmol) were added at room temperature to a solution of lactam **3b** (322 mg, 1.191 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and 30% NaOH (13.8 mL, 103.5 mmol) was added. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc), affording the protected lactam **6b** (440 mg, 90%).

IR (KBr): 1644 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.36 (m, 1H, H-8), 1.46 (m, 1H, H-7), 1.80-1.88 (m, 1H, H-7), 2.13 (m, 1H, H-8), 2.28 (ddd, *J* = 18.0, 11.2, 6.4 Hz, 1H, H-6), 2.47 (dd, *J* = 18.0, 6.0 Hz, 1H, H-6), 2.95 (dd, *J* = 14.0, 8.8 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), 4.34 (dd, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H, H-8a), 4.55 (qd, *J* = 8.0, 3.2 Hz, 1H, H-3), 7.24 (t, *J* = 6.8, Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (s, 1H, H_{AR}), 7.42 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H*m* C₆H₅), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅), 8.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.1 (C-7), 27.5 (CH₂-Ind), 28.2 (C-8), 31.4 (C-6), 53.6 (C-3), 69.6 (C-2), 87.5 (C-8a), 113.9 (CH_{AR}), 118.7 (C_{AR}), 120.1 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 125.2 (CH_{AR}), 126.8 (C-*o* C₆H₅), 129.4 (C-*m* C₆H₅), 131.2 (C_{AR}), 133.9 (C-*p* C₆H₅), 135.4 (C_{AR}), 138.2 (C_{AR}), 169.1 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_4S + H]^+$: 411.1373, found: 411.1377.



(400 MHz, CDCl₃)









(100.6 MHz, CDCl₃)




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

TiCl₄ (2.6 mL, 23.675 mmol) and Et₃SiH (1.5 mL, 9.470 mmol) were added at room temperature under argon atmosphere to a solution of lactam **6a** (1.953 g, 4.735 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (44 mL), and the resulting mixture was stirred overnight at reflux. A saturated solution of NaHCO₃ was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded the spiro compound **7** (2.209 g, 88%) as a pale-yellow foam.

IR (KBr): 3386 (OH), 1615 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.57 (ddd, *J* = 24.3, 13.4, 3.1 Hz, 1H, H-14), 1.39 (dm, *J* = 13.1 Hz, 1H, H-14), 1.56 (dd, *J* = 13.0, 10.2 Hz, 1H, H-6), 1.57-1.62 (masked, 1H, H-15), 1.66-1.75 (m, 1H, H-15), 1.99 (dd, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.11 (m, 1H, H-20), 2.43 (dd, *J* = 18.2, 5.2 Hz, 1H, H-20), 3.51 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.59-3.65 (m, 1H, CH₂OH), 3.70 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1H, CH₂OH), 3.75 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.45 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 5.03 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, OH), 6.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.8 (C-15), 23.2 (C-14), 31.4 (C-20), 39.2 (C-6), 52.1 (C-7), 57.0 (C-2), 59.4 (C-5), 66.1 (C-3), 66.9 (CH₂OH), 114.8 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 127.4 (C-*o* C₆H₅), 129.3 (C-*m* C₆H₅), 129.3 (CH_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 133.7 (C-*p* C₆H₅), 136.3 (C_{AR}), 142.0 (C_{AR}), 172.0 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = +51.7$ (*c* 1.97 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{24}N_2O_4S + H]^+$: 413.1530, found: 413.1520.



(400 MHz, CDCl₃)





(100.6 MHz, CDCl₃)





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

A solution of AlCl₃ (0.194 g, 1.456 mmol) in anhydrous THF (11 mL) was added dropwise to a stirred suspension of LiAlH₄ (0.192 g, 5.096 mmol) in anhydrous THF (34 mL) at 0 °C under argon atmosphere. The resulting mixture was stirred for 30 min, and a solution of lactam **7** (0.300 g, 0.728 mmol) in anhydrous THF (15 mL) was added dropwise at 0 °C. The mixture was stirred for 2 h at 0 °C, and the reaction was quenched at 0 °C with saturated aqueous Na₂SO₄. The resulting mixture was diluted with EtOAc, filtered through a Celite® pad, and dried over anhydrous Na₂SO₄. The organic solution was concentrated under reduced pressure, and the residue purified by flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc) affording amine **8** (0.144 g, 50%).

IR (KBr): 3383 (OH) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.70-0.78 (m, 1H, H-14), 1.00-1.09 (m, 2H, H-14, H-15), 1.25-1.33 (m, 1H, H-20), 1.41-1.51 (m, 1H, H-20), 1.67-1.73 (m, 1H, H-15), 1.78 (dd, *J* = 14.0, 4.3 Hz, 1H, H-6), 2.48 (m, 2H, H-6, H-3), 2.72 (td, *J* = 13.2, 2.4 Hz, 1H, H-21), 3.02 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-21), 3.34-3.45 (m, 2H, H-5, CH₂OH), 3.58 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2), 3.72 (dd, *J* = 11.1, 2.2 Hz, 1H, CH₂OH), 4.21 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-2), 7.00 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.12 (m, 1H, H_{AR}), 7.25 (m, 1H, H_{AR}), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.0 (C-20), 23.7 (C-15), 24.4 (C-14), 38.3 (C-6), 45.9 (C-21), 52.6 (C-7), 57.4 (C-5), 60.8 (CH₂OH), 64.4 (C-2), 68.3 (C-3), 115.0 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 125.2 (CH_{AR}), 127.6 (C-*o* C₆H₅), 128.8 (CH_{AR}), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 133.4 (C-*p* C₆H₅, C_{AR}), 137.1 (C_{AR}), 142.5 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{26}N_2O_3S + H]^+$: 399.1737, found: 399.1729.



(400 MHz, CDCl₃)







(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]spiro [indoline-3,1'-indolizidine] (9)

A solution of spiroindolizidine **8** (0.213 g, 0.534 mmol) in anhydrous THF (17 mL) was added under argon atmosphere at 0 °C to a flask containing NaH (77.0 mg, 3.206 mmol) and the resulting solution was stirred for 20 min at this temperature. After this time (Boc)₂O (0.700 g, 3.206 mmol) was added and the solution was allowed to warm slowly to room temperature while stirring overnight. The reaction was then cooled to 0 °C and distilled water was added carefully. The phases were separated, and the aqueous layerwas further extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) afforded the spiro compound **9** (0.167 g, 63%).

IR (KBr): 1741 (OCOOt-Bu) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.69-0.77 (m, 1H, H-14), 0.87-1.07 (m,2H, H-14, H-15), 1.30-1.35 (m, 2H, H-20), 1.52 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.58 (m, 2H, H-6, H-15), 2.31 (m, 2H, H-3, H-6), 2.53 (m, 1H, H-21), 3.02 (dm, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-21), 3.44 (m, 1H, H-5), 3.64 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.00-4.06 (m, 2H, CH₂O), 4.06 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 6.99 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.22 (td, *J* = 7.2, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.44 (tt, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.5 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.67 (dm, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (dd, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 22.5 (C-20), 24.0 (C-15), 25.4 (C-14), 27.9 [(CH₃)₃C], 40.3 (C-6), 47.0 (C-21), 52.4 (C-7), 56.3 (C-5), 62.7 (C-2), 67.5 (CH₂O), 68.4 (C-3), 82.3 [(CH₃)₃C], 114.6 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 125.4 (CH_{AR}), 127.4 (C-*o* C₆H₅), 128.4 (CH_{AR}), 129.1 (C-*m* C₆H₅), 133.3 (C-*p* C₆H₅), 135.2 (C_{AR}), 137.1 (C_{AR}), 142.1 (C_{AR}), 153.7 (C=O).



HRMS (ESI) calcd for $[C_{27}H_{34}N_2O_5S + H]^+$: 499.2261, found: 499.2258.



(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-[(Triisopropylsiloxymethyl)methyl]spiro [indoline-3,1'-indolizidine] (10)

• From spiroindolizidine **8**, using imidazole:

TIPSCl (0.32 mL, 1.506 mmol) was added under argon atmosphere at 0 °C to a stirring solution of imidazole (0.205 g, 3.012 mmol) and spiroindolizidine **8** (0.300 g, 0.753 mmol) in anhydrous DMF (0.75 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 4 h. The reaction was then cooled to 0 °C and was quenched with saturated aqueous NH₄Cl. The phases were separated, and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) of the residue afforded the spiro compound **10** (0.334 g, 80%).

• From spiroindolizidine **8**, using silver nitrate (AgNO₃), and triethylamine:

TIPSCl (2 mL, 9.56 mmol) AgNO₃ (811 mg, 4.78 mmol), and Et₃N (0.7 mL, 4.78 mmol) were added at room temperature to a solution of spiro compound **8** (940 mg, 2.39 mmol) in anhydrous THF (55 mL) under inert atmosphere. The resulting mixture was stirred at 50°C overnight. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl, and the mixture was extracted repetitive times with EtOAc. The combined organic faces were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromotography (7:3 hexane-EtOAc) of the residue gave protected spiro compound **10** (910 mg, 67%).

• From lactam **11**:

Operating as described for the preparation of spiroindolizidine **8**, from a stirred suspension of LiAlH₄ (63 mg, 1.673 mmol) in anhydrous THF (11.2 mL), a solution of AlCl₃ (64 mg, 0.478 mmol) in anhydrous THF (3.7 mL) and a solution of lactam **11** (0.136 g, 0.239 mmol) in anhydrous THF (4.9 mL), spiroindolizidine **10** was obtained (0.120 g, 90%) after purification by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.63 (m, 1H, H-14), 0.74 (m, 1H, H-14), 0.98 (m, 1H, H-15), 1.07 [s, 21H, CH(CH₃)₃], 1.36 (m, 2H, H-20), 1.56 (dm, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-15), 1.72 (dd, *J* = 14.0, 11.2 Hz, 1H, H-6), 2.06 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-6), 2.40 (d, *J* = 10.0 1H, H-3), 2.58 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-21), 3.02 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H, H-21), 3.27 (m, 1H, H-5), 3.66 (m, 2H, CH₂O), 3.67 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.98 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19-7.23 (m, 2H, H_{AR}), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.54 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.79 (d, J = 7,6 Hz, 2H, H_{AR})

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz,) δ 11.9 [*C*H(CH₃)₃], 18.1 [CH(*C*H₃)₃], 23.4 (C-20), 23.9 (C-15), 25.5 (C-14), 40.4 (C-6), 47.1 (C-21), 52.2 (C-7), 59.4 (C-5), 61.5 (C-2), 64.7 (CH₂O), 68.4 (C-3), 114.4 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 125.5 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 128.0 (CH_{AR}), 128.9 (2CH_{AR}), 133.1 (CH + C_{AR}), 136.9 (C_{AR}), 141.7.1 (C_{AR}).

 $[\alpha]_D^{22} = +15.9$ (c 1.44 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{31}H_{46}N_2O_3SSi + H]^+$: 555.3071, found: 555.3068.



50 145 140 135 130 125 120 115 110 105 100 95 90 85 80 75 70 65 60 55 50 45 40 35 30 25 20 15 10 5 fl (ppm)

171



(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-3'-([Triisopropylsilyloxy]methyl)spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (11)

Operating as described for the preparation of spiroindoline **10**, from a solution of lactam **7** (0.500 g, 1.212 mmol) in anhydrous DMF (1.2 mL), imidazole (0.330 g, 4.848 mmol) and TIPSCl (0.52 mL, 2.424 mmol), the spiro compound **11** was obtained (0.586 g, 85%) after purification by flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc).

IR (film): 1640 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.47 (qd, *J* = 13.6, 2.8 Hz, 1H, H-14), 1.05 [s, 3H, (CH(CH₃)₂)₃], 1.06 [s, 18H, (CH(CH₃)₂)₃], 1.39 (dm, *J* = 13.6 Hz, 1H, H-14), 1.51-1.57 (m, 1H, H15), 1.65.1.67 (m, 1H, H-15), 1.92 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 1.99-2.09 (m, 1H, H-20), 2.22 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.33 (dd, *J* = 17.6, 5.2 Hz, 1H, H-20), 3.55 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.68 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, CH₂O), 3.77 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.88 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H, H-2), 4.22 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.34-4.40 (m, 1H, H-5), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (tt, *J* = 8.0, 2.0 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.58 (tt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.8 [*C*H(CH₃)₂], 17.9 [CH(*C*H₃)₂], 20.0 (C-15), 23.2 (C-14), 31.5 (C-20), 37.7 (C-6), 52.5 (C-7), 56.6 (C-5), 57.1 (C-2), 62.7 (CH₂O), 67.0 (C-3), 114.3 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 128.8 (CH_{AR}), 129.1 (C-*m* C₆H₅), 133.4 (C-*p* C₆H₅), 134.1 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 169.0 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = +28.7$ (*c* 1.44 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{31}H_{44}N_2O_4SSi + H]^+$: 569.2864, found: 569.2865





(100.6 MHz, CDCl₃)





(1'*S*,3'*S*,8a'*R*)-3'-[(*tert*-butoxycarbonyloxy) methyl]spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (12)

Mg turnings (0.213 g, 8.758 mmol) were added at room temperature to a flask containing anhydrous MeOH (9.0 mL) and, after the generation of H₂ began, a solution of the spiroindolizidine **9** (0.140 g, 0.281 mmol) in anhydrous MeOH (4.5 mL) was added. The mixture was stirred for 1.5 h at room temperature (maintained in a water bath), under inert atmosphere. The reaction was quenched with saturated solution of NH₄Cl, and the mixture extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) of the residue afforded the deprotected spiroindoline **12** (91 mg, 90%).

IR (KBr): 3242 (NH), 1740 (OCOOt-Bu) cm⁻¹.

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.94-1.06 (m, 1H, H-14), 1.17-1.21 (m, 2H, H-14, H-15), 1.34-1.45 (m, 2H, H-20), 1.49 [s, 9H, (CH₃)₃C], 1.72 (m, 2H, H-6, H-15), 2.57 (dd, *J* = 13.6, 9.2 Hz, 1H, H-6), 2.68 (tm, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-21), 2.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-3), 3.12 (dm, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-21), 3.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.55 (m, 1H, H-5), 3.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.99 (m, 1H, CH₂O), 4.17 (m, 1H, CH₂O), 6.63 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.72 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 22.6 (C-20), 24.2 (C-15), 26.1 (C-14), 27.9 [(CH₃)₃C], 40.4 (C-6), 47.5 (C-21), 54.2 (C-7), 56.5 (C-5), 61.0 (C-2), 67.7 (C-3), 68.3 (CH₂O), 82.2 [(CH₃)₃C], 109.7 (CH_{AR}, C_{AR}), 118.5 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 127.9 (CH_{AR}), 151.7 (C_{AR}), 153.8 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{21}H_{30}N_2O_3 + H]^+$: 359.2329, found: 359.2321





(1'S,3'S,8a'R)-3'-[(Triisopropylsiloxymethyl) methyl] spiro[indoline-3,1'indolizidine](13)

Operating as described for the preparation of spiroindoline **10**, from a solution of spiroindoline **11** (0.164 g, 0.296 mmol) in anhydrous MeOH (5.0 mL) and a solution of Mg turnings (0.224 g, 9.220 mmol) in anhydrous MeOH (9.5 mL), the spiro compound **13** was obtained (0.121 g, 98%) after purification by flash chromatography (1:4 hexane-EtOAc).

