



UNIVERSITAT DE
BARCELONA

Química radicalaria aplicada a la síntesis de alcaloides *Daphniphyllum*

Sergi Jansana Garcia

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

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

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



UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

**QUÍMICA RADICALARIA APLICADA A LA SÍNTESIS
DE ALCALOIDES *DAPHNIPHYLLUM***

SERGI JANSANA GARCIA

2019

UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACULTAT DE FARMÀCIA I CIÈNCIES DE L'ALIMENTACIÓ

PROGRAMA DE DOCTORAT DE QUÍMICA ORGÀNICA

**QUÍMICA RADICALARIA APLICADA A LA SÍNTESIS
DE ALCALOIDES *DAPHNIPHYLLUM***

Memoria presentada por Sergi Jansana Garcia para optar al título de
doctor por la Universitat de Barcelona

Dr. Josep Bonjoch Sesé

Dra. Faiza Diaba Nouara

Sergi Jansana Garcia

SERGI JANSANA GARCIA

2019

Agradecimientos

En primer lloc, vull expressar el meu agraïment al Prof. Josep Bonjoch. Gràcies per la dedicació i esforços invertits, consells, i tot el que m'has ensenyat. També per les xerrades amenes de futbol i la predisposició a parlar obertament sobre qualsevol tema. Gràcies també a la Dra. Faiza Diaba per la seva dedicació i tot el que he après d'ella. Agraïxo tots els moments compartits amb els companys de laboratori que han passat pel departament durant aquests 4 anys, alguns ja han marxat i d'altres han arribat. Merci Guilhem, vas ser el meu guia quan vaig arribar aquí i no ho oblidaré, part del que sóc avui és gràcies a tu. Gràcies també a la resta del departament: professors, tècnics, personal administratiu, així com la gent de la cafeteria i de manteniment.

Vull agrair especialment a les persones que han estat present en els moments bons, i sobretot, els difícils. Als meus pares i la iaia, que sempre m'han escoltat, animat, donat consell i ajudat a prendre les millors decisions possibles en situacions complicades. Gràcies per estar sempre al meu costat, tenir paciència i estimar-me com ho feu. També a la tieta i al Jordi, gràcies per tots els moments que hem passat junts, tot el que hem rigut, i el que m'heu ajudat. Gràcies a tots els amics que m'han donat suport i ajudat a desconnectar en moments d'estrès: Ferran, Òscar, Víctor, Peñu, Arturo, Xavi...

Finalment, vull dedicar les últimes paraules a una de les persones que més es mereix estar present en aquest apartat, gràcies per tot Miriam, per ajudar-me sempre que t'he necessitat, per escoltar-me, per tenir paciència, per arrencar-me somriures fent-me oblidar de les preocupacions, per tranquil·litzar-me, per fer-me feliç, per estar al meu costat passés el que passés, i sobretot, per estimar-me com m'estimes.

La present Tesis Doctoral s'ha realitzat durant el període: setembre 2015 - setembre 2019, amb el finançament del Ministeri d'Economia i Competitivitat (Espanya), projectes (CTQ2013-41338-P i CTQ2016-75350-P).

Los resultados contenidos en la presente Tesis Doctoral, han concluido en las siguientes publicaciones:

1. Jansana, S.; Coussanes, G.; Diaba, F.; Bonjoch, J. Radical Cyclizations in the Synthesis of 3-Methyl-*cis*-octahydroindol-5-ones. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2344-2352.
2. Jansana, S.; Diaba, F.; Bonjoch, J. Stereocontrolled Synthesis of the Daphenylline Pentacyclic ACDEF Ring System. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5757-5761.
3. Jansana, S.; Coussanes, G.; Puig, J.; Diaba, F.; Bonjoch, J. Synthesis of Azabicyclic Building Blocks for *Daphniphyllum* Alkaloid Intermediates Featuring *N*-Trichloroacetyl Enamide 5-*endo-trig* Radical Cyclizations. *Helv. Chim. Acta* **2019**, *102*, e1900188.

ÍNDICE

Abreviaciones y acrónimos	i
Capítulo 1. Introducción y Objetivos	1
1.1. Los alcaloides <i>Daphniphyllum</i>	4
1.2. Alcaloides del tipo calicifilina A.....	8
1.3. El alcaloide dafenilina.....	11
1.3.1. Aislamiento, estructura y biosíntesis.....	11
1.3.2. Síntesis Totales.....	13
1.4. Objetivos.....	24
Capítulo 2. Síntesis de novo de building-blocks para la síntesis de alcaloides <i>Daphniphyllum</i>	27
2.1. Síntesis de 3-metil- <i>cis</i> -octahidroindoles.....	31
2.1.1. Precedentes.....	31
2.1.2. Síntesis de compuestos funcionalizados en C-5.....	36
Serie A. Metilación de una <i>cis</i> -hidroindolona.....	36
Serie B. Metilación-Reducción de la lactama 2	39
Serie C. Ciclaciones radicalarias de propargilnamidas.....	42
Serie D. Ciclaciones radicalarias de metilhaloacetamidas.....	52
2.1.3. Síntesis de compuestos funcionalizados en C-7.....	57
2.2. Síntesis de 3a-metil- <i>cis</i> -octahidrociclohepta[<i>b</i>]pirroles.....	60
2.2.1. Precedentes.....	60
2.2.2. Expansión de cicloalcanonas.....	64
2.2.3. Síntesis a partir de cicloheptanonas.....	67
2.2.4. Expansión de un 3a-metil- <i>cis</i> -octahidroindol.....	71

2.3. Síntesis de 9b-metil- <i>cis</i> -hidrobenzo[<i>e</i>]indoles.....	73
2.3.1. Precedentes.....	73
2.4. Consideración general sobre las tricloroacetilenamidas.....	76
Capítulo 3. Síntesis estereocontrolada del sistema pentacíclico	
ACDEF del alcaloide dafenilina.....	79
3.1. Precedentes sintéticos de fragmentos policíclicos de la dafenilina.....	82
3.1.1. Síntesis del sistema ABCE.....	82
3.1.2. Síntesis del sistema DEF.....	85
3.1.3. Síntesis de un derivado tetracíclico.....	86
3.2. Planteamiento sintético del presente estudio.....	87
3.3. Acceso al fragmento ACE de la dafenilina.....	88
3.4. Síntesis del sistema tetracíclico ACDE.....	93
3.5. Un problema irresoluto en la síntesis del sistema pentacíclico.....	95
3.5.1. Introducción de una unidad de acetato a partir de la cetona 40	95
3.5.2. Reactividad del alcohol 41 y derivados.....	99
3.5.3. Síntesis de un sistema tetracíclico.....	104
3.6. Síntesis del sistema pentacíclico ACDEF.....	106
3.7. Estudios preliminares para la elaboración del anillo B.....	112
Capítulo 4: Conclusiones.....	117
Capítulo 5: Parte Experimental.....	123
5.1 Capítulo 2.....	127
5.2 Capítulo 3.....	206

Abreviaciones y acrónimos *

Ac	acetilo
Ac ₂ O	anhídrido acético
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo
aq	acuoso
ax	axial
AZADO	2-azaadamantano- <i>N</i> -oxil
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilfenol
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo
bpy	2,2'-bipiridilo
br	ancha (señal)
brsm	basado en material de partida recuperado
Bu	butilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
Bz	benzoílo
calcd	calculado
cat	catalítico / catalizador
COSY	correlación espectroscópica
<i>m</i> -CPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico
δ	desplazamiento químico en partes por millón
d	día(s), doblete (espectros)
DBU	1,8-diazabicycloundec-7-eno
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DEAD	azodicarboxilato de dietilo
DDQ	2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DFT	teoría del funcional de la densidad
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBALH	hidruro de diisobutilaluminio
DMAD	acetilendicarboxilato de dimetilo
DMAP	4-(<i>N,N</i> -dimetilamino)piridina

DME	1,2-dimetoxietano
DMF	dimetiformamida
DMP	Dess-Martin periodinano
DMSO	dimetil sulfóxido
DPPF	1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno
dr	relación diastereomérica
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
ee	exceso enantiomérico
eq	ecuatorial
equiv	equivalente(s)
ESI	ionización por electrospray
Et	etilo
EVK	etil vinil cetona
g	gramos(s); prefijo de la abreviación de RMN que indica el gradiente seleccionado (gCOSY, gHSQC)
HAT	transferencia de átomo de hidrogeno
HFIP	1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol
HMPA	hexametilfosforamida
HMRS	espectrometría de masas de alta resolución
HOBt	hidroxibenzotriazol
HPTB	hidroperóxido de <i>tert</i> -butilo
HSQC	espectroscopia de correlación heteronuclear de un único cuanto
Hz	hertz
IBX	ácido 2-iodoxibenzoico
<i>J</i>	constante de acoplamiento (en espectrometría de RMN)
kg	quilogramo(s)
LAH	hidruro de litio y aluminio
LDA	diisopropilamida de litio
LHMDS	hexametildisilazano de litio; bis(trimetilsilil)amida de litio
m	multiplete (espectros)
M ⁺	ion molecular
Me	metilo
MOM	metoximetiléter

mp	punto de fusión
Ms	mesilo
MS	espectroscopia de masas / tamiz molecular
<i>m/z</i>	relación masa-carga
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -iodosuccinimida
NMO	<i>N</i> -metilmorfolina <i>N</i> -óxido
NMR	resonancia magnética nuclear
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopia de efecto nuclear Overhauser
Ns	nosilo
PCC	clorocromato de piridinio
Ph	fenilo
PMB	<i>p</i> -metoxibencilo
ppm	partes por millón
PPTS	<i>p</i> -toluenosulfonato de piridinio
Pr	propilo
<i>i</i> Pr	isopropilo
py	piridina
q	cuadruplete (espectros)
quint	quintuplete (espectros)
quant	cuantitativo
R	grupo alquilo generalizado o sustituyente
RCM	metátesis con cierre de anillo
<i>R_f</i>	factor de retención (en cromatografía)
rt	temperatura ambiente
s	singulete (espectros)
S _N	sustitución nucleófila
t	tiempo, triplete (espectros)
TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
TBAP	perclorato de tetrabutilamonio
TBD	triazabicyclodeceno
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo

TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TEA	triethylamina
TEMPO	2,2,6,6-tetrametilpiperidin-1-oxil
TES	triethylsilano
Tf	triflato
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
THP	tetrahidropiran-2-il
TIPS	triisopropilsililo
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	tetrametilsilano
TPAP	perrutenato de tetrapropilamonio
Ts	tosilo
TsOH	ácido <i>p</i> -toluensulfónico
TMSS	tris(trimetilsilil)silano
UV	ultravioleta
vol	volumen
wt	peso
w/w	peso por unidad de peso (relación peso a peso)

* Se ha mantenido la versión inglesa de los acrónimos y las abreviaciones que se utilizan en esta Memoria, mientras que su significado se expresa en lengua española.

***CAPÍTULO 1:
INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS***

La presente Tesis Doctoral versa acerca de estudios sintéticos en el campo de los alcaloides *Daphniphyllum*. En concreto, se han estudiado aproximaciones sintéticas *de novo* para *building-blocks* que contengan sistemas de octahidroindol, ciclohepta[*b*]pirrol y benzo[*e*]indol. Para su preparación, en todos los casos se han utilizado reacciones radicalarias de carbociclación (cap. 2). Por otra parte, se ha introducido una nueva ruta sintética encaminada a la síntesis del alcaloide dafenilina (cap. 3).

En este primer capítulo, se incluye como introducción una visión general de los alcaloides *Daphniphyllum* (1.1), particularmente los pertenecientes al tipo calicifilina A (1.2). De entre los mismos, se contempla con más detalle el alcaloide dafenilina, objetivo central de esta Tesis, que posee una estructura única entre los alcaloides de referencia. Asimismo, se reportan las síntesis totales de la dafenilina que se han descrito hasta el presente (1.3).

En el apartado 1.4 se visualizan los objetivos de la Tesis: i) procedimientos radicalarios para la obtención de *building-blocks* de interés en la síntesis de alcaloides del tipo estructural calicifilina A, y ii) estudios encaminados a la síntesis de la dafenilina.

1.1. Los alcaloides *Daphniphyllum*

Los alcaloides *Daphniphyllum* constituyen una familia de productos naturales con estructuras complejas y diversificadas,¹ aislados de las hojas y raíces de los árboles del género *Daphniphyllum* (Daphniphyllaceae, de hoja perenne), procedentes del sudeste asiático (China, Japón, Nueva Guinea, Taiwán y Vietnam). El interés sintético de los mismos debido a su complejidad estructural, ha proporcionado verdaderos hitos en la síntesis de alcaloides.² En la vertiente de actividad biológica debe mencionarse su aplicación en la medicina tradicional china; por ejemplo, los extractos de la corteza y hojas de la yuzuriha son empleados como remedio popular para el tratamiento del asma,^{1c} y un extracto derivado de la planta *Daphniphyllum calycinum* se usa para curar trastornos intestinales.³ Estudios pormenorizados en alcaloides *Daphniphyllum* han establecido diversas actividades biológicas⁴ entre otras, anticancerígenas,⁵ antioxidantes,⁶ vasodilatadoras⁷ y aumento del factor de crecimiento nervioso.⁸

¹ Para trabajos de revisión, véase: (a) Chattopadhyay, A. K.; Hanessian, S. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 4104-4146. (b) Kang, B.; Jakubec, P.; Dixon, D. J. *Nat. Prod. Rep.* **2014**, *31*, 550-562. (c) Wu, H.; Zhang, X.; Ding, L.; Chen, S.; Yang, J.; Xu, X. *Planta Med.* **2013**, *79*, 1589-1598. (d) Yang, S. P.; Yue, J. M. *Acta Pharmacol. Sin.* **2012**, *33*, 1147-1158. (e) Kobayashi, J.; Kubota, T. *Nat. Prod. Rep.* **2009**, *26*, 936-962. (f) Dong, M.; Zhang, M. L.; Shi, Q. W.; Gu, Y. C.; Kiyota, H. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 646-682. ² (a) Zhang, W.; Ding, M.; Li, J.; Guo, Z.; Lu, M.; Chen, Y.; Liu, L.; Shen, Y.-H.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4227-4231. (b) Li, J.; Zhang, W.; Zhang, F.; Chen, Y.; Li, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 14893-14896. (c) Shi, H.; Michaelides, I. N.; Darses, B.; Jakubec, P.; Nguyen, Q. Q. N.; Paton, R. S.; Dixon, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 17755-17758. (d) Shvartsbart, A.; Smith, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 870-873. (e) Weiss, M. E.; Carreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11501-11505.

³ Zhang, X.; Zhang, J.; Tan, Y.; Liu, Q.; Liu, M. *Molecules*, **2012**, *17*, 9641-9651.

⁴ (a) Morita, H.; Takatsu, H.; Shen, Y. C.; Kobayashi, J. *Tetrahedron. Lett.* **2004**, *45*, 901-904. (b) Zhang, H.; Yang, S. P.; Fan, C. Q.; Ding, J.; Yue, J. M. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 553-557.

⁵ Kobayashi, J.; Inaba, Y.; Shiro, M.; Yoshida, N.; Morita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11402-11408.

⁶ Zhen, M. S.; Wen, Y. X.; Di, Y. T.; Ping, H. H.; Ye, W.; Wang Yue-Hu, L. L.; Hao, X. J. *Chem. Biodivers.* **2007**, *4*, 129-138.

⁷ Matsuno, Y.; Okamoto, M.; Hirasawa, Y.; Kawahara, N.; Goda, Y.; Shiro, M.; Morita, H. *Nat. Prod.*, **2007**, *70*, 1516-1518.

⁸ Morita, H.; Ishioka, N.; Takatsu, H.; Shinzato, T.; Obara, Y.; Nakahata, N.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 459-462.

En 1909, Yagi publicó el primer aislamiento de un alcaloide *Daphniphyllum*, la dafnicramina, aislada de la especie *D. macropodum*.⁹ Las primeras estructuras descritas fueron establecidas por Hirata, la más relevante, la dafnifilina en 1966, mediante estudios de difracción de rayos-X.¹⁰ Posteriormente, debido al notable incremento del número de productos naturales pertenecientes a esta familia, Yamamura realizó la primera clasificación en seis subfamilias (Figura 1.1).¹¹

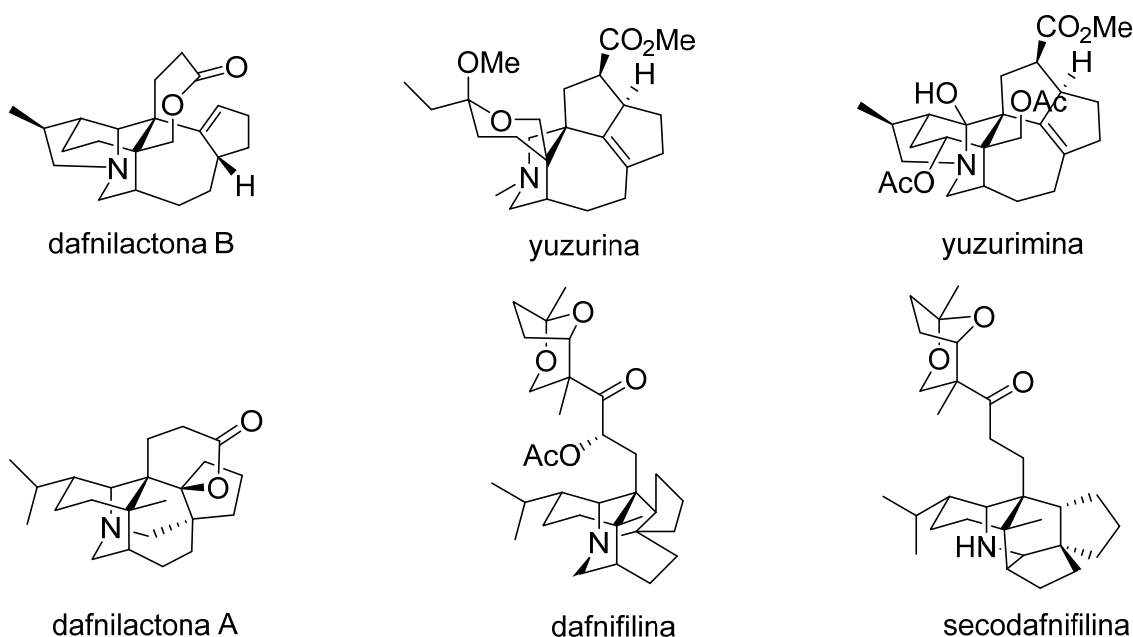


Figura 1.1. Primera clasificación de los alcaloides *Daphniphyllum*.

⁹ Yagi, S. *Kyoto Igaku Zasshi* **1909**, 6, 208-222.

¹⁰ (a) Sakabe, N.; Irikawa, H.; Sakurai, H.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 963-964.

(b) Sakabe, N.; Hirata, Y. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 965-968.

¹¹ (a) Yamamura, S. The *Daphniphyllum* Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Physiology*, Vol. 15; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, 1975; Chapt. 2, pp 41-81. (b) Yamamura, S. *Daphniphyllum*-Alkaloids. In *The Alkaloids: Chemistry and Pharmacology*, Vol. 29; Brossi, A., Ed.; Academic Press: New York, 1986; Chapt. 5, pp 265-286.

A lo largo de los últimos veinte años, los grupos de Kobayashi, Hao, Guo, Jossang y Morita aislaron e identificaron nuevos alcaloides de distintas especies *Daphniphyllum*. Estos descubrimientos, condujeron a la clasificación de estos productos naturales en 14 subfamilias, las seis anteriores más las ocho que se muestran en la Figura 1.2.¹²

Actualmente, se conocen más de 34 especies de árboles y arbustos pertenecientes al género *Daphniphyllum*.¹³ Los alcaloides aislados de este género superan ya los 320 miembros, sin embargo, sólo una minoría de los mismos ha sido sintetizada. Con posterioridad al trabajo de revisión de Hanessian en 2017,^{1a} los siguientes alcaloides *Daphniphyllum* han sido sintetizados por vez primera: dafniyunina C (longeracinfilina A),^{2b} himalensina A,^{2c,14} hibridafnifilina B,^{2a} dafnilongeranina B,¹⁵ dafnipaxianina A y himalenina D,¹⁶ daflongamina H,¹⁷ dafoldamina B,¹⁸ y caldafnidina O.¹⁹

¹² (a) Morita, H.; Yoshida, N.; Kobayashi, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7208-7212. (b) Saito, S.; Kubota, T.; Fukushi, E.; Kawabata, J.; Zhang, H. P.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1207-1209. (c) Matsuno, Y.; Okamoto, M.; Hirasawa, M.; Kawahara, N.; Goda, Y.; Shiro, M.; Morita, H. P. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 1516-1518. (d) Zhang, Y.; He, H. P.; Di, Y. T.; Mu, S. Z.; Wang, Y. H.; Wang, J. S.; Li, C. S.; Kong, N. C.; Gao, S.; Hao, X. J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 9104-9107. (e) Fan, C. Q.; Yin, S.; Xue, J. J.; Yue, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 115-119. (f) Li, Z. Y.; Chen, P.; Xu, H. G.; Peng, S. Y.; Yang, Y. M.; Zhao, Z. Z.; Guo, Y. W. *Helv. Chim. Acta*, **2007**, *90*, 1353-1357. (g) Jossang, A.; Bitar, H. E.; Pham, V. C.; Sévenet, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 300-304.

¹³ Tang, M.-S.; Yang, Y. P.; Tsai, C.-C.; Sheue, C.-R. *Bot. Stud.* **2012**, *53*, 509-524.

¹⁴ Chen, Y.; Hu, J.; Guo, L.-D.; Zhong, W.; Ning, C.; Xu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7390-7394.

¹⁵ Chen, X.; Zhang, H.-J.; Yang, X.; Lv, H.; Shao, X.; Tao, C.; Wang, H.; Cheng, B.; Li, Y.; Guo, J.; Zhang, J.; Zhai, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 947-951.

¹⁶ Chen, Y.; Zhang, W.; Ren, L.; Li, J.; Li, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 952-956.

¹⁷ Hugelshofer, C. L.; Palani, V.; Sarpong, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 8431-8435.

¹⁸ Guo, L.-D.; Hou, J.; Tu, W.; Zhang, Y.; Zhang, Y.; Chen, L.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 11713-11720.

¹⁹ Guo, L.-D.; Hu, J.; Zhang, Y.; Tu, W.; Zhang, Y.; Pu, F.; Xu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13043-13048.

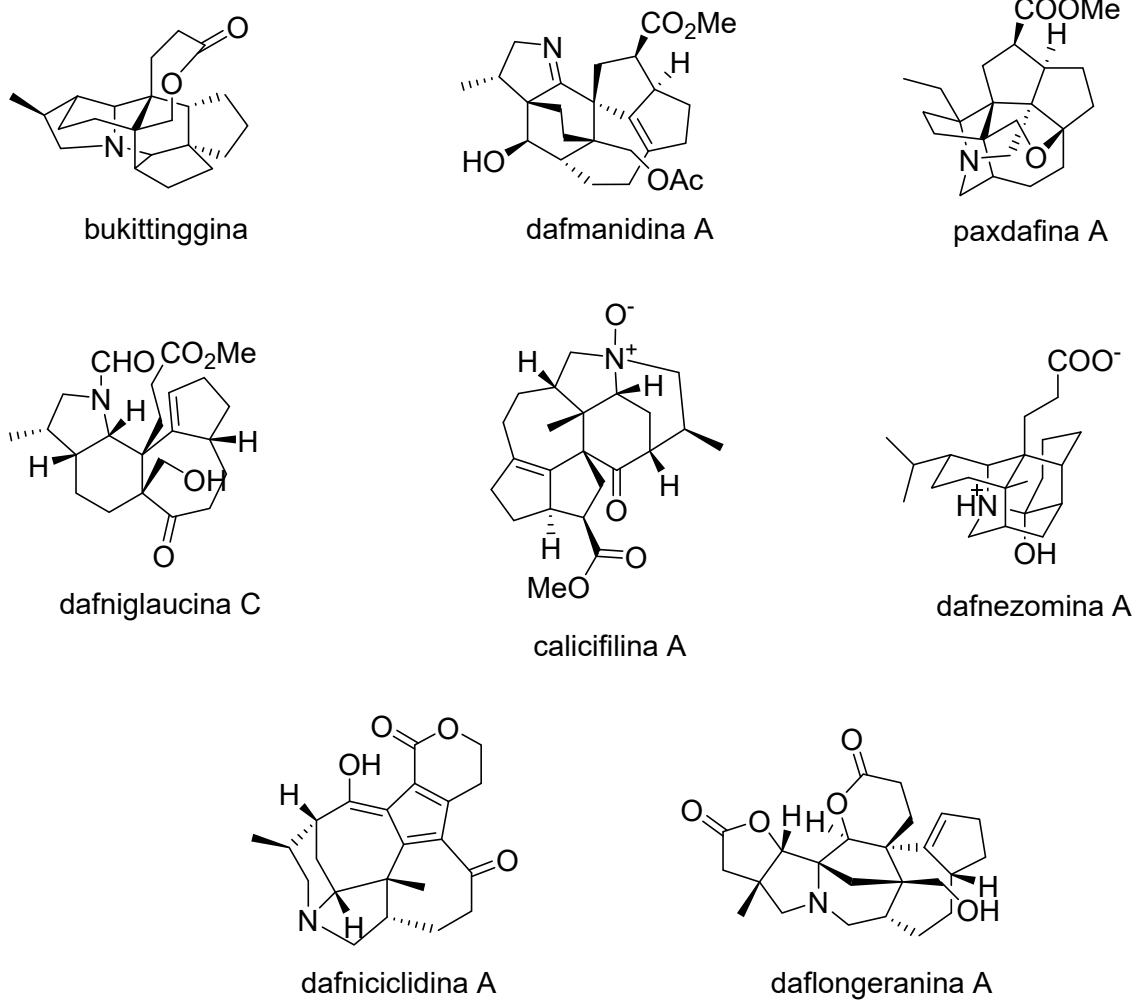


Figura 1.2. Nuevas subfamilias de los alcaloides *Daphniphyllum*.

1.2. Alcaloides del tipo calicifilina A

En 2003, Morita y Kobayashi aislaron el alcaloide calicifilina A de las hojas de la especie *Daphniphyllum calcynum*.²⁰ Su estructura fue identificada como un sistema hexacíclico [6-6-5-7-5-5] fusionado a través de ocho centros estereogénicos.

Desde el descubrimiento de este producto natural, diversos alcaloides de estructura similar pertenecientes a esta subfamilia han sido identificados: dafniglaucinas D-H, J y K (hojas del *D. glaucescens*),²¹ longstilumfilinas A-C (hojas del *D. longistylum*),²² dafnilongeraninas A-D (hojas del *D. longeracemosum*),²³ dafniyuninas A-E (hojas del *D. yunnanense*),^{4b} longeracinfilinas A y B (hojas del *D. longeracemosum*)²⁴ y dafnipaxianinas A-D (hojas y frutos del *D. paxianum*)²⁵ entre otros (Figura 1.3). Posteriormente, en 2015, Yue y colaboradores aislaron de la corteza y hojas de la especie *D. himalense* trece nuevos alcaloides hidroxilados del tipo calicifilina A.²⁶

²⁰ Morita, H.; Kobayashi, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2895-2898.

²¹ Takatsu, H.; Morita, H.; Shen, Y.-C.; Kobayashi, J. *Tetrahedron* **2004**, 60, 6279-6284.

²² Chen, X.; Zhan, Z.-J.; Yue, J.-M. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 854-860.

²³ Yang, S.-P.; Zhang, H.; Zhang, C.-R.; Cheng, H.-D.; Yue, J.-M. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 79-82.

²⁴ Di, Y.-T.; He, H.-P.; Lu, Y.; Yi, P.; Li, L.; Wu, L.; Hao, X.-J. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 1074-1076.

²⁵ Mu, S.-Z.; Li, C.-S.; He, H.-P.; Di, Y.-T.; Wang, Y.; Wang, Y.-H.; Zhang, Z.; Lu, Y.; Zhang, L.; Hao, X.-J. *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 1628-1631.

²⁶ Zhang, H. Shyaula, S. L.; Li, J.-Y.; Li, J.; Yue, J.-M. *J. Nat. Prod.* **2015**, 78, 2761-2767.

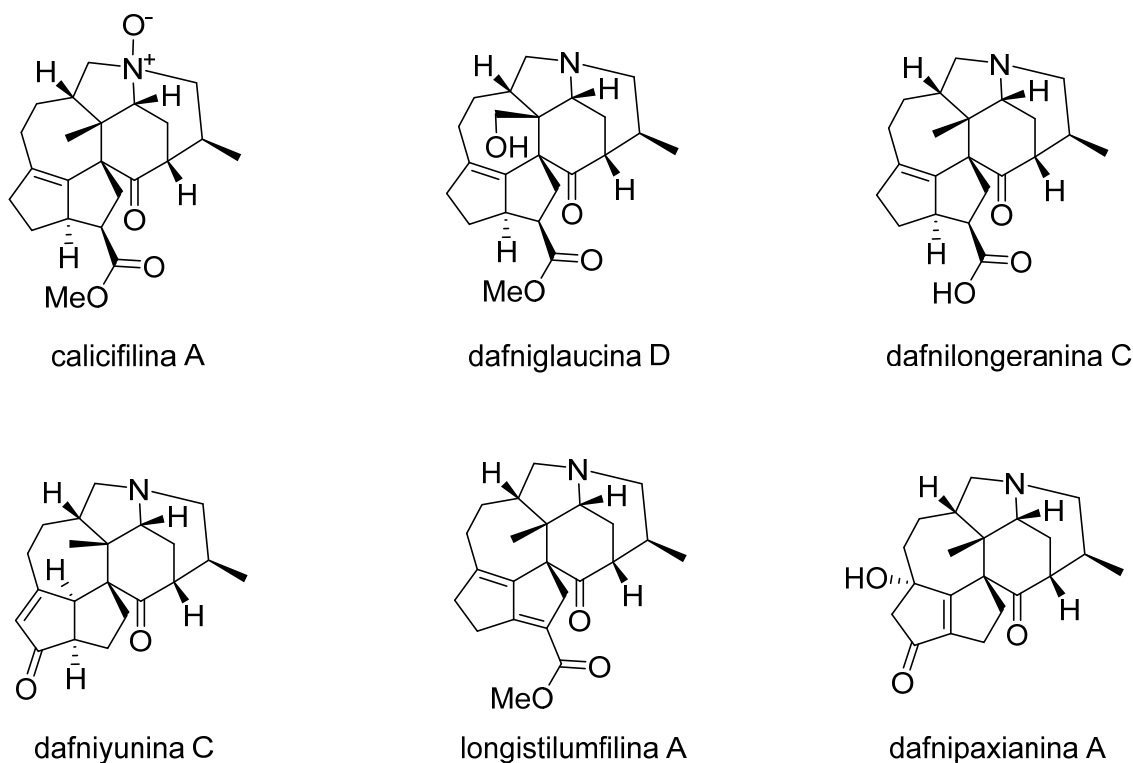
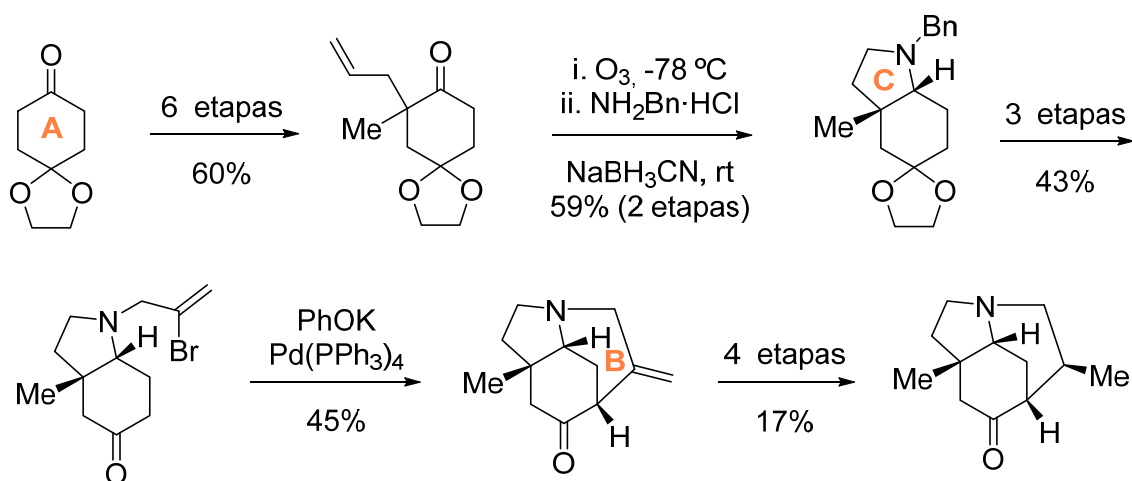


Figura 1.3. Alcaloides representativos del tipo calicifilina A.

En 2005, nuestro grupo de investigación publicó un artículo seminal en el campo de los alcaloides tipo calicifilina A, con la primera síntesis del sistema tricíclico ABC de este tipo de productos naturales.²⁷ Las dos transformaciones más significativas son la α -alquienilación intramolecular de una cetona catalizada por Pd(0) en medio básico,²⁸ y la hidrogenación diastereoselectiva del metileno exocíclico para generar la estereoquímica que dispone axialmente el grupo metilo (Esquema 1.1).

²⁷ Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5461-5464.

²⁸ (a) Solé, D.; Peidró, E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2225-2228. (b) Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 1646-1650.



Esquema 1.1. Síntesis del sistema tricíclico ABC de los alcaloides del tipo calicifilina A.

Con posterioridad, otras subunidades estructurales comunes a este grupo de alcaloides, fueron sintetizadas en el grupo de investigación: los compuestos bicíclico AC,²⁹ tricíclico ABC³⁰ y tetracíclico ABCD,³¹ representados en la Figura 1.4.

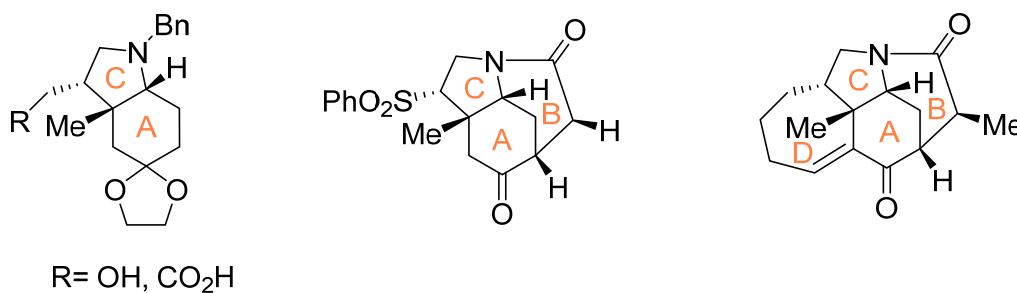


Figura 1.4. Sistemas tipo calicifilina A sintetizados en el grupo de investigación.

²⁹ (a) Cordero-Vargas, A.; Bradshaw, B.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8134-8140.

(b) Cordero-Vargas, A.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Synlett* **2007**, 2379-2382.

³⁰ Diaba, F.; Martínez-Laporta, A.; Coussanes, G.; Fernandez, I.; Bonjoch, J. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 3642-3651.

³¹ Coussanes, G.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 878-881.

1.3. El alcaloide dafenilina

1.3.1. Aislamiento, estructura y biosíntesis

El alcaloide dafenilina, aislado de los frutos de la especie *Daphniphyllum longerasemosum* por Hao y colaboradores en 2009,³² es el único miembro de los alcaloides *Daphniphyllum* que contiene un anillo bencénico en su núcleo estructural.

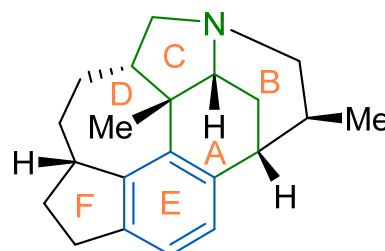


Figura 1.5. Estructura de la dafenilina.

La estructura de este alcaloide muestra un esqueleto reordenado de tipo 22-norcalicifilina A, que contiene un sistema hexacíclico [6.6.5.7.6.5] y seis centros estereogénicos, cinco de ellos en carbonos terciarios y uno en un carbono cuaternario (Figura 1.5). Además del anillo aromático tetrasustituido (E) y otros tres carbociclos (ADF), este alcaloide contiene dos anillos heterocíclicos nitrogenados: un anillo pirrolidínico C (formando parte del característico núcleo octahidroindólico de los alcaloides tipo calicifilina A) y un anillo piperidínico B, que se halla inserto en una subunidad de benzomorfolano (ABE).³³ Este sistema azatricíclico con puente forma parte de la estructura de la morfina³⁴ y de alcaloides análogos,³⁵ así como en otros analgésicos opiáceos de síntesis.³⁶

³² Zhang, Q.; Di, T. Y.; Li, C. S.; Fang, X.; Tan, C. J.; Zhang, Z.; Zhang, Y.; He, H. P.; Li, S. L.; Hao, X. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2357-2359.

³³ (a) Palmer, D. C.; Strauss, M. J. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 1-36.

³⁴ Hudlicky, T.; Rinner, U. Synthesis of Morphine Alkaloids and Derivatives. In *Alkaloid Synthesis*; Knölker, H. J., Ed.; Springer-Verlag: Berlin, 2012; Topics in Current Chemistry Series 309, pp 33-66.

³⁵ (a) Reed, J. W. Hudlicky, T. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 674-687 y referencias allí citadas.

³⁶ Hudlicky, Y. *Can. J. Chem.* **2015**, *93*, 492-501.

La elevada complejidad estructural, escasez y dificultades para obtener este alcaloide a partir de fuentes naturales (44 mg por cada 60 kg de frutos *D. longiracemosum*, junto con 1.5 g de dafnilongeranina C),³² así como las propiedades biológicas y medicinales que posee, como su uso enfocado en la preparación de medicamentos descritos en una serie de patentes para el tratamiento de la hipoxia,³⁷ síntesis de bactericidas para el saneamiento de manos,³⁸ sus propiedades antibacterianas enfocadas a la preparación de dentífricos³⁹ y aplicación en la preparación de medicamentos de agregación antiplaquetaria,⁴⁰ han despertado un gran interés en la comunidad científica, focalizando sus estudios en la síntesis total de este alcaloide.