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.94-1.01 (m, 1H, H-14), 1.10 [s, 21H, (CH(CH₃)₂)₃], 1.14-1.20 (m, 1H, H-15), 1.22 (m, 1H, H-14), 1.42 (m, 2H, H-20), 1.71 (dm, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-15), 1.88 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H, H-6), 2.44 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H, H-6), 2.73 (td, 12.0, 4.0 Hz, 1H, H-21), 2.85 (dd, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H, H-3), 3.15 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-21), 3.39-3.43 (m, 1H, H-5), 3.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.70 (dd, 10.0, 5.2 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 3.77 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 6.62 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.72 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.03 (td, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.0 [(CH(CH₃)₂)₃], 18.1 [(CH(CH₃)₂)₃], 23.3 (C-20), 24.2 (C-15), 26.2 (C-14), 40.3 (C-6), 47.6 (C-21), 54.1 (C-7), 59.6 (C-5), 60.1 (C-2), 65.4 (CH₂OTIPS), 68.1 (C-3), 109.4 (CH_{AR}, C_{AR}), 118.3 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 151.7 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{25}H_{42}N_2OS_1 + H]^+$: 415.3139, found: 415.3130





(1'R,3'S,8a'R)-3'-[(*tert*-Butoxycarbonyloxy)methyl]-N-hydroxy-2,5'dioxospiro[indoline-3,1'- indolizidine] (14)

Na₂WO₄·2H₂O (69 mg, 0.206 mmol) and CO(NH₂)₂·H₂O₂ (0.323 g, 3.432 mmol) were added at room temperature to a stirring solution of spiroindoline **12** (0.123 g, 0.343 mmol) in aqueous MeOH 10% (6.5 mL). The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature, followed by the addition of Me₂S (0.25 mL, 3.431 mmol). The reaction was quenched with saturated NaHSO₃, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered, concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (6:4 hexane-EtOAc) afforded hydroxamic acid **14** (49 mg, 36%).

IR (KBr): 1743 (OCOOt-Bu),1695 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.84-0.88(m, 1H, H-14), 1.04 (dm, *J* = 11.2 Hz, 2H, H-14, H-15), 1.35 (m, 1H, H-20), 1.49 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.53-1.58 (m, 2H, H-15, H-20), 1.86 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, H-6), 1.98 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-21), 2.48 (d, *J* = 13.6, Hz, 1H, H-6), 2.52 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H, H-3), 2.79-2.85 (m, 1H, H-5), 3.31 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H,H-21), 4.14 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.29 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H, CH₂O), 7.09 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 10.58 (br, s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 23.5 (C-14), 24.9 (C-20), 26.1 (C-15), 27.8 [(*C*H₃)₃C], 37.3 (C-6), 52.3 (C-21), 54.4 (C-7), 63.0 (C-5), 66.7 (CH₂O), 71.9 (C-3), 82.0 [(CH₃)₃C], 108.2 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 127.8 (CH_{AR}), 130.0 (C_{AR}), 140.7 (C_{AR}), 153.6 (CO), 174.8 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -35.2$ (*c* 1.44 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{21}H_{28}N_2O_5 + H]^+$: 389.2071, found: 389.2071.





(1'*R*,3'*S*,8a'*R*)-3'[(Triisopropylsiloxymethyl) methyl] -N-hydroxy-2,5'dioxospiro[indoline-3,1'- indolizidine] (15)

Operating as described for the preparation of spiroindoline **14**, from a solution of spiroindoline **13** (0.121 g, 0.292 mmol) in aqueous MeOH 10% (6.5 mL) and Na₂WO₄·2H₂O (58 mg, 0.175 mmol) and CO(NH₂)₂·H₂O₂ (0.274 g, 2.917 mmol). The reaction mixture was stirred for 2h at room temperature and Me₂S (0.21 mL, 2.917 mmol) was added. The hydroxamic acid **15** was obtained (44 mg, 33%) after purification by flash chromatography (7:3 hexane EtOAc).

IR (KBr): 1694 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.76-0.80 (m, 1H, H-14), 1.06 [s, 23H (CH(CH₃)₂), H-14, H-15], 1.36 (m, 1H, H-20), 1.53-1.58 (d, *J* = 11.6 Hz, 2H, H-15, H-20), 1.80 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H, H-6), 1.98 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-21), 2.42 (dd, *J* = 13.6, 9.6 Hz 1H, H-6), 2.50 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-3), 2.69-2.76 (m, 1H, H-5), 3.33 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-21), 3.72 (dd, *J* = 10.0, 5.6 Hz, 1H, CH₂O), 3.88 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H, CH₂O), 7.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.9 [CH(CH₃)₂], 18.0 [CH(CH₃)₂], 23.7 (C-15), 24.9 (C-20), 26.1 (C-14), 37.6 (C-6), 53.0 (C-21), 54.4 (C-7), 65.4 (CH₂O), 66.1 (C-5), 72.2 (C-3), 108.1 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 127.6 (CH_{AR}), 130.5 (C_{AR}), 140.8 (C_{AR}), 175.1 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -44.7$ (*c* 1.44 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{25}H_{40}N_2O_3Si + H]^+$: 445.2881, found: 445.2879.



181



(1'S,3'S,8a'R)-3'-[(*tert*-butoxycarbonyloxy)methyl]-2'-oxospiro[indoline-3,1'indolizidine] (16)

PPh₃ (87 mg, 0.332 mmol) was added at room temperature and under inert atmosphere to a solution of the hydroxamic acid **14** (86 mg, 0.221 mmol) in anhydrous DMF (0.4 mL), and the reaction mixture was stirred at 135°C for 4 h. The reaction mixture was cooled down to 0 °C, and CH₂Cl₂ (0.63 mL) was added and stirred for 30 minutes. The mixture was filtered through Celite® and washed with CH₂Cl₂. Purification of the resulting residue by flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) afforded 2-oxindole derivative **16** (14 mg, 17%).

IR (KBr): 1742 (OCOOt-Bu), 1709 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.87 (m, 1H, H-14), 1.17 (m, 2H, H-14, H-15), 1.40 (m, 1H, H-20), 1.50 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.57-1.67 (m, 2H, H-15, H-20), 1.87 (dd, *J* = 12.8, 6.4 Hz, 1H, H-6), 2.04 (td, *J* = 13.6, 2.4 Hz, 1H, H-21), 2.54-2.61 (m, 2H, H-6, H-3), 2.84-2.91 (m, 1H, H-5), 3.35 (dm, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-21), 4.18 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H, CH₂O), 4.31 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H, CH₂O), 6.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.03 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.51 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 8.11 (br. s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 23.6 (C-15), 25.0 (C-20), 26.3 (C-14), 27.8 [(*C*H₃)₃C], 38.2 (C-6), 52.5 (C-21), 55.9 (C-7), 63.2 (C-5), 67.0 (CH₂O), 72.6 (C-3), 82.0 [(CH₃)₃C], 109.3 (CH_{AR}), 122.4 (CH_{AR}), 125.6 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 133.7 (C_{AR}), 140.0 (C_{AR}), 153.6 (CO), 181.2 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -26.2$ (*c* 1.44 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{21}H_{28}N_2O_4 + H]^+$: 373.2122, found: 373.2130.





(1'S,3'S,8a'R)-3'-[(Triisopropylsilyloxy)methyl]-2'-oxospiro[indoline-3,1'indolizidine] (17)

Operating as described for the preparation of spiroindoline **16**, from a solution of spiroindoline **15** (42 mg, 0.094 mmol) in anhydrous DMF (0.2 mL) and PPh₃ (37 mg, 0.142 mmol) the corresponding 2-oxindole derivative **17** was obtained (9 mg, 24%) after purification by flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc).

IR (KBr): 1710 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.83 (m, 1H, H-14), 1.06 [s, 21H (CH(CH₃)₂)], 1.15 (m, 1H, H-14, H-15), 1.41 (m, 1H, H-20), 1.57 (m, 2H, H-15, H-20), 1.85 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H, H-6), 2.04 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-21), 2.52 (m, 1H, H-6), 2.56 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-3), 2.78 (m, 1H, H-5), 3.35 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H, H-21), 3.76 (dd, *J* = 9.6, 5.6 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 3.91 (dd, *J* = 10.0, 4.8 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 8.05 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.0 [CH(CH₃)₂], 18.0 [CH(CH₃)₂], 23.7 (C-15), 25.0 (C-20), 26.3 (C-14), 38.6 (C-6), 53.2 (C-21), 55.9 (C-7), 65.6 (CH₂OTIPS), 66.3 (C-5), 72.9 (C-3), 109.2 (CH_{AR}), 122.3 (CH_{AR}), 125.6 (CH_{AR}), 127.3 (CH_{AR}), 134.2 (C_{AR}), 139.9 (C_{AR}), 181.7 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -35.3$ (*c* 1.44 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{25}H_{40}N_2O_2Si + H]^+$: 429.2932, found: 429.2921.





(1'S,3'S,8a'R)-5'-Oxo-1-(*p*-toluenesulfonyl)-3'-[(triisopropylsilyloxy)methyl]spiro [indoline-3,1'- indolizidine] (18).

AgNO₃ (1.35 g, 7.96 mmol), TIPSCI (3.5 mL, 15.92 mmol) and Et₃N (1 mL, 7.96 mmol) were added at room temperature under an inert atmosphere to a stirring solution of spiro compound **5** (1.63 g, 3.98 mmol) in anhydrous THF (90 mL), and the resulting mixture was stirred at 50 °C overnight. The reaction was quenched by the addition of an aqueous solution of saturated NH₄Cl, and the aqueous phase was extracted repetitive times with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromotography (7:3 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave sipo-lactma **18**(1.96 g, 67%).

IR (film): 1639 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.47 (qd, *J* = 13.6, 2.8 Hz ,1H, H-14), 1.05 [s, 3H, CH(CH₃)₂], 1.06 [s, 18H, CH(CH₃)₂], 1.42 (dm, *J* = 13.6 Hz, 1H, H-14), 1.51-1.56 (m, 1H, H-15), 1.64-1.68 (m, 1H, H-15), 1.95 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.00-2.09 (ddd, *J* = 18.4, 12.4, 6.4 Hz, 1H, H-20), 2.26 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H, H-6), 2.32 (dd, *J* = 18.4, 5.2 Hz, 1H, H-20), 2.38 (s, 3H, CH₃ Ts), 3.57 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.70 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, CH₂O), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.23 (dd, *J* = 10.0, 3.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.36-4.40 (m, 1H, H-5), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.23-7.28 (m, 3H, 2H-Ts, H_{AR}), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.72 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, 2H-Ts).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.8 [*C*H(CH₃)₂], 17.9 [CH(*C*H₃)₂], 20.0 (C-15), 21.5 (CH₃ Ts), 23.2 (C-14), 31.5 (C-20), 37.6 (C-6), 52.5 (C-7), 56.6 (C-5), 57.2 (C-2), 62.7 (CH₂O), 67.1 (C-3), 114.2 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 127.4 (2CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.7 (2CH_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 134.1 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 144.4 (C_{AR}), 169.0 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = +26.3 (c \ 1.15 \text{ in CHCl}_3).$







(1'*S*,3'*S*,8a'*R*)-5'-Oxo-1-(*p*-toluenesulfonyl)-3'-[(triisopropylsilyloxy)methyl]-2',3',8',8a'-tetrahydrospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (21).

-Preparation of Methyl benzenesulfinate (19)

 Na_2CO_3 (12.2 g, 115 mmol) and Br_2 (3.5 mL, 69.1 mmol) were added to a solution of phenyl disulfide (5.03 g, 23 mmol) in 500 mL methanol, and the resulting mixture was stirred at room temperature for 3 hours until the solution changed colour from yellow to white. The solvent was removed and the residue was dissolved with CH_2Cl_2 (300 mL) and H_2O (200 mL). The aqueous face was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic faces were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure affording the methyl benzenesulfinate (6.8 g, 94%) as a transparent oil.

-First step

KH (20 wt % dispersion in mineral oil,190 mg, 0.95 mmol) was weighted carefully in a dry 2 necked 10 mL flask, under an inert atmosphere. Lactam **18** (211 mg, 0.38 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was transferred to the reaction flask and methyl benzenesulfinate (116 mg, 0.76 mmol) was added. The resulting mixture was stirred 2 hours at reflux and then the solution was allowed to cool until room temperature. After that methanol was added carefully, and the solvent was removed. The resulting residue was taken up in 0.5 M aqueous H_3PO_4 (5 mL) and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash hromatography (CH_2Cl_2) gave sulfinate **20** as a mixture of 4 different isomers.

-Second step

In a 10 mL one-necked flask, intermediate **20** (190 mg, 0.95 mmol) was solved in toluene (5 mL) and Na₂CO₃ (284 mg, 2.68 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at reflux overnight. The reaction was allowed to cool until room temperature, filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure. Flash Chromatography gave unsaturated lactam **21** (9 mg, 5%) and oxidated compound **22** (53 mg, 28%).

IR (film): 1694 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, gCOSY, gHSQC, selected resonances) δ 1.03 [s, 3H, C*H*(CH₃)₂], 1.04 [s, 18H, CH(C*H*₃)₂], 1.38-1.47 (m, 1H, H-14), 1.57 (br, s, 3H, CH₃-Ts), 1.74 (dt, *J* = 18.0, 6.4 Hz, 1H, H-14), 1.95 (dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.23 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H -6), 3.68 (d, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H, CH₂O), 3.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.29 (m, 1H, H-5), 4.46 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂O), 5.79 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-20), 6.24 (m, 1H, H-15), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.02 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (tm, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-P C₆H₅), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₂H₄₅N₂O₄SSi + H]⁺: 581.2864, found: 581.2861.





IR (film): 1639 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.47 (qd, *J* = 13.2, 2.8 Hz ,1H, H-14), 1.04 [s, 3H, *CH*(CH₃)₂], 1.05 [s, 18H, CH(CH₃)₂], 1.44-1.47 (m, 1H, H-14), 1.50-1.59 (m, 1H, H-15), 1.65-1.68 (m, 1H, H-15), 1.94 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H, H-6), 2.04 (ddd, *J* = 18.8, 12.4, 6.4 Hz, 1H, H-20), 2.24 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.35 (dd, *J* = 18.8, 7.2 Hz, 1H, H-20), 3.59 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.68 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, CH₂O), 3.76 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.23 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, CH₂O), 4.38 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.99 (d, *J* = 12.1 Hz, 2H, H_{AR}-Ts), 8.02 (d, *J* = 12.0 Hz, 2H, H_{AR}-Ts), 10.07 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.0 [*CH*(CH₃)₂], 18.1 [CH(*CH*₃)₂], 20.1 (C-15), 23.2 (C-14), 31.7 (C-20), 37.7 (C-6), 52.7 (C-7), 56.8 (C-5), 57.4 (C-2), 62.8 (CH₂O), 67.2 (C-3), 114.2 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 128.1 (2CH-Ts), 129.2 (CH_{AR}), 130.3 (2CH-Ts), 134.3 (2C_{AR}), 139.5 (C_{AR}), 141.4 (C_{AR}), 169.2 (NCO), 190.6 (CHO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₂H₄₄N₂O₅SSi + H]⁺: 597.2740, found: 597.2752.



191



(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-6'-phenylsulfinyl-3'-[(triisopropylsilyloxy)methyl] spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (23).

KH (20 wt % dispersion in mineral oil, 43 mg, 0.22 mmol) was weighted carefully in a dry 2 necked 10 mL flask, under an inert atmosphere. Spiro-lactam **11** (107 mg, 0.19 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was transferred to the reaction flask and methyl benzenesulfinate (59 mg, 0.38 mmol) was added. The resulting mixture was stirred overnight at reflux. After cooling to room temperature, methanol was carefully added, and the solvent was removed. The solvent was removed, and 0.5 M H_3PO_4 (5 mL) and CH_2Cl_2 (5 mL) were added to the resulting residue. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc to 100% EtOAc) of the resulting residue gave sulfoxide derivative **23** (75 mg, 59%) as a mixture of 4 different isomers.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, gCOSY, gHSQC, selected resonances) δ 0.46 (qd, J = 14.0, 10.8 Hz, 1H, H-14), 1.03 [s, 3H, CH(CH₃)₂], 1.05 [s, 18H, CH(CH₃)₂], 1.24-1.33 (m, 2H, H-14,H-15), 1.86 (dd, J = 13.6, 8.8 Hz, 1H, H-6), 1.97-2.08 (m, 2H, H-15, H-6), 3.08 (dd, J = 11.6, 4.8 Hz, H-3), 3.24 (dd, J = 8.8, 7.6 ,CH₂O), 3.70 (d, J = 3.2 Hz, 2H, H-2), 3.87 (dd, J = 11.6, 6.0 Hz, 1H, H-20), 4.03 (dd, J = 9.2, 3.6 Hz, 1H, CH₂O), 4.30-4.36 (m, 1H, H-5), 6.67 (d, J = 8.0 Hz, H_{AR}), 7.02 (t, J = 7.2 Hz, H_{AR}), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, H_{AR}), 7.43-7.70 (m, 10H, H_{AR}) 7.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}, C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.9 [CH(CH₃)₂], 16.9 (C-15), 18.0 [CH(CH₃)₂], 21.6 (C-14), 40.0 (C-6), 52.4 (C-7), 56.7 (C-5), 56.8 (C-2), 63.9 (C-20), 64.4 (CH₂O), 66.2 (C-3), 114.8 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 126.0 (2CH_{AR}), 127.2 (2CH_{AR}), 128.6 (2CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 131.3 (CH_{AR}), 133.2 (C_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 139.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 163.6 (NCO).





(1'*S*,3'*S*,8a'*R*)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-3'-[(triisopropylsilyloxy)methyl]-2',3',8',8a'-tetrahydrospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (24).

• From compound 23

Na₂CO₃ (65 mg, 0.62 mmol) was added at room temperature to a solution of the sulfoxide **23** (75 mg, 0.11 mmol) in toluene (2 mL), and the resulting mixture was stirred at reflux overnight. The reaction was allowed to cool until room temperature, filtered through Celite®, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography of the resulting oil (9:1 to 6:4 hexane-EtOAc) afforded unsaturated lactam **24** (43 mg, 68%).

• From compound 34

m-CPBA (0.458 g, 2.654 mmol) was added at 0 °C to a solution of phenylsulfide **34** (1.057 g, 1.561 mmol) in CH₂Cl₂ (17.5 mL) and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. The resulting mixture was treated with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure, affording a residue that was used in the subsequent step without purification. The resultin residue was dissolved in toluene (5.2 mL) and stirred for 2 hours at reflux. The solvent was evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 6:4 hexane-EtOAc) afforded the unsaturated lactam **24** (0.789 g, 90% overall yield).

IR (film): 1665 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.03 [s, 3H, C*H*(CH₃)₂], 1.04 [s, 18H, CH(CH₃)₂], 1.38-1.47 (m, 1H, H-14), 1.74 (dt, *J* = 18.0, 6.0 Hz, 1H, H-14), 1.95 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.23 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H -6), 3.67 (dd, *J* = 9.6, 1.6 Hz, 1H, CH₂O), 3.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.84 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.86 (dd, *J* = 14.0, 6.8 Hz, 1H, H-3), 4.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-5), 4.45 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, CH₂O), 5.79 (dd, *J* = 9.6, 2.8 Hz, 1H, H-20), 6.23 (ddd, *J* = 9.2, 6.4, 2.0 Hz, 1H, H-15), 6.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (tm, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (t, *J* = 8.0

Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.59 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.9 [*C*H(CH₃)₂], 18.0 [CH(*C*H₃)₂], 24.6 (C-14), 38.5 (C-6), 52.5 (C-7), 56.9 (C-5), 57.8 (C-2), 61.7 (CH₂O), 64.1 (C-3), 114.6 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 124.9 (C-20), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 129.0 (CH_{AR}), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 133.5 (C-*p* C₆H₅), 134.3 (C_{AR}), 136.4 (C-15), 137.4 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 162.8 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = +100.05 (c \ 2.87 \text{ in CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for [C₃₁H₄₃N₂O₄SSi + H]⁺: 567.2707, found: 567.2703.





(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-formyl-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (25).

Dess-Martin Periodinane (DMP, 327 mg, 0.77 mmol) and NaHCO₃ (130 mg, 1.54 mmol) were added to a solution of spiro compound **7** (250 mg, 0.52 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (19 mL) and the resulting mixture was stirred at room temperature for 1.5 h. Saturated aqueous solutions of NaHCO₃ (15 mL) and Na₂S₂O₃ (15 mL) were added to the reaction flask. After 30 min stirring, the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with saturated aqueous solution of NaHCO₃, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 hexane-EtOAc to 1:4 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave the aldehyde **25** (182 mg, 78%).

IR (film): 1732 (CHO), 1615 (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.57-0.66 (m, 1H, H-14), 1.24-1.26 (m, 2H, H-15), 1.38-1.42 (m, 1H, H-14), 1.84-1.90 (m, 1H, H-20), 2.02-2.18 (m, 2H, H-6, H-20), 2.45 (dd, *J* = 18.4, 5.6 Hz, 1H, H-6), 3.53 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.69 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-5), 6.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.36 (t, *J* = 7.6Hz, 2H, H_{AR}), 7.52 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H, H_{AR}), 9.29 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.1 (C-20), 23.3 (C-14), 31.0 (C-15), 36.7 (C-6), 53.0 (C-7), 56.8 (C-2), 62.1 (C-5), 66.5 (C-3), 114.8 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 132.6 (C_{AR}), 133.6 (CH_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 141.8 (C_{AR}), 169.8 (CO), 198.1 (CO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_4S + H]^+$: 411.1373, found: 411.1374.





(100.6 MHz, CDCI₃)




Punctually, indoloquinolizidine 26 was also isolated in this reaction by oxidation of the CH₂OH chain of a molecule with this tetracyclic system, probably generated during the spirocyclization reaction.

IR (film): 1732 (CHO), 1615 (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.77-1.85 (m, 1H, H-15), 2.02-2.15 (m, 2H, H-15, H-14), 2.16 (t, *J* = 6.8 Hz, 1 H, H-14), 2.20 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-6), 2.29-2.36 (m, 1H, H-6), 2.50 (q, *J* = 6.0 Hz, 2H, H-20), 2.89 (q, *J* = 7.2 Hz, 1 H, H-3), 3.45 (dt, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H, H-7), 4.10 (dd, *J* = 10.4, 8.4 Hz, 1H, H-2), 4.68 (dd, *J* = 7.6, 6.4 Hz), 7.00 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.14 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 9.29 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 17.8 (C-15), 23.5 (C-14), 25.9 (C-6), 32.5 (C-20), 37.7 (C-3), 52.5 (C-7), 57.8 (C-5), 65.4 (C-2), 119.7 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 126.5 (CH_{AR}), 127.0 (2CH_{AR}), 128.7 (CH_{AR}), 129.1 (2CH_{AR}), 133.4 (CH_{AR}), 135.3 (C_{AR}), 137.4 (C_{AR}), 140.8 (C_{AR}), 171.4 (NCO), 197.8 (CHO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_4S + H]^+$: 411.1373, found: 411.1374.





(100.6 MHz, CDCl₃)





(1'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (27).

Argon was bubbled through anhydrous diglyme (3.8 mL) for 30 min. Chloro(1,5cyclooctadiene) rhodium(I)dimer {[RhCl(cod)]₂, 4 mg, 0.01 mmol} and 1,3bis(diphenylphosphino)propane (dppp, 12 mg, 0.03 mmol) were weighted in a dry flask, under argon flow using an inert glovebox equipment. Anhydrous diglyme (1.8 mL) was transferred into the reaction flask and the bubbling of argon was continued for 15 min. Aldehyde **25** (135 mg, 0.28 mmol) was dissolved in anhydrous diglyme (2.0 mL) and transferred into the flask. The mixture was stirred in refluxing diglyme for 24 h. Distilled H₂O and CH₂Cl₂ were added. The phases were separated and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂. The organic extracts were combined, washed with brine, dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:1 to 1:9 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave compound **27** (83 mg, 78%).

IR (film): 1652 (CO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.60 (qd, *J* = 13.6, 3.2 Hz, 1H, H-14), 1.35 (dd, *J* = 12.8, 2.4 Hz, 2H, H-14, H-15), 1.86-1.91 (m, 2H, H-15, H-6), 2.08-2.17 (m, 2H, H-20), 2.39 (dd, *J* = 18.0, 5.2 Hz, 1H, H-6), 3.42 (dd, *J* = 11.6, 3.6 Hz, 2H, H-5), 3.52-3.58 (m, 1H, H-3), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 6.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (td, *J* = 7.2, 0.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (td, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.4 (C-15), 23.3 (C-14), 31.1 (C-20), 35.7 (C-6), 43.2 (C-5), 52.8 (C-7), 57.1 (C-2), 65.9 (C-3), 114.6 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 133.4 (C_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.8 (C_{AR}), 169.4 (CO).

 $[\alpha]_{D}^{22} = +67.0 \ (c \ 0.70 \ \text{CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for $[C_{21}H_{24}N_2O_3S + H]^+$: 383.1424, found: 383.1426.







(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-2',3',8',8a'-tetrahydro-5'H-spiro[indoline-3,1'indolizidine] (28).

From lactam 27

KH (20 wt % dispersion in mineral oil, 62 mg, 0.272 mmol) was weighted carefully in a dry two-necked 10 mL flask, under an inert atmosphere. Starting compound **27** (95 mg, 0.248 mmol) in anhydrous THF (3 mL) was transferred to the reaction flask and methyl benzenesulfinate (77 mg, 0.496 mmol) was added. The resulting mixture was stirred overnight at reflux. After cooling to room temperature, methanol was carefully added, and the solvent was removed. The resulting residue was taken up in 0.5 M aqueous H_3PO_4 and extracted with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. In a 10 mL one-necked flask, the crude of the previous reaction was solved in toluene (2 mL) and Na_2CO_3 (73 mg, 0.694 mmol) was added. The resulting mixture was stirred at reflux overnight. The reaction was allowed to cool until room temperature, filtered through Celite® and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography gave compound **28** (43 mg, overall yield 12%).

From iodo derivative 30

A solution of iodo derivatie **30** (151 mg, 0.297 mmol) in anhydrous DMF (0.85 mL) was added dropwise at -15 °C for 20 minutes to a stirred solution of potassium *t*-butoxide (333 mg, 2.970 mmol) in anhydrous DMF (3.7 mL). The mixture was stirred at -15 °C for 1h, quenched with brine and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (5:95 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave the unsaturated lactam **28** (14.2 mg, 13%) and subproduct **31** (8.6 mg, 8%).

From phenylsulfide derivative 35

m-CPBA (18 mg, 0.102 mmol) was added at 0 °C to a solution of phenylsulfide derivative **35** (50 mg, 0.102 mmol) in CH₂Cl₂ (1.14 mL). The mixture was stirred for 2 hours, raising the temperature from 0 °C to room temperature. An aqueous saturated solution of NaHCO₃ was added, and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated. The residue was redissolved in toluene (0.34 mL) and refluxed for an additional 1 hour. The reaction mixture was concentred and purified by flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) to give the unsaturated compound **28** (28 mg, 73%).



¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.56 (ddt, *J* = 16.4, 14.4, 2.8 Hz, 1H, H-14), 1.71 (dt, *J* = 18.0, 5.6 Hz, 1H, H-14), 1.85-1.94 (m, 2H, H-6), 3.60-3.67 (m, 1H, H-5), 3.71-3.76 (m, 2H, H-5, H-3), 3.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 5.88 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, CH=), 6.35 (ddd, *J* = 8.4, 6.4, 2.0 Hz, 1H, CH=), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.60 (tt, *J* = 10.4, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 25.0 (C-14), 36.0 (C-6), 42.7 (C-5), 53.3 (C-7), 57.6 (C-2), 63.2 (C-3), 115.0 (CH_{AR}), 124.4 (CH=), 124.8 (CH_{AR}), 124.9 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 129.3 (CH_{AR}), 133.3 (C_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 138.5 (CH=), 141.7 (C_{AR}), 163.8 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = +100.74 (c \ 1.07 \ \text{CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for $[C_{21}H_{21}N_2O_3S + H]^+$: 381.1267, found: 381.1271.



(400 MHz, CDCl₃)





(100.6 MHz, CDCl₃)





(3*S*,8*aS*)-3-((1-Benzenesulfonyl)-1*H*-indol-3-yl)methyl)-6-(phenylselanyl)hexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridin-5-one (29).

LDA (0.39 mL, 0.610 mmol) was added at -78 °C under an inert atmosphere to a solution of the lactam **6a** (100 mg, 0.244 mmol) in anhydrous THF (12 mL). The mixture was stirred for 75 minutes at -78 °C, and then a solution of PhSeCl (52 mg, 0.268 mmol) in anhydrous THF (13.4 mL) was added, and the resulting mixture was stirred for 75 minutes at -78 °C. After warming the mixture at room temperature for 30 minutes, the reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with EtOAc. The organics extracts were combined, washed with 10% HCl and water, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (from 5:5 hexane-EtOAc to 9:1 EtOAc-MeOH) gave the phenylselanyl derivative **29** (97 mg, 70%) as a mixture of epimers at position 6.

IR (film): 1690 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.88-1.96 (m, 1H, H-8), 3.60-3.67 (m, 1H, H-5), 3.71-3.76 (m, 2H, H-5, H-3), 3.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 5.88 (dd, *J* = 10.0, 2.8 Hz, 1H, CH=), 6.35 (ddd, *J* = 8.4, 6.4, 2.0 Hz, 1H, CH=), 6.97 (dd, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (td, *J* = 7.6, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (t, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.60 (tt, *J* = 10.4, 0.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.74 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (dd, *J* = 8.4, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 25.2 (C-8), 25.4 (C-7), 26.5 (CH₂ind), 42.0 (C-6), 42.0 (C-6), 54.8 (C-3), 69.8 (C-2), 89.0 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.4 (C_{AR}), 120.2 (CH_{AR}), 123.4 (CH_{AR}), 123.6 (CH_{AR}), 125.0 (CH_{AR}), 126.7 (2CH_{AR}) 128.5 (CH_{AR}), 128.8 (C_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 129.3 (2CH_{AR}), 130.9 (C_{AR}), 133.7 (CH_{AR}), 135.3 (C_{AR}), 135.5 (2CH_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 167.2 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{28}H_{26}N_2O_4SSe + H]^+$: 567.0778, found: 567.0780.









29 (100.6 MHz, CDCl₃)





(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-(hydroxymethyl)-6'-iodo-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine]. (30)

N,*N*,*N*',*N*'-Tetramethylethylendiamine (0.27 mL, 1.830 mmol) was added at room temperature to a solution of spirolactam **27** (200 mg, 0.523 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (2.7 mL). The resulting mixture was cooled at -10 °C and trimethylchlorosilane (0.17 mL, 1.307 mmol) was slowly added. After 5 minutes of stirring at this temperature, iodine (664 mg, 2.615 mmol) was added, and the resulting solution was stirred at 0 °C for 3 hours. The reaction was quenched with a solution of 5% Na₂S₂O₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organics extracts were washed with 10% HCl and water, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (from 5:5 hexane-EtOAc to 9:1 EtOAc-MeOH) gave two isomers of the corresponding iodo spiro-compound **30a** and **30b** (32.1 mg, 12%).