En 2009, Hao propuso una posible ruta biosintética de este producto natural, partiendo del alcaloide dafnilongeranina C (Esquema 1.2).³² En primer lugar, se podría haber producido un proceso de reducción y deshidratación mediante un reordenamiento de Wagner-Meerwein para dar lugar al intermedio ácido I. Posterior descarboxilación oxidativa permitiría la obtención de los dos posibles intermedios II y III, donde finalmente, mediante uno o dos reordenamientos sigmatrópicos *sin*-[1,3], conducirían a la formación de la dafenilina.

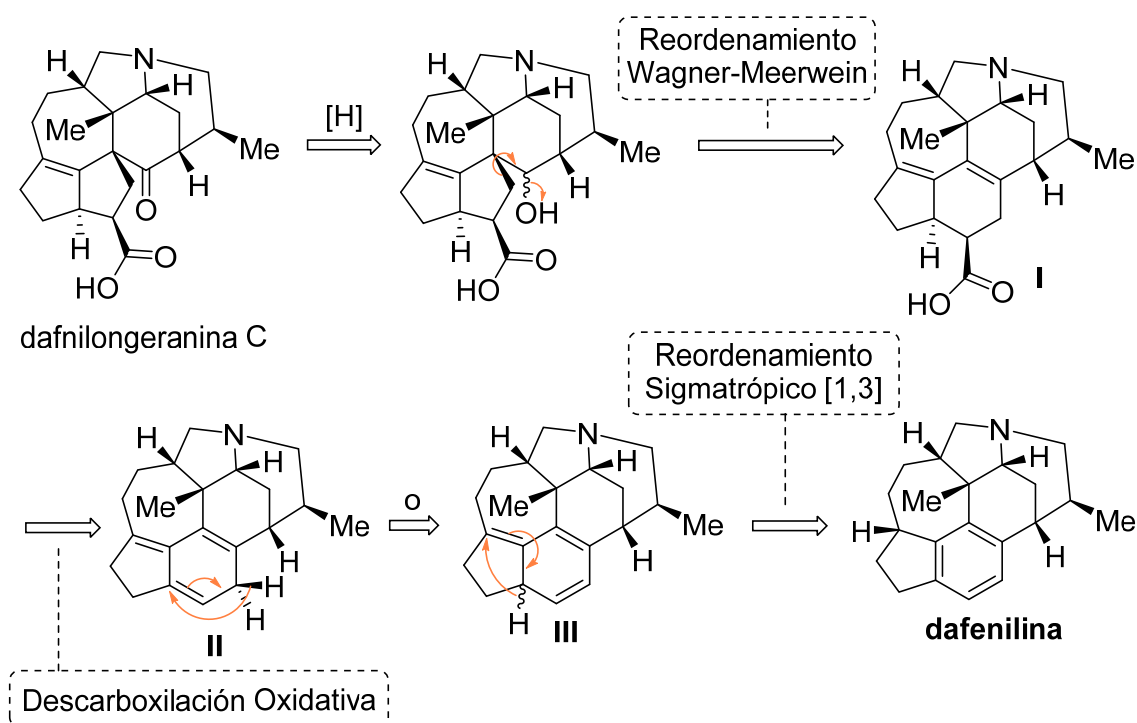
³⁷ Tian, L. *Faming Zhuanli Shenqing*, **2018**. CN 107865869 A 20180403.

³⁸ Zhuo, M. *Faming Zhuanli Shenqing*, **2017**. CN 106667784 A 20170517.

³⁹ Zhuo, M. *Faming Zhuanli Shenqing*, **2017**. CN 106619166 A 20170510.

⁴⁰ Tian, L. *Faming Zhuanli Shenqing*, **2016**, CN 105412090 A 20160323.

La información obtenida de estas patentes se basa en el resumen proporcionado por SciFinder.



Esquema 1.2. Biosíntesis propuesta para la dafenilina.

1.3.2. Síntesis Totales

Hasta el presente, se han descrito cinco síntesis totales de la (-)-dafenilina. Al inicio de la presente tesis (año 2015), tan sólo se hallaba descrita la primera de ellas. La última se ha publicado en este año 2019, cuando el trabajo experimental ya había finalizado.

En 2013, Li y colaboradores publicaron la primera síntesis total del alcaloide dafenilina (Esquema 1.3).⁴¹ La ruta sintética se inició con la (S)-hidroxienona de partida **I-a** en su forma enantiopura,⁴² que requiere seis etapas para su preparación a partir del *m*-metilanol. A partir de **I-a**, mediante una aminación de Mitsunobu y posterior formación del sililenol éter correspondiente a la *N*-nosil propargilamina generada previamente, se obtuvo el alquino que experimenta una ciclación mediante una reacción de tipo 6-*exo-dig* Toste-Conia-eno catalizada por Au(I), que daba acceso al sistema morfánico AB.

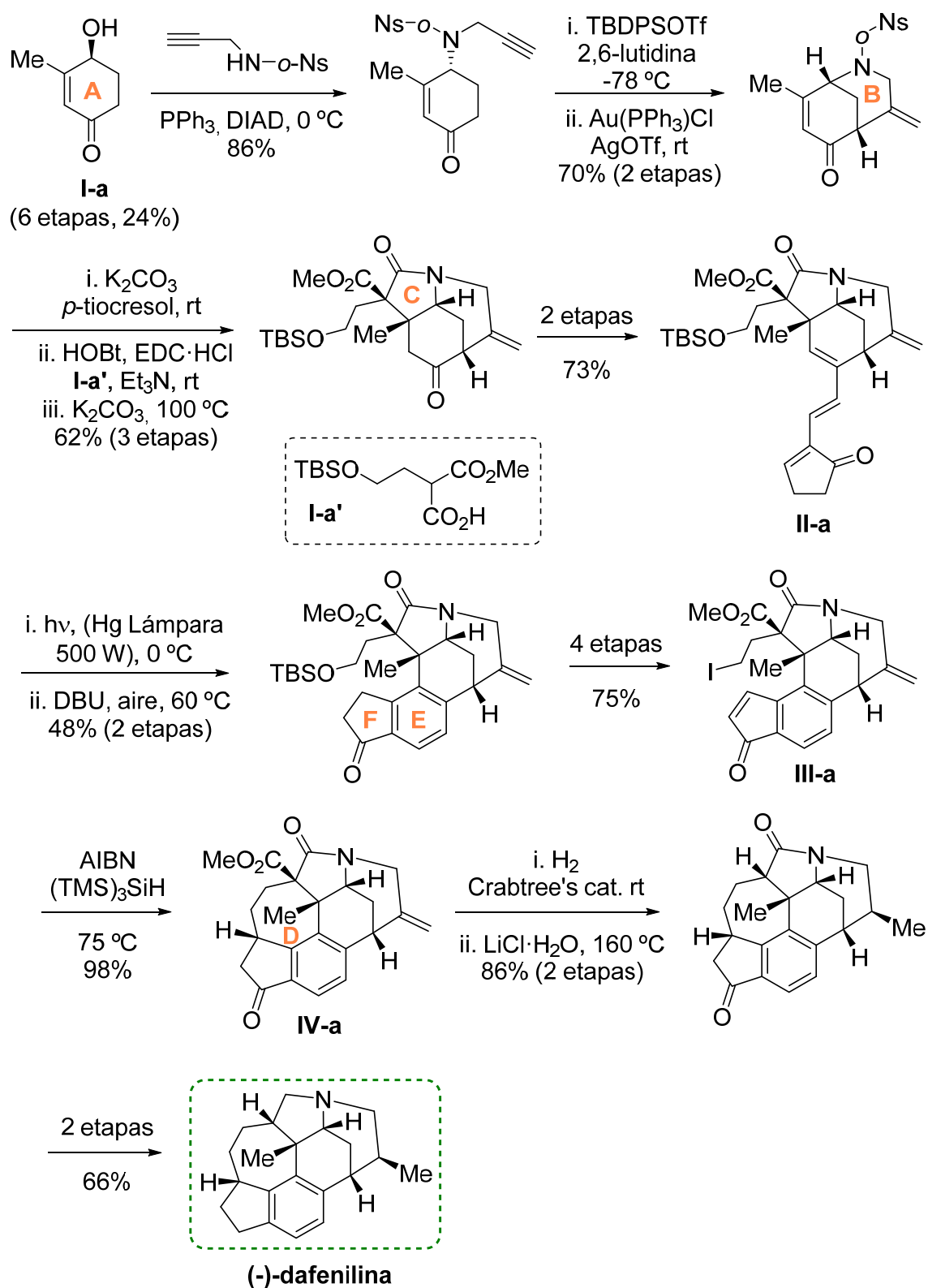
⁴¹ Lu, Z.; Li, Y.; Deng, J. Li, A. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 679-684.

⁴² Piers, E.; Oballa, R. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8439-8447.

La obtención del sistema azatricíclico ABC comportó una reacción de condensación entre la amina, previamente desprotegida con *p*-tiocresol, y el correspondiente ácido carboxílico **I-a'**, seguida de una adición de Michael intramolecular utilizando la metodología desarrollada por Dixon.⁴³ Un acoplamiento de Suzuki condujo a la formación del trieno *trans* **II-a**, que se sometió a un proceso de electrociclación- 6π con irradiación fotoquímica. Un posterior tratamiento con DBU permitió la obtención del sistema aromático pentacíclico ABCEF. La iodo enona **III-a**, generada en 4 etapas (formación del silil enol éter, oxidación Saegusa-Ito,⁴⁴ desililación y yodación), fue sometida a un proceso de ciclación radicalaria (*7-exo-trig*) utilizando AIBN y $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ para formar el sistema hexacíclico **IV-a**. Finalmente, mediante la hidrogenación diastereoselectiva del doble enlace exocíclico del anillo morfánico, desmetoxicarbonilación de Krapcho, desoxigenación mediante hidrogenación y reducción de la lactama, permitieron la obtención del alcaloide (-)-dafenilina con un rendimiento global del 5,4% después de 19 etapas a partir de la enona **I-a**.

⁴³ Sladojevich, F.; Michaelides, I. N.; Darses, B.; Ward, J. W.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5132-5135.

⁴⁴ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. J. *Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.

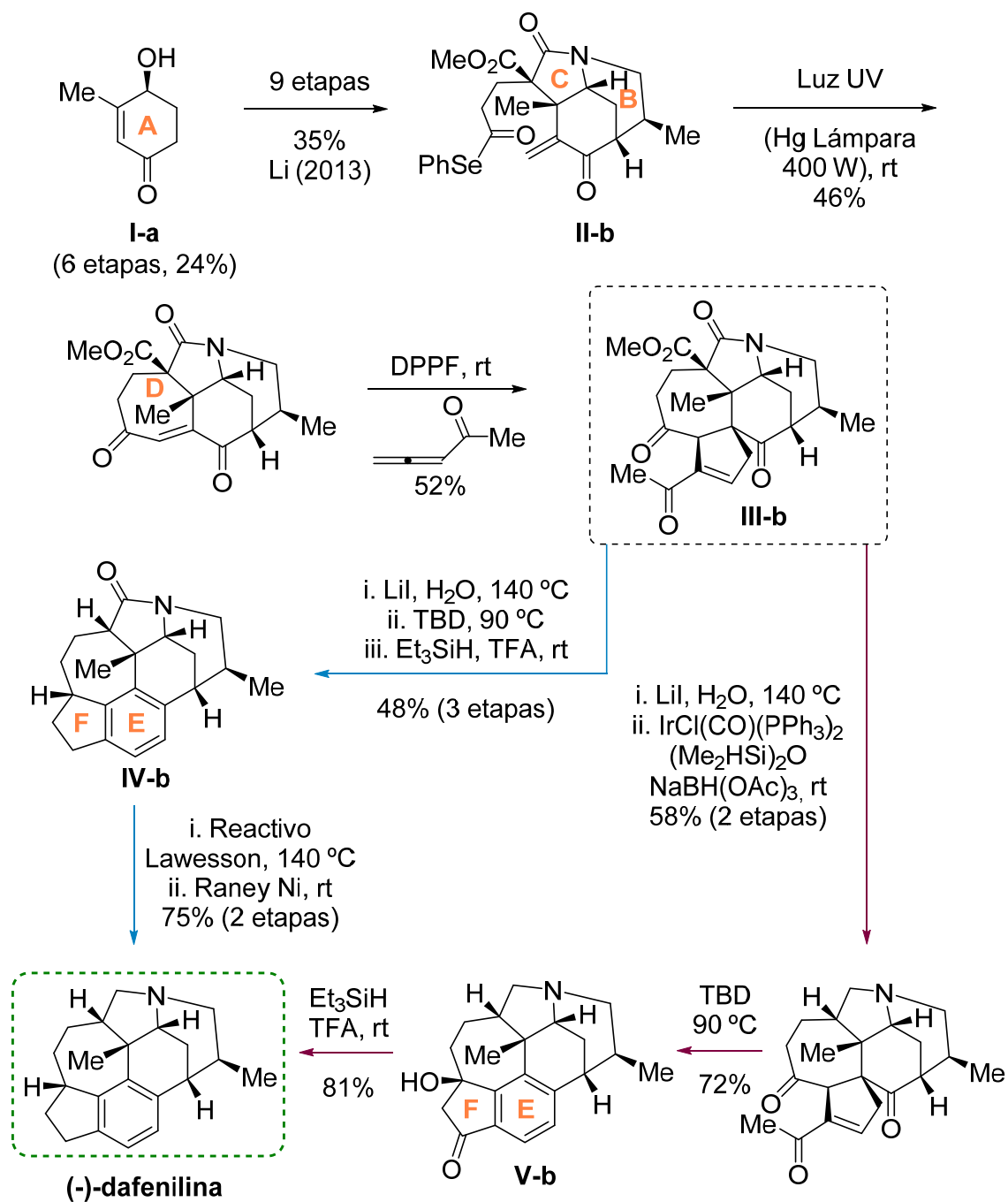


Esquema 1.3. Primera síntesis de la (-)-dafenilina (Li, 2013, 25 etapas).

En 2018, Li y colaboradores publicaron otra síntesis total de la dafenilina (Esquema 1.4)¹⁶ mediante una ruta sintética alternativa a partir de la enona **I-a**, sustrato idéntico al utilizado en su síntesis previa. Se generó el sistema morfánico ABC empleando la misma estrategia sintética desarrollada por el grupo en 2013. Después de 4 etapas (las 3 primeras idénticas a las de la síntesis anterior), se obtuvo el sistema bicíclico AB con el doble enlace exocíclico reducido diastereoselectivamente.

Posteriores transformaciones permitieron la obtención del intermedio azatricíclico **II-b**, que mediante irradiación con luz UV (Lámpara de Hg de 400 W), generó el sistema tetracíclico insaturado ABCD a través de un proceso de ciclación radicalaria con transferencia de átomo seguido de una β -eliminación. La formación del compuesto pentacíclico **III-b** transcurrió a través de una cicloadición [3+2].

A partir de este intermedio **III-b**, se propusieron dos vías alternativas para finalizar la síntesis. En ambas, la etapa clave es un proceso en cascada de expansión de anillo y aromatización utilizando triazabicyclodeceno (TBD), para formar los respectivos intermedios hexacíclicos **IV-b** (anillo F reducido) y **V-b** (anillo C reducido). Finalmente, mediante dos métodos reductivos: formación de la tiolactama correspondiente seguida de una reducción con Ni Raney (vía **IV-b**), o reducción de la hidroxiketona con Et_3SiH (vía **V-b**), permitieron la obtención del alcaloide en 22 etapas con un rendimiento global del 3% utilizando el compuesto **IV-b**, y 21 etapas con un rendimiento del 2,8% a través del intermedio **V-b**.



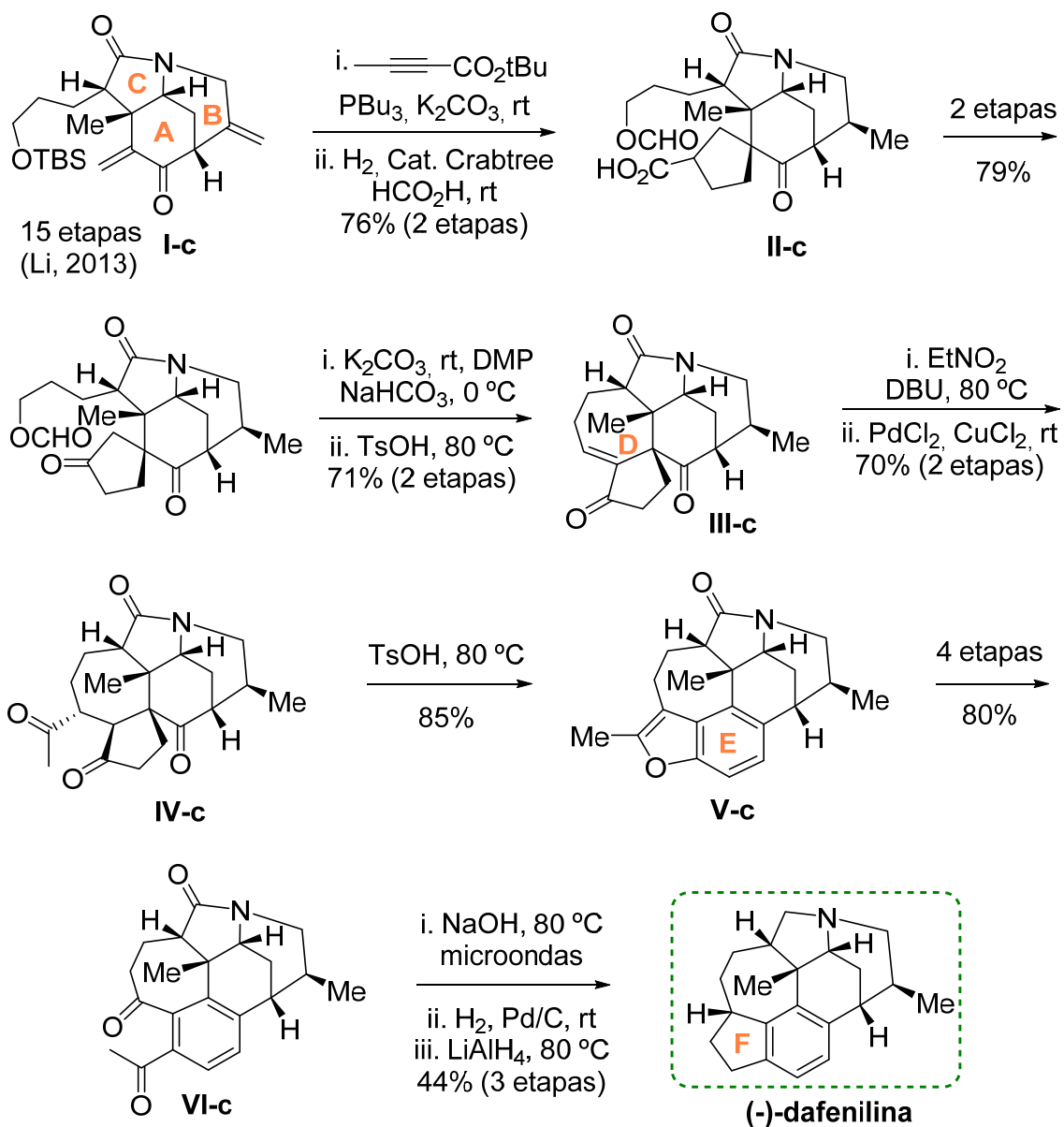
Esquema 1.4. Síntesis de Li (2018, 21 y 22 etapas).

En 2018, Zhai y colaboradores publicaron otra síntesis total asimétrica del alcaloide dafenilina,⁴⁵ que tenía como punto de partida el intermedio azatricíclico **I-c**, el cual requiere 15 etapas de síntesis según el procedimiento descrito por Li.⁴⁵

La primera etapa, mostrada en el Esquema 1.5, consiste en una cicloadición intermolecular [3+2] entre la enona de partida **I-c** y el correspondiente éster. El producto resultante fue hidrogenado y tratado con ácido fórmico dando lugar al compuesto **II-c**. Después de 4 etapas (formación del alcohol, oxidación, metanólisis-oxidación y condensación aldólica intramolecular), se obtuvo la cetoenona pentacíclica **III-c**. Un posterior tratamiento con nitroetano y oxidación de Wacker proporcionó el compuesto tricetónico **IV-c**. Este último, se trató con ácido *p*-toluensulfónico para generar el sistema aromático **V-c** en un proceso que implica un reordenamiento de Wagner-Meerwein.

La ruptura oxidativa del anillo furánico, seguida de un proceso de 3 etapas, condujo a la obtención del compuesto pentacíclico 1,4-dicarbonílico **VI-c**. Finalmente, una condensación aldólica intramolecular, hidrogenación diastereoselectiva catalizada por Pd/C y reducción de la lactama, permitieron lograr la síntesis total del alcaloide.

⁴⁵ Xiong, X.; Li, Y.; Lu, Z.; Wan, M.; Deng, J.; Wu, S.; Shao, H.; Li, A. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 5294-5297.



Esquema 1.5. Síntesis de Zhai (2018, 31 etapas).

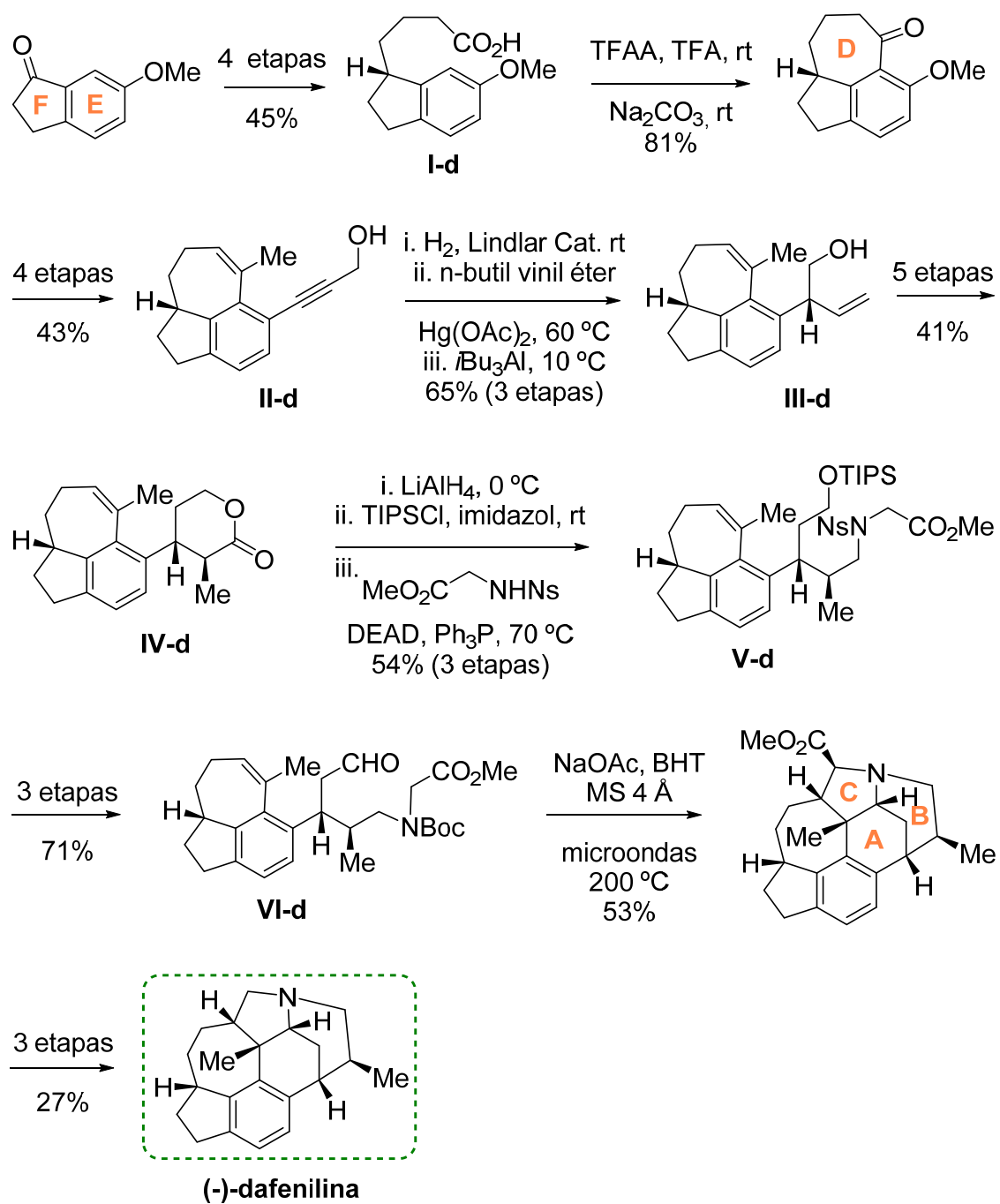
Fukuyama y colaboradores publicaron en 2016 una síntesis total de la (-)-dafenilina (Esquema 1.6)⁴⁶ conceptualmente distinta a las presentadas con anterioridad, ya que el sustrato de partida (6-metoxi-1-indanona) contenía el anillo bencénico. Los grupos de Li y Zhai generaron el anillo aromático en etapas ya avanzadas de la síntesis, a partir de intermedios comunes utilizados para obtener otros alcaloides del tipo calicifilina A: la himalenina D y dafnipaxianina A en el caso de Li, y la dafnilongeranina B en la ruta de Zhai.

Las etapas iniciales de la síntesis consisten en la transformación (reducción y cloración) de la cetona de partida, con el propósito de realizar un acoplamiento de Negishi asimétrico utilizando la metodología desarrollada por Arp y Fu.⁴⁷ La ciclación de Friedel-Crafts intramolecular del ácido **I-d** condujo a la formación de la cetona tricíclica DEF, la cual se transformó en el alcohol primario **II-d** en un proceso de 4 etapas, donde la última de ellas era un acoplamiento de Sonogashira. La reducción parcial del alquino empleando el catalizador de Lindlar, introducción del grupo vinilo y transposición estereoselectiva de Claisen, dieron lugar al alcohol olefínico **III-d**.

Se obtuvo el intermedio lactónico **IV-d** después de cinco etapas. La subsecuente reducción y protección del alcohol generado permitió realizar una reacción de Mitsunobu dando lugar al intermedio **V-d**. Posterior desprotección-oxidación del alcohol y desprotección-protección de la amina generó el aldehído **VI-d**, precursor directo del intermedio hexacíclico. La ruptura del enlace *N*-Boc calentando a 200 °C mediante irradiación por microondas, activó la formación del iluro azometínico que permitió realizar una reacción de cicloadición intramolecular y la formación del sistema ABCDEF. Finalmente, se transformó el éster metílico en el aminonitrilo correspondiente y se redujo obteniendo el alcaloide (-)-dafenilina con un rendimiento global del 0,23% después de 27 etapas.

⁴⁶ Yamada, R.; Adachi, Y.; Yokoshima, S.; Fukuyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6067-6070.

⁴⁷ Arp, F. O.; Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10482-10483.



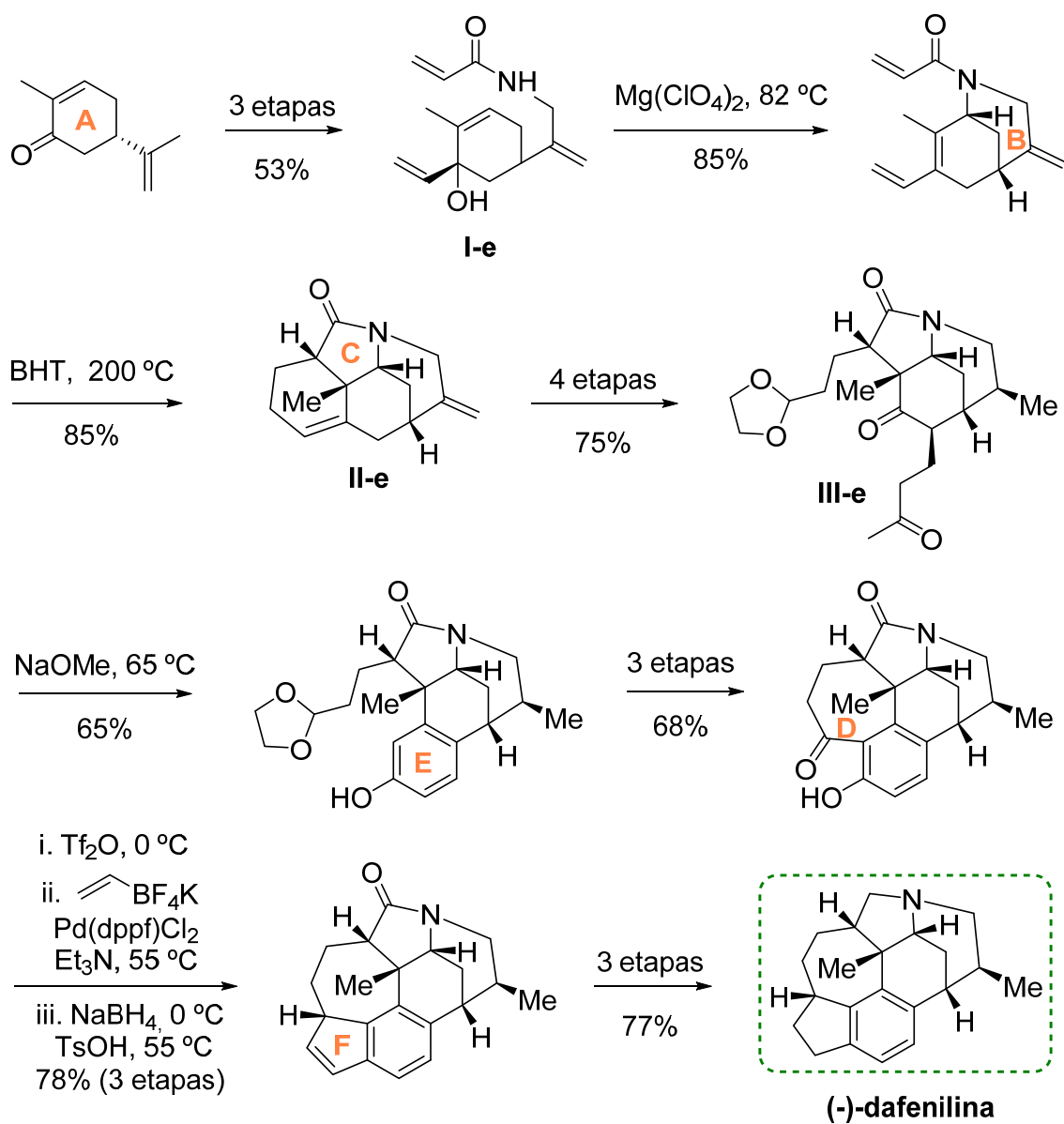
Esquema 1.6. Síntesis de Fukuyama (2016, 27 etapas).

Recientemente, en febrero de 2019, Qiu y colaboradores publicaron la síntesis total asimétrica más eficiente hasta el momento, utilizando el producto comercial (S)-carvona como sustrato de partida (Esquema 1.7).⁴⁸ Mediante un proceso de tres etapas: cloración alílica, formación de la correspondiente azida y reducción de la misma, se obtuvo la acrililamida **I-e**. La posterior ciclación de la amida vía S_N1' utilizando Mg(ClO₄) y una reacción de Diels-Alder intramolecular, permitieron la obtención del producto de cicloadición **II-e** y la formación del sistema morfánico BC .

Después de un proceso de 4 etapas (hidrogenación, ozonólisis, protección del aldehído formado y adición de Michael) se obtuvo el compuesto 1,5-dicarbonílico **III-e**, que se sometió a un proceso tándem (ciclación de Robinson-aromatización oxidativa) para generar el compuesto tetracíclico ABCE.

La formación de los dos anillos restantes D y F se llevó a cabo mediante una acilación de Friedel-Crafts (D) y una electrociclación de Nazarov (F). La primera ciclación transcurrió a partir del ácido correspondiente, obtenido mediante la desprotección del aldehído seguida de una oxidación de Pinnick. El último cierre anular requirió inicialmente un acoplamiento de Suzuki y la reducción de la cetona. Una electrociclación de tipo Nazarov proporcionó el sistema hexacíclico. Finalmente, la hidrogenación del alqueno y reducción de la lactama, permitieron la obtención de la dafenilina con un rendimiento global del 7,6% después de 19 etapas.

⁴⁸ Xu, B.; Wang, B.; Wen, X.; Qiu, F. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5754-5757.



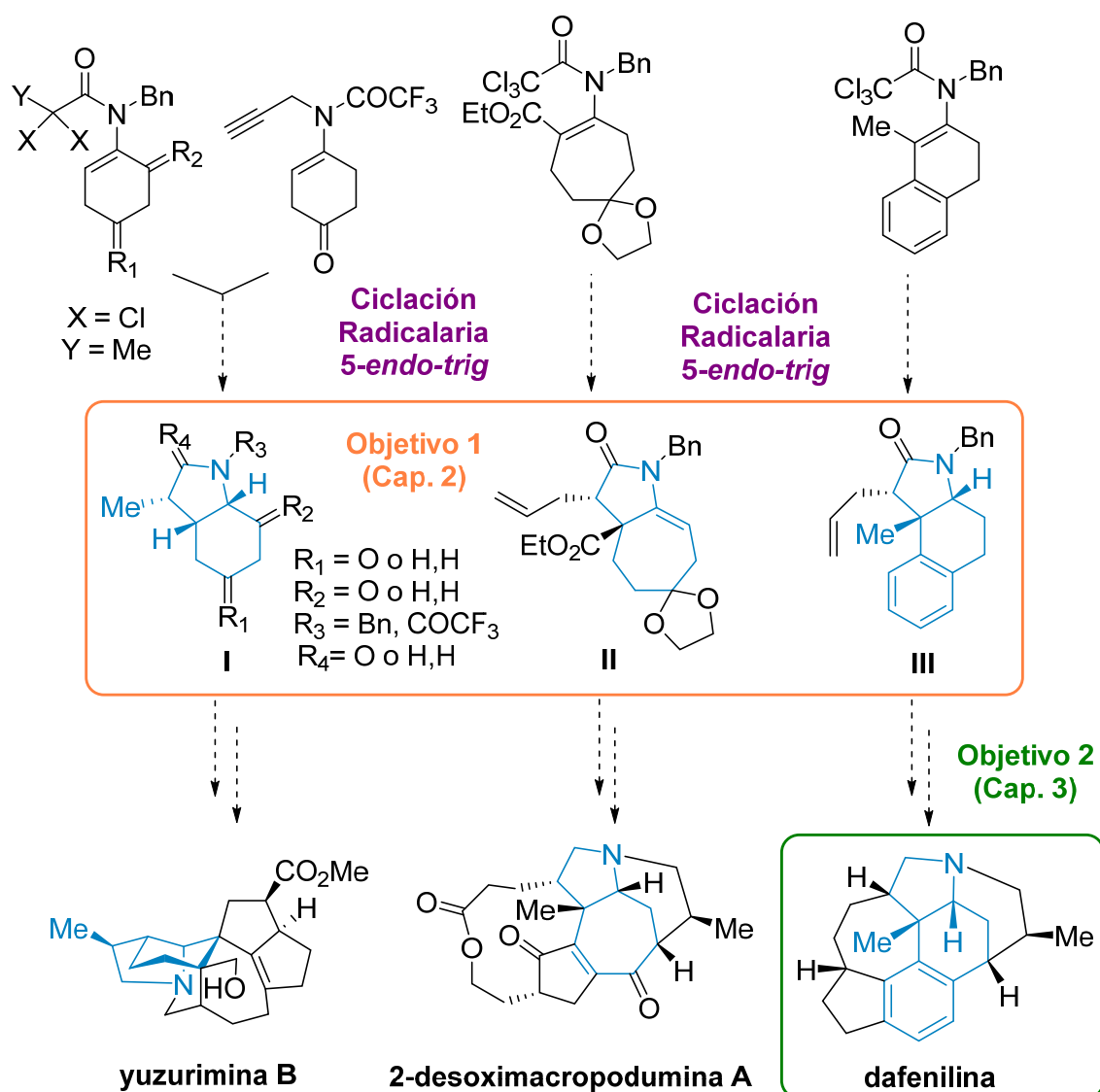
Esquema 1.7. Síntesis de Qiu (2019, 19 etapas).

1.4. Objetivos

Los principales objetivos planteados en la presente Tesis Doctoral son los siguientes:

Objetivo 1: Preparación de compuestos azapolicíclicos de interés como intermedios sintéticos (“*building-blocks*”) para su posterior aplicación a aproximaciones *de novo* de ciertos alcaloides *Daphniphyllum* (cap. 2). El nexo de unión del trabajo metodológico para acceder a los *building-blocks* elegidos reside en la aplicación de procedimientos radicalarios (ciclaciones 5-*endo* de haloenamidas y eninos), para la síntesis de los sistemas nitrogenados *cis*-azabicíclicos de octahidroindol **I** y octahidrociclohepta[*b*]pirrol **II**, y el sistema *cis*-azatricíclico de octahidrobenczo[*e*]indol **III** (Esquema 1.8).

Objetivo 2: El estudio pormenorizado de una vía de síntesis hacia el alcaloide dafenilina a partir de uno de los *building-blocks* (núcleo **III**) preparado (cap. 3).

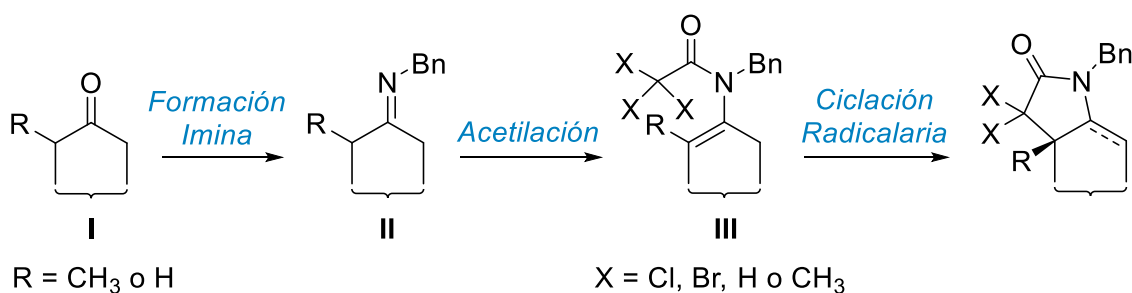


Esquema 1.8. Visión general de los principales objetivos planteados.

CAPÍTULO 2:
SÍNTESIS DE NOVO DE BUILDING-BLOCKS
PARA LA SÍNTESIS DE
ALCALOIDES DAPHNIPHYLLUM

Uno de los objetivos recurrentes de esta Tesis Doctoral ha sido la síntesis de nuevos *building-blocks* y la síntesis *de novo* de compuestos azabíclicos, que fuesen de interés para el diseño sintético de alcaloides *Daphniphyllum*.