Compound **30a** (higher Rf epimer)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.28-1.34 (m, 2H, H-14), 1.84-2.15 (m, 4H, 2H-15, 2H-6), 3.54-3.57 (m, 2H, H-5), 3.77-3.89 (m, 1H, H-20), 3.78 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-2), 3.87 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-2), 4.55 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-20), 6.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (m, 1H, H_{AR}), 7.49 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 20.4 (C-14), 24.5 (C-20), 33.7 (C-15), 35.4 (C-6), 44.4 (C-5), 53.1 (C-7), 57.1 (C-2), 65.2 (C-3), 114.8 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 129.3 (2CH_{AR}), 129.3 (CH_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 133.6 (CH_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 166.6 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{24}IN_2O_4S + H]^+$: 509.039, found: 509.0382.



(400 MHz, CDCl₃)







Compound **30b** (lower R*f* epimer)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.30-1.37 (m, 2H, H-14), 1.89-2.09 (m, 4H, 2H-15, 2H-6), 3.63-3.77 (m, 3H, 2H-5, H-3), 3.80 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.87 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.82 (s, 1H, H-20), 6.93 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.32 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.50 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.84 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.8 (C-14), 21.8 (C-20), 32.0 (C-15), 35.4 (C-6), 44.0 (C-5), 53.0 (C-7), 57.0 (C-2), 65.9 (C-3), 114.6 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 129.3 (2CH_{AR}), 129.3 (CH_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 133.6 (CH_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 141.6 (C_{AR}), 167.5 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{24}IN_2O_4S + H]^+$: 509.039, found: 509.0383.





(1'S)-1-(Benzenesulfonyl)-2',3'-dihydro-5'H-spiro[indoline-3,1'-indolizidine]. (34)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 2.17 (m, 2H, H-6), 3.92 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.99-4.07 (m, 1H, H-5), 4.09 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.33 (m, 1H, H-5), 5.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H, C-14), 6.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, C-20), 6.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, C-15), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.50 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.62 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (dm, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 36.7 (C-6), 46.6 (C-5), 55.6 (C-7), 61.8 (C-2), 101.3 (C-14), 115.1 (CH_{AR}), 118.6 (C-20), 123.8 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 127.4 (2CH_{AR}), 129.3 (2CH_{AR}), 129.8 (CH_{AR}), 133.7 (CH_{AR}), 134.1 (C_{AR}), 136.5 (C_{AR}), 140.6 (C-15), 141.5 (C_{AR}), 153.8 (C-3), 161.6 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{21}H_{18}N_2O_3S + H]^+$: 378.45, found: 379.11.



31 (400 MHz, CDCl₃)









(3*S*,8*aS*)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-6-iodo-5-oxo-2,3,6,7,8,8ahexahydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine. (32)

Trimethylchlorosilane (0.07 mL, 0.584 mmol) was slowly added at 0 °C and under inert atmosphere to a stirred solution of lactam **6a** (0.200 g, 0.487 mmol) and triethylamine (0.27 mL, 1.948 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (4.87 mL), under an ice bath and the mixture was stirred 1 hours. Iodine (148 mg, 0.584 mmol) was added, and the reaction was continued for 5 hours at 0 °C. After this time, the reaction was quenched with 10% sodium thiosulfate solution, followed by extraction with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were sequentially washed with saturated Na₂CO₃, brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Purification by flash chromatography (from 5:5 hexane-EtOAc to 9:1 EtOAc-MeOH) of the resulting residue gave iodo derivative **32** (98.3 mg, yield 37%) as a mixture of epimers at carbon 6.

IR (KBr): 1641 (NCO) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 2.10-2.23 (m, 3H, 2H-8, H-7), 2.31-2.35 (m, 1H, H-7), 2.60 (dd, *J* = 14.0, 10.4 Hz, 1H, CH₂ind), 3.58 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂ind), 3.69 (ddd, *J* = 9.6, 6.0, 1.2 Hz, 1H, H-2), 3.95 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-2), 4.22 (m, 1H, H-3), 4.83 (s, 1H, CH-I), 4.89 (dd, *J* = 9.2, 3.6 Hz, 1H, H-8a), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.40-7.44 (m, 3H, H_{AR}), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 22.0 (CH-I), 24.9-25.0 (C-8, CH₂ind), 29.9 (C-7), 54.6 (C-3), 69.7 (C-2), 89.1 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.0 (C_{AR}), 120.1 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 126.6 (CH_{AR}), 126.7 (2CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 130.8 (CH_{AR}), 133.8 (C_{AR}), 135.3 (CH_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 166.3 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -53.8 (c \ 1.0 \text{ CHCl}_3).$



HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{21}IN_2O_4S + H]^+$: 537.0339, found: 537.0346.



(1'S,8a'R)-6'-Acetyl-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (33).

n-BuLi (0.39 mL, of a 2.1 M solution in hexane, 0.828 mmol) was added at -78 °C, under an argon atmosphere, to a solution of diisopropylamine (0.12 mL, 0.828 mmol) in anhydrous THF (0.85 mL) and the mixture was stirred at -78 °C for 15 min. A solution of spiro compound **11** (157 mg, 0.276 mmol) in anhydrous THF (1.5 mL) was added to the flask and the resulting mixture was warmed to room temperature and stirred for 1 h. Methyl acetate (0.09 mL, 1.104 mmol) was added at -78 °C and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. Saturated aqueous solution of NH₄Cl was added, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc to EtOAc) of the resulting residue gave compound **33** (90 mg, 50%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, gCOSY, gHSQC) δ

Selected ¹³C-NMR resonances from the two isomers of the keto form and the enol form mixture.

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.8 [*C*H(CH₃)₂], 18.0 [CH(*C*H₃)₂], 18.0 (CH₃ enol), 30.3 (CH₃CO), 52.3-55.5 (C-7), 56.5-57.0 (C-5), 57.4 (C-2), 62.4 (CH₂OTIPS), 66.7-67.0 (C-3), 96.0 (C-20 enol), 114.2 (CH_{AR}), 114.4 (CH_{AR}), 114.5 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.3 (CH_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.2 (CH_{AR}), 133.4 (CH_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.1 (CH_{AR}), 168.2 (NCO), 169.4 (NCO), 204.9 (COCH₃), 205.0 (COCH₃).





(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-6'-phenylthio-3'-[(triisopropylsilyloxy) methyl] spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (34).

• From spiro-compund 10

LDA (0.10 mL, 0.194 mmol) was dissolved in anhydrous THF (0.18 mL) and cooled at -78 °C under argon atmosphere *n*-BuLi (0.08 mL, 0.176 mmol) was added dropwise, and the reaction was stirred at -78 °C for 0.5 hours. A solution of spiro compound **10** (100 mg, 0.176 mmol) in anhydrous THF (0.17 mL) was added dropwise into the reaction, and the resulting mixture was stirred at -78 °C for 30 minutes. A solution of PhSSPh (38 mg, 0.176 mmol) in anhydrous THF (0.35 mL) was added at the reaction mixture. The reaction was stirred at -78 °C for another 1.5 hours. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NH₄Cl and then extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 hexane-EtOAc) of the residue gave a mixture of isomers **34a** and **34b** (35 mg, 30%).

• From phenylsulfur derivative 45

TIPSCl (0.71 mL, 3.308 mmol) was added under an argon atmosphere at 0°C to a solution of imidazole (0.450 g, 6.616 mmol) and spiroindoline **45** (0.861 g, 1.654 mmol) in anhydrous DMF (1.7 mL). The mixture was stirred for 4 hours at room temperature. The resulting mixture was quenched with aqueous NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 7:3 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded the mixture isomers **34a** and **34b** (0.725 g, 63%).

(34a) (higher R_f)

IR (film): v 1626 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.03-1.06 (m, 22H, CH(CH₃)₂, H-14), 1.29-1.32 (m, 1H, H-14), 1.80-1.88 (m, 2H, H-15), 1.93 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H, H-6), 2.22 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 3.60 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.68 (dd, *J* = 10.0, 2.0 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.77 (m, 1H, H-20), 3.87 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H, H-2), 4.27 (dd, *J* = 10.0, 3.2 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 4.34 (tm, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-5), 6.87 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.71 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.84 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.8 (*C*H(CH₃)₂), 18.0 (CH(*C*H₃)₂), 27.0 (C-15), 37.8 (C-6), 48.3 (C-20), 52.4 (C-7), 57.0 (C-2), 62.6 (CH₂OTIPS), 67.0 (C-3), 114.2 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 127.2 (CH_{AR}), 127.3 (CH_{AR}), 127.4 (CH_{AR}), 128.9 (CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 132.1 (CH_{AR}), 133.4 (CH_{AR}), 136.7 (CH_{AR}), 141.5 (C_{AR}), 167.2 (NCO). FALTAN 3 C AR VP-16F3

 $[\alpha]^{D}_{22} = -5.42 \ (c \ 0.885 \ \text{CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for [C₃₇H₄₉N₂O₄S₂Si + H]⁺: 677.2896, found: 677.2896.



(34b) (lower *R_f*)

IR (film): 1626 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.55 (q, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-14), 1.03-1.08 (m, 22H, CH(CH₃)₂), 1.41 (m, 1H, H-14), 1.62 (m, 1H, H-15), 1.88 (m, 1H, H-15), 1.95 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.19 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H, H-6), 3.52-3.66 (m, 2H, H-20, H-3), 3.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.77 (dd, *J* = 10.0, 2.4 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 3,83 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.09 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 4,42 (m, 1H, H-5), 6.74 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.24-7.27 (m, 3H, H_{AR}), 7.48 (m, 5H, H_{AR}), 7.56 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.9 (CH(CH₃)₂), 18.1 (CH(CH₃)₂), 22.7 (C-14), 28.3 (C-15), 38.0 (C-6), 48.6 (C-20), 52.6 (C-7), 57.0 (C-2), 57.2 (C-5), 62.8 (CH₂OTIPS), 66.9 (C-3), 114.4 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.3 (2 CH_{AR}), 124.5 (2 CH_{AR}), 128.8 (2 CH_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 129.2 (2 CH_{AR}), 132.7 (2 CH_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 133.8 (C_{AR}), 134.4 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.8 (C_{AR}), 167.6 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -19.92$ (*c* 1.295 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{37}H_{49}N_2O_4S_2S_i + H]^+$: 677.2896, found: 677.2896.





34b (100.6 MHz, CDCl₃)





(1'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-6'-phenylthio-spiro[indoline-3,1'-indolizidine] (35).

n-BuLi (0.35 mL, 0.783 mmol) was added at 0 0 C, under an argon atmosphere, to a solution of diisopropylamina (0.11 mL, 0.783 mmol) in anhydrous THF (0.90 mL). The mixture was stirred at 0 0 C for 5 minutes before being cooled to -78 $^{\circ}$ C. Then, a solution of spiro compound **27** (100 mg, 0.261 mmol) in anhydrous THF (0.30 mL) was added dropwise into the reaction. A solution of PhSSPh (59 mg, 0.269 mmol) in anhydrous THF (0.27 mL) was added dropwise at the mixture and was stirred for 30 minutes. The reaction was stirred at -78 $^{\circ}$ C for 30 minutes and then slowly warmed up to room temperature and stirred for another 0.5 hours. The reaction was quenched with a saturated aqueous solution of NaHCO₃ and then extracted with Et₂O. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (5.5:4.5 to 3.5:6.5 hexane-EtOAc) of the residue afforded the isomers **35a** (16 mg, 13%) and **35b** (12 mg, 10%).

Compound 38a (higer Rf)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.70 (qd, *J* = 13.6, 3.6 Hz, 1H, H-14), 1.31-1.35 (m, 1H, H-14), 1.62-1.73 (m, 1H, H-15), 1.82-1.90 (m, 2H, H-6), 1.98-2.04 (m, 1H, H-15), 3.38 (dd, *J* = 4.0, 10.8 Hz, 1H, H-3), 3.54 (tm, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-5), 3.60 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H, H-20), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (m, 1H, H-5), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, H_{AR}), 7.25-7.32 (m, 4H, H_{AR}), 7.44-7.51 (m, 4H, H_{AR}), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 22.9 (C-14), 28.4 (C-15), 35.6 (C-6), 43.8 (C-5), 47.9 (C-20), 52.8 (C-7), 57.0 (C-2), 65.3 (C-3), 114.7 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.4 (CH_{AR}), 127.2 (2CH_{AR}), 127.7 (CH_{AR}), 128.8 (2CH_{AR}), 129.1 (2CH_{AR}), 133.0 (C_{AR}), 133.1 (CH_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 167.8 (NCO).



(400 MHz, CDCl₃)





35a (100.6 MHz, CDCl₃)





Compound **35b** (lower R*f*)

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.15 (qd, *J* = 12.4, 3.6 Hz, 1H, H-14), 1.25 (m, 1H, H-14), 1.85-1.92 (m, 4H, H-15, H-6), 3.44 (dd, *J* = 11.6, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.59 (ddd, *J* = 12.8, 7.2, 4.8 Hz, 1H, H-5), 3.77 (m, 1H, H-5), 3.78 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.82 (m, 1H, H-20), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 6.87 (dm, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.08 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.20-7.35 (m, 5H, H_{AR}), 7.48 (m, 3H, H_{AR}), 7.58 (m, 1H, H_{AR}), 7.73 (dm, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (dm, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.2 (C-14), 27.3 (C-15), 35.8 (C-6), 43.4 (C-5), 47.9 (C-20), 52.8 (C-7), 57.1 (C-2), 65.8 (C-3), 114.6 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 127.4 (CH_{AR}), 128.9 (2CH_{AR}), 129.2 (4CH_{AR}), 132.0 (CH_{AR}), 132.5 (C_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 133.5 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.6 (C_{AR}), 167.6 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{27}H_{26}N_2O_3S_2 + H]^+$: 491.1478, found: 491.1495.



(400 MHz, CDCl₃)







(3S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-6'-(1,3-dithiolane-2-carbonyl)-7'-[2-(ethoxycarbonyl)-1,3-dithiolane-2-yl]-3'-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-5'oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (38).

Ethyl 1,3-dithiolane-2-carboxylate (0.04 mL, 0.288 mmol) was added at -78 °C, under an inert atmosphere, to a solution of LDA (0.14 mL, 0.288 mmol) in anhydrous THF (1.51 mL) and the mixture was stirred for 15 minutes. A solution of unsaturated lactam **24** (41 mg, 0.072 mmol) in anhydrous THF (0.07 mL) was added, and the mixture was stirred at 0°C for 5 hours and at room temperature overnight. Distilled water was then added and the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) of the resulting residue gave the Michael-Claisen adduct **38** (15 mg, 25%) as a mixture of C-6 isomers, and Michael adduct **36** (24 mg, 47%).

• Michael-Claisen adduct 41:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.04 [s, 3H, (CH(CH₃)₂], 1.05 [s, 18H, (CH(CH₃)₂], 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ethyl), 1.31 (masked, 1H, H-14), 1.49 (dm, *J* = 14.0 Hz, 1H, H-14), 1.81 (dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.02 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H-6), 3.16-3.40 (m, 9H, 2xSCH₂CH₂S, H-15), 3.71 (masked, 1H, H-3), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.88 (dd, *J* = 9.6, 6.4 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 4.02 (dd, *J* = 9.6, 3.6 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 4.18 (m, 1H, H-20), 4.22-4.25 (m, 3H, CH₂ethyl, H-5), 5.76 (s, 1H, CHS₂), 6.74 (dd, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.25 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.54-7.59 (m, 3H, H_{AR}), 7.65 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) *δ* 11.9 [*C*H(CH₃)₂], 14.0 (CH₃ethyl), 18.1 [CH(*C*H₃)₂], 24.3 (C-14), 38.1-38.6 (SCH₂CH₂S), 39.5 (C-15), 40.0 (C-6), 52.9 (C-7), 53.5 (C-20), 56.8 (CHS₂), 57.2 (C-2), 57.7 (C-5), 61.3 (C-3), 62.7 (CH₂ethyl), 62.9 (CH₂OTIPS), 74.2 (CS₂),

114.7 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 127.2 (2CH_{AR}), 129.0 (CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 132.9 (C_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 141.6 (C_{AR}), 164.7 (CO), 170.5 (CO), 194.3 (CO). Spectroscopic data of the minor isomer: ¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.8 [*C*H(CH₃)₂], 14.1 (CH₃ethyl), 17.7 [CH(*C*H₃)₂], 27.1 (C-14), 38.1-38.6 (SCH₂CH₂S), 40.1 (C-6), 41.2 (C-15), 50.7 (CHS₂),52.8 (C-7), 57.2 (C-5), 60.3 (C-3), 62.7-62.9 (CH₂ethyl, CH₂OTIPS), 75.9 (CS₂), 94.0 (c-20), 114.8 (CH_{AR}), 124.0 (CH_{AR}), 129.2 (CH_{AR}), 133.2 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 170.0 (CO), 170.8 (CO), 173.5 (C-enol).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{41}H_{56}N_2O_7S_5Si + H]^+$: 877.253, found: 877.2533.



• Michael adduct 36:

(3S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-7'-[2-(ethoxycarbonyl)-1,3-dithiolane-2-yl]-3'-(((triisopropylsilyl)oxy)methyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.04 [s, 3H, (CH(CH₃)₂], 1.05 [s, 18H, (CH(CH₃)₂], 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ethyl), 1.65-1.74 (m, 2H, H-14), 1.92 (dd, *J* = 8.4, 12.8 Hz, 1H, H-6), 1.96-2.00 (m, 1H, H-15), 2.15 (dd, *J* = 12.8, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.26 (dd, *J* = 16.0, 10.0 Hz, 1H, H-20), 2.42 (ddd, *J* = 16.0, 4.0, 1.6 Hz, 1H, H-20), 3.11-3.26 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 3.68 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.78-3.83 (m, 2H, H-3, CH₂OTIPS), 3.90 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.00 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H, CH₂ethyl), 4.07-4.09 (m, 1H, CH₂OTIPS), 4.13 (dq, *J* = 10.8, 7.2 Hz, 1H, CH₂ethyl), 4.38-4.41 (m, 1H, H-5), 6.75 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.9 [*C*H(CH₃)₂], 13.9 (CH₃ethyl), 18.0 [CH(*C*H₃)₂], 25.2 (C-14), 35.1 (C-20), 37.2 (C-15), 37.7 (C-6), 39.6-40.2 (SCH₂CH₂S), 52.7 (C-7), 55.9 (C-5), 57.2 (C-2), 62.4 (CH₂OTIPS), 63.3 (CH₂OTIPS, C-3), 74.2 (CS₂), 114.3 (CH_{AR}), 124.1 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 127.4 (2CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 133.4 (C_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 142.1 (C_{AR}), 168.8 (CO), 170.7 (CO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₇H₅₂N₂O₆S₃Si + H]⁺: 745.2796, found: 745.283.





(3S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-6'-(1,3-dithiolane-2-carbonyl)-7'-[2-(ethoxycarbonyl)-1,3-dithiolane-2-yl]-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (42).

Ethyl 1,3-dithiolane-2-carboxylate (0.12 mL, 0.820 mmol) was added at -78°C, under an argon atmosphere, to a solution of LDA (0.51 mL, 1.025 mmol) in anhydrous THF (5.39 mL) and the mixture was stirred for 15 minutes. A solution of compound **31** (39 mg, 0.102 mmol) in anhydrous THF (0.11 mL) was added, and the resulting mixture was stirred at 0°C for 5 hours, and at room temperature overnight. Distilled water was added, the mixture was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (100% EtOAc) of the resulting residue gave the Michael-Claisen adduct **42** (21 mg, 20%) and the Michael adduct **40** (30 mg, 50%).

• Michael-Claisen adduct 42:

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, gCOSY, gHSQC, selected resonances) δ 1.27-1.37 (m, 5H, CH₃ ethyl, 2H-14), 1.73-1.94 (m, 2H, 2H-6), 3.20 (m, 1H, H-15), 3.25-3.55 (m, 8H, SCH₂CH₂S), 3.58 (m, 1H, H-5), 3.65 (m, 1H, H-5), 3.74-3.75 (2s, 2H, H-2),4.17 (m, 1H, H-20), 4.19-4.29 (m, 2H, CH₂ ethyl), 5.78 (s, 1H, CHS₂), 6.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (m, 1H, H_{AR}), 7.45-7.55 (m, 2H, H_{AR}), 7.57 (m, 1H, H_{AR}), 7.67 (d, *J* = 7.6Hz, 1H, H_{AR}), 7.78 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, selected resonances) δ 14.0 (CH₃ethyl), 24.4 (C-14), 36.1 (C-6), 38.2-39.9 (SCH₂CH₂S), 40.2 (C-15), 43.4 (C-5), 53.0 (C-7), 54.0 (C-20), 56.6 (CHS₂), 57.0 (C-2), 62.9 (CH₂ethyl), 114.7 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 127.2 (2CH_{AR}), 129.2 (CH_{AR}), 129.3 (2CH_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 164.4 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{31}H_{34}N_2O_5S_5 + H]^+$: 691.1093, found: 691.1097.


• Michael adduct 37:

(3*S*,8a'*R*)-1-(Benzenesulfonyl)-7'-[2-(ethoxycarbonyl)-1,3-dithiolane-2-yl]-5'oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine]

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC, selected resonances) δ 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃ethyl), 1.31-1.40 (m, 1H, H-14), 1.58-1.64 (m, 1H, H-14), 1.76-1.89 (m, 2H, 2H-6), 2.42-2.52 (m, 3H, 2H-20, H-15), 3.19-3.34 (m, 4H, SCH₂CH₂S), 3.53 (ddd, *J* = 12.4, 9.6, 2.4Hz, 1H, H-5), 3.66 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-3), 3.73 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.78 (m, 1H, H-5), 3.85 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.11 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H, CH₂ethyl), 6.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.29 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.48 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.70 (d, *J* = 7.6Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, selected resonances) δ 13.9 (CH₃ethyl), 26.1 (C-14), 34.6 (C-20), 35.8 (C-6), 38.0 (C-15), 39.5-40.5 (SCH₂CH₂S), 42.5 (C-5), 53.0 (C-7), 57.3 (C-2), 61.7 (C-3), 62.5 (CH₂ethyl), 74.5 (CS₂), 114.7 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 132.9 (CH_{AR}), 133.6 (CH_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 142.0 (C_{AR}), 169.4 (C=O), 170.9 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{27}H_{30}N_2O_5S_3 + H]^+$: 559.139, found: 559.1399.







Nombre producto. (40)

NiCl₂ (392 mg, 1.650 mmol) was added at 0°C to a solution of spiroindoline **38** (145 mg, 0.165 mmol) in THF/MeOH 1:3 (10.3 mL). NaBH₄ (187 mg, 4.950 mmol) was slowly added to the mixture and stirred at 0°C for 1 h. The solution was filtered over Celite[®] and the white filtrate was concentrated under reduced pressure. A saturated solution of NaCl was added and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated. Flash chromatography (from 1:9 hexane-EtOAc to 5:5 EtOAc-MeOH) of the resulting residue gave the product **40** (21 mg, 18%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, gCOSY, gHSQC) δ 0.73 (td, J = 13.2, 4.0 Hz, 1H, H-14), 1.05 (s, 3H, [(CH(CH₃)₂)₃]), 1.06 (s, 18H, [(CH(CH₃)₂)₃]), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H, CH₃ ethyl), 1.36-1.41 (m, 1H, H-14), 1.88 (dd, J = 12.8, 8.0 Hz, 1H, H-6), 1.92 (s, 3H, CH₃ enol), 2.20-2.37 (m, 3H, H-6, CH₂CO), 2.94-2.99 (m, 1H, H-15), 2.65 (dd, J = 10.0, 1.6 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 3.71 (dd, J = 12.0, 4.0 Hz, 1H, H-3), 3.80 (s, 2H, 2H-2), 4.15 (q, J = 7.2 Hz, 2H, CH₂ ethyl), 4.22 (dd, J = 9.6, 3.2 Hz, 1H, CH₂OTIPS), 4.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H-5), 6.72 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.00 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.25 (t, J = 8.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.59 (t, J = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, J = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 14.71 (s, OH enol)

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.0 (*C*H(CH₃)₂), 14.5 (CH₃ ethyl), 18.2 ([(CH(*C*H₃)₂)₃]), 18.5 (CH₃ enol), 26.3 (C-14), 30.4 (C-15), 38.8 (C-6, CH₂CO), 52.6 (C-7), 56.7 (C-2), 57.3 (C-5), 60.4 (CH₂ ethyl), 62.2 (C-3), 62.5 (CH₂OTIPS), 99.4 (C-20), 114.8 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 127.4 (2CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.3 (2CH_{AR}), 133.7 (CH_{AR}), 133.8 (C_{AR}), 136.4 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 168.8 , 169.8 , 171.7 , 204.2 (C enol).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{31}H_{43}N_2O_4SSi + H]^+$: 697.3337, found: 697.3347.







Methyl 5-oxo-2-(phenylthio)pentanoate (42)

Step 1. *n*-Butyllithium (9.24 mL, 23.11 mmol) was added to a solution of diisopropylamine (3.25 mL, 23.11 mmol) in anhydrous THF (34.5 mL) under an argon atmosphere at -78°C, the mixture was stirred for 15 minutes at this temperature. The mixture was transferred by cannula into a solution of methyl 2-(phenylthio)acetate (3 mL, 19.26 mmol) in anhydrous THF (48.2 mL) at -78°C and stirred for 40 minutes at the same temperature. The resulting mixture was then transferred into a solution of 3-bromo-1,1-dimethoxypropane (1.4 mL, 13.48 mmol) in anhydrous DMSO (27 mL) and stirred for 18 hours at room temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl, extracted with Et₂O. The combined organic extracts were washed with deionized water and brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure that gave compound **41** which was used without any purification.

Step 2. A solution of 10% HCl (23.2 mL) previously cooled at 0°C was added to a solution of crude **41** in THF (10 mL) at 0°C. The mixture was stirred for 2 hours at 0°C. Deionized water was added and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure affording aldehyde **42** (2.698 g, 84% overall), which was used in the subsequent step without any further purification.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 2.09 (m, 1H, *CH*₂CHS), 2.18 (m, 1H, *CH*₂CHS), 2.66 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, *CH*₂CHO), 3.68 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (m, 1H, SCH), 7.31 (d, *J* = 2.0, 4.6 Hz, 3H, H_{AR}), 7.44 (m, 2H, H_{AR}), 9.75 (s, 1H, CHO).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 23.8 (CH₂CHS), 40.9 (CH₂CHO), 49.8 (SCH), 52.3 (OCH₃), 128.3 (CH_{AR}), 129.0 (C_{AR}), 132.5 (C_{AR}), 133.1 (2CH_{AR}), 172.0 (COO), 200.6 (CHO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{12}H_{15}O_3S + H]^+$: 239.0736, found: 239.0740.



(100.6 MHz, CDCl₃)





(3*S*,8*aS*)-3-[1-(Benzenesulfonyl)-3-indolylmethyl]-5-oxo-6-phenylthio-2,3,6,7,8,8*a*-hexa hydro-5*H*-oxazolo[3,2-*a*]pyridine (44*a*b)

Step 1. A 250 mL three-necked flask, fitted with a Dean-Stark apparatus, was charged with (*S*)-tryptophanol (0.500 g, 2.628 mmol), toluene (17 mL), and the aldehyde-ester **42** (0.417 g, 1.752 mmol). After refluxing for 24 hours, the mixture was allowed to cool to room temperature. The solvent was removed under reduced pressure. Filtration by flash chromatography (8:2 to 1:1 hexane-ethyl acetate) of the resulting residue afforded the mixture of isomers of lactams **43a**, **43b**, **43c**, and **43d** (0.393 g, 60%).

Step 2. Tetrabutylammonium chloride (63 mg, 0.231 mmol) and benzenesulfonyl chloride (1.33 mL, 10.397 mmol) were added at room temperature to a solution of lactams **43** (2.186 g, 5.776 mmol) in CH₂Cl₂ (58 mL). The resulting mixture was cooled to 0 °C and 30% NaOH (36.1 mL) was added. After stirring at room temperature overnight, CH₂Cl₂ was added, the phases were separated, and the aqueous layer was further extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with 2N HCl, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Filtration by flash chromatography (7:3 to 4:6 hexane-ethyl acetate) of the resulting residue afforded the mixture of isomers of protected lactams **44a**, **44b**, **44c**, and **44d** (2.600 g, 88%).

Spectroscopic data of a mixture of isomers (**44ab**) IR (KBr): 1643 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.86 (m, 1H, H-8), 2.05-2.20 (m, 3H, H-8, 2H-7), 2.63 (dd, *J* = 14.0, 10.0 Hz, 1H, CH₂ind), 3.61 (dd, *J* = 14.0, 2.8 Hz, 1H, CH₂ind), 3.71 (dd, *J* = 9.2, 6.0 Hz, 1H, H-2), 3.85 (m, 1H, H-6), 3.93 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 4.24 (ddd, *J* = 9.6, 6.0, 2.8 Hz 1H, H-3), 4.68 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H, H-8a), 7.25-7.35 (m, 5H, H_{AR}), 7.42 (m, 3H, H_{AR}), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.57 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.98 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 25.0 (C-8), 25.2 (C-7), 26.7 (CH₂ind), 48.1 (C-6), 54.9 (C-3), 69.9 (C-2), 88.9 (C-8a), 113.6 (CH_{AR}), 119.4 (C_{AR}), 120.2 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 126.7 (CH_{AR}), 127.9 (CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.3 (CH_{AR}), 130.9 (C_{AR}), 132.9 (CH_{AR}), 133.8 (CH_{AR}), 134.1 (C_{AR}), 135.3 (C_{AR}), 138.2 (C_{AR}), 166.4 (NCO).

 $[\alpha]^{D}_{22} = +13.3 \ (c \ 1.06 \ \text{CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_2S + H]^+$: 378.1397, found: 378.1395.



Spectroscopic data of a mixture of isomers (44c,d)

IR (KBr): 1643 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.47 (m, 1H, H-8), 1.67 (m, 1H, H-7), 2.15-2.20 (m, 2H, H-8, H-7), 2.81 (dd, *J* = 14.0, 9.2 Hz, 1H, CH₂ind), 3.30 (dd, *J* = 14.0, 2.8 Hz, 1H, CH₂ind), 3.54 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 3.75 (dd, *J* = 10.4, 5.6 Hz, 1H, H-6), 4.00 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-2), 4.37 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H, H-8a), 4.53-4.59 (m, 1H, H-3), 7.28-7.36 (m, 6H, H_{AR}), 7.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.52 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.58 (m, 2H, H_{AR}), 7.70 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.99 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 25.1 (C-7), 27.3 (CH₂ind), 27.7 (C-8), 48.0 (C-6), 54.3 (C-3), 69.9 (C-2), 87.1 (C-8a), 113.7 (CH_{AR}), 118.4 (C_{AR}), 120.2 (CH_{AR}), 123.7 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 125.2 (CH_{AR}), 126.7 (2CH_{AR}), 128.1 (CH_{AR}), 129.0 (2CH_{AR}), 129.1 (CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 130.8 (C_{AR}), 133.2 (C_{AR}), 133.4 (CH_{AR}), 133.8 (2CH_{AR}), 135.2 (C_{AR}), 138.1 (C_{AR}), 167.8 (NCO).