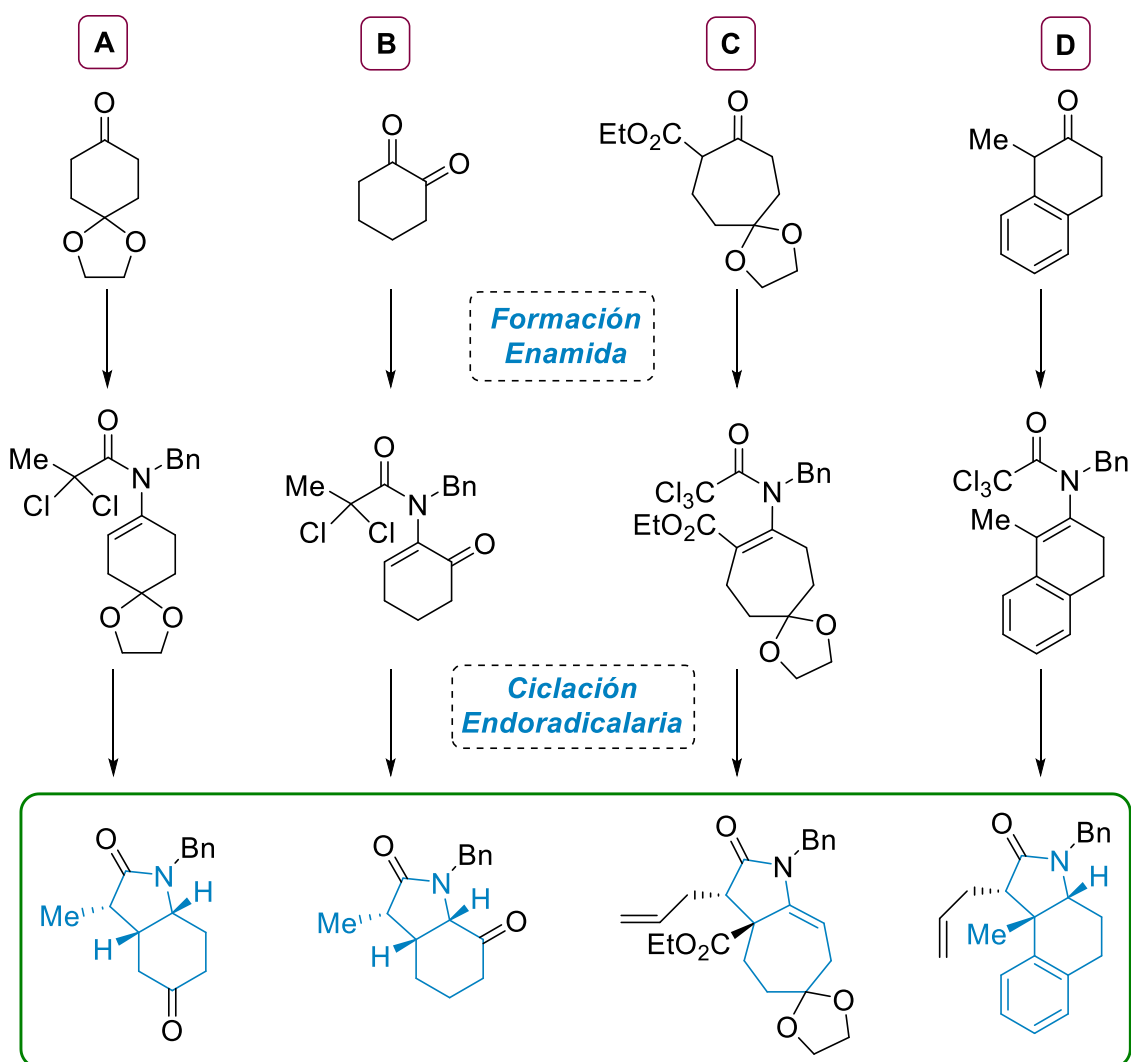
Esencialmente, las aproximaciones estudiadas se encuentran en el marco del estudio metodológico que se realiza en nuestro equipo de investigación acerca de procesos de ciclación radicalaria de enamidas¹ (Esquema 2.1). La primera etapa consiste en la formación de una imina (II) generada por condensación entre una amina primaria y la correspondiente cetona cíclica (I). Seguidamente, se procede a la formación de una α -haloenamida (III) utilizando diversos haluros de acilo en presencia de base (p. ej. Et₃N). Finalmente, la ulterior ciclación radicalaria 5-*endo*, utilizando Bu₃SnH y AIBN, debería conducir a la obtención de los *building-blocks* de interés sintético.



Esquema 2.1. Representación genérica para la obtención de los *building-blocks*.

En el Esquema 2.2 se muestran los cuatro tipos de ciclación radicalaria 5-*endo-trig* ensayados, cuyos resultados se comentarán en este capítulo. Los estudios realizados se han llevado a cabo a partir de ciclohexanonas dicarbonílicas (**A** y **B**), y de cetonas α -sustituidas por un grupo metilo o precursor del mismo: la cicloheptanona **C** y la β -tetralona **D**. Adicionalmente, en algunas series se han estudiado procesos radicalarios a partir de precursores distintos (p.ej. propargilaminas) a fin de optimizar la síntesis de un determinado *building-block* (véase 2.1.2 serie C).

¹ Coussanes, G.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 878-881.



Esquema 2.2. Distintos *building-blocks* sintetizados.

2.1. Síntesis de 3-metil-*cis*-octahidroindoles

2.1.1. Precedentes

Los núcleos 3-metil-*cis*-octahidroindólicos con la configuración requerida mostrada en el Figura 2.1, están integrados en muchos alcaloides *Daphniphyllum* pertenecientes a diversos grupos biogénicos, tales como los de los tipos yuzurimina y dafniglaucina.

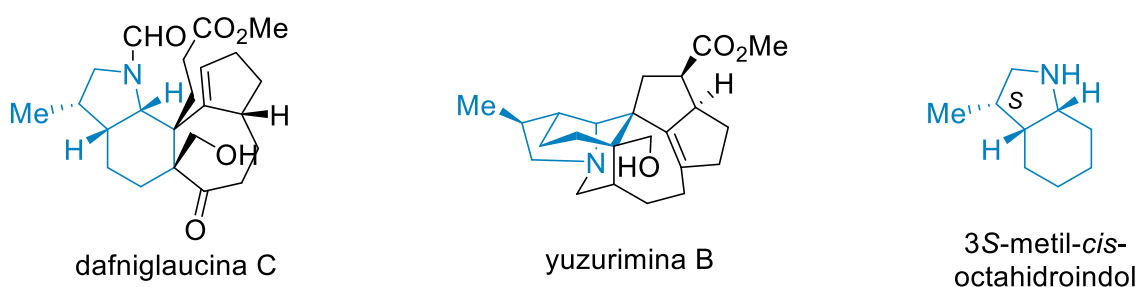
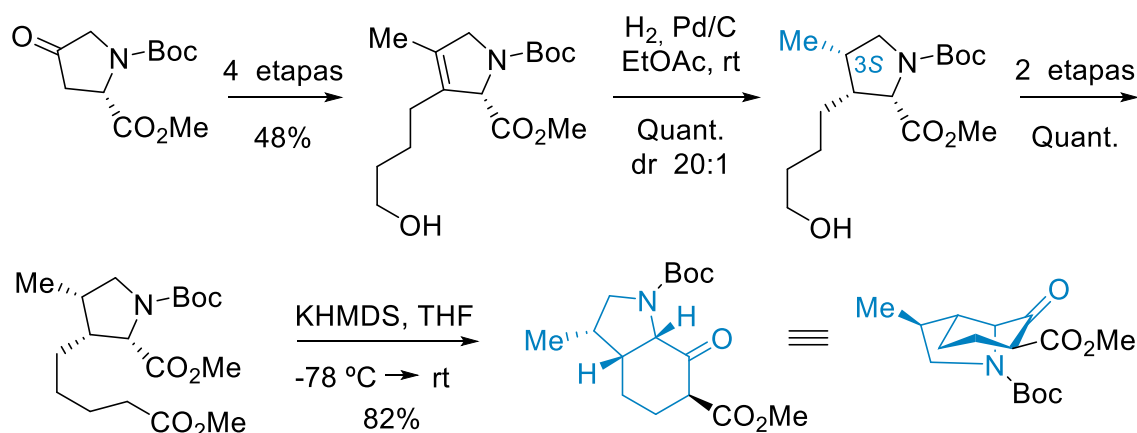


Figura 2.1. 3S-metil-*cis*-octahidroindoles presentes en algunos alcaloides *Daphniphyllum*.

Previamente al trabajo realizado en esta Tesis, el único procedimiento estereocontrolado para la obtención de estos compuestos azabíclicos con una fusión *cis* y la adecuada configuración (3S), presente en los alcaloides *Daphniphyllum*, y su posterior aplicación en la síntesis de estos, fue descrito por Hanessian y colaboradores en la síntesis de un sistema tetracíclico del alcaloide dafniglaucina C.² Utilizando como sustrato de partida un derivado comercial de la L-prolina, se sintetizó el núcleo 3S-metil-*cis*-octahidroindol después de 8 etapas con un rendimiento del 37%. Las etapas claves consisten en una hidrogenación diastereoselectiva de un alqueno endocíclico tetrasustituido, proporcionando la correcta configuración en C-3, y una ciclación de Dieckmann dando lugar al sistema azabíclico (Esquema 2.3).

² Hanessian, S.; Dorich, S.; Menz H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4134-4137.

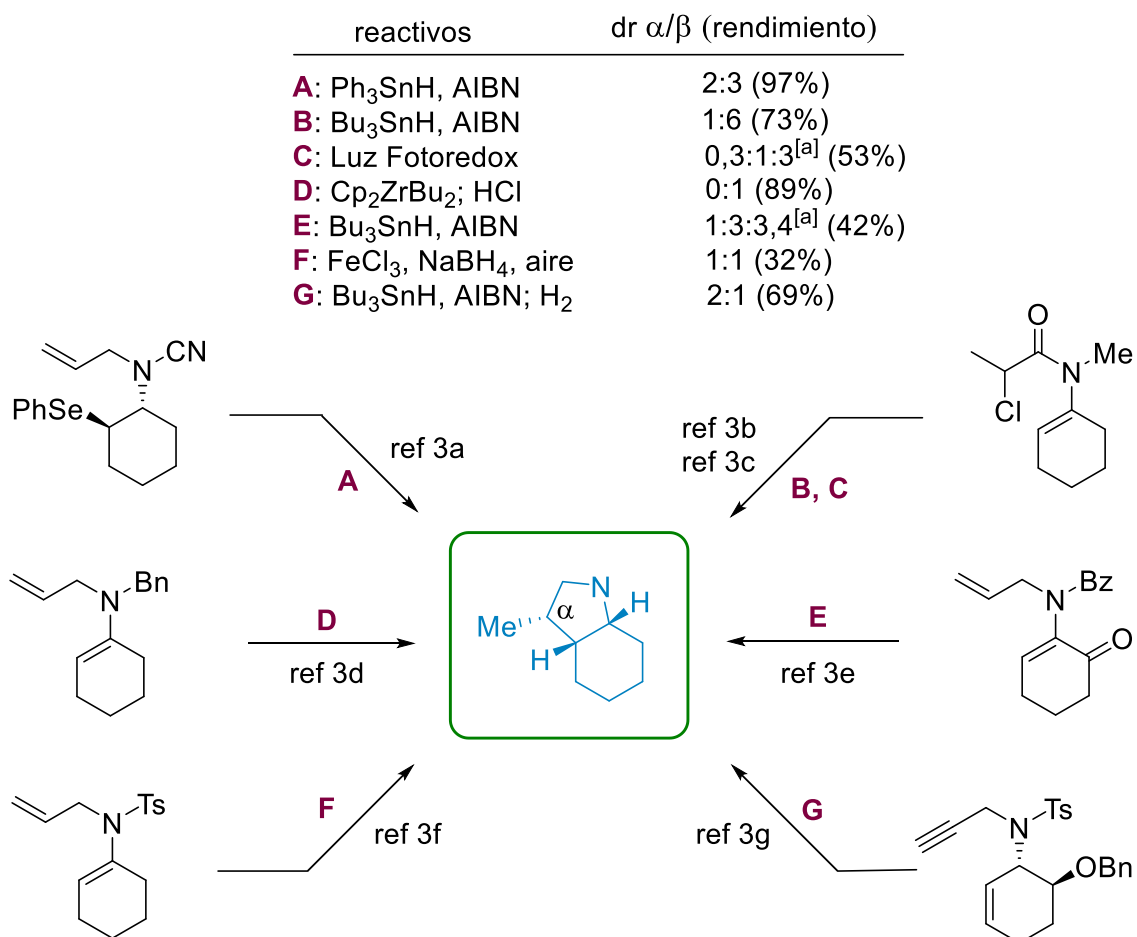


Esquema 2.3. Síntesis de un 3S-metil-*cis*-octahidroindol.

A continuación, se muestran los precedentes descritos en la literatura para la síntesis de 3-metil-*cis*-octahidroindoles (Esquema 2.4), a fecha del año 2016, en el que se realizaron los estudios descritos en esta Tesis. En la mayoría de los procedimientos descritos, empleando como sustrato inicial aminociclohexenos o análogos, el proceso no es diastereoselectivo.³ Además del isómero con la configuración requerida para su aplicación en la síntesis de alcaloides *Daphniphyllum*, es decir con el grupo metilo *trans* (α) respecto los hidrógenos presentes en la fusión (*cis*) del núcleo bicíclico, también se forma el epímero que contiene el sustituyente metilo en la disposición β .

³ (a) Empleando como sustrato (fenilseleno)alquenos: Clive, D. L. J.; Mohammed, A. Y. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1157-1167. (b) ciclaciones radicalarias de 2-cloropropanamidas: Sato, T.; Nakamura, N.; Ikeda, K.; Okada, M.; Ishibashi, H.; Ikeda, M. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1992**, 2399-2407; (c) ciclación utilizando luz LED azul en un proceso fotoredox: Fava, E.; Nakajima, M.; Tabak, M. B.; Rueping, M. *Green Chem.* **2016**, *18*, 4531-4535; (d) acoplamiento reductivo de 1,5-dienos promovido por Zr: Mori, M.; Uesaka, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3519-3521; Uesaka, N.; Mori, M.; Okamura, K.; Date, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4542-4547; (e) reacción de una acrialmida con alquenos promovida por Bu₃SnH: Parsons, A. F.; Williams, D. A. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 13405-13420; (f) ciclaciones radicalarias redox de 1,5-dienos catalizadas por Fe: Taniguchi, T.; Goto, N.; Nishibata, A.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 112-115; (g) ciclaciones radicalarias de 1,6-eninos: Dorich, S.; Del Valle, J. R.; Hanessian, S. *Synlett* **2014**, *25*, 799-804.

Únicamente, los estudios de Hanessian^{3g} han proporcionado un procedimiento sintético en el que el diastereoisómero mayoritario es un producto con el grupo metilo en orientación α , si bien con una relación diastereomérica moderada.



Esquema 2.4. Precedentes sintéticos de 3-metil-*cis*-octahidroindoles (1989-2016). ^[a] Tres diastereoisómeros formados (sin asignación estereoquímica).

El trabajo reseñado en el siguiente apartado (2.1.2) se llevó a cabo al principio de la presente Tesis Doctoral (año 2016). Con posterioridad a la publicación de los resultados en *Eur. J. Org. Chem.*, otras aproximaciones a *cis*-octahidroindoles con un sustituyente metilo en C-3 han sido reportadas, aunque en ningún caso se ha alcanzado una síntesis diastereoselectiva para la estructura objetivo en esta Tesis, que implica una estereoquímica *trans* del sustituyente metilo respecto a la fusión *cis* del sistema azabicíclico. En el Esquema 2.5 se pueden apreciar los resultados publicados en este campo entre finales del 2016 y febrero del 2019.

Las metodologías utilizadas para la obtención de estos octahidroindoles a partir de compuestos cíclicos nitrogenados se basan en procesos de:

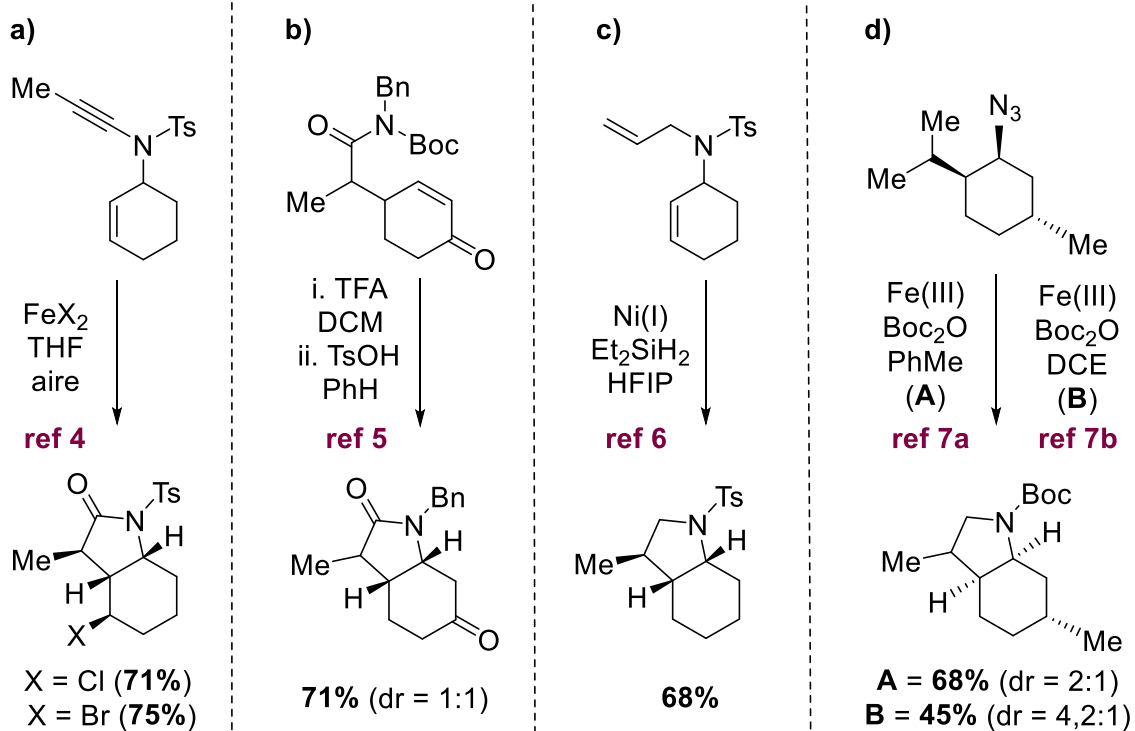
- a) Ciclación de 1,5-eninos promovida por haluros de Fe(II).⁴ Se genera un hidroindol con la configuración opuesta en C-3 a la requerida en nuestro estudio.
- b) Adición conjugada intramolecular de una amida catalizada por ácido TsOH.⁵ Se obtiene una mezcla epimérica 1:1 en C-3.
- c) Ciclación reductiva catalizada por un reactivo de Ni(I) de un 1,6-dieno.⁶ Se forma un octahidroindol con la configuración opuesta en C-3.
- d) Reacción intramolecular de Csp³-H aminación catalizada por un reactivo de Fe(III) de una alquilazida derivada del (+)-mentol,⁷ como precursora de un nitreno, proporcionando el núcleo octahidroindólico con un 68% de rendimiento (dr = 2:1) o del 45% (dr = 4,2:1) según fuese el ligando del Fe(III).

⁴ Yeh, M.-C. P.; Shiue, Y.-S.; Lin, H.-H.; Yu, T.-Y.; Hu, T.-C.; Hong, J.-J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2407-2410.

⁵ Chen, X; Liu, X.; Mohr, J. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6364-6367.

⁶ Kuang, Y.; Anthony, D.; Katigbak, J.; Marrucci, F.; Humagain, S.; Diao, T. *Chem.* **2017**, *3*, 268-280.

⁷ (a) Shing, K.-P; Liu, Y.; Cao, N.; Chang, X.-Y.; You, T.; Che, C.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11947-11951. (b) Du, Y.-D.; Xu, Z.-J.; Zhou, C.-Y.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 895-899.

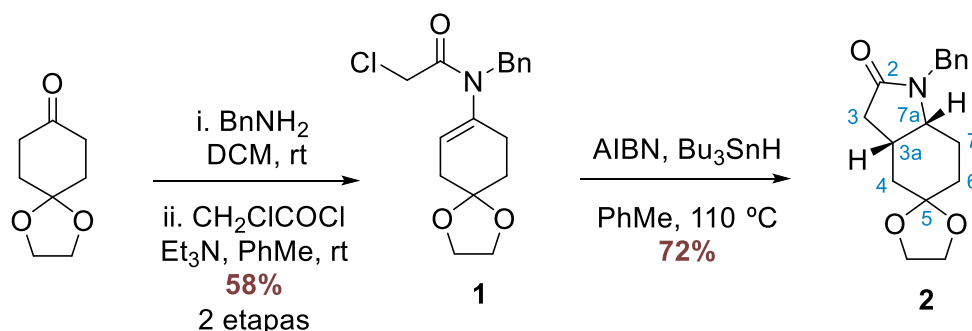


Esquema 2.5. Distintos procedimientos para la obtención de 3-metil-*cis*-octahidrondoles (2016-2019).

2.1.2. Síntesis de compuestos funcionalizados en C-5

Serie A. Metilación de una *cis*-hidroindolona

Inicialmente, se estudió la viabilidad de lograr la síntesis de 3-metil-*cis*-octahidroindoles con la configuración relativa adecuada (3*S*) mediante la metilación de la lactama **2**. Empleando como sustrato de partida el producto comercial 1,4-ciclohexanodiona monoetilenacetal, se sintetizó el compuesto azabíclico en tres etapas. Primeramente, se generó la correspondiente imina empleando bencilamina, seguido de un proceso de cloroacetilación, conduciendo a la formación de la enamida **1** (Esquema 2.6).⁸ Una posterior ciclación radicalaria en condiciones reductivas (AIBN y Bu₃SnH) proporcionó la *cis*-hidroindolona **2** con buen rendimiento.⁹

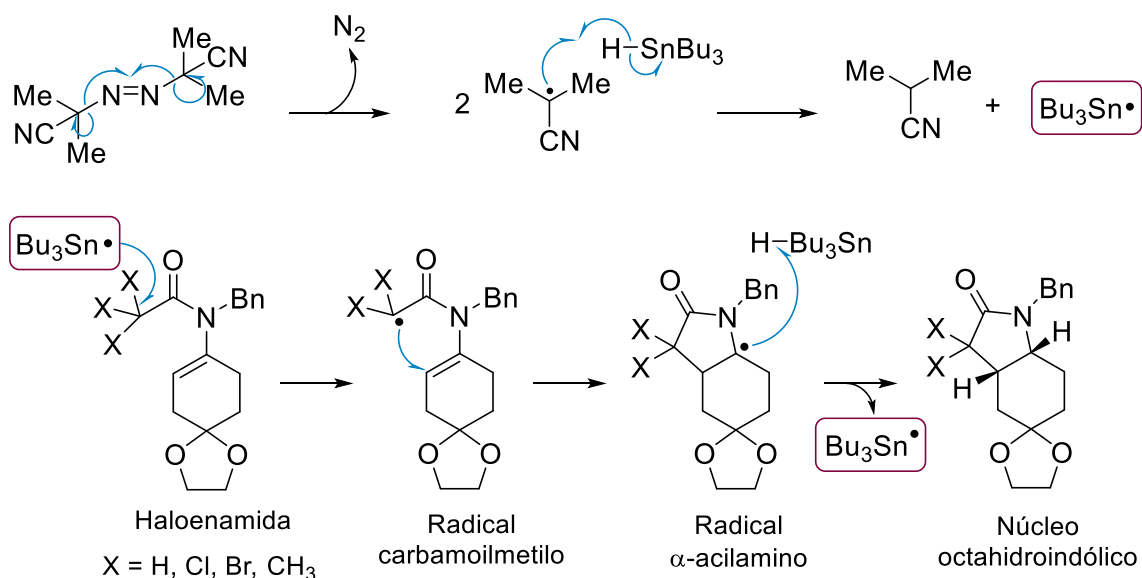


Esquema 2.6. Síntesis de la hidroindolona **2**.

⁸ Para la síntesis de enamidas mediante procesos de acetilación de iminas con cloruros de haloacetilo, véase: (a) Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1029-1040. (b) Clark, A. J.; Curran, D. P.; Fox, D. J.; Ghelfi, F.; Guy, C. S.; Hay, B.; James, N.; Phillips, J. M.; Roncaglia, F.; Sellars, P. B.; Wilson, P.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5547-5565.

⁹ Para la síntesis de hidroindoles no sustituidos en la posición 3 mediante procesos de ciclación radicalarios de haloacetamidas, véase: (a) Tamura, O; Matsukida, M.; Toyao, A.; Takeda, Y.; Ishibashi, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5537-5545. (b) Curran, D. P.; Guthrie, D. B.; Geib, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8437-8445. (c) Guthrie, D. B.; Damodaran, K.; Curran, D. P.; Wilson, P.; Clark, A. J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4262-4266.

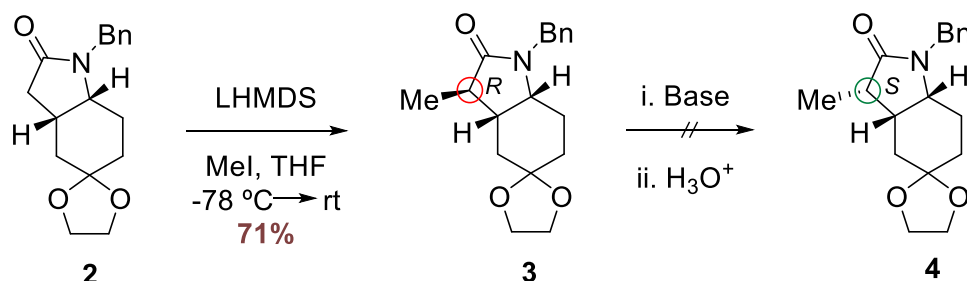
A continuación, se muestra el mecanismo de ciclación radicalaria 5-*endo-trig* de haloacetamidas que se presentarán a lo largo de este capítulo (Esquema 2.7). La ruptura homolítica del iniciador (AIBN) permite la abstracción de un átomo de hidrógeno del Bu_3SnH y la formación del radical tributilestannilo. A su vez, este abstrae un átomo de halógeno (Cl o Br) de la haloacetamida, generando el radical carbamoilmetilo, que promueve la ciclación para generar el núcleo azabicclico y la génesis del radical α -acilamino. Finalmente, mediante un proceso de reducción, se forma el núcleo octahidroindólico y se regenera el radical tributilestannilo que permite la reacción en cadena.^{3b}



Esquema 2.7. Mecanismo de la reacción de ciclación radicalaria 5-*endo-trig*.

La metilación diastereoselectiva (en C-3) de la lactama **2** se realizó a través de la formación del enolato del grupo amida, empleando LHMDs, el cual reaccionó con yoduro de metilo proporcionando el compuesto **3** con la configuración opuesta (3*R*) a la requerida (Esquema 2.8).

Intentos de inducir la epimerización del hidroindol **3** mediante tratamiento con LDA (5 equiv) a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 45 minutos y posterior protonación con agua, fueron infructuosos. De manera inesperada, cuando la reprotonación se efectuó con agua deuterada, se observó la deuteración de la posición bencílica.



Esquema 2.8. Síntesis del compuesto **3** e intento de epimerización.

La estereoquímica generada en C-3 al realizar el proceso de metilación es probablemente debida a la conformación que adopta el enolato del compuesto **2**. La disposición del anillo γ -lactámico y el impedimento estérico generado por el grupo bencilo, provocan que el proceso de metilación se produzca por la cara superior del plano de la lactama (Figura 2.2).

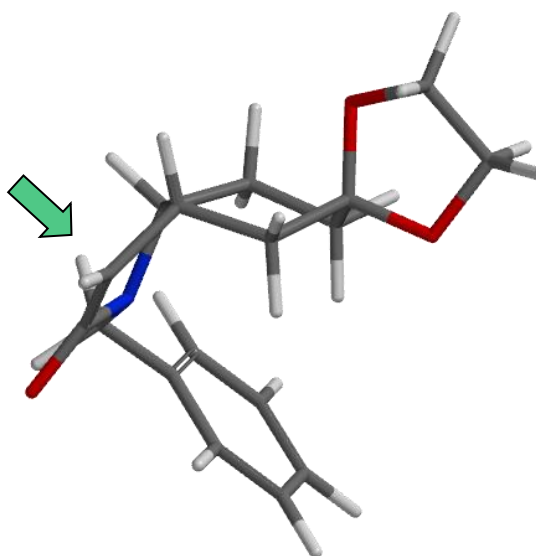
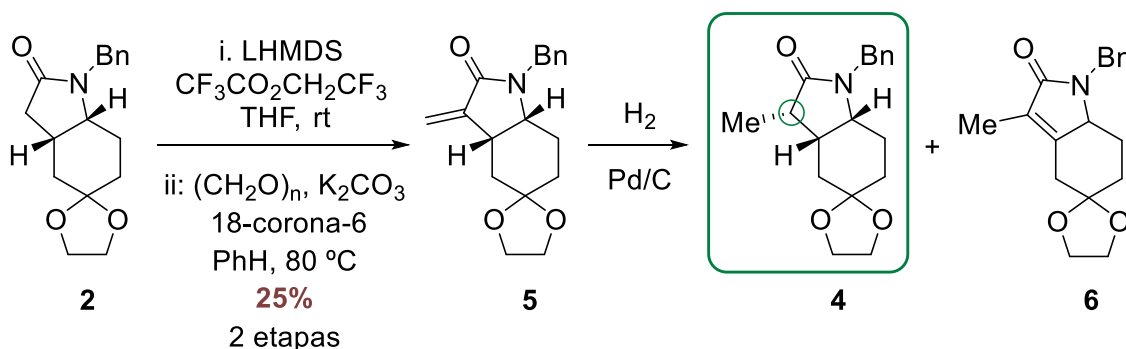


Figura 2.2. Conformación preferente del enolato del compuesto **2**. Simulación realizada con el programa Spartan '14 V1.1.4.

Serie B. Metilación-Reducción de la lactama 2

Valorando los resultados preliminares obtenidos hacia la síntesis de 3-metil-*cis*-octahidroindol-5-onas, se planteó la α -metilación de la lactama **2** y posterior hidrogenación del producto resultante **5**, a fin de acceder al octahidroindol **4** (Tabla 2.1).

Después de varios intentos fallidos, se obtuvo el metilenderivado **5** utilizando el procedimiento desarrollado por Colby,¹⁰ aunque con un bajo rendimiento. La reducción del metileno exocíclico catalizada por Pd/C a presión atmosférica condujo a una mezcla de las lactamas **4** (60%) y **6** (30%), esta última generada por isomerización del producto de partida **5**. Operando a elevada presión (24 atm), se optimizó el rendimiento del compuesto **4** (77%), mientras que **6** se aisló en un 10% (Tabla 2.1).



Entrada	Condiciones	t	T	P	Rendimiento
1	H ₂ , Pd/C (40% w/w), EtOAc	24 h	rt	1 atm	4 (60%) 6 (30%)
2	H ₂ , Pd/C (40% w/w), EtOAc	24 h	rt	24 atm	4 (77%) 6 (10%)

Tabla 2.1. Obtención del núcleo 3-metil-*cis*-octahidroindólico **4**.

¹⁰ Riofski, M. V.; John, J. P.; Zheng, M. M.; Kirshner, J.; Colby, D. A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3676-3683.

En la Figura 2.3 se puede apreciar como el proceso de hidrogenación está controlado por motivos estéricos, y tiene lugar por la cara en la que están dispuestos los átomos de hidrógeno de la fusión anular.

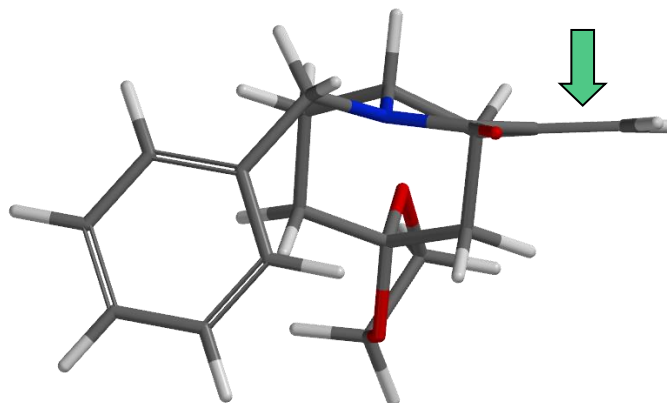


Figura 2.3. Conformación preferente de la lactama **5**.

La asignación estereoquímica de los compuestos **3** y **4** se basó en las distintas constantes de acoplamiento del protón metínico H-3. En el núcleo **4**, la señal aparece como un quintuplete con un valor de la constante de acoplamiento de 7,2 Hz, por lo tanto, el acoplamiento con el protón H-3a y el grupo metilo es idéntico (Figura 2.5). Mientras que en el compuesto **3**, la señal del protón H-3 aparece como un doblete de cuadrupletes con valores de 8,5 y 6,8 Hz. Esta diferencia se debe a que el acoplamiento con el protón H-3a es significativamente mayor que con el metilo, indicativo de la estereoquímica mostrada en la Figura 2.4. Estos datos espectroscópicos se corroboraron realizando un análisis comparativo de los análogos *N*-metil publicados por Ishibashi y colaboradores.^{3b}

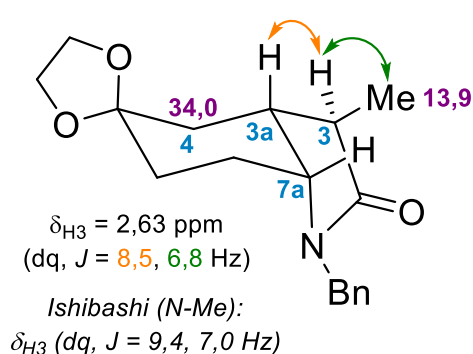


Figura 2.4. Representación estructural y conformación preferente de la lactama **3**.

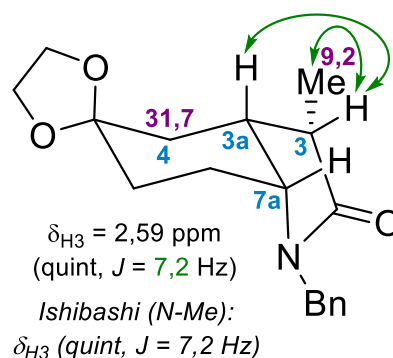


Figura 2.5. Representación estructural y conformación preferente de la lactama **4**.

El análisis espectroscópico de RMN de ^{13}C confirmó la elucidación estructural. Contrastando los desplazamientos químicos del carbono C-4 de los dos núcleos bicíclicos, se pudo observar un considerable apantallamiento en el compuesto **4** ($\delta = 31,7$ ppm) en relación con su epímero en C-3 ($\delta = 34,0$ ppm). Así como en el metilo (**4**: $\delta = 9,2$ ppm; **3**: $\delta = 13,9$ ppm). Este hecho se debe a la compresión estérica entre el grupo metilo en C-3 y el hidrógeno H-4 ecuatorial en el hidroindol **4** (Figura 2.6).

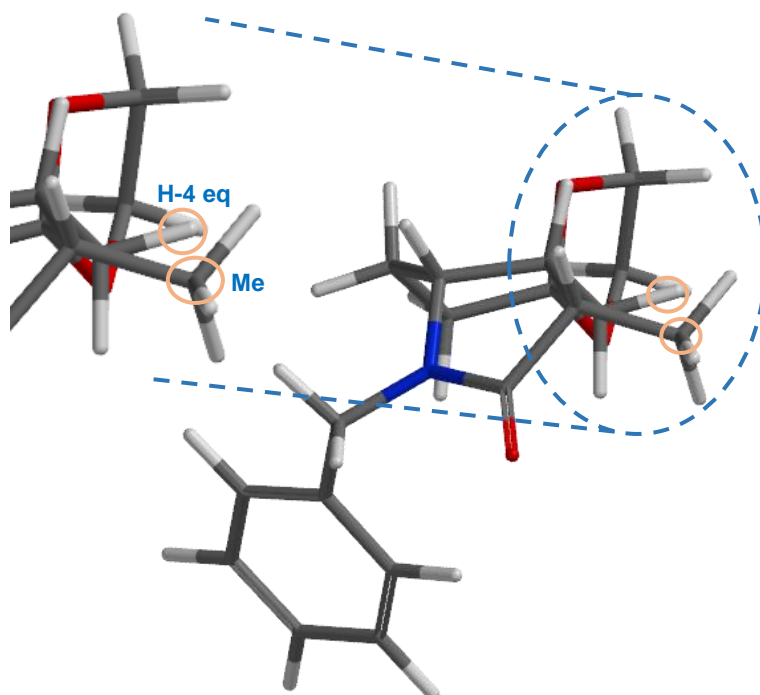
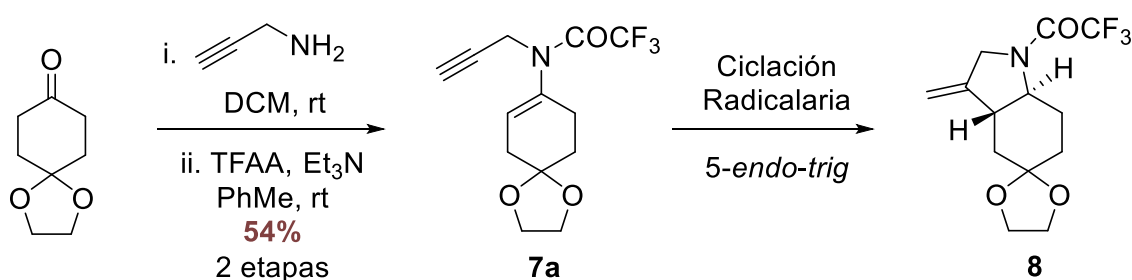


Figura 2.6. Compresión estérica entre el metilo en C-3 y el H-4 ecuatorial del núcleo **4**.