 $[\alpha]^{D}_{22} = +46.67 (c \ 1.2 \text{ CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_2S + H]^+$: 378.1397, found: 378.1395.





44c,d (100.6 MHz, CDCl₃)





(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-(hydroxymethyl)-5'-oxo-6'-phenylthiospiro [indoline-3,1'-indolizidine] (45)

Et₃SiH (0.62 mL, 3.868 mmol) was added at 0°C under an argon atmosphere to a solution of lactams **44** (1.003 g, 1.934 mmol) in TFA (13 mL) and the resulting mixture was stirred at reflux overnight. The reaction was cooled to room temperature and was carefully quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed under reduced pressure. Flash chromatography (8:2 hexane-EtOAc to 9:1 EtOAc-MeOH) afforded the spiro isomers **45a** and **45b** (0.861 g, 86%).

45a (higher R_f)

IR (KBr): 3386 (OH), 1615 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 500 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.66 (m, 1H, H-14), 1.35 (m, 1H, H-14), 1.61 (dd, *J* = 10.4, 8.0 Hz, 1H, H-6), 1.69 (qd, *J* = 11.2, 2.8 Hz, 1H, H-15), 1.95 (dd, *J* = 10.4, 6.0 Hz, 2H, H-6, H-15), 3.41 (dd, *J* = 8.4, 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.56 (m, 2H, H-20, CH₂OH), 3.69 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-2), 3.75 (m, 1H, CH₂OH), 3.78 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H, H-2), 4.46 (m, 1H, H-5), 6.75 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H, H_{AR}), 7.01 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (m, 3H, H_{AR}), 7.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_{AR}), 7.52 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, Hz, 2H, H_{AR}), 7.57 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 22.8 (C-14), 27.7 (C-15), 39.0 (C-6), 48.2 (C-20), 52.0 (C-7), 56.8 (C-2), 59.7 (C-5), 65.9 (CH₂OH), 66.2 (C-3), 114.8 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 128.3 (C_{AR}), 129.0 (3CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 133.6 (2CH_{AR}), 134.1 (2CH_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 170.1 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{37}H_{49}N_2O_4S_2S_i + H]^+$: 677.2896, found: 677.2896.





45b (lower *R_f*)

IR (KBr): 3386 (OH), 1615 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.08 (m, 1H, H-14), 1.39 (m, 1H, H-14), 1.54 (dd, *J* = 12.8, 10.0 Hz, 1H, H-6), 1.86-2.08 (m, 3H, 2H-15, H-6), 3.52 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-3), 3.63 (dd, *J* = 11.2, 7.6 Hz, 1H, CH₂OH), 3.72 (masked, 1H, CH₂OH), 3.74 (d, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-2), 3.82 (masked, 1H, H-20), 8.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.43 (q, *J* = 8.0 1H, H-5), 6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.10 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.20-7.29 (m, 3H, H_{AR}), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.45-7.50 (m, 4H, H_{AR}), 7.59 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.74 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.0 (C-14), 26.8 (C-15), 39.4 (C-6), 48.1 (C-20), 51.9 (C-7), 56.8 (C-2), 59.8 (C-5), 65.9 (C-3), 66.7 (CH₂OH), 114.6 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 127.7 (CH_{AR}), 129.1 (2 CH_{AR}), 129.2 (2CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 132.1 (2CH_{AR}), 132.5 (C_{AR}), 132.7 (C_{AR}), 133.6 (CH_{AR}), 134.5 (C_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 141.8 (C_{AR}), 170.3 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = +30.76 (c \ 0.355 \ \text{CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for $[C_{28}H_{29}N_2O_4S_2 + H]^+$: 521.1563, found: 521.1562.





(1'S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-6',7'-dihydroxi-3'-((triisopropylsilyloxy)methyl)-5'-oxospiro[indoline-3,1'-indolizidine] (46)

N-Methylmorpholine *N*-oxide (NMO) (21 mg, 0.176 mmol) and water (5 μ L) were added into a solution of α , β -unsaturated lactam **24** (100 mg, 0.176 mmol) in acetonitrile (1.8 mL). Then, OsO₄ (0.07 mL, 0.006 mmol) was added under an inert atmosphere into the mixture and stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was quenched with 40% NaHSO₃, stirred for an additional hour and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 to 5:5 hexane-EtOAc) of the resulting residue afforded the diol **46** (86 mg, 82%).

IR (film): 1644 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.66 (tm, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-14), 1.03 (s, 3H, [*CH*(CH₃)₂]), 1.05 (s, 18H, [CH(*CH*₃)₂]), 1.63 (dt, *J* = 13.2, 4.8 Hz, 1H, H-14), 2.04 (dd, *J* = 14.8, 8.0 Hz, 1H, H-6), 2.27 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H, H-6), 2.70 (br. s., 1H, OH), 3.68 (s, 1H, H-20), 3.76-3.78 (m, 2H, CH₂O, H-2), 3.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H, H-3), 4.02-4.04 (m, 1H, H-15), 4.21-4.24 (m, 2H, CH₂O, H-5), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.98 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.58 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.70 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.8 (*C*H(CH₃)₂), 17.9 (CH(*C*H₃)₂), 26.5 (C-14), 38.7 (C-6), 51.7 (C-7), 56.7 (C-2), 56.9 (C-5), 62.5 (C-3), 62.6 (*CH*₂O), 65.5 (C-15), 70.1 (C-20), 114.5 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 124.3 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 129.1 (CH_{AR}), 129.2 (C-*m* C₆H₅), 133.5 (C-*p* C₆H₅), 133.9 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.9 (C_{AR}), 169.0 (NCO).

 $[\alpha]_D^{22} = -5.07$ (*c* 2.65 in CHCl₃).







Methyl (2'*R*,3'*S*,5'*S*)-1-(Benzenesulfonyl)-3'-[(triisopropylsilyloxy)methyl]spiro[indoline-3,3'-pyrrolidine]-2'-acetate (48).

-First step

KMnO₄ (49 mg, 0.32 mmol) was added at 0 °C to a stirred solution of spiro diol **46** (120 mg, 0.21 mmol) in acetonitrile (3.5 mL). The resulting mixture was stirred at 0 °C for 1 hour. The suspension was filtered through Celite®. The organic solution was dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure affording acid **47**, which was used in the next step without any further purification.

-Second step

TMSCI (50 μ L, 0.42 mmol) was added under an inert atmosphere to a solution of acid **47** (120 mg, 0.21 mmol) in anhydrous MeOH (1 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched by addition of a saturated aqueous solution of NaHCO₃. The organic solvent was concentrated under reduced pressure and the aqueous residue was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried, filtered, and concentrated. Flash chromatography (8.5:1.5 hexane-EtOAc) of the residue gave ester **48** (19 mg, overall 16%).

IR (film): 1737 (C=O), 3358 (NH) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.07 [s, 3H, C*H*(CH₃)₂], 1.08 [s, 18H, CH(CH₃)₂], 1.74-1.77 (m, 1H, H-6), 1.81 (dd, *J* = 16.8, 2.0 Hz, 1H, H-14), 1.96- 2.01 (m, 2H, H-14, H-6), 3.51-3.53 (m, 1H, H-3), 3.59 (s, 3H, OCH₃), 3.61-3.64 (m, 2H, H-5, CH₂O), 3.71-3.74 (m, 2H, H-2, CH₂O), 3.88 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 7.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.9 [*C*H(CH₃)₂], 18.0 [CH(*C*H₃)₂], 35.3 (C-14), 41.0 (C-6), 51.8 (OCH₃), 53.0 (C-15), 57.1 (C-5), 59.5 (C-2), 62.0 (C-3), 65.4 (CH₂O), 114.4 (CH_{AR}), 124.2 (CH_{AR}), 125.4 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 128.9 (CH_{AR}), 129.1 (C-*m* C₆H₅), 129.2 (CH_{AR}), 133.4 (C-*p* C₆H₅), 136.3 (C_{AR}), 141.5 (C_{AR}), 172.2 (CO). [α]_D²²= + 28.84 (*c* 0.65 in CHCl₃).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₀H₄₄N₂O₅SSi + H]⁺: 573.2813, found: 573.2807.





Methyl(2'*R*,3'*S*,5'*S*)-1-(Benzenesulfonyl)-*N*-tert-butoxycarbonyl-3'-[(triisopropylsilyloxy)methyl] spiro[indoline-3,3'-pyrrolidine]-2'-acetate (49).

(Boc)₂O (6 mg, 0.04 mmol) was added to a solution of ester **48** (13 mg, 0.03 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (200 μ L), under an inert atmosphere, and the resulting mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with water and the mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were dried under anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 hexane-EtOAc) of the residue gave provided compound **49** (12 mg, 79%).

IR (film): 1736 (C=O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC, rotamers) δ 1.05 [s, 3H, CH(CH₃)₂], 1.06 [s, 18H, CH(CH₃)₂], 1.45 [d, *J* = 12.8 Hz, 9H, C(CH₃)₃], 2.04-2.17 (m, 2H, H-14, H-6), 2.27-2.62 (m, 3H, H-6, H-14), 3.24 (s, 3H, OCH₃), 3.36 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH₂O), 3.50 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH₂O), 3.74 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-2), 3.92-3.94 (m, 1H, H-5), 4.04-4.06 (dm, *J* = 7.6 Hz, 1H-H-2), 4.18 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H, CH₂O), 4.24-4.26 (m, 1H, H-3), 6.97 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.11 (dd, *J* = 26.4, 7.2, Hz, 1H, H_{AR}), 7.25 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.47 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.63 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz, rotamers) δ 11.9 [*C*H(CH₃)₂], 18.0 [CH(*C*H₃)₂], 28.4,28.5 [C(*C*H₃)₃], 35.0 (C-14), 35.8, 35.9 (H-6), 51.3 (OCH₃), 52.1 (C-7), 57.3, 57.6 (C-5), 62.5, 62.7 (C-3), 63.0 (C-2), 63.6, 64.0 (CH₂O), 64.2 (C-2), 80.4 [*C*(CH₃)₃], 113.6 (CH_{AR}), 123.1 (CH_{AR}), 124.7, 127.8 (CH_{AR}), 127.4 (C-*o* C₆H₅), 129.1 (C-*p* C₆H₅), 129.3 (C-*m* C₆H₅), 133.3, 133.4 (CH_{AR}), 142.5 (C_{AR}), 142.7 (C_{AR}), 153.8 (C_{AR}), 170.1, 170.5 (NCOO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{35}H_{52}N_2O_7SSi + H]^+$: 673.3337, found: 673.3344.





(2'*R*,3'*S*,5'*S*)-1-(Benzenesulfonyl)-*N*-tert-butoxycarbonyl-2'-[(2,2-dimethyl-2hydroxy)ethyl]-4'-[(triisopropylsilyloxy)methyl]spiro(indoline-3,3'-pyrrolidine) (50).

MeLi (120 μ L, 0.18 mmol, 1.6 M in diethyl ether) was added at 0 °C under an inert atmosphere to a solution of compound **49** (18 mg, 0.03 mmol) in anhydrous THF (2 mL). The resulting mixture was stirred at 0°C for 4 hours. The mixture was quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl, extracted with EtOAc, and the combined organic extracts were dried under anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (9.5:0.5 hexane-EtOAc) gave compound **50** (12 mg, 65%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.31 (s, 3H, CH₃), 0.97 (s, 3H, CH₃), 1.04 [s, 3H, *CH*(CH₃)₂], 1.05 [s, 18H, *CH*(*CH*₃)₂], 1.45 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-14), 1.49 [s, 9H, C(CH₃)₃], 1.58-1.60 (m, 1H, H-14), 2.11 (dd, *J* = 15.6, 13.2 Hz, 1H, H-6), 2.28 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H, H-6), 3.43 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH₂O), 3.55 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-2), 3.87-3.91 (m, 2H, H-3, H-5), 4.08 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-2), 4.14 (dd, *J* = 9.2, 3.6 Hz, 1H, CH₂O), 6.96-7.06 (m, 2H, H_{AR}), 7.23-7.29 (m, 1H, H_{AR}), 7.47 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-*m* C₆H₅), 7.57 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-*p* C₆H₅), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o* C₆H₅).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 12.0 [*C*H(CH₃)₂], 18.2 [CH(*C*H₃)₂], 26.6 (CH₃), 28.7 [C(*C*H₃)₃], 32.1 (CH₃), 36.9 (C-6), 43.9 (C-14), 52.5 (C-7), 57.4 (C-5), 61.5 (C-3), 62.5 (C-2), 64.1 (CH₂O), 68.0 (COH), 81.4 [*C*(CH₃)₃], 114.3 (CH_{AR}), 123.3 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 127.6 (C- σ C₆H₅), 129.4 (C-m C₆H₅), 129.5 (CH_{AR}), 131.8 (C_{AR}), 132.6 (C_{AR}), 133.6 (C-p C₆H₅), 142.9 (C_{AR}), 155.3 (NCOO).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₆H₅₆N₂O₆SSi + H]⁺: 673.3701, found: 673.3668.





Spiro-[1,4]-oxazepine derivative (52)

 $Pb(OAc)_4$ (177 mg, 0.399 mmol) was added in one portion to a solution of diol **46** (80 mg, 0.133 mmol) and K₂CO₃ (33 mg, 0,233 mmol) in anhydrous benzene (3.7 mL). The mixture was stirred for 3 hours at room temperature, and the resulting mixture was filtered through silica with EtOAc as eluent. The organic solution was concentrated under reduced pressure affording the spiro-oxazepine derivative **52** (41 mg, 50%).

IR (film): 1721 (C=O), 1360 (C-O) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.88-0.97 (m, 1H, H-14), 1.06 (s, 3H, [*CH*(CH₃)₂]), 1.07 (s, 18H, [CH(CH₃)₂]), 1.48 (ddd, *J* = 14.0, 4.8, 2.0 Hz, 1H, H-14), 1.98-2.04 (m, 1H, H-6), 2.35 (dd, *J* = 12.8, 8.8 Hz, 1H, H-6), 3.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, CH₂O), 3.79 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.85 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.87 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.27-4.32 (m, 1H, H-5), 4.29 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, CH₂O), 6.36 (s, 1H, H-15), 6.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H-*m*C₆H₅), 7.60 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-*p*C₆H₅), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H-*o*C₆H₅), 7.97 (s, 1H, OH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.8 (*C*H(CH₃)₂), 18.0 (CH(*C*H₃)₂), 25.9 (C-14), 36.9 (C-6), 52.5 (C-7), 57.1 (C-2), 58.9 (C-5), 60.0 (C-3), 61.9 (*C*H₂O), 89.6 (C-15), 114.7 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 127.3 (C-*o* C₆H₅), 129.3 (CH_{AR}), 129.6 (C-*m* C₆H₅), 132.6 (C-*p* C₆H₅), 133.7 (C_{AR}), 136.1 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 148.8 (C=O), 158.0 (C=O).

HRMS (ESI) calcd for [C₃₁H₄₂N₂O₇SSi + H]⁺: 615.2599, found: 615.2601.