Serie C. Ciclaciones radicalarias de propargilenamidas

Con el propósito de explorar una vía de síntesis para la obtención de 3-metil-*cis*-octahidroindoles, que complementase u optimizase los resultados descritos anteriormente, se postuló una reacción de ciclación radicalaria 5-*endo* de 1,5-eninos inducida por Bu₃SnH,¹¹ empleando como sustrato de partida el alquino **7a**.¹² La propargilamina **7a** se preparó mediante la formación de la correspondiente imina por condensación entre la 1,4-ciclohexanodiona protegida y propargilamina, seguida de un proceso de trifluoroacetilación. (Esquema 2.9).



Esquema 2.9. Preparación y ciclación radicalaria de la enamida **7a**.

La ciclación radicalaria 5-*endo-trig* del enino **7a** se realizó utilizando las distintas condiciones mostradas en la Tabla 2.2, obteniéndose en todos los casos una mezcla del producto de ciclación *trans*-**8** juntamente con el de reducción **7a'**.¹³

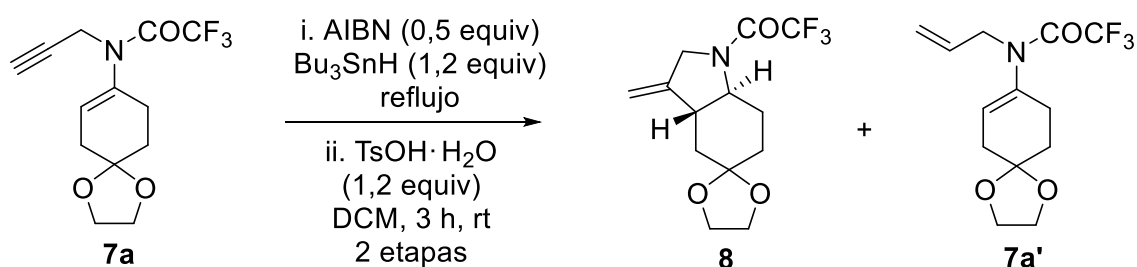
La adición de los reactivos (AIBN y Bu₃SnH) se realizó lentamente con la ayuda de una bomba de inyección, conduciendo a la formación del vinilestannano resultante del proceso de ciclación (compuesto **II** del Esquema

¹¹ Stork, G.; Mook, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2829-2831.

¹² Para ciclaciones radicalarias de alquinos iniciadas por adición radicalaria intermolecular, véase: Wille, U. *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 813-853.

¹³ (a) Formación de anillos de cinco miembros a partir de eninos-1,5 por medio de cicloisomerizaciones 5-*endo-dig* catalizadas por oro: Dorel, R.; Echavarren, A. M. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9028-9072. (b) Ciclaciones regioselectivas 6-*endo/exo-dig* de derivados *N*-propargilenamina mediante reacciones catalizadas por oro y rodio: Abbiati, G.; Arcadi, A.; Bianchi, G.; Di Giuseppe, S.; Marinelli, F.; Rossi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6959-6866. (c) Kim, H.; Lee, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6336-6337.

2.10). Posterior desprotodesestannilación empleando ácido *p*-toluensulfónico proporcionó el correspondiente producto de ciclación **8**.^{3g,14}



Entrada	Disolvente ^[a]	t reacción (ciclación)	Temperatura	Rendimiento
1	<i>t</i> -BuOH	1 h adición 1 h reflujo	82 °C	8 (21%) 7a' (44%)
2	PhMe	1,5 h adición 1,5 h reflujo	110 °C	8 (20%) 7a' (50%)
3	PhH	3.5 h	80 °C (2.5 h) rt (1 h)	8 (14%) 7a' (56%)
4	PhH	1,5 h adición 1,5 h reflujo	80 °C	8 (35%) 7a' (30%)

Tabla 2.2. Condiciones de la ciclación de la propargilnamida **7a**.

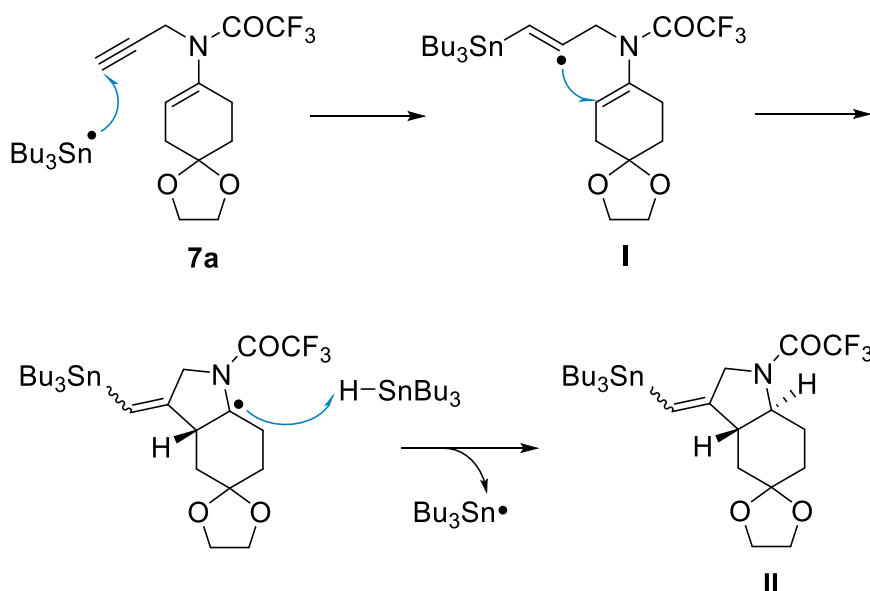
^[a] Disolvente empleado en la reacción de ciclación.

Cuando se realizó la primera etapa del proceso de ciclación empleando *t*-BuOH o tolueno con tiempos de reacción parecidos, manteniendo constantes las condiciones del proceso de desprotodesestannilación, se obtuvieron resultados similares donde predominaba la formación del producto de reducción, el dieno-1,5 **7a'**, respecto al núcleo azabicclico *trans*-**8** (Entradas 1 y 2).

Cambiando el disolvente de la reacción por benceno, se optimizó el proceso formándose prácticamente una mezcla 1:1 de los dos productos, siendo mayoritario el resultante del proceso de ciclación pero con un bajo rendimiento (Entrada 4). También se pudo comprobar como aumentaba considerablemente la formación del producto de reducción cuando la adición de los reactivos no se realizaba lentamente (Entrada 3).

¹⁴ Alcaide, B.; Rodríguez-Campos, I.; Rodríguez-López, J.; Rodríguez-Vicente, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5377-5387.

En el Esquema 2.10, se describe el mecanismo del proceso de ciclación. En primer lugar, el radical tributilestannilo reacciona con el grupo alquino de la enamida **7a** dando lugar al radical vinilestannanilo **I**, el cual evoluciona mediante una ciclación 5-*endo-trig* que conduce a la formación del radical α -acilamino. Finalmente, la reducción del mismo rinde el vinilestannano **II**.



Esquema 2.10. Mecanismo de la ciclación radicalaria 5-*endo-trig* de 1,5-eninos.

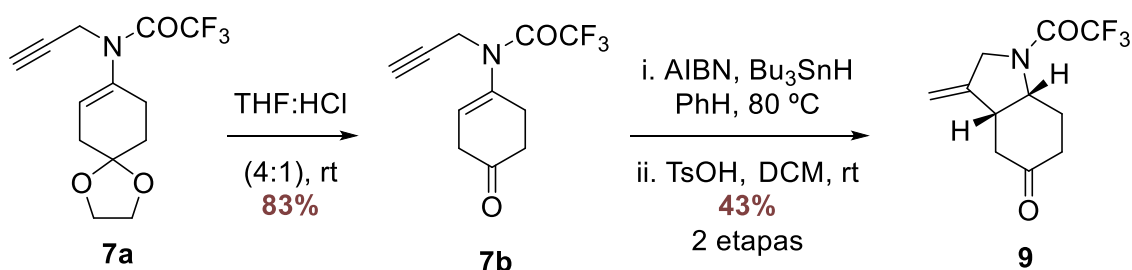
Cuando se realizó el mismo procedimiento comentado utilizando Bu_3SnH , pero esta vez empleando como reactivo Bu_3SnCl almacenado durante un largo tiempo y NaBH_3CN a reflujo de *t*- BuOH ,¹⁵ empleando las mismas condiciones presentadas anteriormente en la etapa de protonólisis, se obtuvo una mezcla de los productos de ciclación **8** (fusión *trans*) y **9** (fusión *cis*), junto con el producto de reducción.¹⁶

El compuesto carbonílico **9**, podría provenir de la previa desprotección de la enamida **7a** y posterior ciclación.

¹⁵ (a) Stork, G.; Sher, P. M.; Chen, H.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6384-6385. (b) Srikrishna, A.; Viswajanani, R.; Yelamaggad, C. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 10479-10488.

¹⁶ Este hecho también se observó cuando se utilizó una muestra antigua de Bu_3SnH . Para procesos indeseados operando con muestras antiguas de hidruro de tributilestaño, véase: Sibi, M. P.; Liu, P.; Ji, J.; Hajra, S.; Chen, J.-X. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1738-1745.

Valorando estos resultados, se decidió desproteger la enamida **7a** y someter la cetona **7b** resultante a un proceso de ciclación radicalaria, a fin de optimizar la formación del *cis*-hidroindol **9**. Se aplicaron las condiciones optimizadas del proceso de ciclación y posterior desestannilación al enino **7b**. Se obtuvo la cetona azabicíclica **9** (Esquema 2.11) con un rendimiento moderado en comparación con el publicado por Hanessian en estudios de ciclaciones 5-*exo-trig* en sustratos relacionados.³⁹ Así pues, se observó que la ausencia del grupo acetal altera el curso estereoquímico del proceso de ciclación.



Esquema 2.11. Síntesis de la cetona azabicíclica **9**.

La configuración relativa observada en la formación del núcleo *trans*-**8** es debida al impedimento estérico inducido por el grupo acetal, inhibiendo la transferencia del átomo de hidrogeno (entre el radical α -acilamino y el hidruro) por la cara superior del plano de la molécula. Contrariamente, la diastereoselectividad apreciada en el núcleo *cis*-**9** es estéricamente más favorable a causa de la conformación preferente que adopta el radical en el proceso de reducción (Figura 2.7).

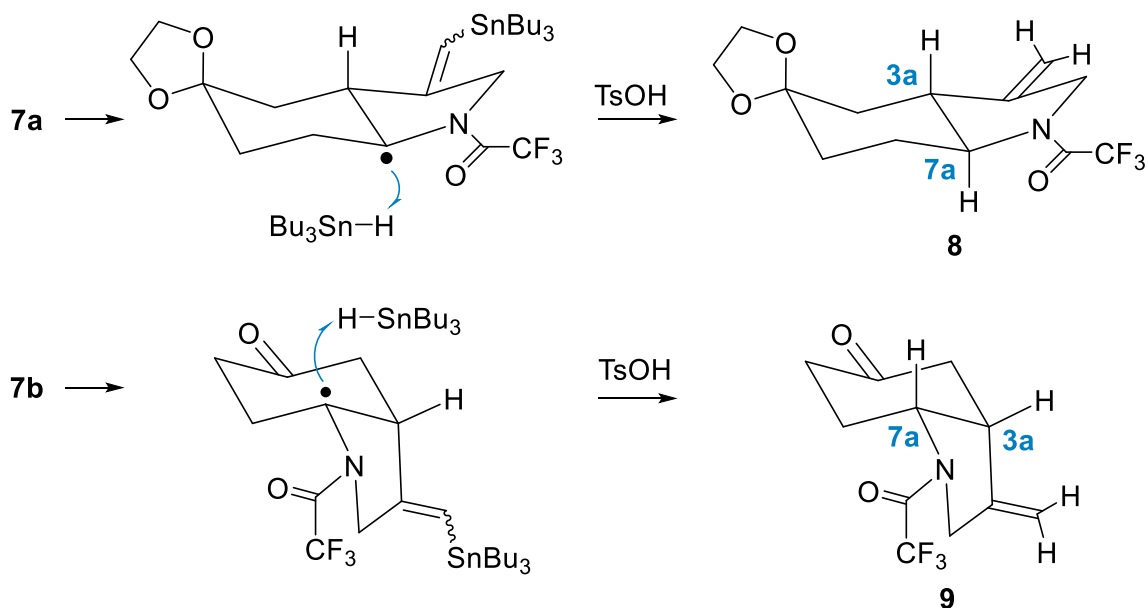
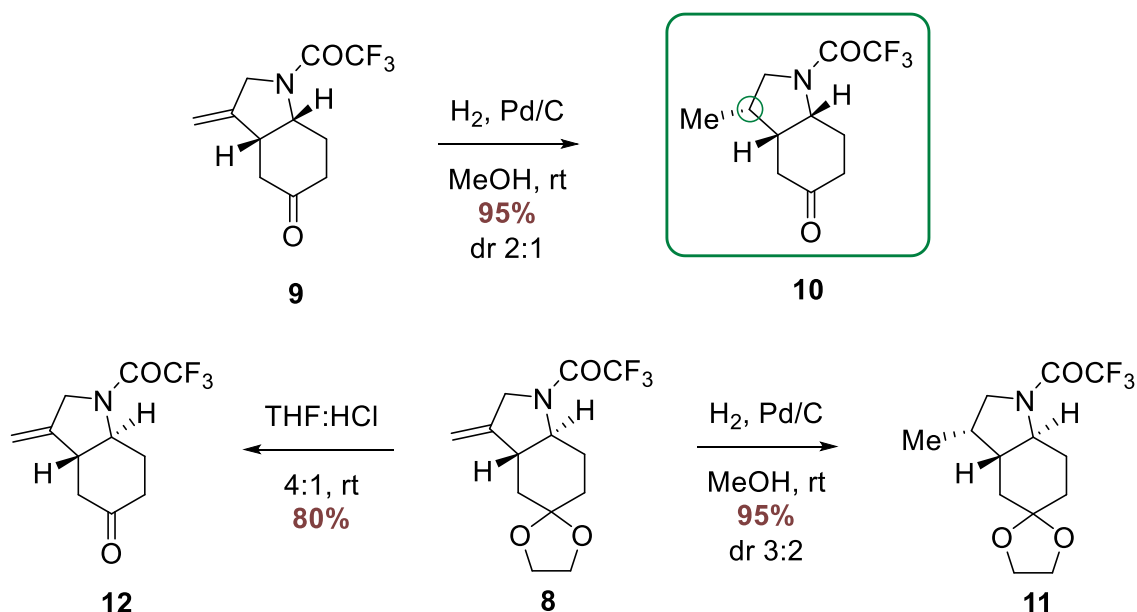


Figura 2.7. Diastereoselectividad controlada en la reducción de los compuestos **8** y **9**.

A continuación, se comentará el análisis espectroscópico de RMN realizado en algunos compuestos trifluoroacetilados, y las diversas transformaciones que permitieron asignar la configuración relativa *cis*- y *trans*-de los hidroindoles **8** y **9**, así como la de los productos resultantes de hidrogenación y análogos.

La hidrogenación del grupo metileno exocíclico del *cis*-hidroindol **9**, utilizando Pd/C como catalizador, proporcionó el 3-metil-*cis*-octahidroindol **10** con una relación diastereomérica 2:1 (Esquema 2.12).

La lenta hidrogenación del derivado *trans*-**8** (3 días) en las mismas condiciones comentadas anteriormente, condujo a la obtención de **11** (dr 3:2). Adicionalmente, se hidrolizó el acetal del compuesto **8** proporcionando la cetona **12**, con la finalidad de poder comparar sus datos espectroscópicos con los otros núcleos obtenidos.



Esquema 2.12. Hidrogenación de los hidroindoles **8** y **9**.

La estereoquímica relativa de las trifluoroacetamidas bicíclicas **8** y **9** [rotámeros (Z)/(E)]¹⁷ fue elucidada gracias a los datos espectroscópicos de RMN de 1H y ^{13}C (Tabla 2.3). La evidencia relevante para la asignación estructural de **8** fue el patrón de acoplamiento de los protones 3a y 7a. Ambos aparecen como triplete de dobletes ($J = 11,2, 1,2$ Hz), únicamente compatible con una relación *trans* entre los dos protones (ambos en orientación axial) presentes en la fusión del núcleo octahidroindólico (Figura 2.8).

La fusión *cis* del compuesto **9** fue establecida basándose en los datos espectroscópicos de RMN de ^{13}C . El desplazamiento químico de los carbonos 3a y 7a era del orden de 6 y 8 ppm respectivamente más apantallado en comparación con los carbonos de *trans*-**8**. Además, el fuerte desapantallamiento del protón 7a ($\delta = 4,72$ ppm) indica una orientación relativa *sin*-coplanar con el grupo carbonilo de la trifluoroacetamida, únicamente posible en compuestos *cis* (Figura 2.8).

¹⁷ Para la discusión de datos espectroscópicos de RMN de rotámeros (Z)/(E) en anillos nitrogenados conteniendo un grupo amido exocíclico de una función carbamato, véase: (a) Valls, N.; Segarra, V. M.; Bonjoch, J. *Magn. Reson. Chem.* **1991**, *29*, 985-992. (b) Valls, N.; Lopez-Canet, M.; Vallribera, M.; Bonjoch, J. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3446-3460.

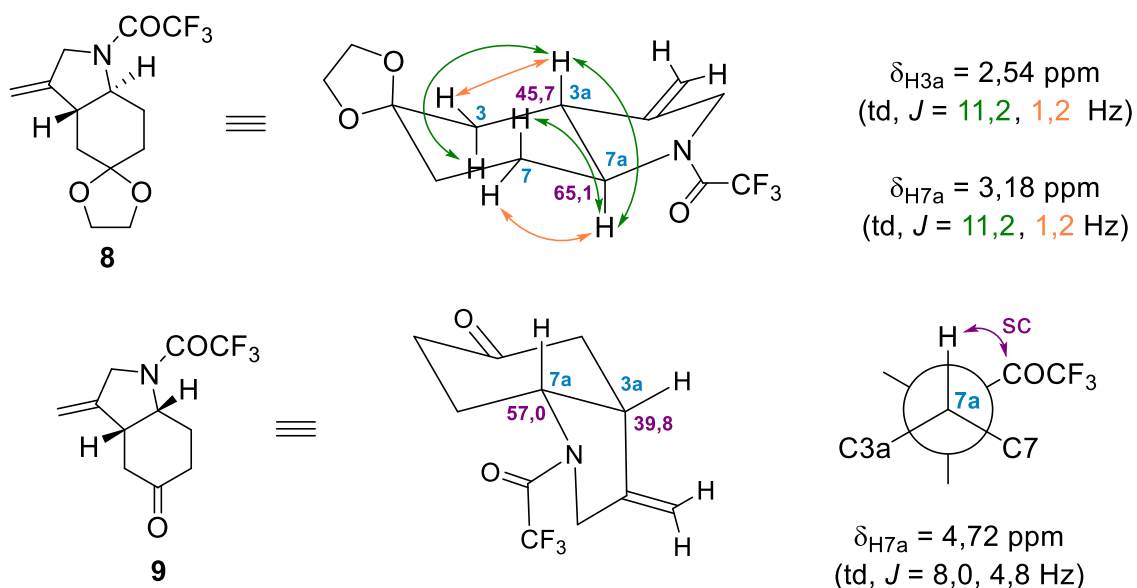
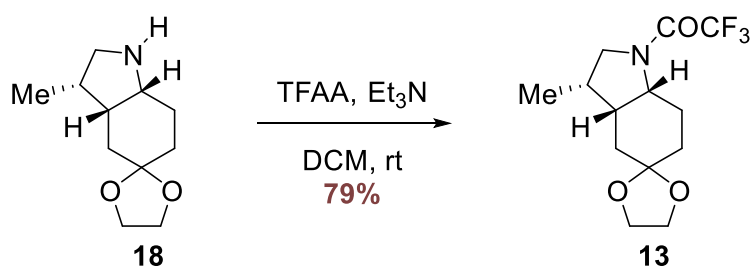


Figura 2.8. Estructuras, conformaciones preferentes y datos espectroscópicos de RMN de las trifluoroacetamidas **8** y **9**.

Complementariamente, se sintetizó el hidroindol **13** con la configuración adecuada y el grupo cetónico protegido (Esquema 2.13), a partir de un compuesto obtenido de un proceso de ciclación radicalaria y posteriores transformaciones (Esquema 2.18). La obtención de esta trifluoroacetamida permitió realizar un análisis conformacional de los productos que se comentaran a continuación.



Esquema 2.13. Síntesis del compuesto **13**.

La configuración en C-3 (*S*) del núcleo **10** se estableció utilizando el patrón de las constantes de acoplamiento de los protones H-2. La señal correspondiente a H-2 β ($\delta = 3,91$ ppm, t, $J = 11,6$ Hz) indica una relación *cis* con el protón metínico H-3 β .¹⁸

La comparación de los datos espectroscópicos del producto **13** y **10** no fue posible debido a que presentan conformaciones preferentes distintas (Figura 2.9). El grupo amida de la conformación que adopta la cetona **10** induce la orientación axial del enlace C7-C7a respecto el anillo de pirrolidina, evitando de esta manera una tensión 1,3-alílica con el carbonilo del grupo amida. Sin embargo, el hidroindol **13** adopta preferentemente la conformación *endo*, ya que si presentara la misma conformación que **10**, se produciría una fuerte interacción 1,3-diaxial entre el acetal en C-5 y el enlace C3-C3a.

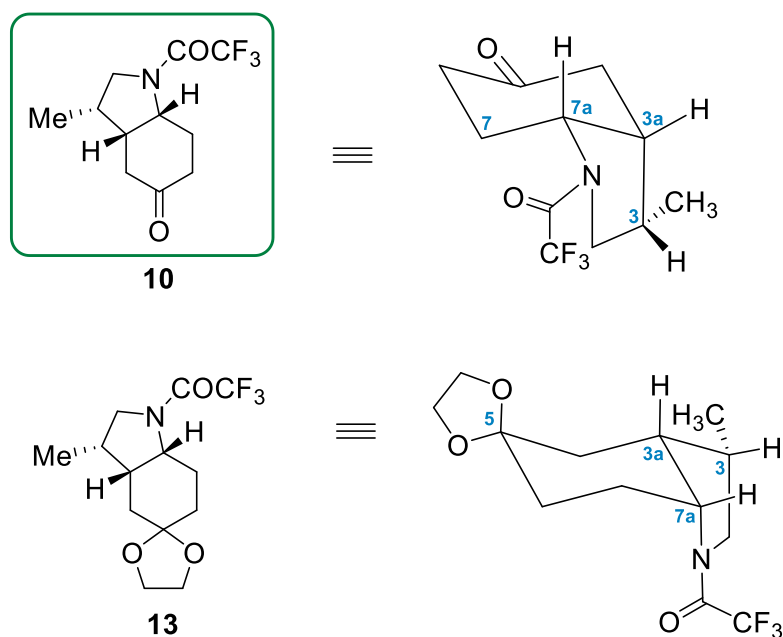
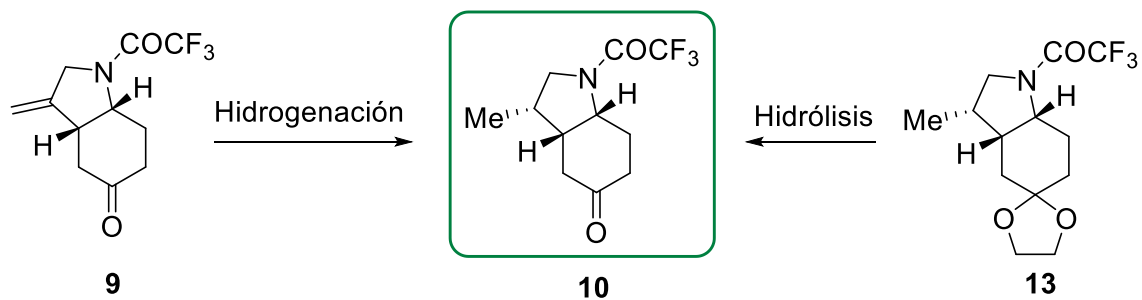


Figura 2.9. Conformaciones preferentes de las trifluoroacetamidas metiladas **10** y **13**.

¹⁸ Para el análisis de las constantes de acoplamiento de RMN ¹H de ciclopentanos sustituidos, véase: Constantino, G. M.; da Silva, G. V. J. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11363-11374.

Finalmente, con el propósito de confirmar la elucidación estructural del compuesto **10**, se hidrolizó el producto **13**. Los datos espectroscópicos de RMN del epímero mayoritario **10**, procedente de la hidrogenación de **9**, coincidieron con los del producto resultante de la hidrólisis del acetal **13** (Esquema 2.14).



Esquema 2.14. Confirmación de la estructura del hidroindol metilado **10**.

	8	9^[a]	10	11	13
H-2	4,39	4,44	3,91	3,73	3,78
	(d, 13,8) ^[b]	(dd, 15,2)	(t, 11,6)	(dd, 11,0)	(t, 11,1)
	4,22	4,33	3,19	3,46	3,26
C-2	52,8	50,6	51,3	55,7	51,8
H-3	-	-	2,49	2,26	2,39
C-3	143,8	144,6	36,0	33,6	35,6
H-3a	2,54	3,27	2,66	2,10	2,33
	(td, 11,2)	(m)	(m)	(m)	(m)
C-3a	45,7	39,8	38,1	45,0	39,4
H-4	2,12	2,72	2,34	1,61	1,67
	(dt, 12,4)	(m)	(m)	1,44	1,32
	1,65	2,72	2,34	(m)	(t, 13,0)
C-4	35,3	38,7	36,2	35,8	30,8
H-6	1,89	2,30	2,38	1,84	1,55
	1,65		2,22	1,61	1,45
C-6	33,7	36,5	35,5	33,4	29,4
H-7	2,98	2,30	2,66	2,84	2,70
	1,65	1,86	1,94	1,84	1,93
C-7	27,2	24,9	24,7	26,7	22,8
H-7a	3,18	4,72	4,44	3,37	4,00
	(td, 11,2)	(td, 8,0)	(q, 7,5)	(td, 11,4)	(m)
C-7a	65,1	57,0	58,3	60,6	59,7

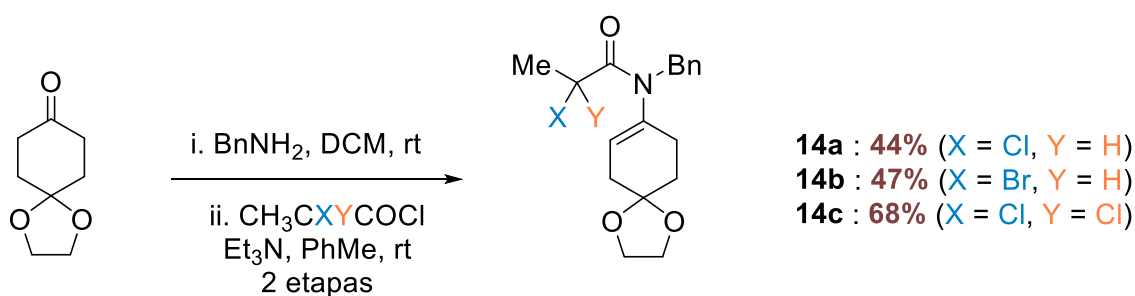
Tabla 2.3. Datos espectroscópicos de las trifluoroacetamidas **8-13**. Las constantes de acoplamiento que aparecen destacadas en otro color son las determinantes en la confirmación estructural. [a] Valores del rotámero mayoritario (Z). [b] Valores de las constantes de acoplamiento en Hz.

En resumen, se logró sintetizar la 3-metil-*cis*-octahidroindol-5-ona **10**. Desafortunadamente, la metodología utilizada que involucra la ciclación radicalaria de 1,5-eninos se vio comprometida por el rendimiento global (12% después de 6 etapas a partir de la 1,4-ciclohexanodiona mono protegida). Sin embargo, los resultados obtenidos nos ayudaron a estudiar un proceso estereo-divergente, modulado por la presencia de un grupo carbonilo o acetal en el sustrato que experimenta la ciclación radicalaria.

Serie D. Ciclaciones radicalarias de metilhaloacetamidas

Un estudio diferente en el ámbito de la obtención de 3-metiloctahidroindoles consistió en visitar la ciclación de metilhaloacetamidas descrita por Ishibashi^{3b} (véase pág. 32-33), aplicándola ahora a derivados de la 1,4-ciclohexanodiona.

Inicialmente, se evaluaron los resultados obtenidos en la reacción de ciclación radicalaria a partir de las enamidas **14a-14c**, sintetizadas previamente vía imina y acetilación con el correspondiente cloruro de acilo (Esquema 2.15).



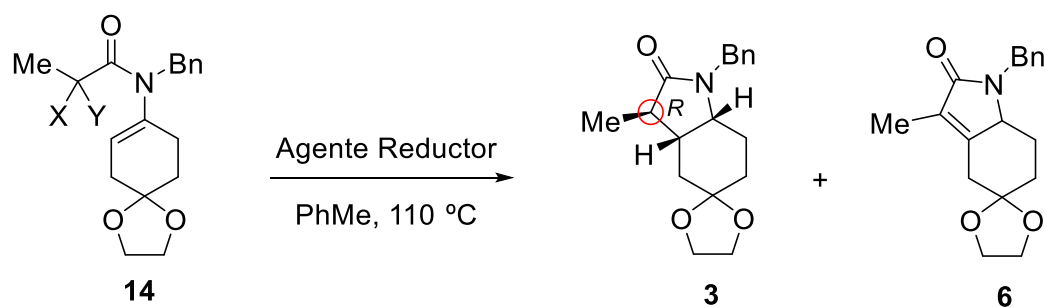
Esquema 2.15. Síntesis de las haloenamidas **14a-14c**.

Los rendimientos y diastereoselectividades obtenidos en las ciclaciones radicalarias 5-*endo-trig* de las enamidas **14a-14c** (Tabla 2.4), dependen del grado de sustitución en el proradical haloacetamida y de la presencia del grupo acetal en C-5 del anillo de ciclohexeno.¹⁹

La ciclación de las acetamidas **14a** y **14b** condujo a la formación del *cis*-octahidroindol metilado **3** con la estereoquímica contraria a la deseada en C-3 (Entradas 1 y 2). A partir de la enamida **14b** también se obtuvo la lactama α,β -insaturada **6** en forma prácticamente equimolecular con el producto **3**.²⁰

¹⁹ Rueping observó que cuando los aminociclohexenos 4,4-disustituídos reaccionan para formar octahidroindoles 5,5-disustituídos, el proceso tiene lugar con rendimientos inferiores en comparación con otros sustratos utilizando las mismas condiciones de reacción, véase ref. 3c.

²⁰ Para la influencia del átomo de halógeno en las ciclaciones radicalarias 5-*endo* de haloacetamidas dando lugar a octahidroindoles, véase ref. 9b.

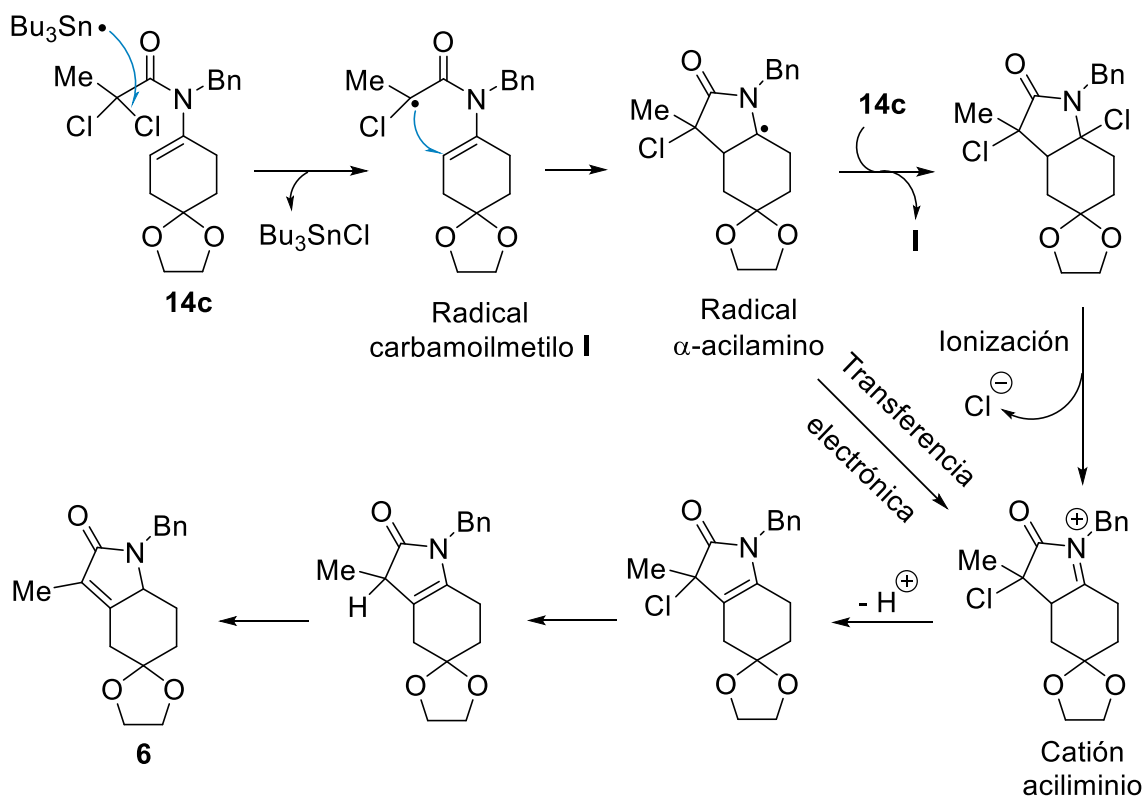


Entrada	X	Y	Condiciones (equiv)	Rendimiento
1 (14a)	Cl	H	AIBN (0,2), Bu ₃ SnH (1,2)	3 (39%)
2 (14b)	Br	H	AIBN (0,2), Bu ₃ SnH (1,2)	3 (32%) 6 (26%)
3 (14c)	Cl	Cl	AIBN (0,3), Bu ₃ SnH (2,2)	6 (60%)

Tabla 2.4. Ciclación radicalaria de las haloenamidas **14a-14c**.

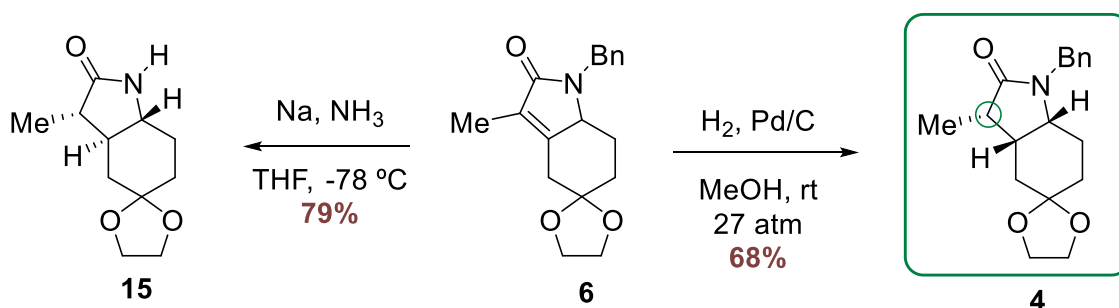
Cuando la dicloroacetamida **14c** se sometió a las mismas condiciones de reacción, aumentando a 2,2 el número de equivalentes de hidruro para poder reducir el segundo átomo de Cl después del proceso de ciclación, se obtuvo únicamente el alqueno **6** con un rendimiento aceptable (Entrada 3).²¹ El mecanismo de ciclación radicalaria para la obtención de la lactama **3** es idéntico al presentado en el Esquema 2.7. Sin embargo, en el Esquema 2.16 se muestra el mecanismo detallado del proceso de ciclación que conduce a la formación del producto insaturado **6**.^{8a,9b} Alternativamente, el catión acilimino podría experimentar una reducción y un subsiguiente proceso de β-eliminación que conduciría directamente a la formación de la lactama insaturada **6**.

²¹ El proceso se pudo escalar para la obtención de 6 g de producto.



Esquema 2.16. Mecanismo propuesto de la ciclación radicalaria que conduce a la formación de la lactama **6**.

La hidrogenación diastereoselectiva de **6** a elevada presión (27 atm) proporcionó el 3-metil-octahidroindol **4** (Esquema 2.17). Sin embargo, la reducción y *N*-desbencilación con sodio en amoníaco generó el *trans*-hidroindol **15**, configuracionalmente más estable que su epímero en C-3.²²



Esquema 2.17. Obtención de los hidroindoles **4** y **15**.

²² Kojima, M.; Tomioka, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1976**, *24*, 1613-1620.

En la Figura 2.10 se puede observar el conformero más estable de la lactama **6**. El impedimento estérico producido por el grupo acetal, propició que el proceso de hidrogenación tuviera lugar por la cara superior del plano del anillo pirrolidínico.

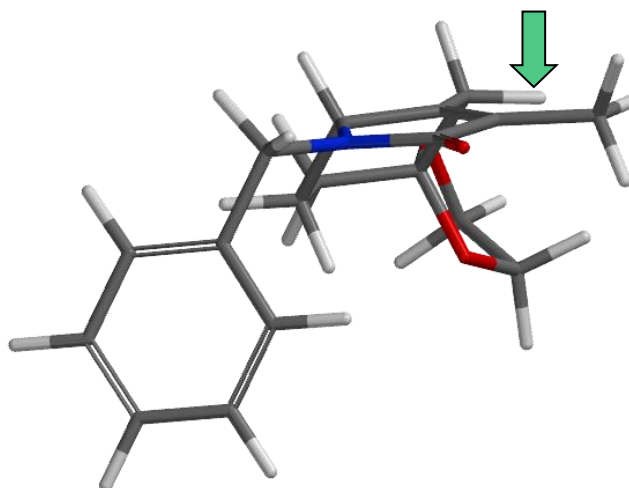
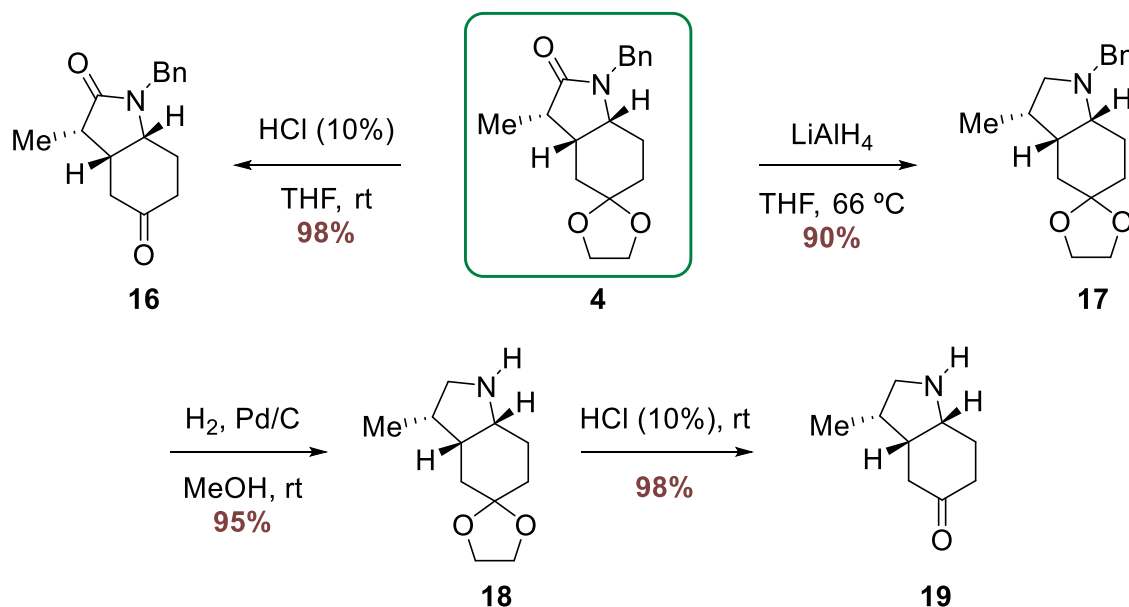


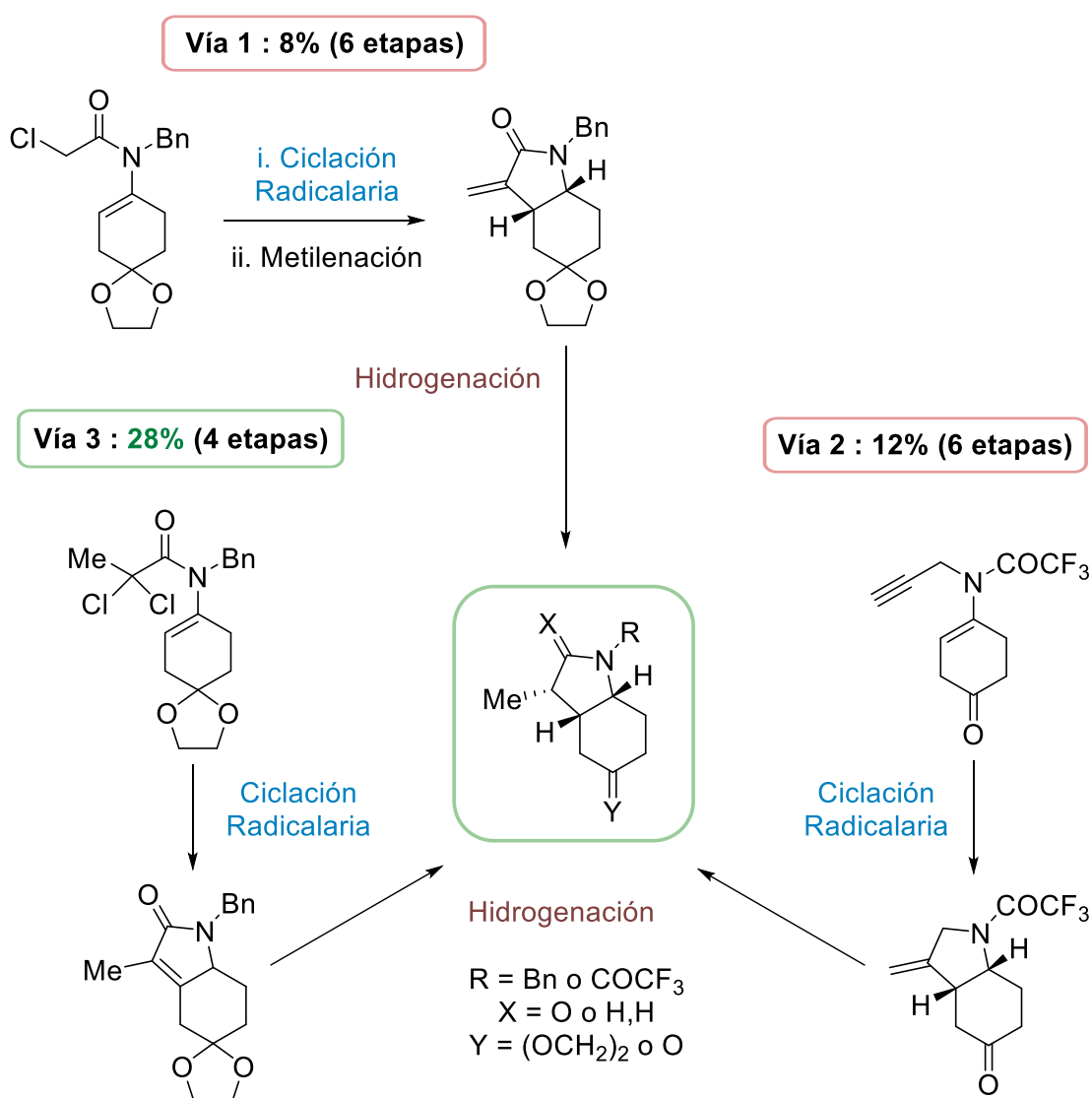
Figura 2.10. Conformación preferente de la lactama **6**.

Finalmente, se transformó el núcleo azabíclico **4** en diversos derivados (cetona **16** y aminas **17-19**) mediante procesos hidrolíticos y reductivos de los compuestos correspondientes (Esquema 2.18).



Esquema 2.18. Transformaciones finales a partir del núcleo **4**.

En resumen, a partir de la 1,4-ciclohexanodiona monoetilenacetal, se han desarrollado tres procesos en cuatro o seis etapas (formación de la enamida, ciclación radicalaria, (metilación) e hidrogenación) focalizados en la obtención de 3-metil-*cis*-octahidrondol-5-onas (Esquema 2.19). De todas las posibles vías presentadas, la que proporcionó unos mejores resultados fue la ruta 3, con un rendimiento global superior al doble (28%) respecto a las otras y en dos etapas menos. Así pues, se ha descrito la preparación de un interesante *building-block* para la síntesis de los alcaloides *Daphniphyllum* que incorporan esta subunidad estructural.

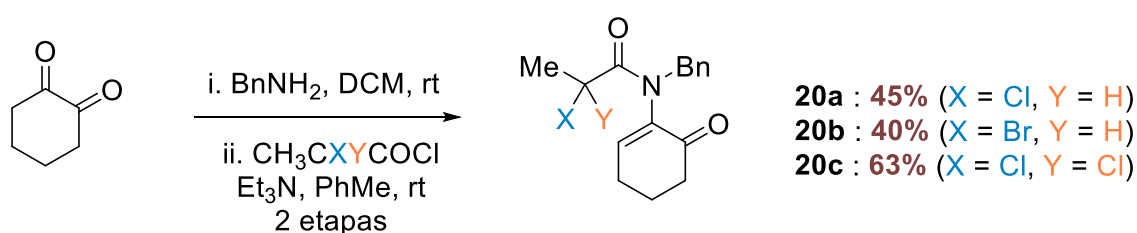


Esquema 2.19. Distintas vías para la obtención de 3-metil-*cis*-octahidrondol-5-onas.

2.1.3. Síntesis de compuestos funcionalizados en C-7

Una segunda vía estudiada para el acceso a 3-metil-*cis*-octahidroindoles tenía como producto de partida la 1,2-ciclohexanodiona comercial, a fin de obtener sistemas azabíclicos funcionalizados en C-7 en lugar de los comentados anteriormente, funcionalizados en C-5.

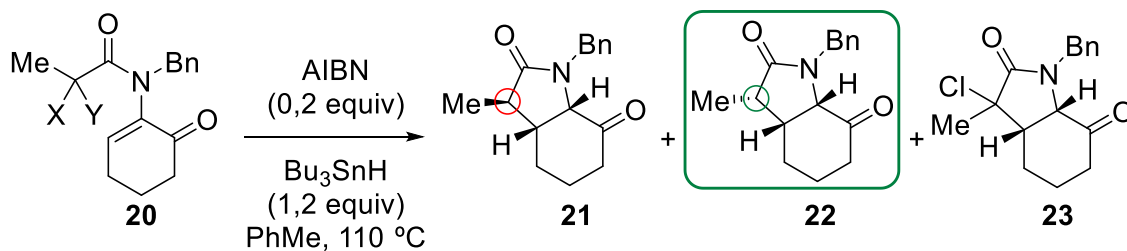
Inicialmente, se sintetizaron las haloacetamidas **20a-20c** por condensación de la 1,2-diona con bencilamina y posterior acilación de la imina resultante (Esquema 2.20).



Esquema 2.20. Síntesis de las haloenamidas **20a-c**.

La cloroacetamida **20a**, sometida a las condiciones de ciclación radicalaria (Bu₃SnH, AIBN), proporcionó la 3-metiloctahidrodol-7-ona **21** de manera diastereoselectiva y con un rendimiento del 50% (Tabla 2.5, Entrada 1). Al realizar el mismo proceso con la bromoacetamida **20b**, el rendimiento aumentó al 60% (Entrada 2). Desafortunadamente, en ambos casos la estereoquímica en C-3 era la contraria a la requerida para su aplicación como *building-block* en la síntesis de alcaloides *Daphniphyllum*.

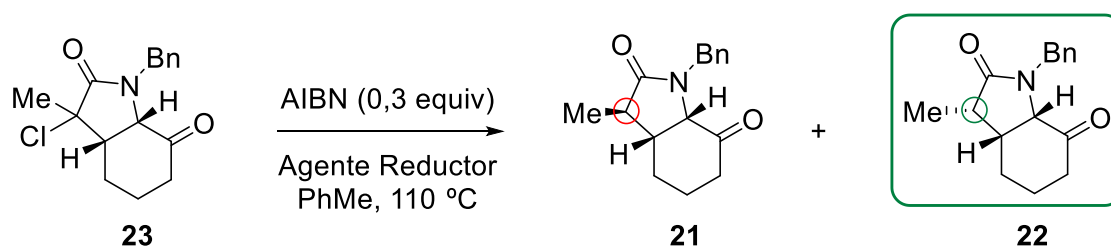
En las mismas condiciones de reacción, la dicloroacetamida **20c** proporcionó una mezcla equimolecular de ambos epímeros **21** y **22**, junto con el producto parcialmente reducido **23** (Entrada 3). El rendimiento del compuesto de interés **22** (18%) no fue optimizado.



			Rendimiento (%)		
Entrada	X	Y	21	22	23
1 (20a)	Cl	H	50	-	-
2 (20b)	Br	H	60	-	-
3 (20c)	Cl	Cl	16	18	19

Tabla 2.5. Ciclación radicalaria de las haloenamidas **20a-c**.

La reducción del producto **23** con Bu_3SnH condujo a la formación de los epímeros en C-3. Empleando un agente reductor más selectivo como el TTMS (por efecto estérico y cinético), se obtuvo como producto mayoritario el compuesto **22** con un 40% de rendimiento y la estereoquímica relativa adecuada (Tabla 2.6).



		Rendimiento (%)	
Entrada	Agente Reductor (equiv)	21	22
1	Bu_3SnH (1,2)	26	32
2	TTMS (2,2)	11	40

Tabla 2.6. Reducción del hidroindol **23**.

La asignación de la configuración en C-3 de los compuestos **21** y **22** se realizó mediante espectroscopia de RMN de ^{13}C . En el hidroindol **22**, la disposición pseudo-axial del grupo metilo ejerce una compresión estérica sobre el H-4 ecuatorial, que se observa en el apantallamiento del C-4 ($\delta = 22,9$ ppm) en comparación con la señal correspondiente al C-4 del epímero **21** ($\delta = 25,0$ ppm) (Figura 2.11). Además, los desplazamientos químicos de los grupos metilo en ambos epímeros (**21** y **22**), están en consonancia con los observados en las series epiméricas de 3-metil-*cis*-octahidroindoles reportadas en esta Tesis y en compuestos análogos descritos por Hanessian.³⁹

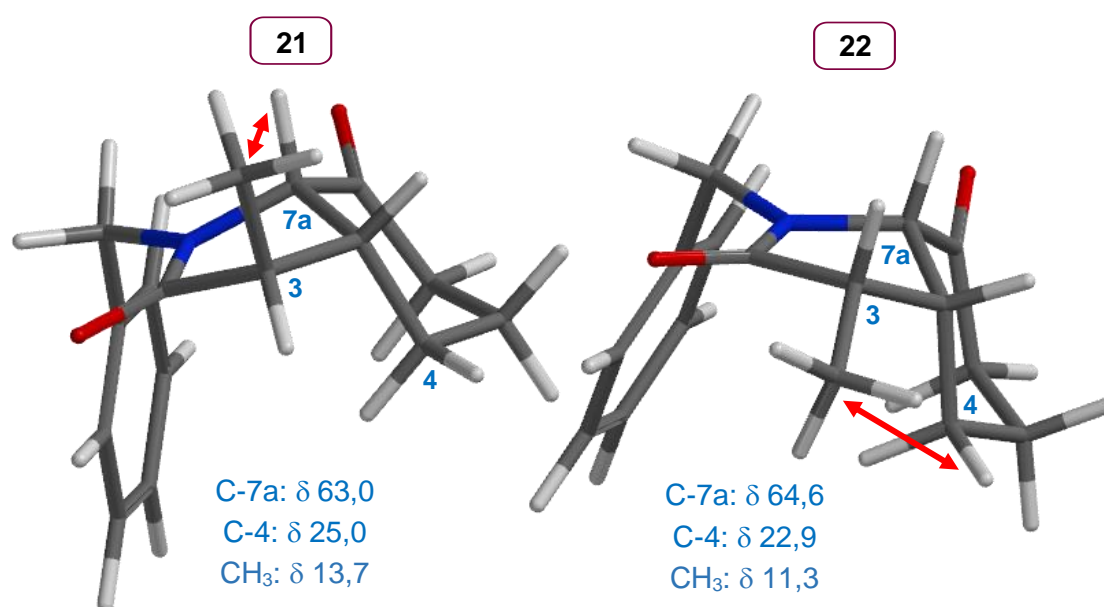


Figura 2.11. Configuración y conformación de las lactamas **21** y **22**.

En resumen, después de 4 etapas (formación de la dicloroacetamida, ciclación y reducción radicalaria), se obtuvo la 3-metil-*cis*-hidroindol-7-ona con un rendimiento global del 9%. Debido a la baja viabilidad del proceso, se decidió detener el estudio sobre este tipo de sustratos funcionalizados en C-7, en espera de nuevos métodos de ciclación radicalaria más efectivos.

2.2. Síntesis de 3a-metil-cis-octahidrociclohepta[b]pirroles

Un nuevo objetivo en el marco de la preparación de building-blocks azabíclicos consistía en la formación de octahidrociclohepta[b]pirroles con una fusión cis y un sustituyente metilo o éster en C-3a (centro cuaternario), mediante procesos de expansión de anillo de compuestos cíclicos, empleando un diazocompuesto (diazacetato de etilo), y posteriores transformaciones. Cabe destacar que estos núcleos azabíclicos se encuentran presentes en la estructura de un grupo restringido de los alcaloides *Daphniphyllum*, como por ejemplo la 2-desoximacropodumina A y la dafniciclidina A (Figura 2.12).

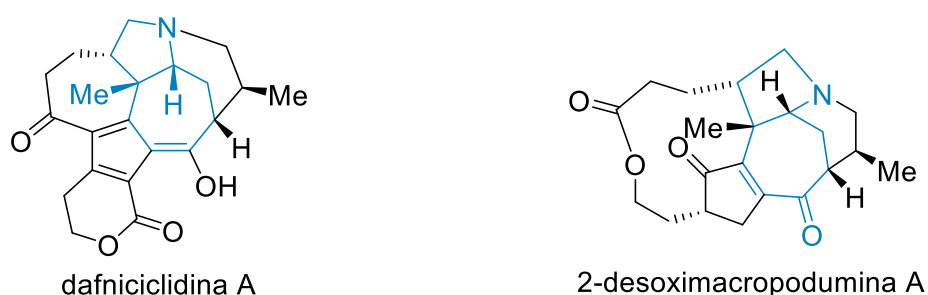
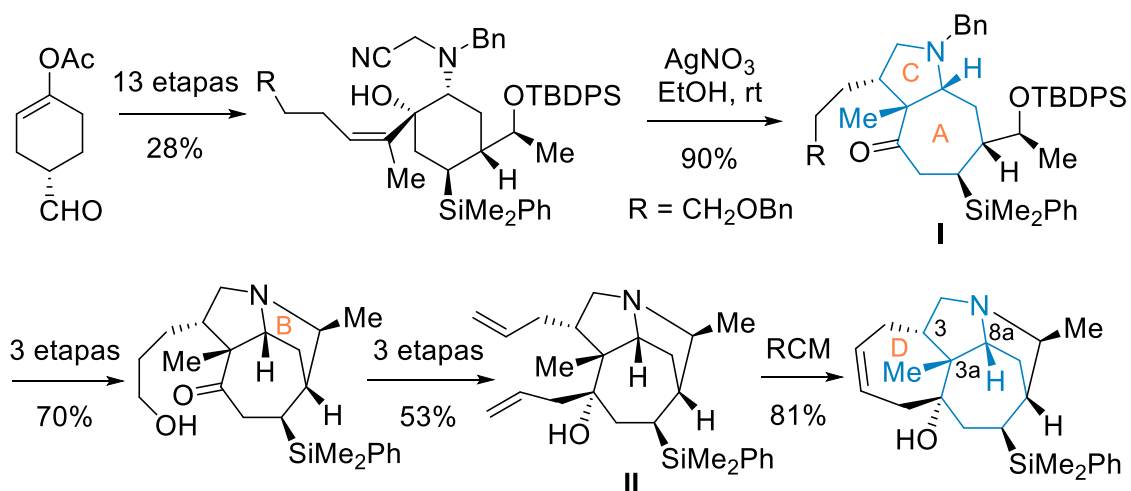


Figura 2.12. Alcaloides dafniciclidina A y 2-desoximacropodumina A.

2.2.1. Precedentes

El primer precedente descrito para la síntesis de un 3a-metil-octahidrociclohepta[b]pirrol sustituido en C-3, fue reportado por Overman en el transcurso de la construcción de los anillos A-D de los alcaloides del tipo dafniciclidina (Esquema 2.21).²³

²³ Dunn, T. B.; Ellis, J. M.; Kofink, C. C.; Manning, J. R.; Overman, L. E. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5658-5661.

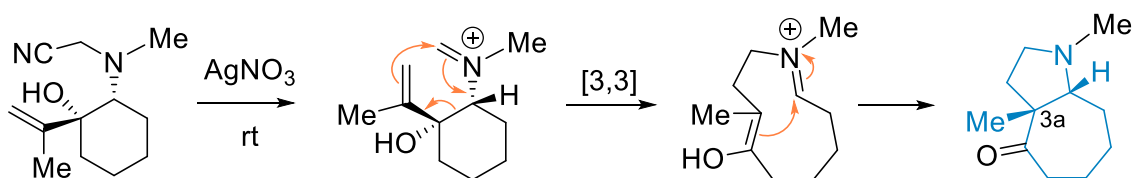


Esquema 2.21. Síntesis del sistema ACDE de los alcaloides tipo dafnicipidina (Overman, 2009).

El sistema azabíclico con el anillo de cicloheptano se elaboró mediante una reacción aza-Cope-Mannich desarrollada previamente por Overman, y aplicada en la síntesis de un sistema polifuncionalizado que requirió 14 etapas para la preparación del intermedio I en su forma enantiopura. Mediante este procedimiento, se generó el centro cuaternario, así como la sustitución en el carbono vecino (C-8a) con una relación *cis*, tal como se precisa en la síntesis de diversos tipos de alcaloides *Daphniphyllum*. Finalmente, se obtuvo el sistema tetracíclico ABCD mediante reacciones de aminociclación, dando lugar al núcleo con puente tricíclico ABC, y posterior metátesis con cierre de anillo del precursor II previamente sintetizado.

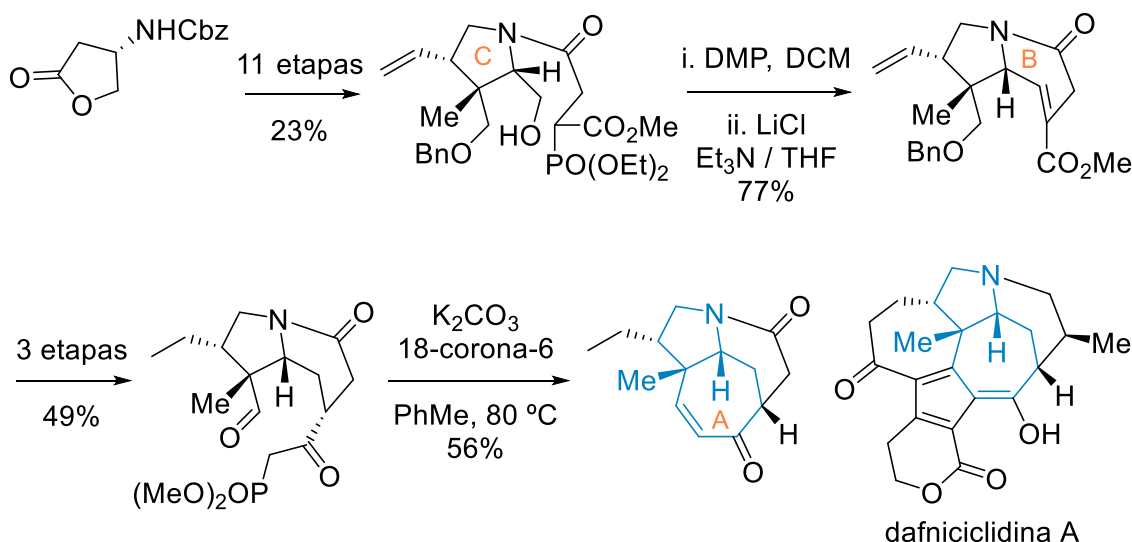
En el Esquema 2.22 se describe el mecanismo del reordenamiento catiónico aza-Cope (sigmatrópico [3,3]), seguido de un proceso de ciclación de Mannich intramolecular (Overman, 1988).²⁴

²⁴ Jacobsen, E. J.; Levin, J.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 4329-4336.



Esquema 2.22. Mecanismo de la reacción aza-Cope-Mannich.

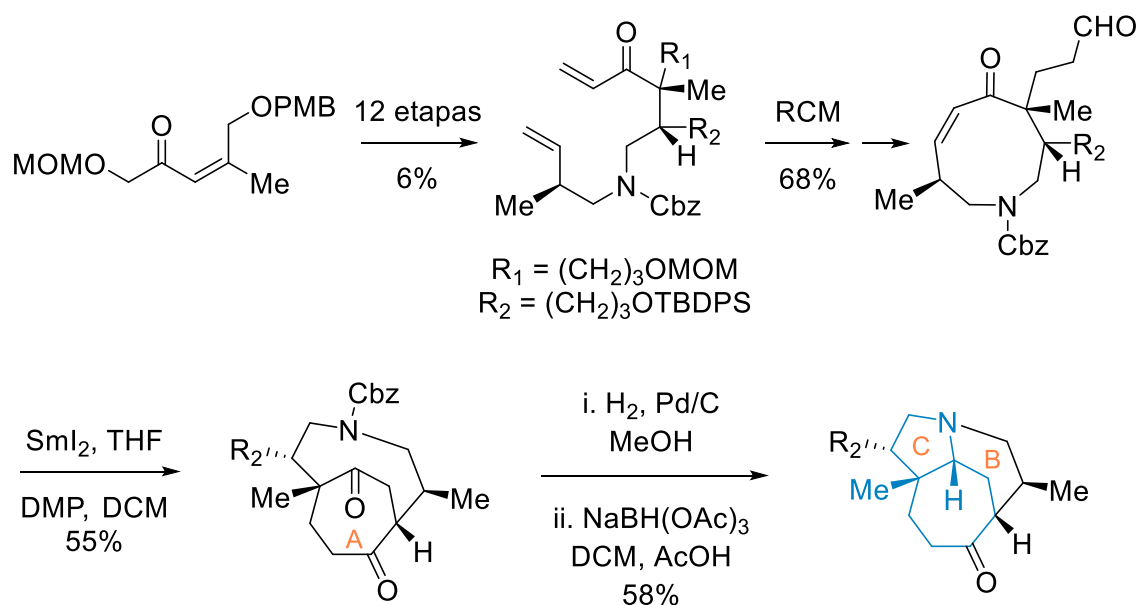
Adicionalmente a lo expuesto, existen dos ejemplos de formación del sistema 5/7 incrustado en un esqueleto más complejo. Ambos trabajos se desarrollaron en estudios encaminados hacia la síntesis del alcaloide dafniciclidina A.²⁵ La síntesis estereocontrolada del sistema tricíclico ABC publicada por Yang y colaboradores se inició a partir de un derivado de la butirolactona. Después de 11 etapas, se obtuvo el intermedio funcionalizado que contenía el anillo de pirrolidina C. Posteriormente, mediante dos reacciones de Horner-Wadsworth-Emmons intramoleculares, se generaron el anillo de piperidina B y el de cicloheptano A (Esquema 2.23).



Esquema 2.23. Síntesis del sistema tricíclico ABC de Yang.

²⁵ (a) Li, J. L.; Shi, H. W.; Wang, Q.; Chai, Y. H.; Yang, J. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1497-1499.
 (b) Williams, D. R.; Mondal, P. K.; Bawel, S. A.; Nag, P. P. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1956-1959.

Las principales transformaciones de la síntesis enantiocontrolada diseñada por Williams incluyen una metátesis con cierre de anillo, que conduce a la formación de un intermedio nonacíclico, seguido de un proceso de ciclación de un radical cetilo, generado a partir del aldehído mediante SmI_2 , sobre el sistema enónico. Finalmente, se accede a la formación del sistema tricíclico ABC a partir de una dicetona bicíclica mediante procesos de hidrogenólisis y aminación reductora intramolecular (Esquema 2.24).



Esquema 2.24. Síntesis del sistema tricíclico ABC de Williams.

2.2.2. Expansión de cicloalcanonas

El uso de diazocompuestos es ampliamente conocido en reacciones de homologación metilénica de derivados carbonílicos.²⁶ En el Esquema 2.25 se pueden apreciar algunos ejemplos relevantes de este tipo de reacciones, muy útiles en el campo de la síntesis orgánica y exploradas desde hace muchos años (Arndt-Eistert,²⁷ Buchner-Curtius-Schlotterberck,²⁸ Tiffeneau-Demjanov,²⁹ y Roskamp³⁰). En el caso de compuestos cetónicos, el proceso podría resultar en la extensión de la cadena (un carbono) para compuestos acíclicos, o expansión de anillo en cetonas cíclicas (Esquema 2.26). Este último proceso podría requerir la presencia de un promotor (usualmente actuando como un ácido de Lewis) o no, dependiendo normalmente de la reactividad del diazocompuesto así como de la electrofilia del grupo carbonilo.

²⁶ Candeias, N. R.; Paterna, R.; Gois, P. M. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2937-2981.

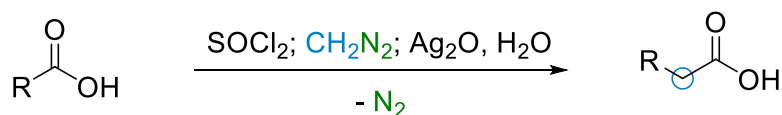
²⁷ Kirmse, W. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2193-2256.

²⁸ Wang, Z. *Büchner-Curtius-Schlotterbeck Reaction. In Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*; John Wiley & Sons, Inc., 2010.

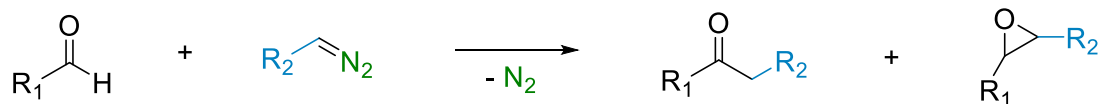
²⁹ Wovkulich, P. M. 3.3 *Skeletal Reorganizations: Chain Extension and Ring Expansion. In Comprehensive Organic Synthesis*; Fleming, B. M. T., Ed.; Pergamon: Oxford, 1991; 844-861.

³⁰ Hassner, A.; Namboothiri, I. Roskamp β -Ketoester Synthesis. *In Organic Syntheses Based On Name Reactions*, 3rd ed.; Namboothiri, A. H., Ed.; Elsevier: Oxford, 2012; 408. (b) Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3258-3260. (c) Holmquist, C. R.; Roskamp, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1131-1134.

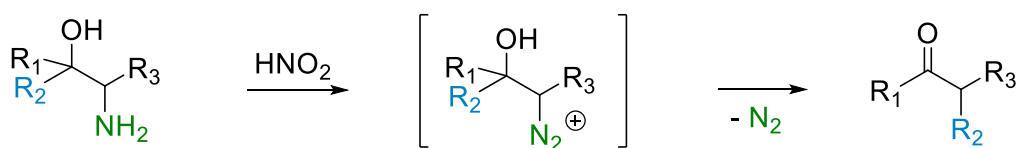
Reacción de Arndt-Eistert



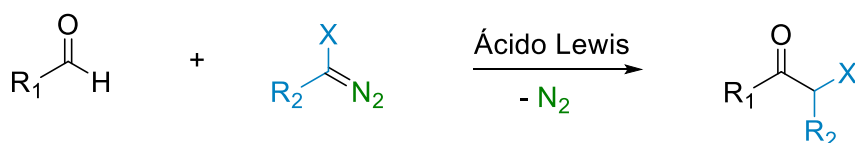
Reacción de Buchner-Curtius-Schlotterbeck



Reordenamiento de Tiffeneau-Demjanov



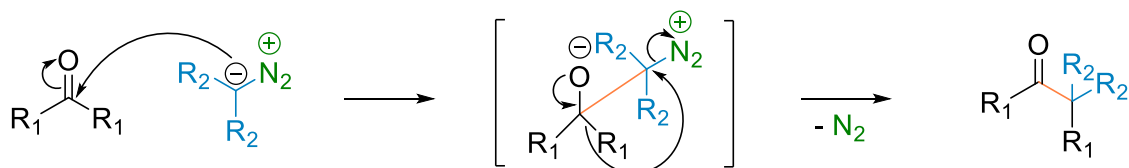
Reacción de Roskamp



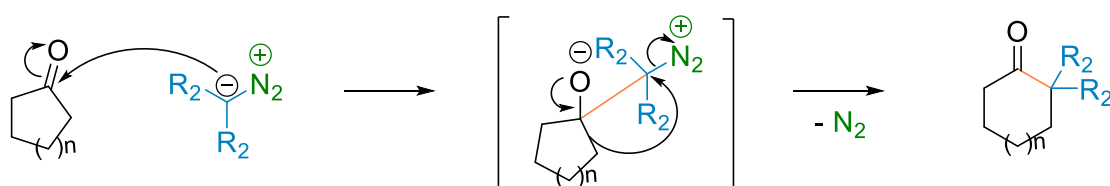
X = CO₂R, Ts, PO(OEt)₂, POPh₂

Esquema 2.25. Reacciones de homologación metilénica empleando diazocompuestos.

1) Homologación de compuestos acíclicos



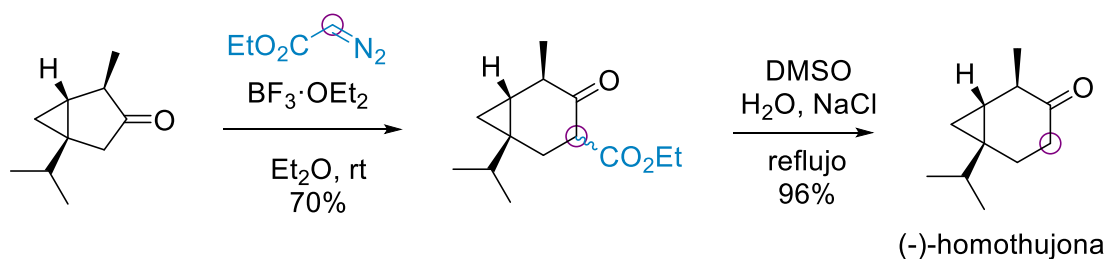
2) Expansión de anillo



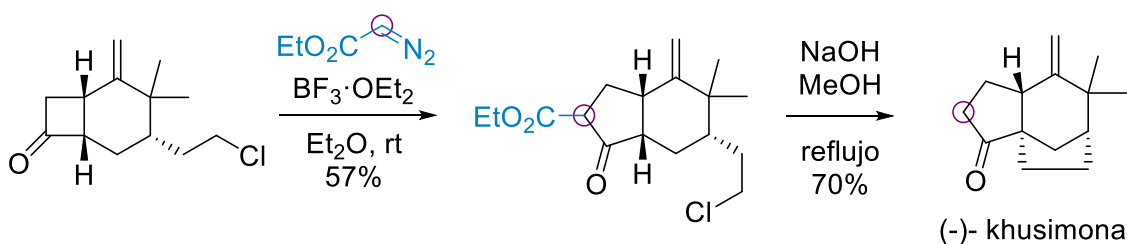
Esquema 2.26. Homologación de cetonas empleando diazocompuestos.

En el Esquema 2.27 se representan algunos ejemplos de expansión de anillo (empleando diazoacetato de etilo y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ como promotor), aplicados en la síntesis de productos naturales: a) conversión de la (-)-*thujona* en un homo derivado;³¹ b) síntesis de la (-)-*khusimona*;³² c) homologación de un derivado de la ciclohexanona en la formación de un anillo de siete miembros en la síntesis de la *clavukerina A*.³³

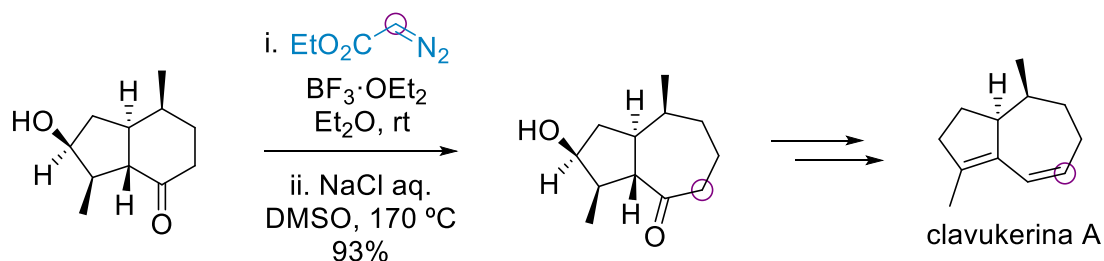
a) (-)-thunona



b) (-)-khusimona



c) clavukerina A



Esquema 2.27. Ejemplos de expansiones de anillo promovidas por diazoacetato de etilo.

³¹ Kutney, J. P.; Chen, Y.-H.; Rettig, S. J. *Can. J. Chem.* **1996**, *74*, 666-676.

³² Liu, H.-J.; Chan, W. H. *Can. J. Chem.* **1982**, *60*, 1081-1091.

³³ Honda, T.; Ishige, H.; Nagase, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans, 1* **1994**, 3305-3310.

2.2.3. Síntesis a partir de cicloheptanonas

En este apartado se comentarán los resultados obtenidos en la síntesis de 3a-metil-*cis*-octahidrociclohepta[*b*]pirroles y análogos en C-3a. Inicialmente, a partir de la 1,4-ciclohexanodiona monoetilenacetal, se sintetizó el β -cetoéster **24** mediante un proceso de expansión de anillo promovido por diazoacetato de etilo y $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (Esquema 2.28).³⁴ La posterior metilación y desalcoxycarbonilación condujeron a la formación de la cicloheptanona **25**. Este procedimiento (44% en 3 etapas), constituye un nuevo método para la síntesis de esta cicloheptanona metilada.³⁵

Basándonos en estudios previos acerca de los alcaloides tipo calicifilina A desarrollados en el grupo de investigación,¹ y utilizando reacciones de ciclación de tricloroacetamidas,³⁶ se procedió a la formación de la imina de la cicloheptanona **25** y tricloroacetilación de la misma, empleando cloruro de tricloroacetilo y trietilamina a reflujo de diclorometano,³⁷ aislándose la enamida **26** con un rendimiento moderado.

Inesperadamente, aplicando las condiciones de ciclación radicalaria más clásicas (AIBN, Bu_3SnH), se obtuvo la lactama insaturada **27a** con un bajo rendimiento (Esquema 2.28). La formación de este producto podría proceder de un proceso de ciclación sobre la enamida trisustituida proveniente de un proceso de isomerización térmica de la tricloroacetamida **26**,³⁸ con posterior reducción del producto clorolactámico, seguido de un proceso de oxidación provocado por el iniciador radicalario (AIBN).³⁹

³⁴ Jung, J. C.; Avery, M. A. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 2479-2486.

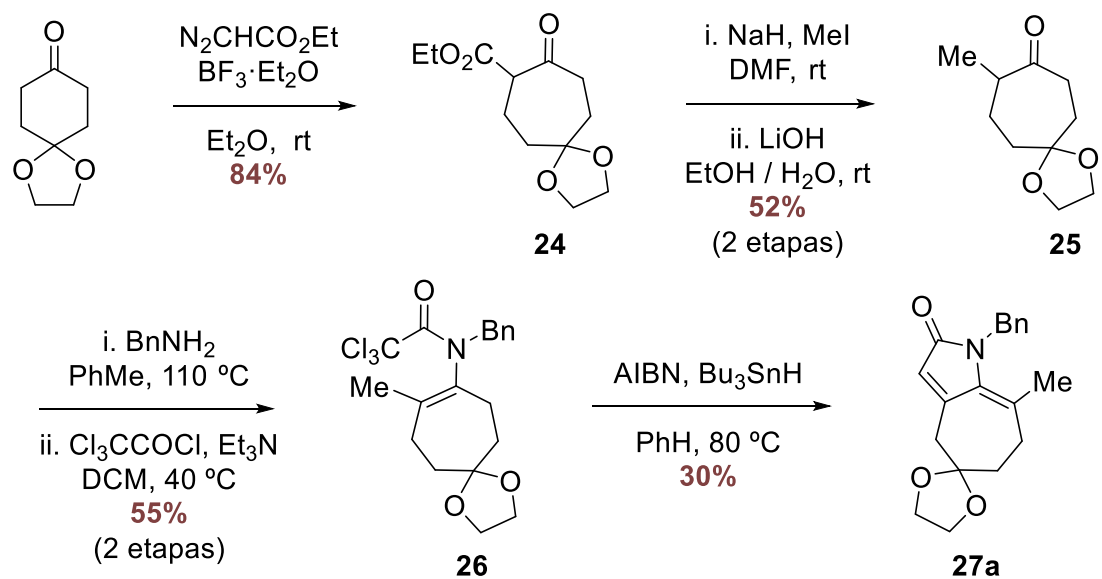
³⁵ (a) Satoh, T.; Itoh, N.; Kaoru, G.; Takada, S.; Asakawa, N.; Yamari, N.; Yamakawa, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11839-11852. (b) Touney, E. E.; Foy, N. J.; Pronin, V. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 16982-16987.