(2'*R*,3'*S*,5'*S*)-1-(Benzenesulfonyl)-2'-(2,2-dimethoxyethyl)-3'-[(triisopropylsilyloxy)methyl]spiro[indoline-3,3'-pyrrolidine] (53)

Thionyl chloride (5 μ L, 0.069 mmol) was added under an inert atmosphere at 0 °C to a solution of spiro-oxazepine derivative **52** (39 mg, 0.063 mmol) in anhydrous MeOH (1.5 mL), and the mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (6:4 hexane-EtAcO) of the residue afforded the acetal **53** (11 mg, 30%).

IR (film): 1360 (C-O), 3406 (N-H) cm⁻¹.

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.075 (m, 21H, [CH(CH₃)₂]), 1.12 (m, 2H, CH₂CHO₂), 1.58 (dd, *J* = 13.2, 6.8 Hz, 1H, H-6), 1.71 (br. s, 1H, NH), 1.90 (dd, *J* = 13.2, 8.0 Hz, 1H, H-6), 3.12 (m, 1H, H-5), 3.15 (s, 3H, CH₃O), 3.20 (s, 3H, CH₃O), 3.49 (m, 1H, H-5), 3.55-3.64 (m, 2H, CH₂OTIPS), 3.70 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.85 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.26 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, CHO₂), 7.00 (td, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.22 (td, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.44 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.54 (tt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 11.9 (CH(*C*H₃)₂]), 18.0 (*C*H(CH₃)₂), 33.6 (*C*H₂CHO₂), 41.6 (C-6), 52.6 (C-7), 53.5 (OCH₃), 56.9 (C-5), 59.6 (C-2), 61.5 (C-3), 66.4 (CH₂OTIPS), 103.7 (CHO₂), 114.2 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 125.5 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 128.4 (CH_{AR}), 129.0 (2CH_{AR}), 133.4 (CH_{AR}, C_{AR}), 136.6 (C_{AR}), 141.6 (C_{AR}).

 $[\alpha]_D^{22} = +13.9 (c \ 0.515 \text{ in CHCl}_3).$

HRMS (ESI) calcd for $[C_{31}H_{49}N_2O_5SSi + H]^+$: 589.3126, found: 589.313.





((3S,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-6'-(phenylthio)-spiro[indoline-3,1'indolizidine]-3'-yl)methyl pivalate (55)

Pivaloil chloride (0.11 mL, 0.92 mmol) was added to a solution of the spiro compounds **45a,b** (0.240 g, 0.46 mmol). The mixture was stirred overnight at room temperature. Distilled water was added at the mixture and was extract with CH_2Cl_2 . The combined organic extracts were washed with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4 , filtered, and concentrated under reduced pressure. By flash chromatography (7:3 to 2:8 hexane-EtOAc) of the residue afforded protected compounds **55a** and **55b** (124 mg, 75%).

55a, higer Rf

IR (KBr): 1646 (NCO), 1728 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.03 (m, 1H, H-14), 1.19 (s, 9H, 3CH₃Piv), 1.35 (m, 1H, H-14), 1.83 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H-6), 1.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 2H, H-15), 2.08 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H-6), 3.54 (dd, *J* = 11.6, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.74 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.82 (m, 1H, H-20), 3.86 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 4.24 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H, CH₂OPiv), 4.45 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H, CH₂OPiv), 4.50-4.54 (m, 1H, H-5), 6.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.28 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.33 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.45 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 3H, H_{AR}), 7.49 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H, H_{AR}), 7.58 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.72 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.8 (C-14), 27.1 (C-15), 27.47 (CH₃ Piv), 39.1 (C-6), 48.2 (C-20), 54.5 (C-5), 57.0 (C-2), 63.9 (CH₂OPiv), 66.8 (C-3), 114.5 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 127.6 (2CH_{AR}), 129.1 (2CH_{AR}), 129.3 (CH_{AR}), 129.5 (2CH_{AR}), 132.1 (3CH_{AR}), 133.0 (OCO Piv), 133.7 (CH_{AR}), 134.9 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 167.8 (NCO), 178.0 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{33}H_{36}N_2O_5S_2 + H]^+$: 605.2114, found: 605.2110.





55b, lower R*f*

IR (KBr): 1646 (NCO), 1728 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.61 (q, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-14), 1.19 (s, 9H, 3CH₃Piv), 1.41-1.46 (m, 1H, H-14), 1.66 (q, *J* = 13.2 Hz, 1H, H-15), 1.80 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H, H-6), 1.90-1.94 (m, 1H, H-15), 2.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H-6), 3.48 (dd, *J* = 10.8, 5.2 Hz, 2H, H-3, H-20), 3.70 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.82 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 4.26 (t, *J* = 4.8 Hz, 2H, CH₂OPiv), 4.59-4.71 (m, 1H, H-5), 6.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 6.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.25-7.29 (m, 4H, H_{AR}), 7.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H, H_{AR}), 7.57 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 22.6 (C-14), 27.3 (CH₃ Piv), 27.8 (C-15), 39.0 (C-6), 48.2 (C-20), 52.5 (C-7), 54.4 (C-5), 56.8 (C-2), 62.9 (CH₂OPiv), 66.5 (C-3), 114.5 (CH_{AR}), 123.9 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.3 (CH_{AR}), 128.9 (CH_{AR}), 129.2 (CH_{AR}), 132.9 (CH_{AR}), 132.9 (OCO Piv), 133.0 (C_{AR}), 133.7 (CH_{AR}), 141.8 (C_{AR}), 168.0 (NCO), 177.9 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{33}H_{36}N_2O_5S_2 + H]^+$: 605.2114, found: 605.2110.





(100.6 MHz, CDCl₃)





((38,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-spiro[indoline-3,1'-indolizin]-3'-yl)methyl benzoate (56).

TEA (20 μ L, 0.144 mmol) was added slowly to a solution of spirocompounds **45a**,**b** (50 mg, 0.096 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (140 μ L). The system was cooled at 0° C and DMAP (1 mg, 0.010 mmol) and benzoyl chloride (10 μ L, 0.106 mmol) were added to the reaction. The reaction was stirred at room temperature overnight. Distilled water was added at the mixture and was extract with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were washed with citric acid 10%, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (7:3 to 2:8 hexane-EtOAc) of the residue afforded protected compound **56** (25 mg, 43%).

IR (KBr): 1644 (NCO), 1718 (C=O) cm⁻¹

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.03-1.13 (m, 1H, H-14), 1.38-1.41 (m, 1H, H-14), 1.86-1.89 (m, 2H, H-6), 1.96 (dd, *J* = 13.2, 8.8 Hz, 1H. H-15), 2.12 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H-15), 3.59 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.75 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-2), 3.89 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.86 (m, 1H, H-20), 4.53 (dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz, 1H, CH₂OBz), 4.73 (dd, *J* = 11.2, 5.2 Hz, 1H, CH₂OBz), 6.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.24-7.30 (m, 2H, H_{AR}), 7.34 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}), 7.99 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 19.3 (C-14), 27.0 (C-15), 39.4 (C-6), 48.2 (C-20), 52.6 (C-7), 54.8 (C-5), 57.1 (C-2), 64.5 (CH₂OBz), 66.8 (C-3), 114.5 (CH_{AR}), 124.6 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 127.5 (CH_{AR}), 128.8 (C_{AR}), 129.6 (CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 129.6 (CH_{AR}), 132.2 (CH_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 133.5 (CH_{AR}), 133.7 (CH_{AR}), 134.9 (C_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 141.8 (C_{AR}), 166.3 (C_{AR}), 168.0 (NCO).





((38,3'S,8a'R)-1-(Benzenesulfonyl)-5'-oxo-spiro[indoline-3,1'-indolizin]-3'-yl)methyl pivalate (57).

Step 1. *m*-CPBA (27 mg, 0.15 mmol) was added at 0 °C to a solution of spiro-lactams **55** (95 mg, 0.15 mmol) in CH₂Cl₂ (1.73 mL) and the mixture was stirred for 2 h at room temperature. The resulting mixture was treated with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were wash with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure.

Step 2. The corresponding sulfoxide was dissolved in toluene (0.51 mL) and stirred for 2 h at reflux (135 °C). The solvent was then evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (9:1 to 6:4 hexane-EtOAc) of the residue afforded the α , β -unsaturated lactam **57** (67 mg, 90% overall yield).

IR (KBr): 1667 (NCO), 2971 (CH), 3064 (C=C) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.19 (s, 9H, 3CH₃Piv), 1.49 (tt, *J* = 10.8, 2.0 Hz, 1H, H-14), 1.78-1.84 (m, 1H, H-14), 1.84-1.90 (m, 1H, H-6), 2.10 (dd, *J* = 10.4, 6.4 Hz, 1H, H-6), 3.78 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 3.84 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-3), 3.87 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-2), 4.30 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 1H, CH₂OPiv), 4.44-4.49 (m, 1H, H-5), 4.61 (dd, *J* = 8.8, 4.0 Hz, 1H, CH₂OPiv), 5.83 (dd, *J* = 7.6, 2.0 Hz, 1H, H-20), 6.29 (dq, *J* = 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-15), 6.92 (d, *J* = 7.61 Hz, 1H, H_{AR}), 7.04 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.30 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.50 (t, *J* = 6.0 2H, H_{AR}), 7.60 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H, H_{AR}), 7.72 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.83 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C-NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 24.7 (C-14), 27.4 (CH₃ Piv), 39.7 (C-6), 52.5 (C-7), 54.4 (C-5), 57.6 (C-2), 63.0 (CH₂OPiv), 63.8 (C-3), 114.8 (CH_{AR}), 124.7 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 124.9 (C-20), 127, 4 (2CH_{AR}), 129.4 (CH_{AR}), 129,5 (2CH_{AR}), 133.5 (OCO Piv), 133.7 (CH_{AR}), 136.3 (C_{AR}), 138.0 (C-15), 141.8 (C_{AR}), 163.0 (NCO), 178.0 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{27}H_{30}N_2O_5S + H]^+$:419.1953, found: 419.1951.





(100.6 MHz, CDCl₃)



267



((3S,3'S,6'S,7'S,8a'R)-1-(benzenesulfonyl)-6',7'-dihydroxy-5'-oxo-spiro[indoline-3,1'indolizin]-3'-yl)methyl pivalate (58)

N-Methylmorpholine *N*-oxide (NMO) (39 mg, 0.33 mmol) and water (9 μ L) were added into the solution of α , β -unsaturated lactam **57** (164 mg, 0.33 mmol) in acetonitrile (3,5 mL). Then, OsO₄ (0.14 mL, 0.01 mmol) was added into the mixture under an inert atmosphere and stirred at room temperature overnight. The resulting mixture was quenched with 40% NaHSO₃, stirred for an additional hour and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (3:7 hexane-EtOAc) afforded the diol **58** (160 mg, 92%) as a single isomer.

IR (KBr): 1644 (NCO), 3453 (O-H) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.69 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-14), 1.21 (s, 9H, 3CH₃Piv), 1.70 (dt, *J* = 14.0, 4.8 Hz, 1H, H-14), 1.78 (br. s., 1H, OH₁₅), 1.96 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.19 (dd, *J* = 13.2, 8.4 Hz, 1H, H-6), 2.85 (br. s., 1H, OH), 3.71 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-3), 3.74 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.86 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, H-2), 3.97 (dd, *J* = 11.2, 4.8 Hz, 1H, H-5), 4.03-4.08 (m, 1H, H-15), 4.22 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H, CH₂OPiv), 4.38-4.45 (m, 1H, H-20), 4.54 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, CH₂OPiv), 6.71 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ha_R), 6.99 (t, *J* = 7.6, 1H, Ha_R), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, Ha_R), 7.50 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ha_R).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 26.5 (C-14), 27.3 (CH₃ Piv), 39.4 (C-6), 51.7 (C-7), 54.1 (C-20), 56.6 (C-2), 62.4 (C-5), 63.7 (CH₂OPiv), 65.7 (C-15), 70.3 (C-3), 114.6 (CH_{AR}), 123.5 (CH_{AR}), 124.5 (CH_{AR}), 127.4 (2CH_{AR}), 129.4 (2CH_{AR}), 129.5 (CH_{AR}), 133.2 (OCO Piv), 133.7 (CH_{AR}), 136.2 (C_{AR}), 142.0 (C_{AR}), 169.5 (C_{NCO}), 178.2 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{27}H_{32}N_2O_7S + H]^+$: 529.2003, found: 529.2006








Spiro-[1,4]-oxazepine derivative (59)

Pb(OAc)₄ (0.125 g, 0.28 mmol) was added in one portion to a solution of diol **58** (50 mg, 0.09 mmol) and K_2CO_3 (22 mg, 0.16 mmol) in anhydrous benzene (2.5 mL). The mixture was stirred for 3h at room temperature, and the resulting mixture was filtered through silica with EtOAc as eluent. The organic solution was concentrated under reduced pressure affording the spiro-oxazepine derivative **59** (20 mg, 42%).

IR (KBr): 1651 (NCO), 1728 (C=O) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 0.89 (td, *J* = 14.0, 2.0 Hz, 1H, H-14), 1.16 (s, 9H, 3CH₃Piv), 1.22 (d, *J* = 5.8 Hz, 1H, OH), 1.49 (ddd, *J* = 14.0, 4.8, 2.0 Hz, 1H, H-14), 1.91 (dd, *J* = 13.2, 7.6 Hz, 1H, H-6), 2.11 (dd, *J* = 13.6, 8.0 Hz, 1H, H-6), 3.69 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-2), 3.77 (dd, *J* = 7.0, 4.8 Hz, 1H, H-3), 3.81 (d, *J* = 11 Hz, 1H, H-2), 4.04 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H, H-5), 4.14 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H, CH₂OPiv), 4.40 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, CH₂OPiv), 6.31 (s, 1H, H-15), 6.73 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{AR}), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H, H_{AR}), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.54 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.75 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 25.8 (C-14), 27.3 (CH₃ Piv), 38.2 (C-6), 52.5 (C7), 56.8 (C-2), 59.8 (C-3), 60.4 (C-5), 63.2 (CH₂OPiv), 89.6 (C-15), 114.8 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 124.8 (CH_{AR}), 127.4 (2CH_{AR}), 129.4 (2CH_{AR}), 129.8 (CH_{AR}), 133.8 (CH_{AR}), 135.9 (OCO Piv), 141.8 (C_{AR}), 148.9 (C_{AR}), 158.0 (C-20), 171.2 (C_{NCO}), 177.8 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{27}H_{31}N_2O_8S + H^+]$: 543.1796, found: 543.1790.



f1 (ppm)



((2'R,3S,5'S)-2'-(2,2-dimethoxyethyl)-1-(phenylsulfonyl)spiro[indoline-3,3'pyrrolidin]-5'-yl)methyl pivalate (60)

Thionyl chloride (7 μ L, 0.10 mmol) was added under an inert atmosphere at 0 °C to a solution of spiro-oxazepine derivative **59** (51 mg, 0.09 mmol) in anhydrous MeOH (2.23 mL) and the mixture was stirred for 24 h at room temperature. The reaction was quenched with a saturated solution of NaHCO₃ and extracted with CH₂Cl₂. The combined organic extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (6:4 hexane-EtOAc) of the residue afforded the acetal **60** (31.8 mg, 65%).