³⁶ Coussanes, G. Vila, X. Diaba, F. Bonjoch, J. *Synthesis* **2017**, *49*, 1481-1499.

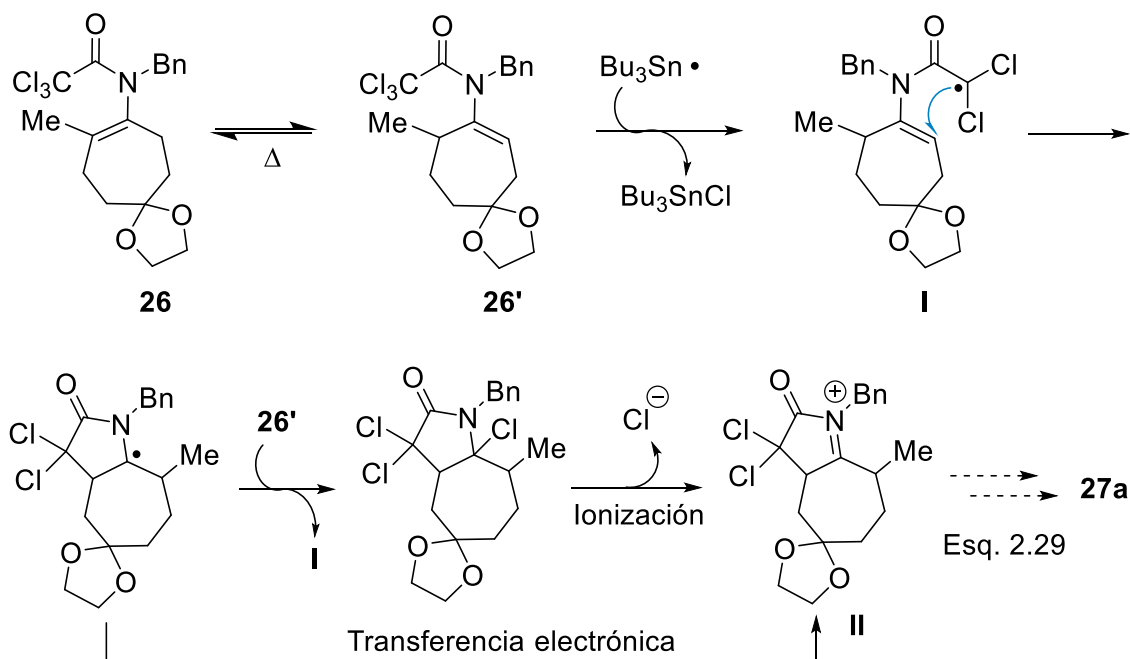
³⁷ Quirante, J.; Torra, M.; Diaba, F.; Escolano, C.; Bonjoch, J. *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 2399-2410.

³⁸ Davies, D. T.; Kapur, N.; Parsons, A. F. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3941-3949.

³⁹ Bennasar, M. L.; Roca, T.; Ferrando, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 561-564.

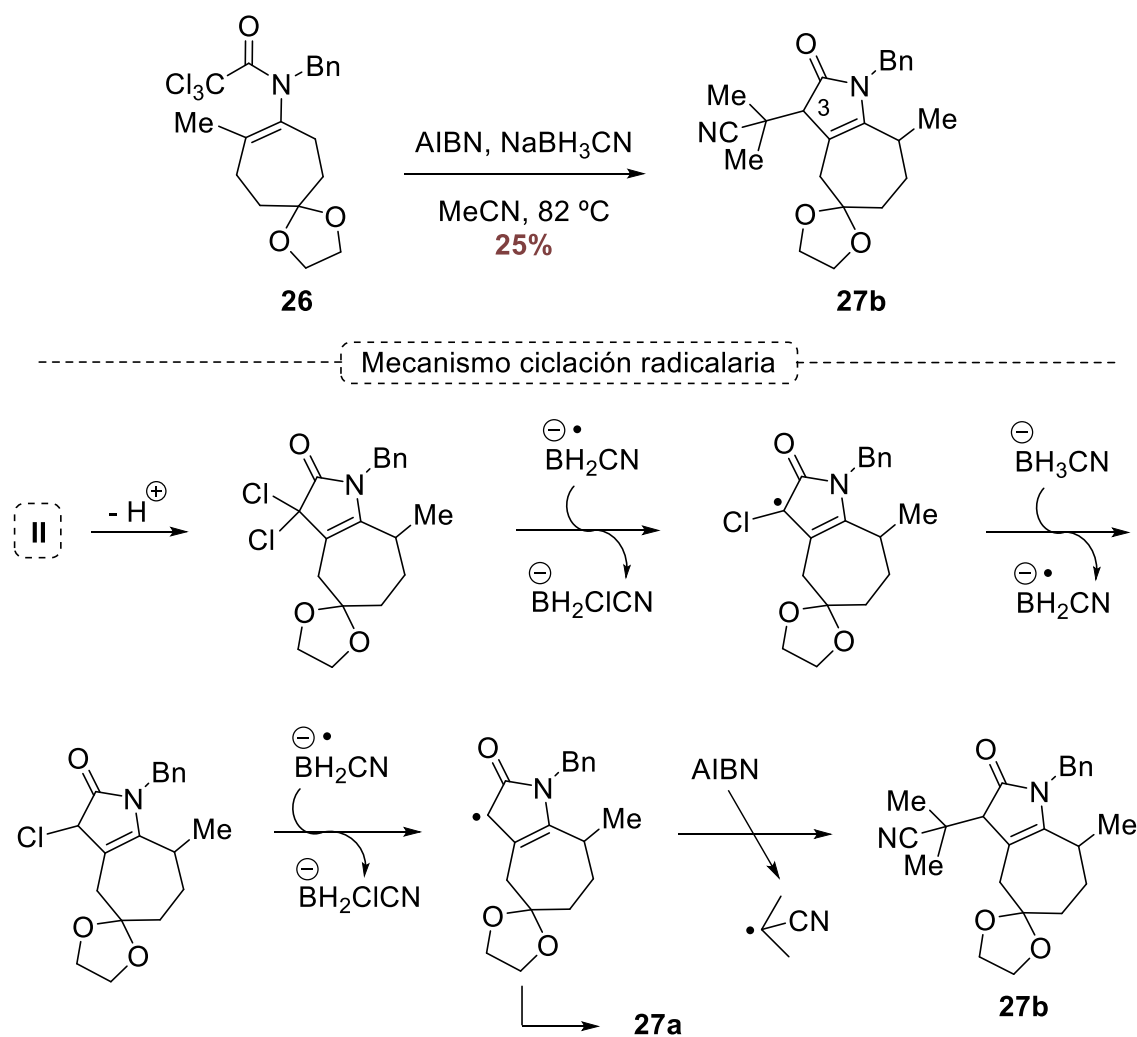


Mecanismo ciclación radicalaria



Esquema 2.28. Síntesis y ciclación radicalaria de la enamida **26**.

Alternativamente, se realizó el proceso de ciclación radicalaria variando el agente reductor (NaBH_3CN) y disolvente (acetonitrilo),⁴⁰ dando lugar al compuesto azabíclico **27b**, procedente de otro proceso inicial de isomerización térmica pero con la posterior incorporación del grupo 2-ciano-2-propilo en C-3 (Esquema 2.29).³⁹



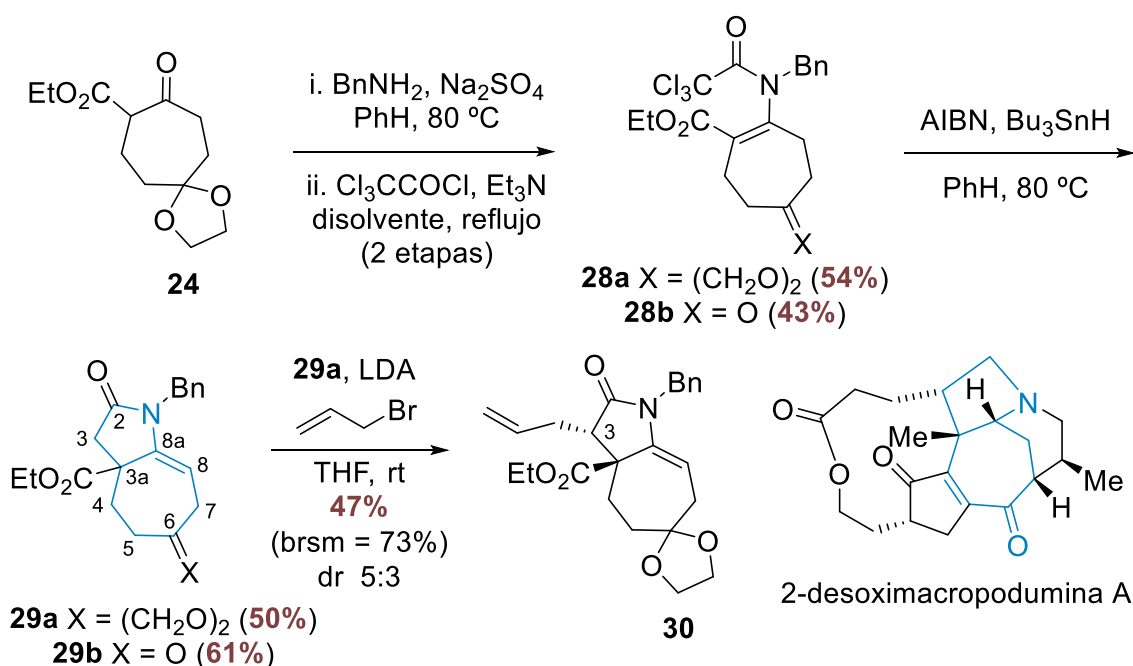
Esquema 2.29. Mecanismo propuesto para la formación de **27a-b**.

La formación del compuesto II, utilizando NaBH_3CN / AIBN, sigue un mecanismo análogo al descrito en el Esq. 2.28.⁴⁰

Debido a los inesperados resultados, se decidió explorar la síntesis del sistema ciclohepta[b]pirrólico con un grupo éster en lugar del metilo, aumentando de esta manera, la estabilidad del sistema tetrasustituido de la enamida precursora del proceso radicalario.

⁴⁰ Coussanes, G.; Jakobi, H.; Lindell, S.; Bonjoch, J. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 8151-8156.

La tricloroacetamida **28a** se sintetizó a partir del β -cetoéster **24** mediante la formación del correspondiente enamido éster,⁴¹ y posterior acetilación en las mismas condiciones comentadas anteriormente (Esquema 2.30).³⁷ Cuando la tricloroacetamida **28a** se sometió al proceso de ciclación radicalario, se obtuvo el ciclohepta[*b*]pirrol insaturado **29a** con un centro cuaternario estereogénico (C-3a) y la función cetona protegida en C-6. La alilación del compuesto azabíclico proporcionó el alqueno **30** con una estereoquímica *trans* respecto el grupo éster y una relación diastereomérica 5:3. Este resultado merecerá un ulterior estudio de optimización e interpretación de la baja diastereoselectividad observada en el proceso de alilación, ya que en el sistema análogo con un anillo ciclohexénico la diastereoselectividad es 99:1. Cuando se realizó la reacción de condensación entre el β -cetoéster **24** y bencilamina, con posterior acetilación variando el disolvente (THF) y aumentando la cantidad de cloruro de ácido, se obtuvo la tricloroacetamida desprotegida **28b** con un rendimiento moderado (Esquema 2.30). La subsiguiente ciclación condujo a la formación del ciclohepta[*b*]pirrol **29b**.

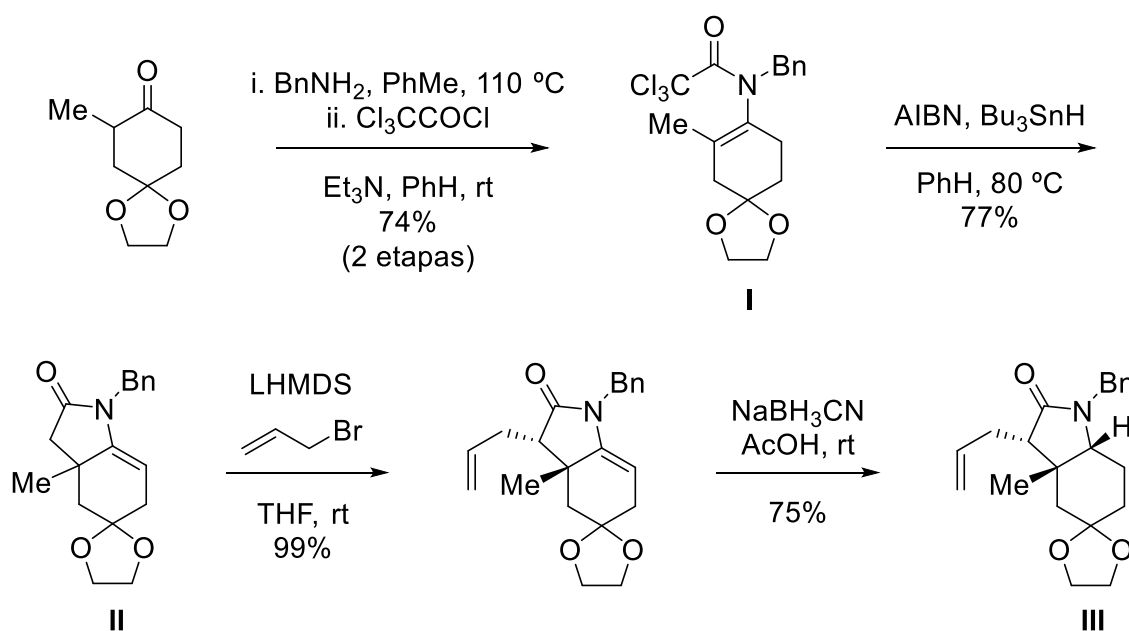


Esquema 2.30. Síntesis de los ciclohepta[*b*]pirroles **29a** y **29b**.

⁴¹ Picazo, E.; Anthony, S. M.; Giroud, M.; Simon, A.; Miller, M. A.; Houk, K. N.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7605-7610.

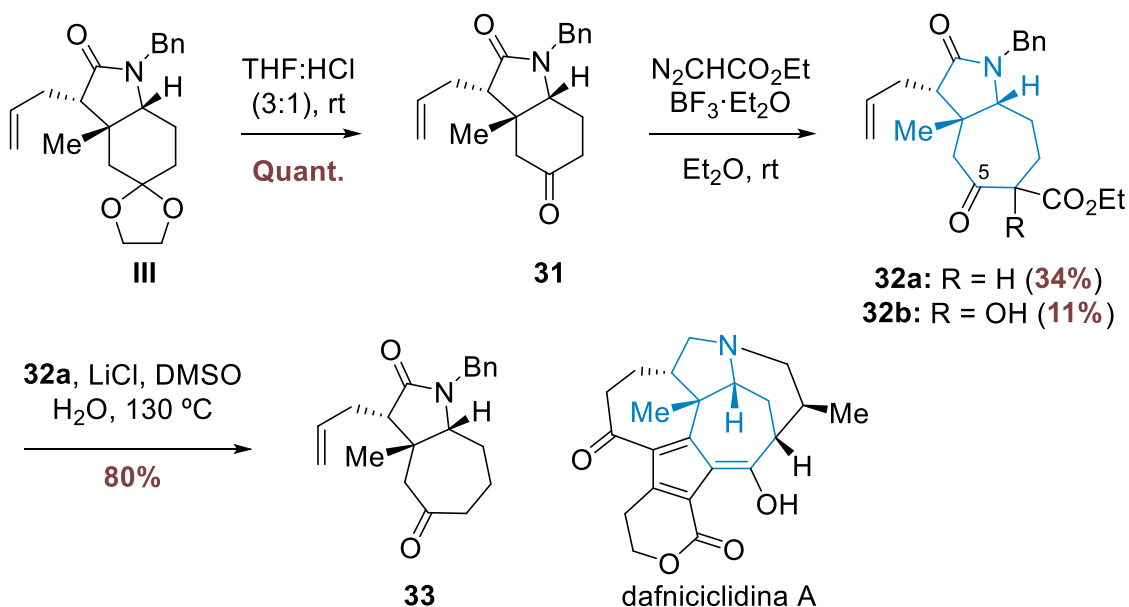
2.2.4. Expansión de un 3a-metil-cis-octahidroindol

Una vía alternativa para la obtención de 3a-metil-cis-octahidrociclohepta[b]pirroles consiste en la expansión de una lactama bicíclica con la configuración adecuada, que había sido preparada en el grupo de investigación para la síntesis del sistema tetracíclico A-D de los alcaloides del tipo calicifilina A. Así pues, a diferencia de la metodología sintética mencionada en el apartado anterior, el proceso de expansión de anillo se realizó una vez efectuada la ciclación radicalaria. La preparación de la lactama bicíclica se llevó a cabo mediante el procedimiento previamente descrito en el grupo (Esquema 2.31).¹ A partir de la 1,4-ciclohexanodiona monoetilenacetal metilada, se sintetizó la tricloroacetamida **I**, cuya posterior ciclación radicalaria 5-*endo-trig* condujo a la formación de la enamida **II**. La alilación de **II** y posterior reducción diastereoselectiva proporcionó el *cis*-octahidroindol **III**, que se utilizó para el estudio del proceso de expansión anular.



Esquema 2.31. Síntesis de un 3a-metil-cis-octahidroindol.

La hidrólisis ácida de la lactama **III** generó la cetona **31**. La expansión de anillo de la misma proporcionó, de manera regioselectiva, el *cis*-ciclohepta[*b*]pirrol **32a** con la función cetona en C-5, y el subproducto de oxidación fotoquímica **32b** (Esquema 2.32). La posterior desalcoxicarbonilación de **32a** condujo a la formación de la cetona **33**.



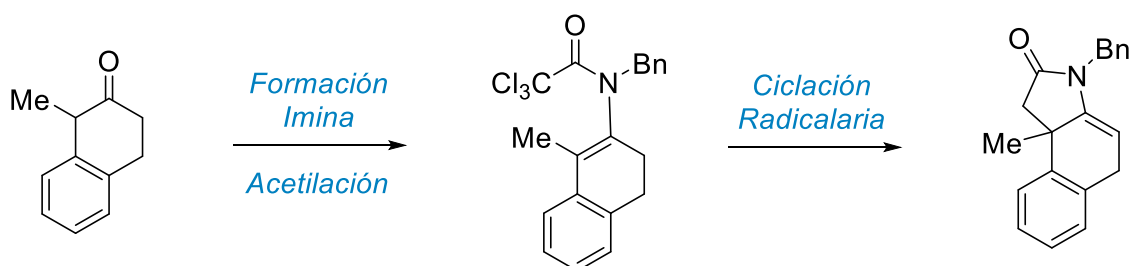
Esquema 2.32. Síntesis del 3a-metil-*cis*-ciclohepta[*b*]pirrol funcionalizado en C-5.

Así pues, se han sintetizado dos tipos de *cis*-ciclohepta[*b*]pirroles sustituidos en C-3 y funcionalizados en C-5 y C-6 (compuestos **33** y **29b** respectivamente), a partir de un derivado de la ciclohexanona y una lactama bicíclica. Las metodologías diseñadas a partir de procesos de expansión de anillo y ciclación radicalaria, constituyen un nuevo método sintético para la formación de estos núcleos azabíclicos. Estos resultados preliminares abren una vía de investigación encaminada hacia nuevas rutas sintéticas para algunos alcaloides *Daphniphyllum*, que deberán explorarse en un futuro próximo.

2.3. Síntesis de 9b-metil-*cis*-hidrobenzo[*e*]indoles

En esta Tesis Doctoral, en el contexto de los estudios encaminados a la síntesis de la dafenilina (cap. 3), y a fin de sintetizar un building-block azatricíclico, se ha aplicado la metodología sintética de anillos lactámicos fusionados con otros sistemas carbocíclicos a partir de procesos radicalarios de tricloroacetilenamidas.

La obtención del sistema azatricíclico de 9b-metil-*cis*-hidrobenzo[*e*]indol se realizó mediante una reacción de ciclación radicalaria 5-*endo-trig*. En el Esquema 2.33 se muestra el proceso que se comentará extensamente en el siguiente capítulo, el cual es totalmente novedoso para este tipo de compuestos, como puede apreciarse en los precedentes sintéticos publicados hasta el presente.



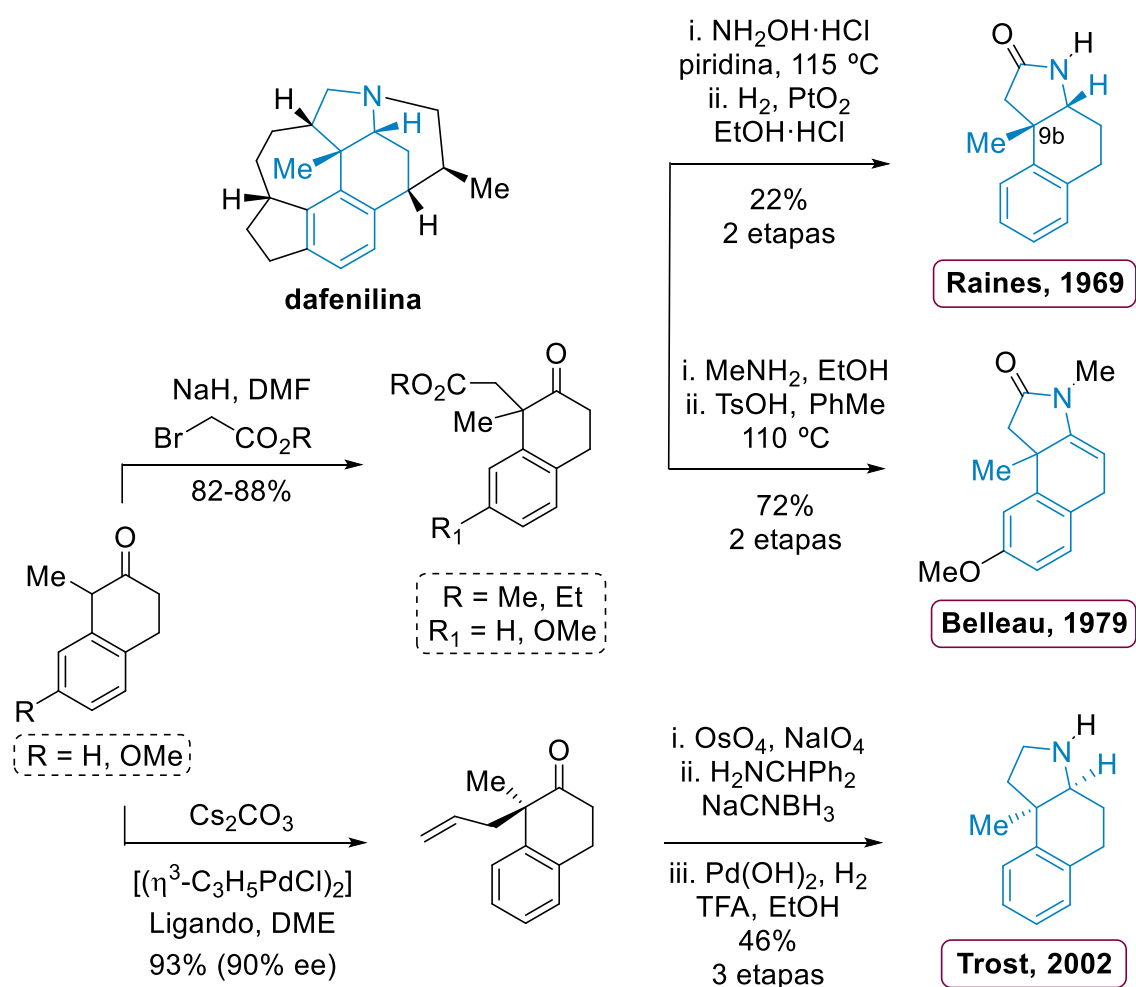
Esquema 2.33. Síntesis del sistema 9b-metil-*cis*-hidrobenzo[*e*]indólico.

2.3.1. Precedentes

En 1969, Raines y Harper publicaron por primera vez la síntesis del núcleo 9b-metil-*cis*-hidrobenzo[*e*]indol-2-ona mediante la doble α,α -alquilación de un derivado de la β -tetralona (Esquema 2.34). Un tratamiento posterior con hidrocloreuro de hidroxilamina e hidrogenación empleando el catalizador de Adams, condujeron a la formación del compuesto azatricíclico, presente en la estructura del alcaloide dafenilina (cap. 3).⁴²

⁴² Harper, N. J.; Raines, J. J. *Chem. Soc. Perkin trans. 1* **1969**, *10*, 1372-1376.

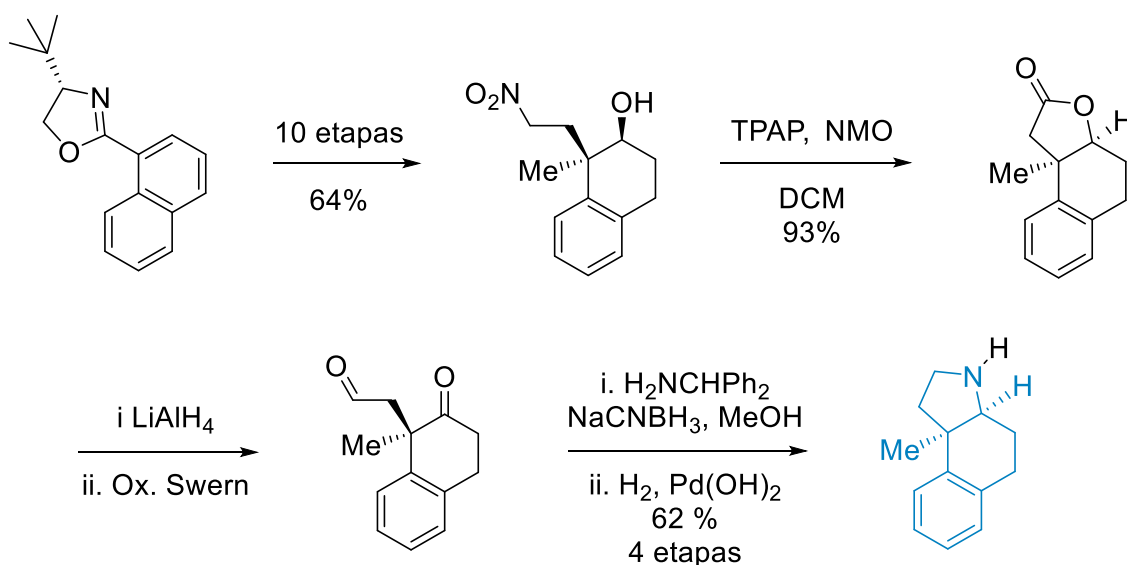
Posteriormente, en 1979, Belleau y colaboradores, reportaron la síntesis de un análogo insaturado del sistema presentado, en estudios clásicos de la síntesis de benzomorfanos. Se utilizó una estrategia sintética similar a la de Harper y Baines pero con una considerable optimización del proceso de ciclación. En este caso se obvió la reducción final ya que el producto a sintetizar era la enamida que se aísla después del proceso de lactamización (Esquema 2.34).⁴³



Esquema 2.34. Síntesis de compuestos tipo 9b-metilhidrobenzo[e]indol.

⁴³ Kavadias, G.; Velkof, S.; Belleau, B. *Can. J. Chem.* **1979**, *57*, 1852-1860.

Dos décadas después, en 2002, Trost presentó la síntesis asimétrica de este tipo de *building-block* en un estudio realizado sobre la alquilación alílica asimétrica de α -aril cetonas catalizada por Pd. Empleando como sustrato inicial el mismo compuesto utilizado por Belleau, la 1-metil-2-tetralona, se realizó la alilación asimétrica con excelente rendimiento y exceso enantiomérico. Posterior ruptura oxidativa del grupo olefínico terminal, seguida de una oxidación y aminación reductora, permitieron la obtención del *cis*-hidrobenzo[*e*]indol.⁴⁴



Esquema 2.35. Síntesis del *cis*-hidrobenzo[*e*]indol de Meyers.

Adicionalmente a los procedimientos descritos para la obtención de estos compuestos a partir de derivados metilados de la β -tetralona, Meyers desarrolló la síntesis de estos núcleos azatricíclicos empleando como sustrato inicial una oxazolina enantiopura unida a un anillo de naftaleno. La obtención del *cis*-hidrobenzo[*e*]indol se realizó mediante la formación de un producto de lactonización proveniente de un proceso oxidativo de un nitro alcohol generado en un secuencia de 10 etapas. Un ajuste en el grado de oxidación y un aminación reductora intramolecular culminan la secuencia sintética (Esquema 2.35).⁴⁵

⁴⁴ Trost, B. M.; Schroeder, G. M.; Kristensen J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3492-3495.

⁴⁵ Degnan, A. P.; Meyers, A. I. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3503-3512.

2.4 Consideración general sobre las tricloroacetilenamidas

Las tricloroacetamidas descritas en este capítulo, con una estructura de *N*-(2-metilcicloalquenil)-*N*-benciltricloroacetamida o análoga, tal como la presente en los compuestos **A-D**, merecen una mención acerca de su estructura.

Curran y Clark habían observado el carácter diastereotópico de los protones bencílicos en espectros de RMN a baja temperatura de cicloalquenilnamidas,⁴⁶ en sustratos sin sustitución en el anillo de ciclohexeno, aparte de la función amida. En el caso de la tricloroenamida **A**, se ha observado la descoalescencia de las señales del grupo bencilo a baja temperatura en forma de doble doblete, es decir, que la duplicidad de señales no es debida a la presencia de rotámeros *Z/E* (Figura 2.14). La observación debe atribuirse a la rotación restringida alrededor del enlace simple *N-C*(cicloalquenilo), dónde la desaceleración de la rotación C-N produce un eje de quiralidad. En el caso de las cicloalquenilnamidas tetrasustituidas, tales como **A-D**, podría esperarse una mayor restricción en la interconversión de los dos enantiómeros posibles (Figura 2.13). Por consiguiente, podría especularse acerca de si las enamidas tricloroacetiladas sintetizadas en este Tesis, que muestran espectros complejos a temperatura ambiente, merecerían un análisis espectroscópico para analizar el alcance de su atropisomerismo.

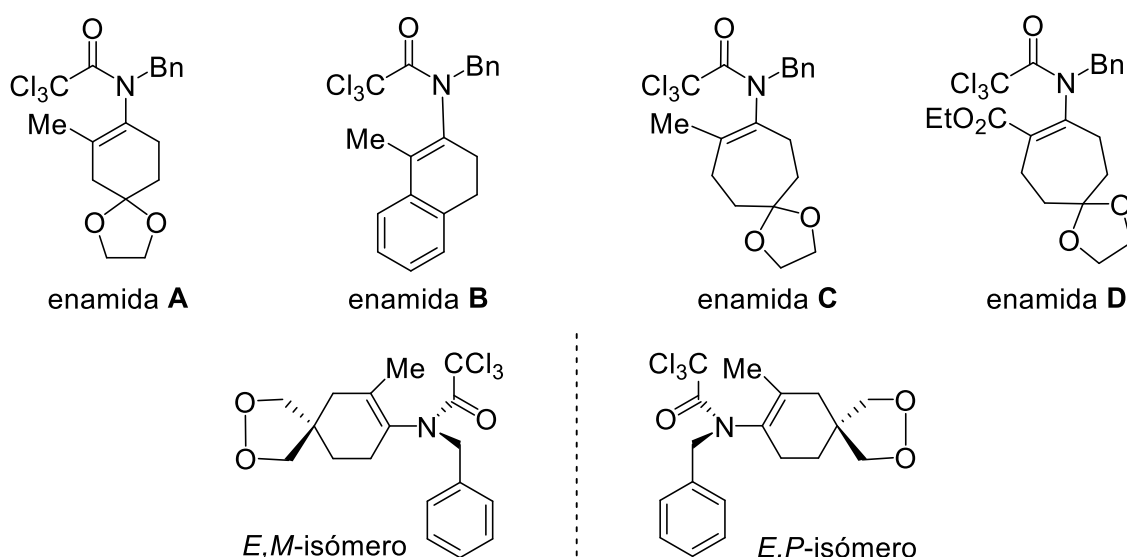


Figura 2.13. Atropisomerismo en la tricloroacetilenamida **A**.

⁴⁶ Clark, A. J.; Curran, D. P.; Geden, J. V.; James, N.; Wilson, P. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4546-4551.

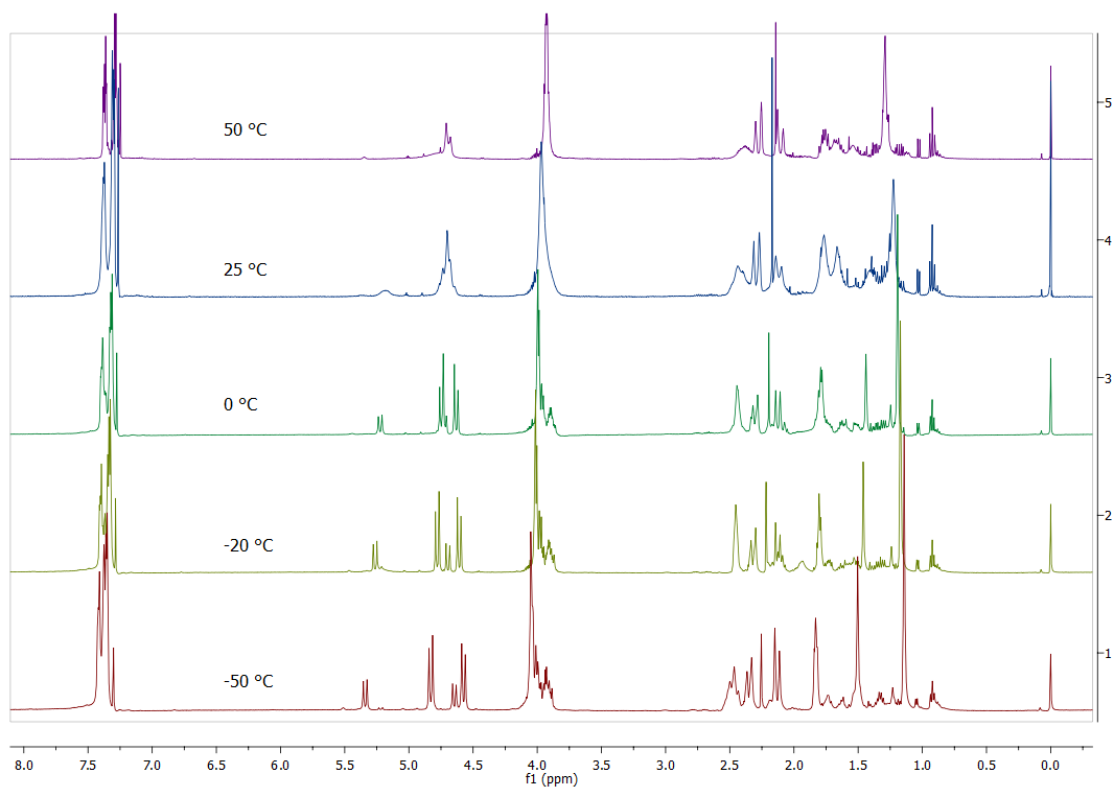
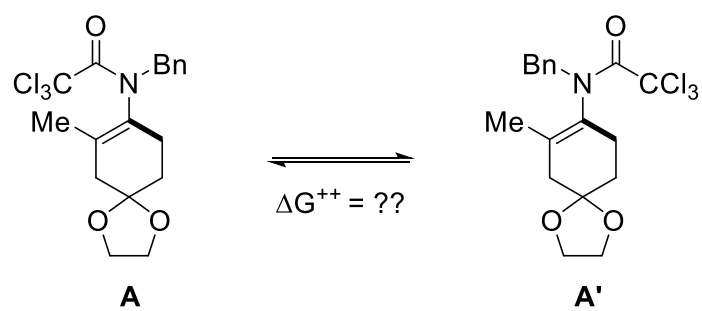


Figura 2.14. RMN de la tricloroacetilnamida **A** (G. Coussanes, Tesis Doctoral, Universitat de Barcelona, 2017).

CAPÍTULO 3:
SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DEL
SISTEMA PENTACÍCLICO ACDEF
DEL ALCALOIDE DAFENILINA

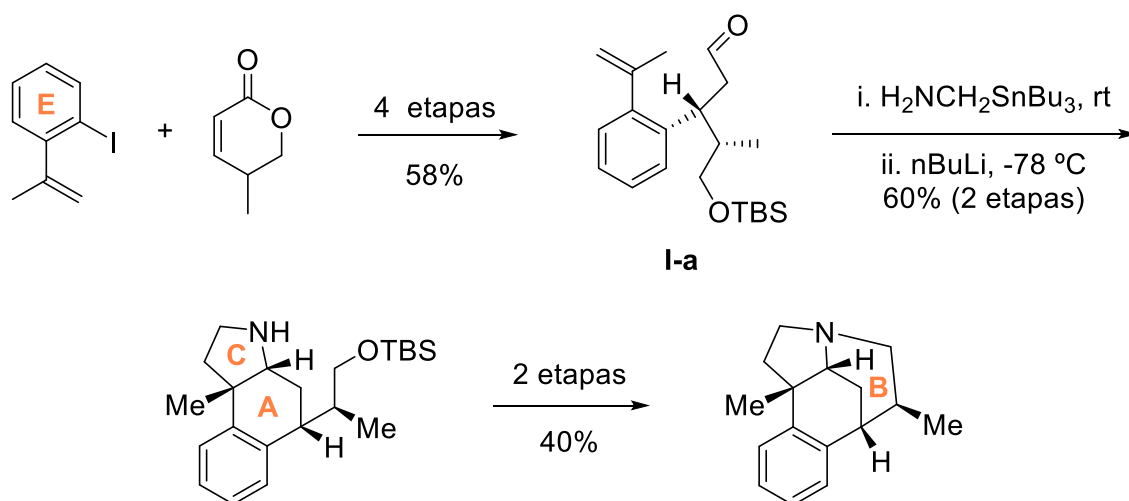
En el presente capítulo se relatan los estudios y resultados encaminados al desarrollo de una nueva ruta sintética para el alcaloide dafenilina.

Los precedentes acerca de la síntesis total de la dafenilina se han comentado en la introducción (apartado 1.3.2). Complementariamente, al inicio de este capítulo, se describen los resultados, reportados en el período 2012-2019, acerca de la síntesis de fragmentos tri- y tetracíclicos que contengan el característico anillo de benceno del sistema hexacíclico de la dafenilina.

3.1. Precedentes sintéticos de fragmentos policíclicos de la dafenilina

3.1.1. Síntesis del sistema ABCE

En 2012, She y colaboradores publicaron dos síntesis del sistema tetracíclico ABCE de la dafenilina.^{1,2} En la primera de ellas (Esquema 3.1), utilizando como punto de partida la adición conjugada de un yoduro de arilo y una lactona α,β -insaturada, se generó el aldehído **I-a**. A partir del mismo y mediante un proceso de cicloadición [3+2], se accedió al sistema ACE. Una posterior reacción de *N*-alquilación intramolecular permitió la formación del anillo piperidínico B.



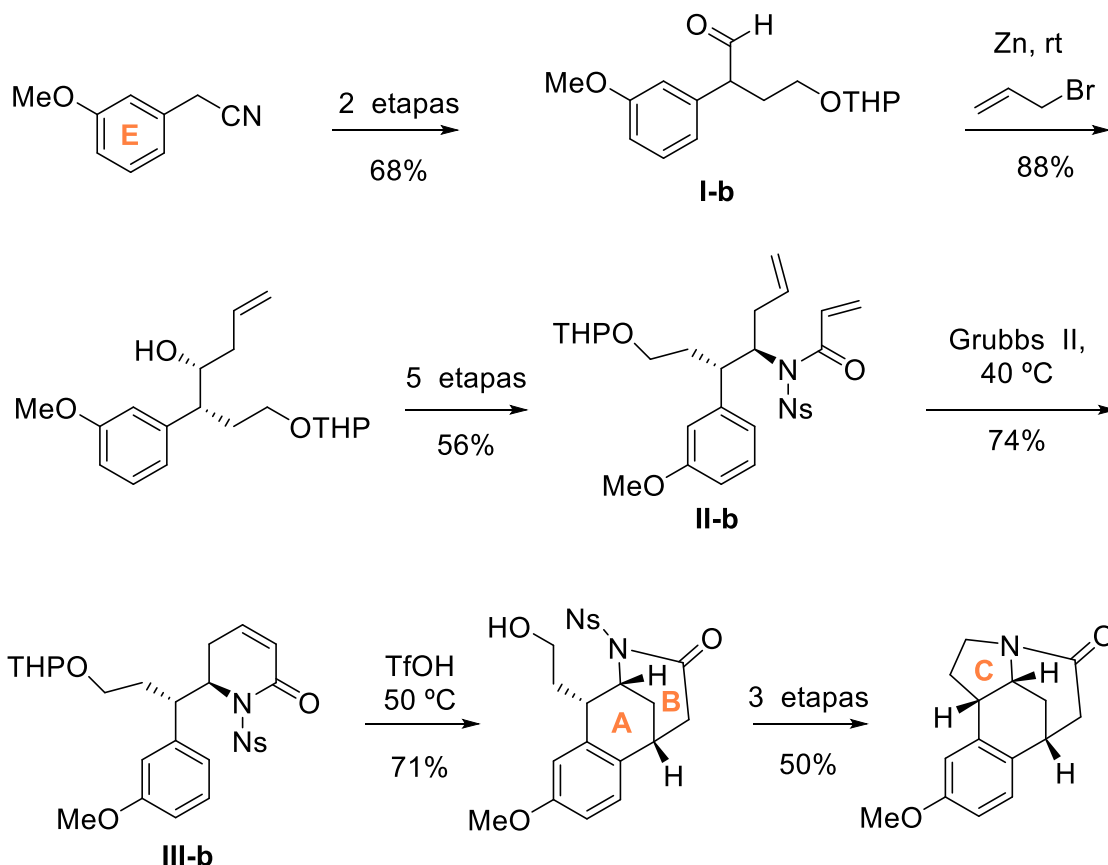
Esquema 3.1. Síntesis del sistema tetracíclico ABCE (She, 2012).

En la segunda aproximación (Esquema 3.2), a partir del 3-metoxifeniloacetónitrilo, se obtuvo el aldehído **I-b** mediante un proceso de alquilación y reducción del grupo nitrilo. La posterior alilación y formación de la correspondiente acrililamida **II-b**, condujo a la lactama α,β -insaturada **III-b** a través de una metátesis con cierre de anillo.

¹ Li, H.; Zheng, J.; Xu, S.; Ma, D.; Zhao, C.; Fang, B.; Xie, X.; She, X. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2519-2522.

² Fang, B.; Zheng, H.; Zhao, C.; Jing, P.; Li, H.; Xie, X.; She, X. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 8367-8373.

Finalmente, una reacción de Friedel-Crafts intramolecular, seguida de una *N*-alquilación con previa desprotección del grupo nosilo, generó el compuesto tetracíclico ABCE (sin el grupo metilo en la fusión anular AC).



Esquema 3.2. Síntesis del derivado tetracíclico ABCE (She, 2012).

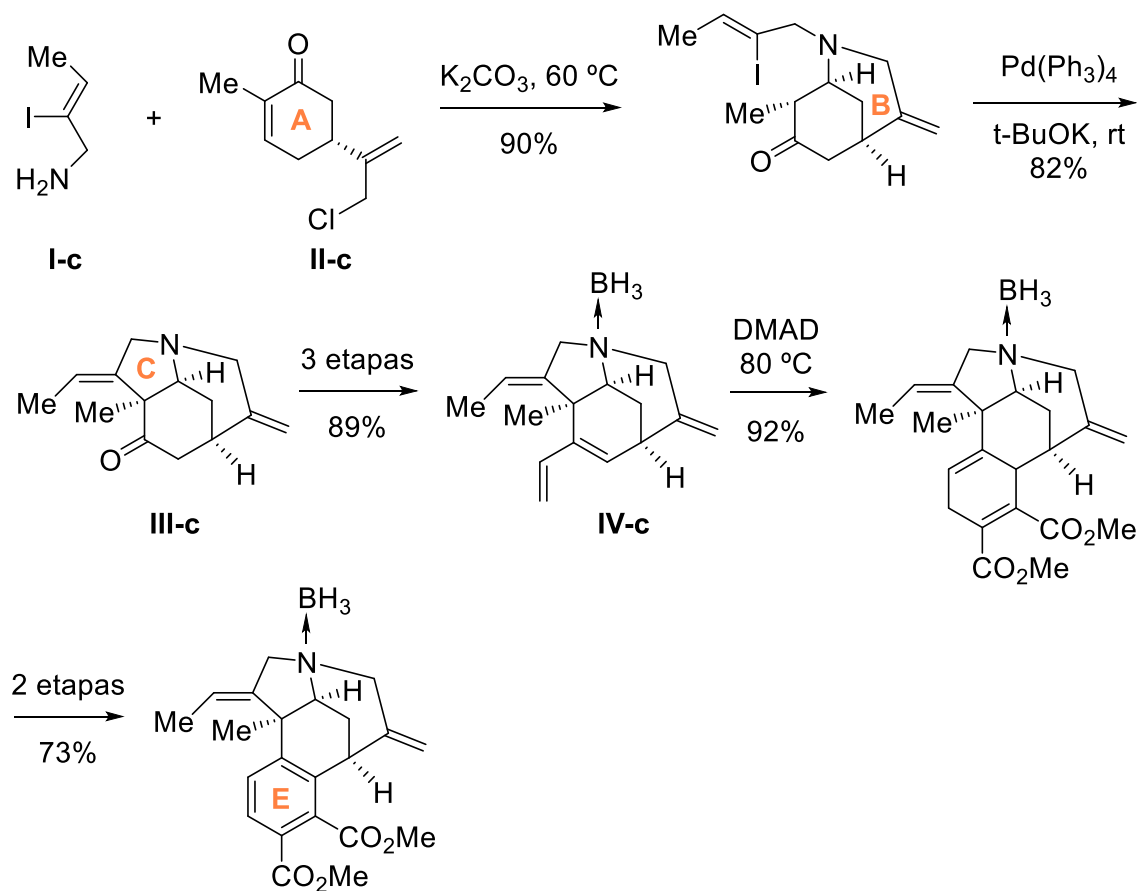
Recientemente, Liang y colaboradores han publicado una síntesis a partir de un sustrato no bencénico, en la que inicialmente se generaba el sistema morfánico AB (Esquema 3.3).³ La alquilación de la amina primaria **I-c** (5 etapas a partir de 2-butenal; 37%)⁴ con el cloruro alílico **II-c**, preparado a partir de la (*R*)-carvona (88%),⁵ promovió una reacción en cascada que implicaba una reacción aza-Michael intramolecular de la amina secundaria generada. La posterior α -

³ Deng, M.; Yao, Y.; Li, X.; Li, N.; Zhang, X.; Liang, G. *Org. Lett.* **2019**, 21, 3290-3294.

⁴ Liu, P.; Wang, J.; Zhang, J.; Qiu, F. G. *Org. Lett.* **2011**, 13, 6426-6428.

⁵ Chen, D.; Evans, P. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 6046-6049.

vinilación catalizada por Pd, introducida por nuestro grupo de investigación,⁶ condujo a la formación del núcleo tricíclico **III-c**. Después de un proceso en 3 etapas (formación del complejo de borano, del triflato de enol y acoplamiento de Suzuki) se obtuvo el intermedio **IV-c**. Este último, permitió realizar una reacción de Diels-Alder con acetilendicarboxilato de dimetilo (DMAD), antesala de una reacción de aromatización que proporciona un compuesto con el sistema anular ACDE (serie enantiomérica).

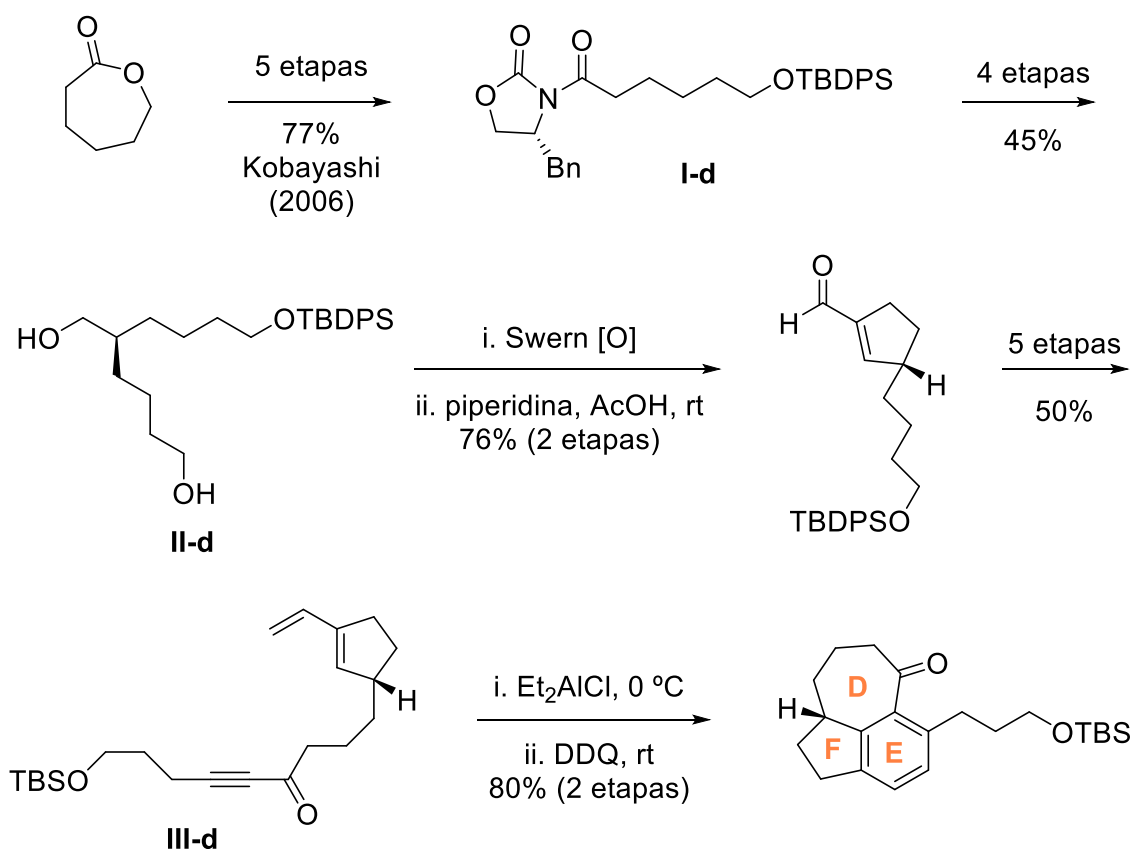


Esquema 3.3. Síntesis del sistema ABCE (Liang, 2019).

⁶ (a) Solé, D.; Peidró, E.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2225-2228. (b) Solé, D.; Diaba, F.; Bonjoch, J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5746-5749. (c) Bonjoch, J.; Diaba, F.; Puigbó, G.; Peidró, E.; Solé, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8387-8390. (d) Solé, D.; Urbaneja, X.; Bonjoch, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5461-5464.

3.1.2. Síntesis del sistema DEF

En 2014, She y colaboradores publicaron la síntesis del sistema tricíclico DEF de la (-)-dafenilina⁷ con una estrategia sintética complementaria a la publicada en 2012.^{1,2} Utilizando una metodología desarrollada por Kobayashi en 2006, se preparó la oxazolidinona **I-d** partiendo de la ϵ -caprolactona.⁸ Después de un proceso de 4 etapas, que incluye una alquilación diastereoselectiva y ajustes en el grado de funcionalización, se obtuvo el diol **II-d**. La ulterior oxidación y condensación aldólica intramolecular condujeron a la formación del aldehído insaturado que posteriormente se transformó en el compuesto **III-d**. Finalmente, una reacción de Diels-Alder intramolecular seguida de una aromatización oxidativa generó el sistema carbocíclico (Esquema 3.4).



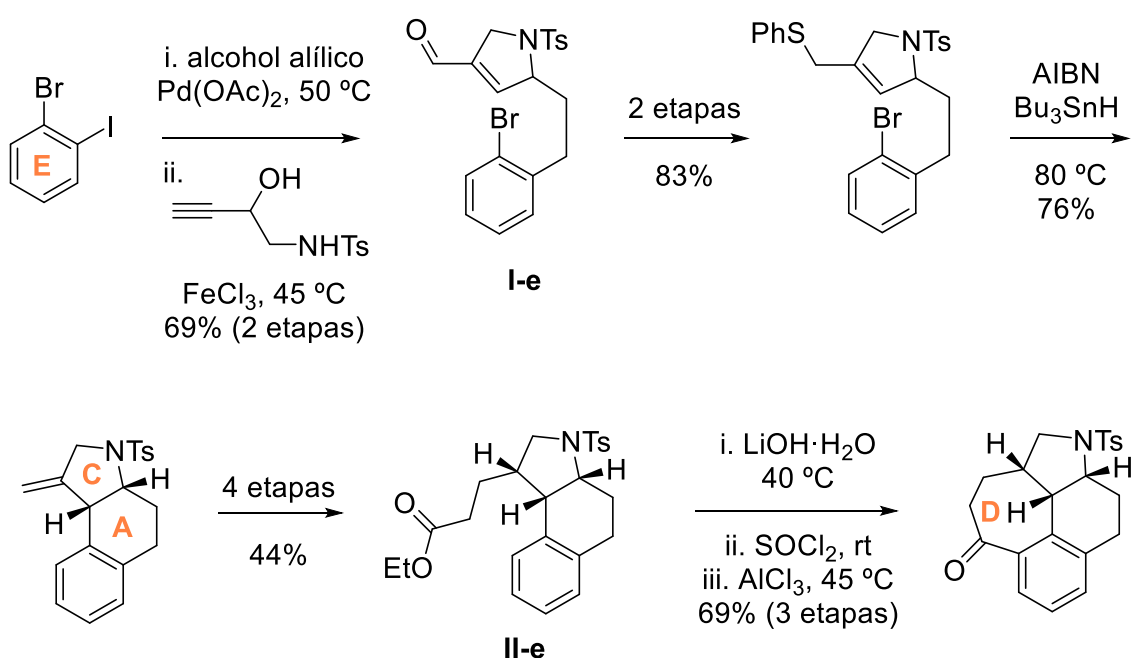
Esquema 3.4. Síntesis del núcleo DEF (She, 2014).

⁷ Li, H.; Qiu, Y.; Zhao, C.; Yuan, Z.; Xie, X.; She, X. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 1274-1277.

⁸ Kobayashi, Y.; Motoyama, Y. *Synlett* **2006**, 2670-2672.

3.1.3. Síntesis de un derivado tetracíclico

En 2015, Cao y colaboradores publicaron la síntesis de un derivado del sistema tetracíclico ACDE de la dafenilina (Esquema 3.5).⁹ Como se puede observar en el Esquema 3.5, el precursor inicial es el 1-bromo-2-iodobenceno. Se preparó el aldehído **I-e** en dos etapas, primero un acoplamiento con el alcohol alílico seguido de una reacción aza-Cope-Mannich. La posterior ciclación radicalaria 6-*exo-trig* del sulfuro previamente formado permitió la formación del intermedio *cis*-hidrobenzo[*e*]índólico ACE. El éster **II-e**, precursor directo del núcleo tetracíclico, se obtuvo en un proceso de 4 etapas, implicando en primer lugar una hidroboración-oxidación del alqueno exocíclico, seguida de una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons y reducción del éster α,β -insaturado resultante. Finalmente, la hidrólisis del éster **II-e** y una acilación de Friedel-Crafts intramolecular condujeron a la obtención del derivado tetracíclico ACDE sin el grupo metilo en la fusión anular AC.



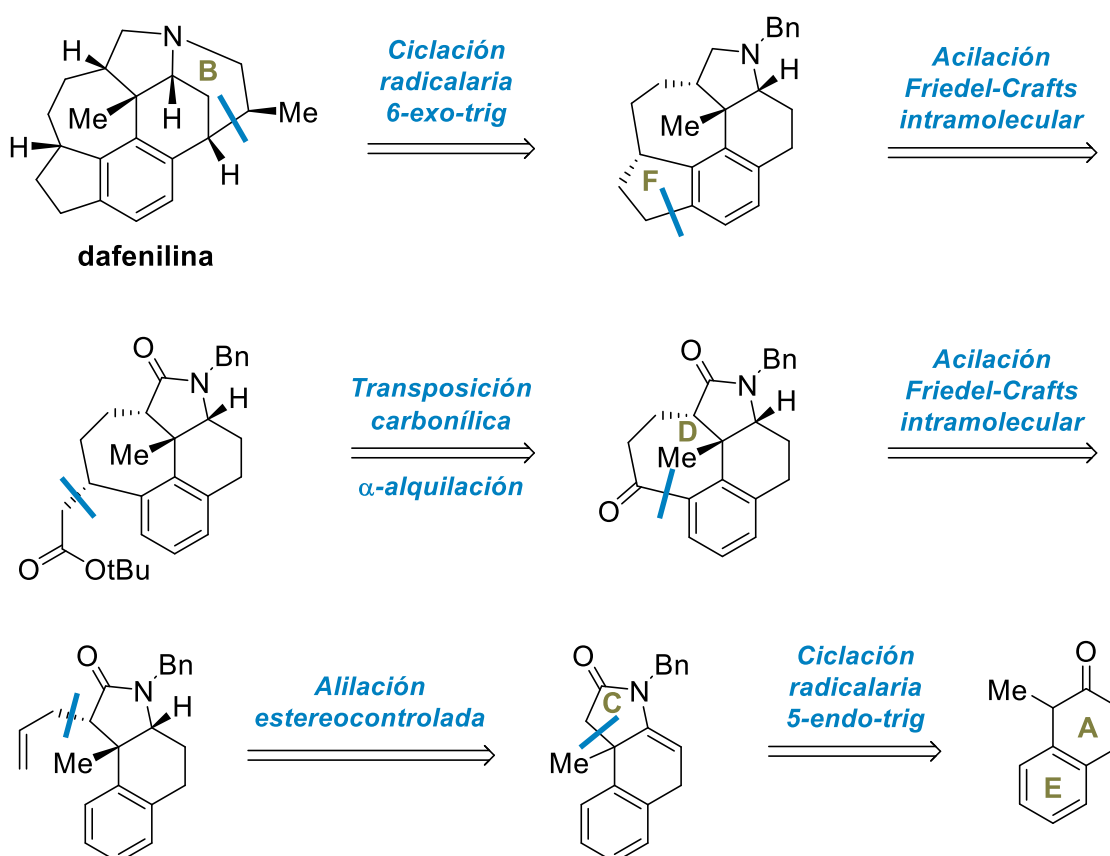
Esquema 3.5. Síntesis del derivado ACDE (Cao, 2015).

⁹ Wang, W.; Li, G. P.; Wang, S. F.; Shi, Z. F.; Cao, X. P. *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 377-382.

3.2. Planteamiento sintético del presente estudio

En el Esquema retrosintético 3.6 se muestran las etapas clave propuestas para la formación de enlaces C-C y carbociclaciones encaminadas a la síntesis del alcaloide dafenilina.

La formación de los anillos de seis y cinco miembros B y C podría ser accesible mediante procesos de ciclación radicalarios, con previa alquilación del nitrógeno en el caso del núcleo morfánico y formación de la correspondiente enamida para la obtención del sistema ACE. El acceso a los anillos D y F sería viable mediante acilaciones de Friedel-Crafts intramoleculares a partir de precursores generados a través de la introducción de una cadena lateral por medio de procesos de α -alquilación de una cicloheptanona y de una alilación inicial del anillo lactámico.



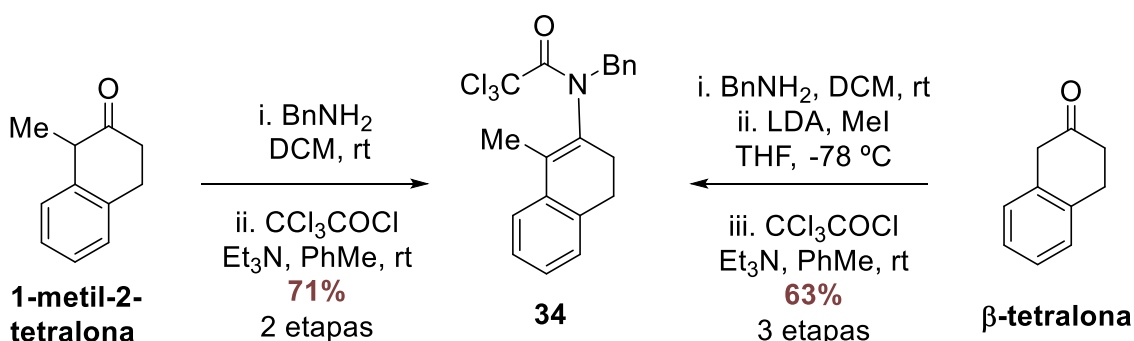
Esquema 3.6. Esquema retrosintético del alcaloide dafenilina.

3.3. Acceso al fragmento ACE de la dafenilina

El procedimiento sintético planteado para la obtención del 9b-metil-*cis*-hidrobenzo[*e*]indol se inició a partir de la 1-metil-2-tetralona en su forma racémica (5 g, 152 € en Sigma Aldrich).

La preparación del precursor radicalario implica la formación inicial de la enamina resultante de la reacción de la β -tetralona metilada con bencilamina y posterior acilación con cloruro de tricloroacetilo y trietilamina. La tricloroacetamida **34** se obtuvo como único regioisómero con un rendimiento del 71% después de 2 etapas (Esquema 3.7).

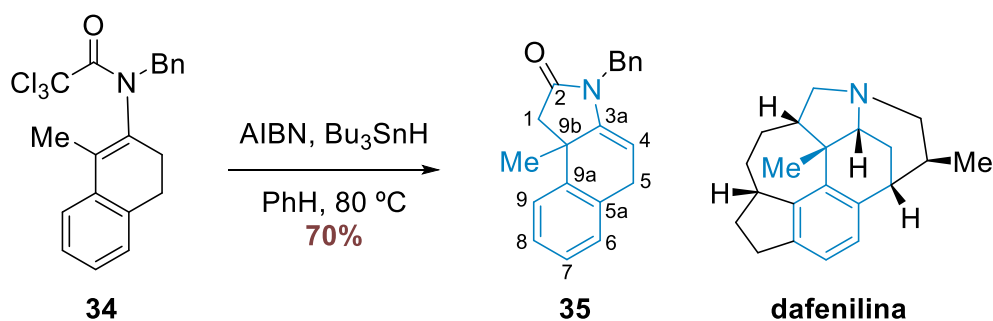
La formación de **34** también es factible a partir de la β -tetralona (5 g, 56 € en Sigma Aldrich). El proceso es similar al anterior pero requiere la previa metilación de la enamina formada inicialmente. En este caso, la enamida se obtuvo con un rendimiento del 63% después de 3 etapas (Esquema 3.7).



Esquema 3.7. Formación de la tricloroacetamida **34**.

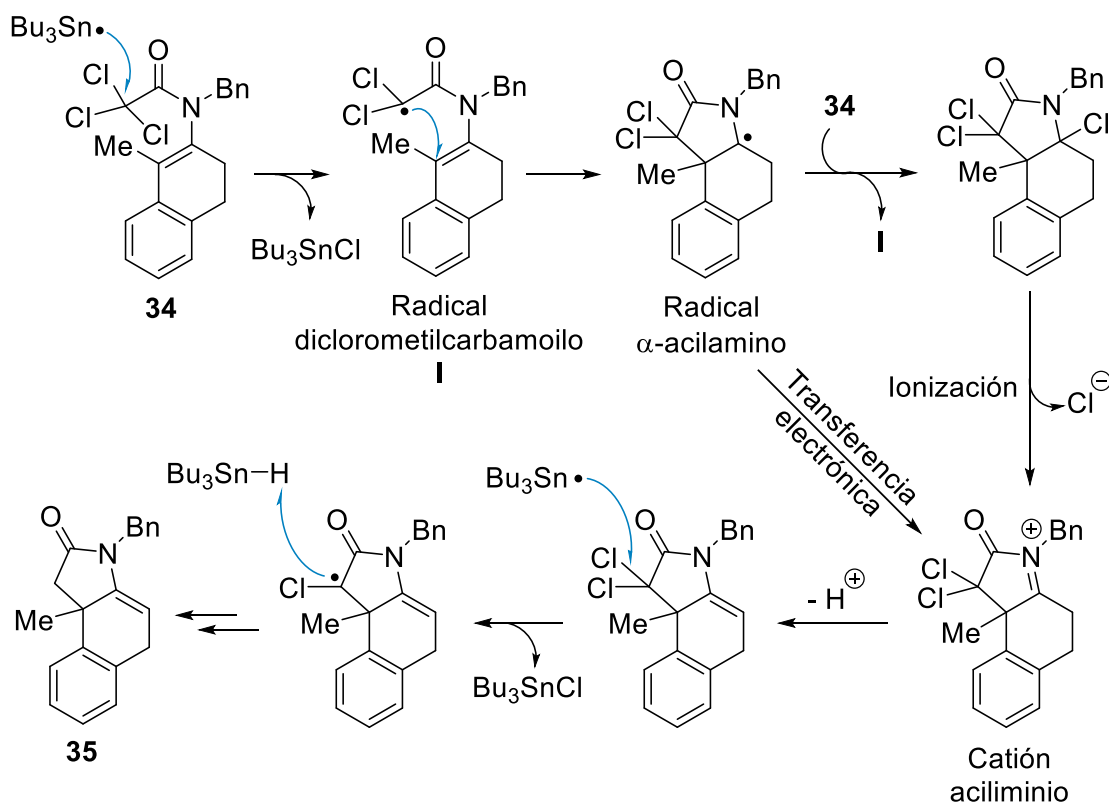
El proceso de ciclación radicalaria *5-endo-trig* de la enamida **34** (Esquema 3.8) se realizó en condiciones reductivas (AIBN y Bu₃SnH), adicionando lentamente los reactivos (4 h) con la ayuda de una bomba de inyección. De esta manera, se obtuvo la lactama **35** con un rendimiento del 70% a una escala de 10 g.

Las etapas involucradas en el proceso radicalario son: i) el radical tributilestannilo abstrae un átomo de cloro generando el radical diclorometil-



Esquema 3.8. Ciclación radicalaria de la tricloroacetamida **34**.

carbamoilo ii) un proceso de ciclación *5-endo* sobre el doble enlace tetrasustituido; iii) evolución del radical α -acilamino mediante transferencia electrónica o ionización para generar un catión aciliminio; iv) formación de la enamida **35** mediante reducción de los átomos de cloro restantes (Esquema 3.9).¹⁰



Esquema 3.9. Mecanismo propuesto de la ciclación radicalaria *5-endo-trig*.

¹⁰ (a) Cassayre, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J.-B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 1029-1040. (b) Clark, A. J.; Curran, D. P.; Fox, D. J.; Ghelfi, F.; Guy, C. S.; Hay, B.; James, N.; Phillips, J. M.; Roncaglia, F.; Sellars, P. B.; Wilson, P.; Zhang, H. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5547-5565.

Una vez obtenido el sistema tricíclico, se llevó a cabo un proceso de alilación estereocontrolada (LHMDS y bromuro de alilo), proporcionando el alqueno **36** con un excelente rendimiento (Esquema 3.10).

En la Figura 3.1, correspondiente a la geometría del enolato de la enamida **35**, se puede apreciar como el impedimento estérico inducido por los grupos bencilo y metilo, provoca que la alilación tenga lugar por la cara inferior del plano de la molécula, generando una relación *trans* entre los grupos alilo y metilo.

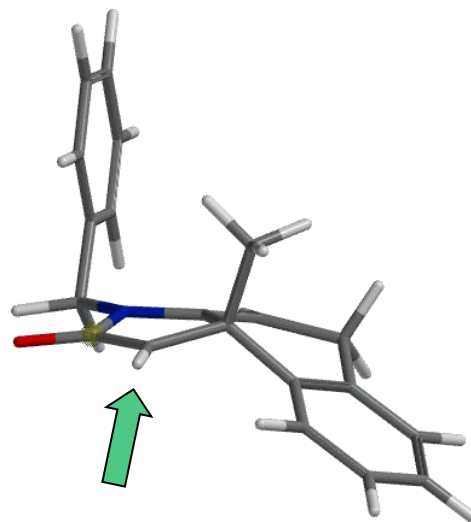
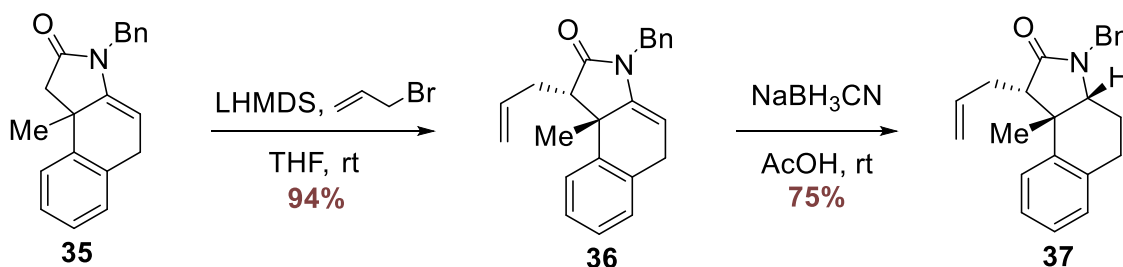


Figura 3.1. Conformación del enolato del compuesto **35**.

La reducción diastereoselectiva de la enamida **36** se llevó a cabo con cianoborohidruro sódico, en medio ácido para favorecer la formación del catión aciliminio. La diastereoselectividad del proceso está controlada por la presencia del grupo alilo, que dirige el ataque del hidruro por la cara menos impedida (superior), obteniéndose como único producto el *cis*-hidrobenzo[*e*]indol **37**, que a su vez es el isómero termodinámicamente más estable (Esquema 3.10).



Esquema 3.10. Alilación y reducción de la enamida **35**.

La estructura del compuesto **37** se pudo confirmar por experimentos de difracción de rayos X y de resonancia magnética nuclear mono- y bidimensionales (NOESY), donde se observó un acoplamiento del metilo con los hidrógenos H-3a y H-1 (Figura 3.2). La preferencia conformacional de la molécula queda prefijada por el patrón de acoplamiento observado en H-3a (RMN ^1H , δ 3,17 ppm, dd, $J = 11,7, 4,2$ Hz), que implica su disposición axial.

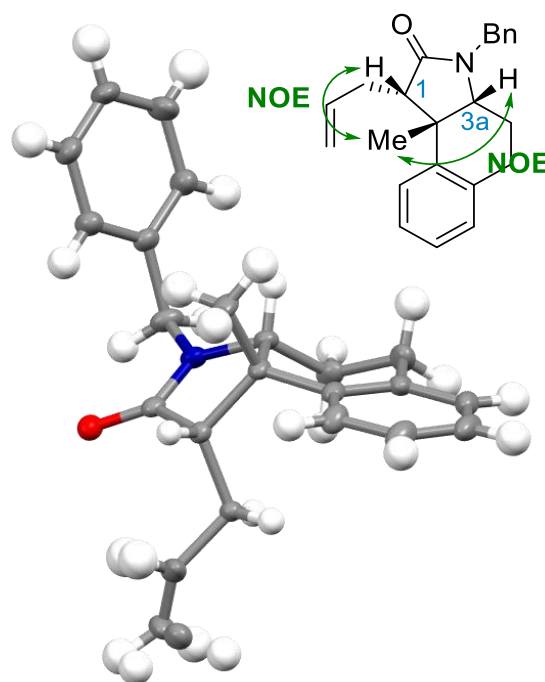
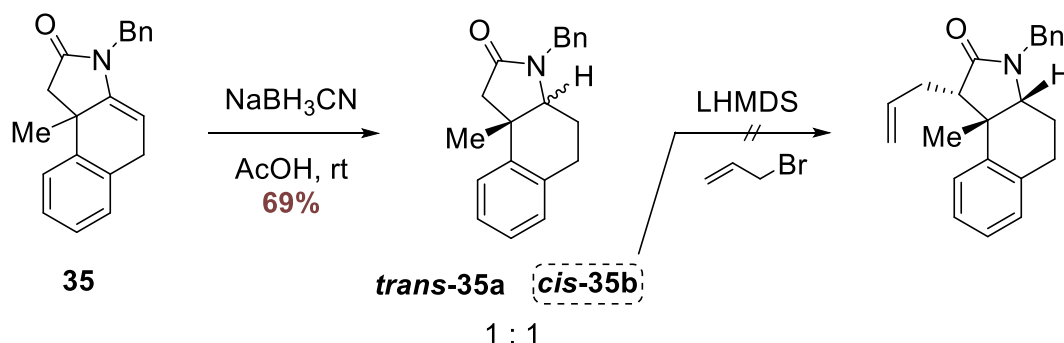


Figura 3.2. Diagrama ORTEP del compuesto **37**.

Los ensayos para llevar a cabo la transformación **35** \rightarrow **37**, invirtiendo la secuencia de reacciones, fue infructuosa (Esquema 3.11). La reducción de la enamida **35** en las mismas condiciones de reacción, proporcionó una mezcla de los isómeros *cis*-**35b** (38%) y *trans*-**35a** (31%). La ausencia del sustituyente alilo comporta que ambas caras de la sal de iminio intermedia sean accesibles. Cuando se realizó el proceso de reducción utilizando un hidruro más impedido estéricamente (Et_3SiH) en medio ácido, no se alteró la enamida de partida.



Esquema 3.11. Reducción de la enamida **35**.

No se prosiguió en el estudio del estereocontrol de la reducción ya que la alilación del compuesto **cis-35b** resultó infructuosa. Este hecho podría deberse a la topología tricíclica del compuesto, que muestra un impedimento estérico en el carbono α de la lactama (interacción-1,4 entre los protones H-4 y H-1, Figura 3.3) impidiendo el proceso de enolización y/o alquilación. Alternativamente, la naturaleza bencílica del nitrógeno lactámico podría conducir a la metalación del enlace C-H bencílico.¹¹

La exitosa alilación de la enamida **35** podría explicarse por la conjugación cruzada del par de electrones no compartidos del átomo de nitrógeno, que disminuiría el carácter lactámico del grupo carbonilo, provocando un aumento de la acidez del hidrógeno α -lactámico respecto al producto **cis-35b**. El aplanamiento de la estructura de la enamida **35** (Figura 3.4) también podría disminuir el impedimento estérico generado en la formación del enolato.

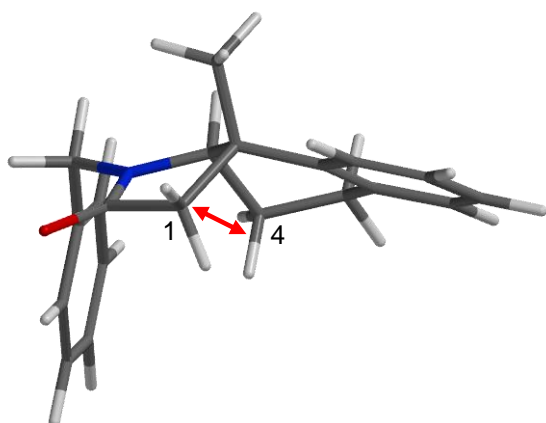


Figura 3.3. Conformación preferente del núcleo **cis-35b**.

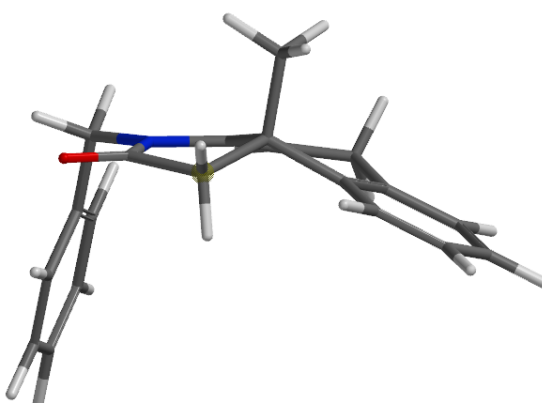


Figura 3.4. Conformación preferente de la enamida **35**.