IR (KBr): 1669 (C-O-C), 1727 (C=O), 3362 (N-H) cm⁻¹

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz, *g*COSY, *g*HSQC) δ 1.02-1.12 (m, 1H, H-14), 1.14-1.17 (m, 1H, H-14), 1.22 (s, 9H, 3CH₃Piv), 1.56 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-6), 1.99 (t, *J* = 8 Hz, 1H, H-6), 3.13 (dd, *J* = 9.8, 2.8 Hz, 1H, H-5), 3.17 (s, 3H, OCH₃), 3.22 (s, 3H, OCH₃), 3.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H, H-3), 3.70 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-2), 3.89 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-2), 3.96 (dd, *J* = 10.8, 6.7 Hz, 1H, CH₂OPiv), 4.03 (dd, *J* = 10.9, 4.7 Hz, 1H, CH₂OPiv), 4.25 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H, H-15), 7.00 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.19 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H, H_{AR}), 7.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{AR}), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.82 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 27.2 (CH₃ Piv), 33.4 (C-14), 41.7 (C-6), 52.8 (OCH₃), 53.2 (C-7), 53.6 (OCH₃), 53.7 (C-3), 59.2 (C-2), 61.8 (C-5), 67.4 (CH₂OPiv), 103, 7 (C-15), 114.2 (CH_{AR}), 123.8 (CH_{AR}), 125.1 (CH_{AR}), 127.3 (2CH_{AR}), 128.5 (CH_{AR}), 129.1 (2CH_{AR}), 133.3 (CH_{AR}), 134.8 (OCO Piv), 136.5 (C_{AR}), 141.7 (C_{AR}), 178.5 (C_{AR}).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{27}H_{33}N_2O_6S + H^+]$: 517.2367, found: 517.2361.





(100.6 MHz, CDCl₃)





Methyl 2-((2*S*,6*S*,12*bS*)-6-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12*b*octahydroindolo[2,3-*a*]-quinolizin-2-yl)acetate (61*b*)

An excess of $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.9 mL, 10 equiv.) was added to a solution of **G2b** (250 mg, 0.73 mmol) in CH₂Cl₂-MeOH (14.6 ml, 10:1). The resulting solution was refluxed for 24h and then was neutralised with saturated aqueous NaHCO₃ solution. The resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic extracts were dried. Flash chromatography (100% EtOAc) afforded tetracyclic compound **61a** y **61b** (147 mg, 58%, ratio 5:95).

Major isomer 61b

¹H-NMR (400 MHz, *d*-DMSO): 2.03 (ddd, J = 12.8, 8.8, 3.2 Hz, 1H, H-1), 2.22 (dd, J = 16.8, 5.2 Hz, 1H, H-3), 2.30-2.32 (m, 1H, H-2), 2.35-2.41 (m, 4H, H-1, H-3, CH₂CO), 2.45-2.53 (m, 2H, H-7), 3.42 (d, J = 8.0 Hz, 2H, CH₂O), 3.65 (s, 3H, CH₃O), 3.76 (br. S, 1H, OH), 4.75-4.78 (m, 1H, H-12b), 5.18-5.23 (m, 1H, H-6), 6.97 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.06 (t, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.38 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 10.90 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (400 MHz, *d*-DMSO): 20.9 (C-7), 26.3 (C-2), 31.4 (C-1), 37.1 (CH₂CO), 37.6 (C-3), 46.5 (C-12b), 48.3 (C-6), 51.5 (CH₃O), 59.7 (CH₂OH), 105.6 (C_{Ar}), 111.2 (CH_{Ar}), 117.6 (CH_{Ar}), 118.5 (CH_{Ar}), 121.0 (CH_{Ar}), 126.9 (C_{Ar}), 133.2 (C_{Ar}), 136.2 (C_{Ar}), 168.0 (NCO), 172.2 (COO).





Methyl 2-((2*R*,6*S*,12*bR*)-6-(hydroxymethyl)-4-oxo-1,2,3,4,6,7,12,12boctahydroindolo[2,3-*a*]-quinolizin-2-yl)acetate (62)

Operating as described for the preparation of compound **61**, $BF_3 \cdot Et_2O$ (0.9 mL,10 equiv.) was added to a solution of **G2a** (250 mg, 0.73 mmol) in CH₂Cl₂-MeOH (14.6 ml, 10:1). Flash chromatography (100% EtOAc) afforded tetracyclic compound **62a** y **62b** (92 mg, 37%, ratio 68:32).

Major isomer (62a)

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, spectral data from an inseparable mixture of isomers): 1.45 (q, J = 12.0 Hz, 1H, H-1), 2.14-2.19 (m, 1H, H-3), 2.42 (m, 2H, CH₂CO), 2.51-2.60 (m, 2H, H-3, H-2), 2.68-2.71 (m, 2H, H-1, H-7), 2.78-2.94 (m, 1H, H-7), 3.59-3.64 (m, 2H, CH₂O), 3.72 (s, 3H, CH₃O), 4.80-4.82 (m, 1H, H-12b), 5.38-5.44 (m, 1H, H-6), 6.99 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.31 (d, J = 8.4, Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}), 10.43 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (500 MHz, CD₃OD, spectral data from an inseparable mixture of isomers): 22.1 (C-7), 29.3 (C-2), 35.8 (C-1), 39.2 (CH₂CO*), 40.5 (C-3*), 50.6 (C-6), 51.8 (C-12b), 52.2(CH₃O), 61.9 (CH₂OH), 106.4 (C_{Ar}), 112.1 (CH_{Ar}), 118.8 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 128.2 (C_{Ar}), 133.1 (C_{Ar}), 138.4 (C_{Ar}), 172.0 (NCO), 173.9 (COO).



277

Minor isomer (62b)

¹H-NMR (500 MHz, CD₃OD, spectral data from an inseparable mixture of isomers, selected resonances): 2.14-2.19 (m, 1H, H-1), 2.42 (m, 3H, H-2, H-1, H-3), 2.69-2.71 (m, 2H, H-7), 2.78-2.94 (m, 1H, H-7), 3.71 (s, 3H, CH₃O), 4.87 (masked, 1H, H-12b), 5.25-5.30 (m, 1H, H-6), 6.99 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.08 (t, J = 7.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.32 (d, J = 8.4, Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H, H_{Ar}); 10.43 (s, 1H, NH).

¹³C-NMR (500 MHz, CD₃OD, spectral data from an inseparable mixture of isomers): 22.1
(C-7), 27.7 (C-2), 32.9 (C-1), 38.5 (CH₂CO*), 38.7 (C-3*), 50.7 (C-6), 51.8 (C-12b), 52.2(CH₃O), 61.6 (CH₂OH), 107.3 (C_{Ar}), 112.1 (CH_{Ar}), 118.6 (CH_{Ar}), 120.0 (CH_{Ar}), 122.6 (CH_{Ar}), 128.4 (C_{Ar}), 133.3 (C_{Ar}), 138.2 (C_{Ar}), 172.1 (NCO), 174.2 (COO).





(6*S*)-6-(hydroxymethyl)-3-(phenylthio)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3*a*]quinolizin-4-one (63).

A mixture of bicyclic compounds **43** (3.838 g, 10.14 mmol) was dissolved in absolute ethanol (101 mL) under argon atmosphere. The solution was acidified to pH 1 by the addition of 1.25 M HCl in ethanol. The system was stirred in a thick-wall glass closed reaction vial for 24h at 60°C. The reaction was cooled at room temperature and then was quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO₃ solution and extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography (1:9 hexane-EtOAc) gave products **63a** and **63b** as a light brown compound (2.697 g, 70% ratio 2:1).

Major isomer 63a

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.80-1.90 (m, 1H, H-1), 2.02-2.11 (m, 1H, H-2), 2.27-2.32 (m, 1H, H-2), 2.48 (dq, *J* = 12.8, 4 Hz, 1H, H-1), 2.73 (d, *J* = 16 Hz, 1H, H-7), 3.01 (ddd, *J* = 16, 6.4, 2.4 Hz, 1H, H-7), 3.58-3.70 (m, 2H, CH₂OH), 3.93 (dd, *J* = 10.8, 6.4 Hz, 1H, H-3), 4.78 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-12b), 5.52 (dt, *J* = 9.6, 6 Hz, 1H, H-6), 7.12 (td, *J* = 8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.18 (td, *J* = 7.2, 1.2 Hz, H_{AR}), 7.27-7.34 (m, 5H, H_{AR}), 7.48 (d, *J* = 8 Hz, H_{AR}), 7.56 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 21.2 (C-7); 27.1 (C-2); 28.7 (C-1); 49.2 (C-3); 49.6 (C-6); 50.3 (C-12b); 62.5 (CH₂OH); 106.9 (C_{AR}); 111.0 (CH_{AR}); 118.4 (CH_{AR}); 119.9 (CH_{AR}); 122.4 (CH_{AR}); 127.7 (C_{AR}); 129.0 (CH_{AR}); 131.3 (C_{AR}); 133.0 (CH_{AR}); 133.7 (C_{AR}); 136.4 (C_{AR}); 169.7 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_2S + H]^+$: 379.1402, found: 379.1486.



63b

¹H NMR (MeOD, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 2.02-2.06 (m, 1H, H-1); 2.27-2.34 (m, 1H, H-1), 2.13 (td, J = 13.6, 2.8 Hz, 1H, H-2), 2.47-2.51 (m, 1H, H-2), 2.79 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H-7), 2.88 (dd, J = 16.0, 2.4 Hz, 1H, H-7), 3.01 (ddd, J = 16, 6.4, 2.4 Hz, 1H, H-7), 3.60 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 2H, CH₂OH), 4.10 (dd, J = 3.2, 2.0 Hz, 1H, H-3); 4.75 (dm, J = 10.8 Hz, 1H, H-12b), 5.39 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H-6), 7.01 (td, J = 8, 1.2 Hz, 1H, H_{AR}), 7.09 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, H_{AR}) 7.27-7.34 (m, 4H, H_{AR}), 7.42 (d, J = 8 Hz, H_{AR}), 7.50 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H, H_{AR}).

¹³C NMR (MeOD, 100.6 MHz) δ 22.2 (C-7), 25.6 (C-2), 26.8 (C-1), 50.3 (C-3), 51.2 (C-652.2(C-12b), 61.6 (CH₂OH), 106.5 (C_{AR}), 112.1 (CH_{AR}), 118.8 (C_{AR}), 120.0 (CH_{AR}), 122.6 (CH_{AR}), 128.3 (C_{AR}), 128.8 (CH_{AR}), 130.1 (CH_{AR}), 133.1 (C_{AR}), 133.6 (CH_{AR}), 135.5 (C_{AR}), 138.4 (C_{AR}), 170.8 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{22}H_{22}N_2O_2S + H]^+$: 379.1402, found: 379.1486.





(6*S*,12*bR*)-6-(hydroxymethyl)-6,7,12,12b-tetrahydroindolo[2,3-*a*]quinolizin-4-one (64).

Step 1. A solution of *m*-CPBA (42 mg, 0.164 mmol, 77% purity) in dry CH_2Cl_2 (0.82 mL) was added dropwise to a solution of **63** (52 mg, 0.137 mmol) in dry CH_2Cl_2 (2.3 mL) in an ice bath. The system was stirred 30 min at ice bath temperature and then poured into a mixture of CH_2Cl_2 (9 mL) and 10% aq. Na₂SO₃ (9 mL). The phases were separated and the organic layer was washed with 5% aq. NaHCO₃, dried with Na₂SO₄, filtered and concentrated under reduced pressure.

Step 2. The crude was dissolved in toluene (3 mL) and stirred at reflux for 3 h. The solvent was then evaporated under reduced pressure. Flash chromatography (100% CH₃CN) afforded a mix of compound **64** (22 mg, 60%) and traces of subproduct **65**.

¹H NMR (DMSO, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 2.21 (ddt, J = 16.4, 14, 2.8 Hz, 1H, H-1); 2.71 (ddd, J = 15.6, 6, 2 Hz, 1H, H-7); 2.95-3.02 (m, 2H, H-1, H-7); 3.25-3.28 (m, 2H, CH_2 OH); 4.80 (t, J = 6 Hz, 1H, H-12b); 4.95 (q, J = 6.8 Hz, 1H, H-6); 5.92 (dd, J = 10, 2.8 Hz, 1H, H-3); 6.77 (ddd, J = 8.8, 6.4, 2 Hz, 1H, H-2); 6.97 (td, J = 7.6, 0.8 Hz, 1H_{AR}); 7.06 (td, J = 7.2, 1.2 Hz, 1H_{AR}); 7.31 (d, J = 8 Hz, 1H_{AR}); 7.42 (d, J = 8 Hz, 1H_{AR}); 10.92 (s, 1H, N-H).

¹³C NMR (DMSO, 100.6 MHz) δ 20.6 (C-7); 30.9 (C-1); 48.5 (H-6); 49.2 (C-12b); 59.6 (CH₂OH); 104.9 (C_{AR}); 11.5 (CH_{AR}); 118.4 (CH_{AR}); 119.0 (CH_{AR}); 121.5 (CH_{AR}); 125.6 (CH_{AR}); 127.1 (C_{AR}); 132.9 (C_{AR}); 136.9 (C_{AR}); 139.6 (CH_{AR}); 164.5 (NCO). HRMS (ESI) calcd for [C₃₆H₅₆N₂O₆SSi + H]⁺: 673.3701, found: 673.3668.



285



(2*S*,6*S*,12*bR*)-2-allyl-6-(hydroxymethyl)-2,3,6,7,12,12b-hexahydroindolo[2,3*a*]quinolizin-4-one (66).

Allylmagnesium bromide (7.37 mL, 1 M in THF) was added to a suspension of CuBr·DMS (15 mg, 73 μ mol) in THF (36.5 mL) at -78°C. The reaction mixture was warmed at 0°C for 3 min and recooled to -78°C. TMSCl (0.19 mL, 1.474 mmol) and a solution of **64** (198 mg, 0.737 mmol) in THF (18 mL) were added. The suspension was warmed to room temperature over 2h, whereupon a mixture of saturated aqueous NH₄Cl/NH₄OH (9:1, 18 mL) was added, and stirring was continued for 30 min. A 1 M solution of TBAF in THF (1.84 mL, 1.842 mmol) was added, and the mixture was stirred for 15 min. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with EtOAc. The combined organic phases were dried with Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure. Flash chromatography gave product **66** (157 mg, 69%).

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz, COSY, HSQC) δ 1.31-1.40 (m, 2H, *CH*₂CH=CH₂), 1.50-1.56 (m, 1H, 2.01-2.07 (m, 2H, H-1, H-2), 2.21-2.29 (m, 1H, H-1), 2.57 (dd, *J* = 16.0, 6.4 Hz, 1H, H-7), 2.99 (ddd, *J* = 16.0, 6.8, 2.0 Hz, 1H, H-7), 3.65-3.71 (m, 2H, *CH*₂OH), 4.85 (m, 1H, H-12b), 5.09-5.15 (m, 2H, CH=*CH*₂), 5.46-5.52 (m, 1H, H-6), 5.72-5.88 (m, 1H, *CH*=CH₂), 7.11 (t, *J*= 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.17 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H, H_{AR}), 8.30 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (CDCl₃, 100.6 MHz) δ 21.3 (C-7), 26.6 (*CH*₂CH=CH₂), 29.2 (C-2), 32.0 (C-1), 46.5 (C-12b), 48.9 (C-6), 62.9 (CH₂OH), 107.3 (C_{AR}), 111.0 (CH_{AR}), 117.4 (CH=*CH*₂), 118.2 (CH_{AR}), 119.8 (CH_{AR}), 122.2 (CH_{AR}), 133.6(C_{AR}), 134.8 (C_{AR}), 135.6 (*CH*=CH₂), 136.3 (C_{AR}), 171.2 (NCO).

HRMS (ESI) calcd for $[C_{19}H_{22}N_2O_2 + H]^+$: 311.1715, found: 311.1760.



(400 MHz, CDCl₃)