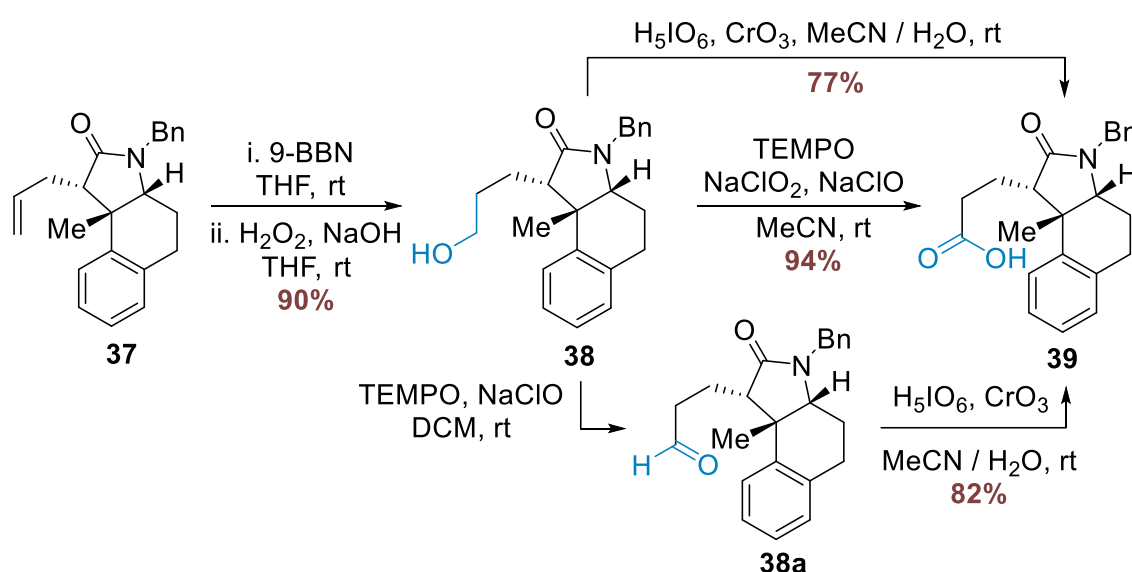
La síntesis del núcleo azatricíclico **37** no solo proporcionó la estereoquímica requerida para la propuesta sintética, es decir, la síntesis estereoselectiva de un anillo de cinco miembros con tres centros estereogénicos contiguos, sino que además constituye la primera síntesis de un sistema *cis*-hidrobenzo[*e*]indólico con una relación *trans* entre los sustituyentes en C-1 y C-9b.¹²

¹¹ Ragan, J. A.; Claffey, M. C. *Heterocycles*, **1995**, *41*, 57-70.

¹² Síntesis de compuestos *cis*-hidrobenzo[*b*]indólicos *cis*-1,9b-disustituidos: Urruzuno, I.; Mugica, O.; Oiarbide, M.; Palomo, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2059-2063.

3.4. Síntesis del sistema tetracíclico ACDE

La preparación del sistema azatricíclico ACE de la dafenilina constituye la primera fase de la síntesis. El proyecto sintético prosiguió hacia la construcción del sistema tetracíclico ACDE a partir del alqueno **37** y su transformación en el correspondiente ácido carboxílico (Esquema 3.12). La hidroborcación-oxidación de **37** proporcionó el alcohol primario **38**, que sometido a una variante de la oxidación de Pinnick,¹³ condujo al ácido carboxílico **39** con un excelente rendimiento. La reacción fue catalizada por TEMPO y requirió el uso de una cantidad estequiométrica de NaClO con un exceso de NaClO₂.



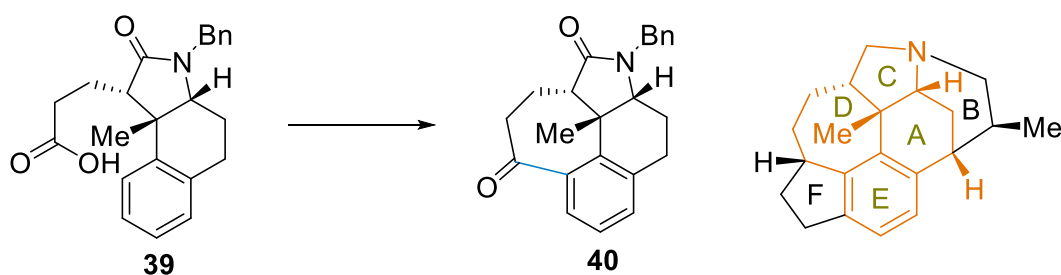
Esquema 3.12. Hidroborcación-oxidación del compuesto **37**.

Antes de alcanzar la optimización de la transformación **37** → **39**, se habían realizado otros ensayos menos eficaces. Empleando cantidades catalíticas de RuCl₃·H₂O con exceso de NaIO₄, se degradó el alcohol **38**. Utilizando NMO y TBAP se obtuvo el ácido **39** pero con un bajo rendimiento (32%). Cuando se aplicó el procedimiento análogo a la oxidación de Pinnick pero sin la presencia de NaClO₂, se obtuvo el aldehído **38a**, el cual se transformó en el ácido **39** mediante una oxidación de Jones (H₅IO₆, CrO₃). Aplicando estas mismas condiciones en el alcohol **38**, se obtuvo el ácido **39** pero con un rendimiento inferior al óptimo (77%).

¹³ Zhao, M.; Li, J.; Mano, E.; Song, Z.; Tschaen, D. M.; Grabowski, E. J. J.; Reider, P. J. *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 2564-2566.

En la Tabla 3.1 se muestran las diversas condiciones empleadas en la acilación de Friedel-Crafts intramolecular para la formación del anillo de siete miembros D, y por consiguiente, la obtención del sistema tetracíclico ACDE de la dafenilina. Las metodologías utilizadas en las seis primeras entradas resultaron insatisfactorias, recuperándose el ácido de partida **39**. Basándonos en el artículo de Cao,⁹ comentado en el Esquema 3.5, se generó el correspondiente cloruro de ácido seguido de un proceso de ciclación empleando AlCl₃ a reflujo de diclorometano (Entrada 7).

De manera satisfactoria, se obtuvo la cetona tetracíclica **40** con un rendimiento del 95% cuando la reacción se lleva a cabo a una escala de 800 mg - 1 g. En cantidades inferiores (100 mg - 500 mg), el rendimiento disminuye oscilando entre el 60-90%. En resumen, a partir del benzo[e]indol **37**, se sintetizó el núcleo ACDE con un rendimiento global del 80% después de 4 etapas.



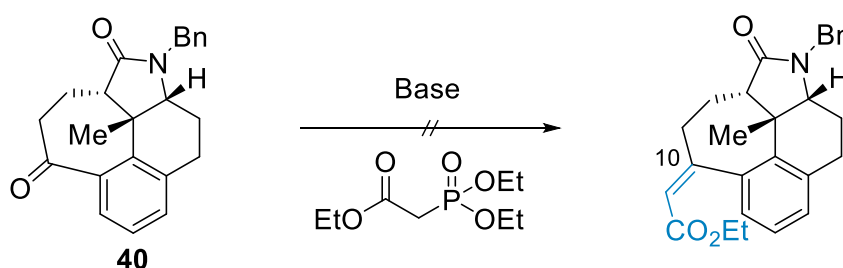
Entrada	Condiciones (equiv)	t	T	%
1	i. Cloruro cianúrico (1,6), py (1), DCM ii. AlCl ₃ (1,2), DCM	15 min 1 h	rt rt	-
2	i. Cloruro cianúrico (3), py (1), DCM ii. AlCl ₃ (15), DCM	3 h 1 h	rt 45 °C	-
3	TfOH (3), DCM, microondas	1 h	60 °C	-
4	i. (COCl) ₂ (2), DCM, DMF (cat.) ii. HFIP (24)	45 min 5,5 h	rt rt	-
5	i. (COCl) ₂ (10), DCM, DMF (cat.) ii. HFIP (24)	1 h 5 h	rt rt	-
6	TFA (6,6), TFAA (3,3), DCM	5 d	rt	-
7	i. SOCl ₂ (19) ii. AlCl ₃ (11), DCM	30 min 1 h	rt 45 °C	95%

Tabla 3.1. Condiciones de la acilación de Friedel-Crafts intramolecular.

3.5. Un problema irresuelto en la síntesis del sistema pentacíclico

3.5.1. Introducción de una unidad de acetato a partir de la cetona **40**

Para proseguir la vía de síntesis diseñada, se requería la introducción de una cadena de dos átomos funcionalizada y de manera diastereoselectiva a partir de la cetona **40** (Esquema 3.13), que posteriormente permitiese efectuar un proceso de ciclación sobre el anillo aromático, que generaría el sistema ACDEF de la dafenilina. En la Tabla 3.2 se indican las condiciones de reacción infructuosas para inducir una reacción de Horner-Wadsworth-Emmons. Los ensayos llevados a cabo utilizando NaH como base fueron ineficaces.¹⁴



Entrada	Condiciones (equiv)	Equiv Fosfonato	t	T	%
1	NaH (60%) (3), THF	3	17 h	60 °C	-
2	NaH (60%) (5), THF	5	17 h	60 °C	-
3	NaH (60%) (1), PhH	1,2	52 h	80 °C	-
4	Cs ₂ CO ₃ (1,2), DBU (0.2)	1	24 h	40 °C	-
5	LiOH (1,2), THF	1,1	23 h	rt	-
6	LDA (1,1), THF	1	2 h	0 °C	-
7	LDA (3), THF	3	21 h	0 °C (2 h) rt (19 h)	-

Tabla 3.2. Condiciones de la reacción de Horner-Wadsworth-Emmons.

¹⁴ Para reacciones de Wadsworth-Emmons en 2-benzosuberonas, véase: (a) Lee, M.; Haseltine, J. N.; Smith III, A. B.; Hochstrasser, R. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 5044-5051. (b) Nishikawa, K.; Fukuda, H.; Abe, M.; Nakanishi, K.; Tazawa, Y.; Yamaguchi, C.; Hiradate, S.; Fujii, Y.; Okuda, K.; Shindo, M. *Phytochemistry* **2013**, *96*, 223-234.

En los ensayos adicionales realizados, variando las condiciones de reacción y el uso de distintas bases, no se observó la formación del éster α,β -insaturado, recuperándose la cetona de partida **40**.

La baja reactividad observada podría deberse al impedimento estérico generado por el grupo metilo (Figura 3.5) y/o a la facilidad para formar el enolato que inhibiría el carácter electrofílico del grupo carbonilo.

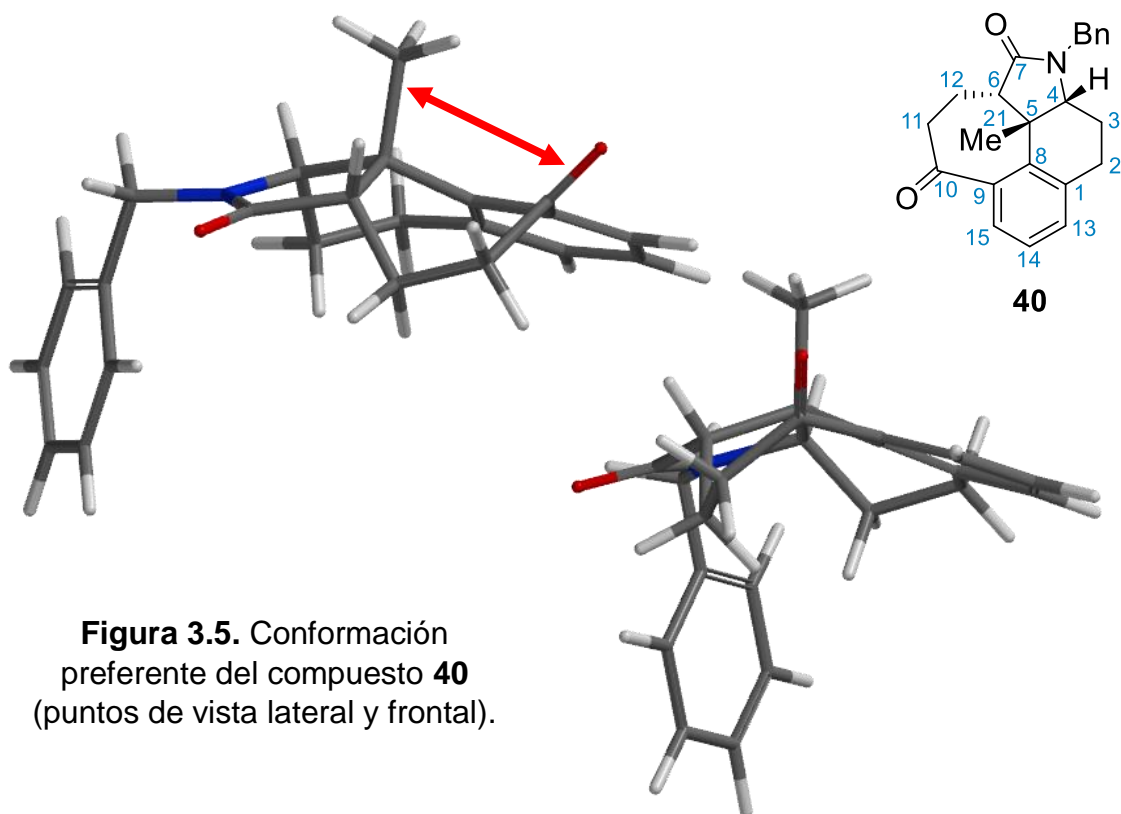
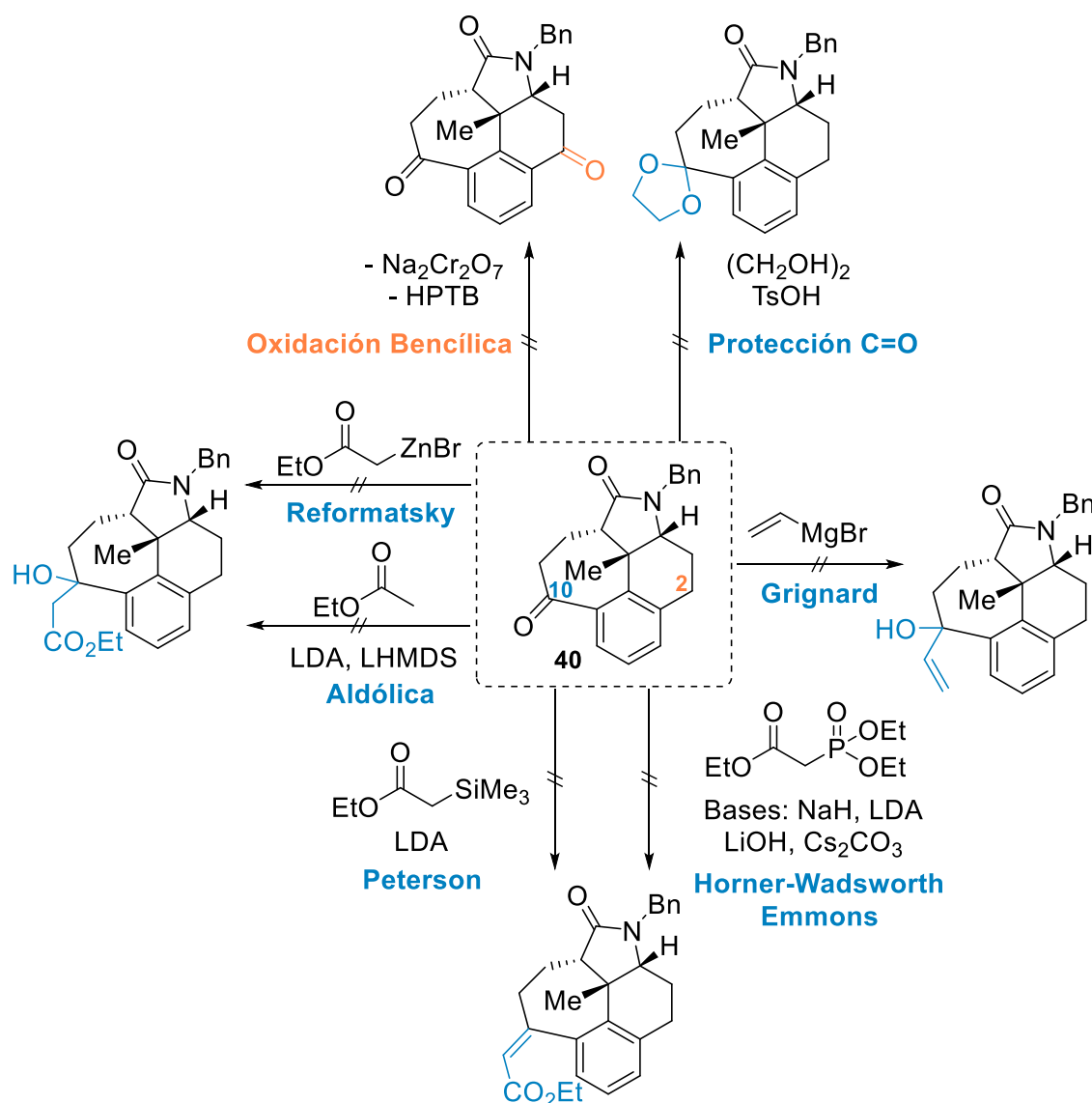


Figura 3.5. Conformación preferente del compuesto **40** (puntos de vista lateral y frontal).

A pesar de intentar diversos procedimientos de acoplamiento C-C en el grupo carbonilo bencílico, en ningún caso obtuvimos resultados positivos. Como se puede apreciar en la Tabla 3.3, ninguna de las metodologías empleadas resultó fructífera. En los distintos ensayos efectuados: olefinación de Peterson^{14b} (Entrada 1), reacción de Reformatsky¹⁵ (Entrada 2), reacciones aldólicas (Entradas 3-5) y de Grignard (Entrada 6), se recuperó el intermedio tetracíclico **40**.

¹⁵ Chavan, S. P.; Shivasankar, K.; Rasapalli, S. F. *J. Chem. Res.* **2004**, 406-407.

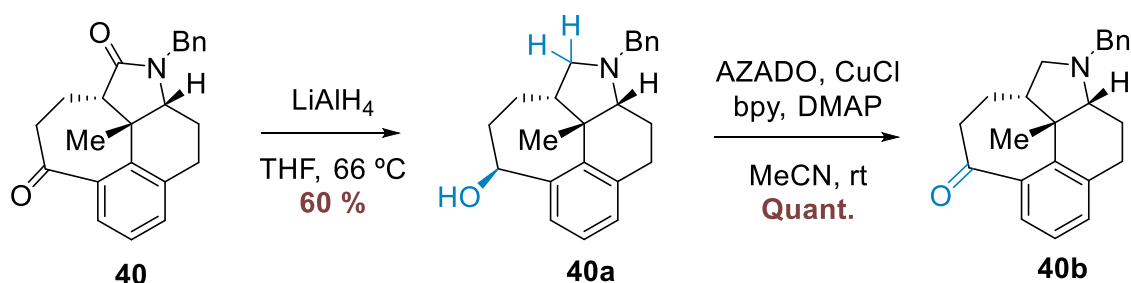
Entrada	Condiciones (equiv)	t	T	%
1	LDA (2,1), TMSCH ₂ CO ₂ Et (2), THF	17 h	60 °C	-
2	Zn (3), BrCH ₂ CO ₂ Et (1,2), I ₂ (cat.), PhH:Et ₂ O (1:1)	6 h	80 °C	-
3	LHMDS (1.1), EtOAc (1), THF	3 h	-78 °C	-
4	LDA (1,2), EtOAc (2), THF	17 h	-78 °C (5 h) rt (12 h)	-
5	LDA (5), EtOAc (5), THF	22 h	-78 °C (5 h) rt (17 h)	-
6	CH ₂ =CHMgBr (2), THF	16 h	rt	-

Tabla 3.3. Nuevos intentos para la formación del enlace C10 – C17.

Esquema 3.13. Metodologías aplicadas a la cetona **40**.

A fin de explorar otras posibilidades para proseguir la síntesis, se realizaron ensayos de protección del grupo carbonilo y funcionalización del metileno bencílico en C-2, que también resultaron infructuosos (Esquema 3.13).

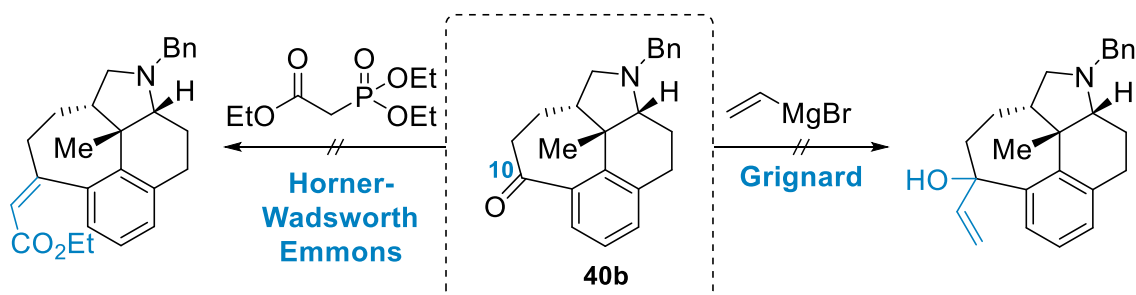
Llegados a este punto, se estudió la posibilidad de integrar la cadena de dos átomos a partir de la cetona bencílica **40b**. Se especuló sobre si el cambio de la funcionalidad (lactama a amina) podría inferir algún cambio conformacional que inhibiese la congestión estérica sobre el grupo carbonilo.

La amina **40b** se preparó en dos etapas a partir de la lactama **40** mediante la reducción con LiAlH_4 y posterior reoxidación del alcohol **40a** (Esquema 3.14).¹⁶



Esquema 3.14. Oxidación del amino-alcohol **40a**.

En ninguno de los casos se observó la formación del producto de acoplamiento, ya sea en reacciones tipo Horner-Wadsworth-Emmons como de Grignard (Tabla 3.4 y Esquema 3.15).



Esquema 3.15. Ensayos realizados a partir de la cetona **40b**.

¹⁶ Sasano, Y.; Nagasawa, S.; Yamazaki, M.; Masatoshi, S.; Park, J.; Iwabuchi, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 3236-3240.

Entrada	Condiciones (equiv)	t	T	%
1	NaH (60%) (3), (EtO) ₂ P(O)CH ₂ CO ₂ Et (3), THF	20 h	60 °C	-
2	NaH (60%) (3), microondas, (EtO) ₂ P(O)CH ₂ CO ₂ Et (3), PhMe	30 min	80 °C	-
3	CH ₂ =CHMgBr (12), THF	21 h	0 °C (1 h) rt (20 h)	-
4	CH ₂ =CHMgBr (12), CeCl ₃ (3), THF	15 h	-78 °C (3 h) rt (12 h)	-

Tabla 3.4. Tratamiento de la cetona **40b** con diversos reactivos nucleófilos.

3.5.2. Reactividad del alcohol **41** y derivados

Después de los resultados decepcionantes debidos a la baja reactividad del compuesto carbonílico **40**, el objetivo seguía siendo el mismo, es decir, la introducción de una cadena lateral que permitiera la formación del sistema pentacíclico ACDEF. A dicho fin, se decidió estudiar la reactividad del correspondiente alcohol.

La reducción de la cetona **40** proporcionó diastereoselectivamente el alcohol **41**, cuya estructura se confirmó por difracción de rayos-X (Figura 3.6). La reducción se llevó a cabo utilizando NaBH₄, un hidruro poco impedido estéricamente (Esquema 3.16). La transferencia del hidruro tuvo lugar por la cara inferior del plano de la molécula, es decir, la contraria a la que contiene el grupo metilo.

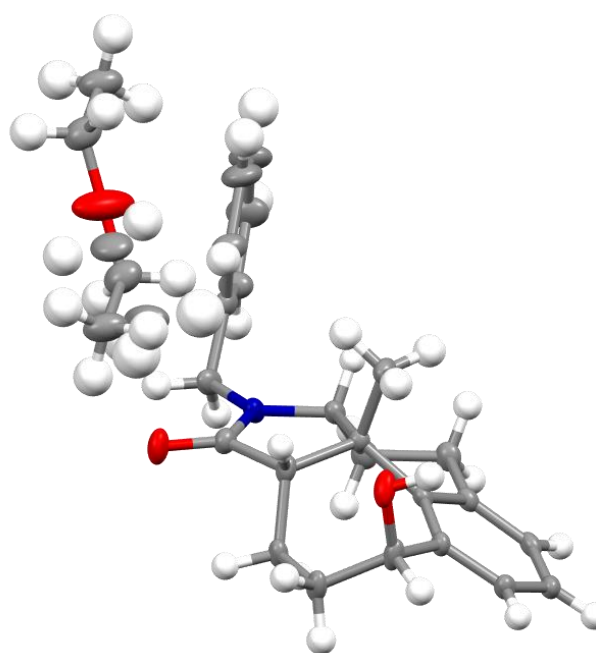
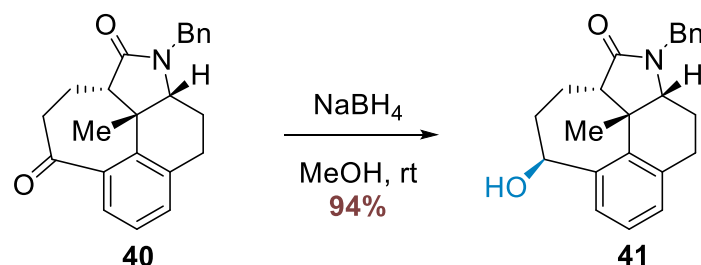
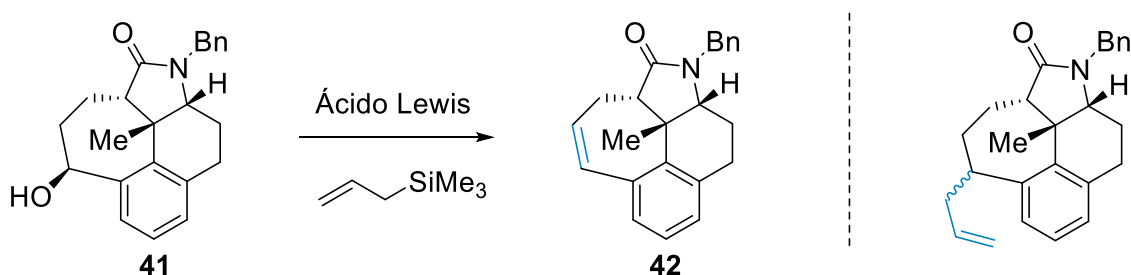


Figura 3.6. Diagrama ORTEP del compuesto **41**.



Esquema 3.16. Reducción de la cetona **40**.

Los intentos de convertir el alcohol bencílico **41** en un producto que permitiese la prosecución del proceso de síntesis, se iniciaron con una reacción de Hosomi-Sakurai (aliltrimetilsilano y distintos ácidos de Lewis, Tabla 3.5). Empleando $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ¹⁷ (Entradas 1 y 2) se recuperó alcohol de partida, con TiCl_4 ¹⁸ (Entrada 3) se produjo una degradación del sustrato y no se pudo aislar ningún producto de interés, mientras que utilizando InCl_3 a 80 °C en el seno de dicloroetano¹⁹ (Entrada 5), se obtuvo el producto de eliminación **42**.



Entrada	Condiciones (equiv)	Equiv Silano	t	T	%
1	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (0,05), DCM	2	1 h	rt	-
2	$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (1), DCM	2	2 h	rt	-
3	TiCl_4 (1,5), DCM	3	1,5 h	rt	X
4	InCl_3 (0,05), DCM	3	4 h	rt	-
5	InCl_3 (0,3), DCE	3	4 h	80 °C	42 (77%)

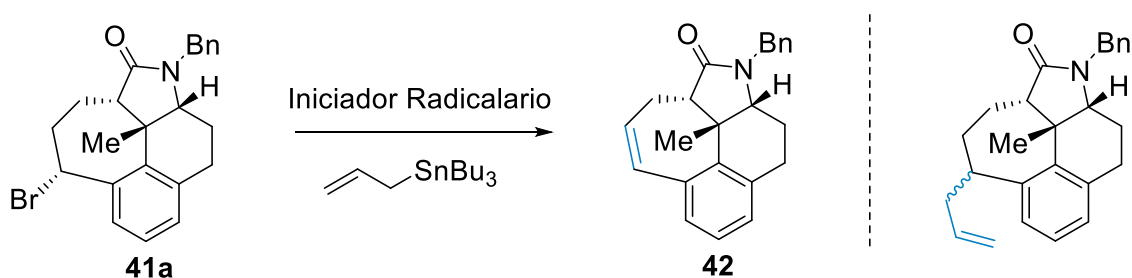
Tabla 3.5. Condiciones de la reacción de Hosomi-Sakurai.

¹⁷ Han, J.; Cui, Z.; Wang, J.; Liu, Z. *Synth. Commun.* **2010**, *40*, 2042-2046.

¹⁸ Hassner, A.; Bandi, C. R. *Synlett* **2013**, *24*, 1275-1279.

¹⁹ (a) Yasuda, M.; Saito, T.; Ueba, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1414-1416. (b) Saito, T.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M.; Baba, A. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8516-8522.

Como alternativa, se planteó la introducción del grupo alilo aplicando la metodología radicalaria desarrollada por Keck.²⁰ Para ello, se transformó el alcohol **41** en el correspondiente bromo derivado **41a** (Esquema 3.17). El proceso de alilación se intentó con aliltributilestannano y distintos iniciadores radicalarios (Tabla 3.6). Con AIBN y BF₃·Et₂O (Entradas 1 y 2) se generó el producto de eliminación **42**. El uso de Et₃B a baja temperatura no alteró el sustrato de partida (Entrada 3).

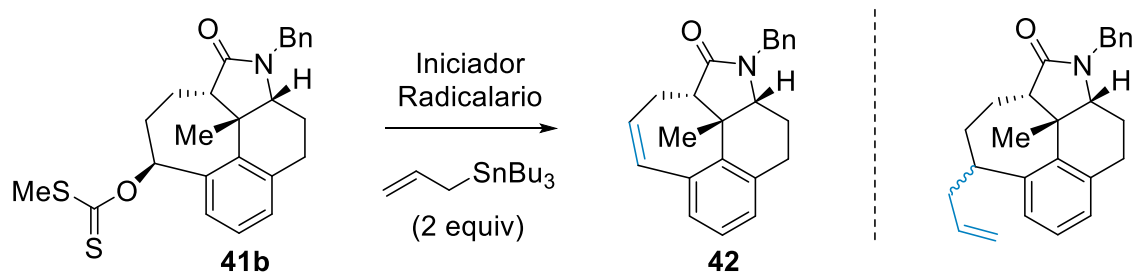


Entrada	Condiciones (equiv)	Equiv Estannano	t	T	%
1	AIBN (0,25), PhH	2,1	6 h	80 °C	41a + 42 (70%)
2	BF ₃ ·Et ₂ O (2), DCM	2	7 h	rt	42 (Quant.)
3	Et ₃ B (0,2), PhMe, aire	2	4 h	-78 °C	-

Tabla 3.6. Condiciones de la alilación de Keck en el bromuro **41a**.

Debido a la facilidad con que experimentaban procesos de eliminación tanto el alcohol **41** como el bromuro **41a**, por su carácter bencílico, se sintetizó el xantato **41b** (Esquema 3.17) con el propósito de poder aplicar el mismo método radicalario (Tabla 3.7).

²⁰ Keck, G. E.; Yates, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5829-5831.



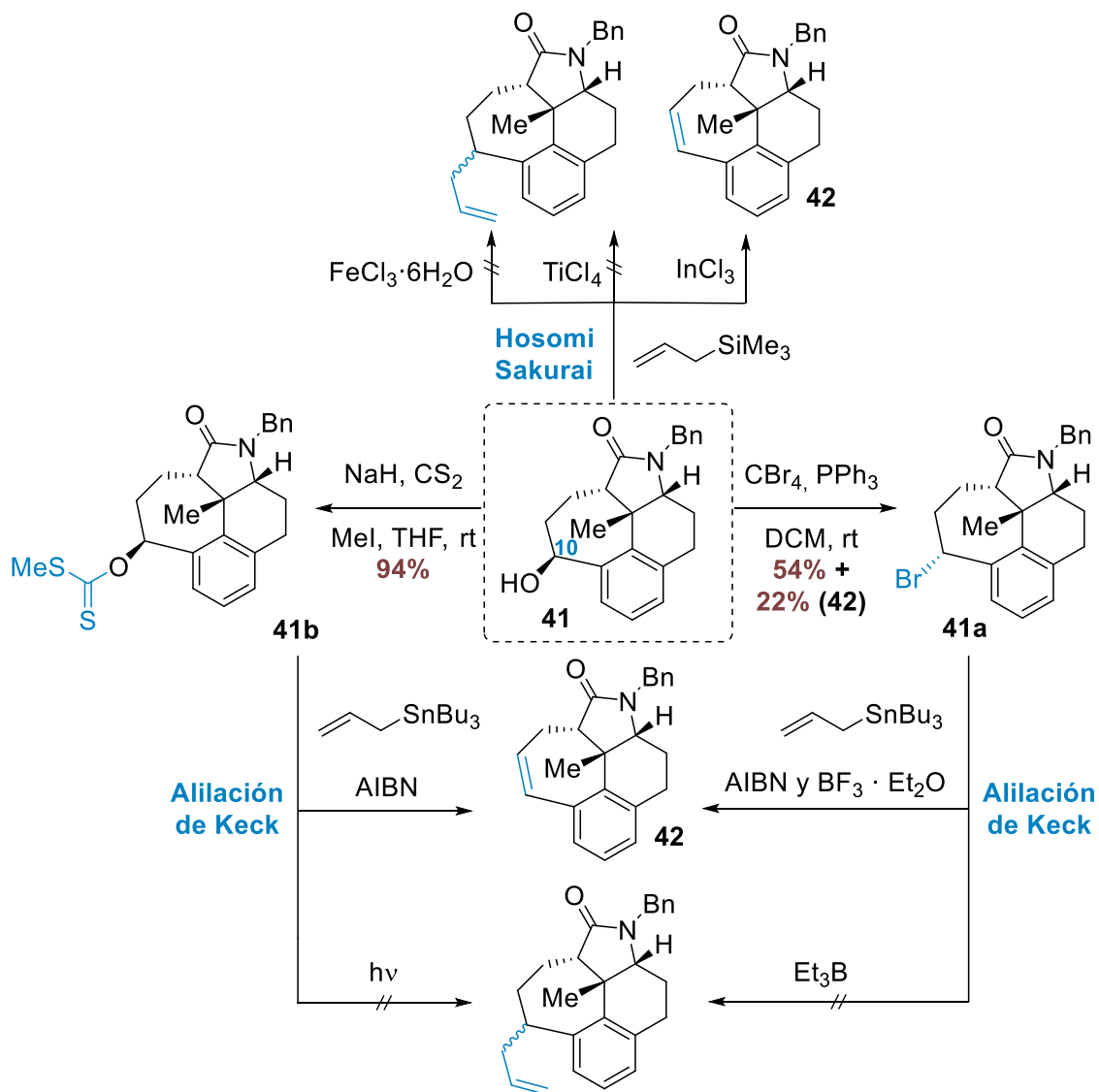
Entrada	Condiciones (equiv)	t	T	%
1	hν, PhMe	5,5 h	rt	-
2	AIBN (0,2), PhMe	2 h	110 °C	42 (80%)

Tabla 3.7. Condiciones de la alilación de Keck en el xantato **41b**.

Desafortunadamente, con iniciación fotoquímica no se produjo en nuestras manos ninguna reacción (Entrada 1),²¹ y empleando AIBN, se obtuvo el alqueno **42** resultante de un proceso de eliminación térmica (Entrada 2).²²

²¹ Zhao, M.; Li, M.; Lu, W. *Synthesis* **2018**, *50*, 4933-4939.

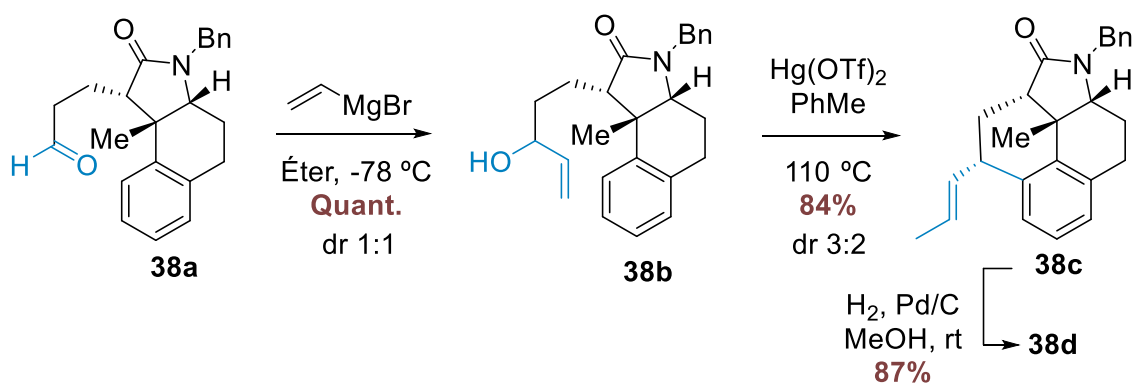
²² (a) Fernández, F.; García-Mera, X.; Rodríguez-Borges, J. E.; Blanco, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 5239-5240. (b) Xie, J.; Wolfe, A. L.; Boger, D. L. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 868-870.



Esquema 3.17. Metodologías aplicadas al alcohol **41** y derivados.

3.5.3. Síntesis de un sistema tetracíclico

Considerando los resultados obtenidos de los ensayos realizados en los intermedios **40** y **41**, se procedió a la síntesis del alcohol alílico **38b** a partir del aldehído **38a**, con el objetivo de sintetizar el sistema tetracíclico ACDE a partir de un compuesto con la cadena lateral incorporada previamente al proceso de ciclación. La reacción del aldehído **38a** con bromuro de vinilmagnesio proporcionó el alcohol alílico **38b** como una mezcla equimolecular de diastereoisómeros (Esquema 3.18). La etapa clave consistiría en una ciclación catalizada por $\text{Hg}(\text{OTf})_2$, inspirada en un procedimiento descrito por Nishizawa.²³

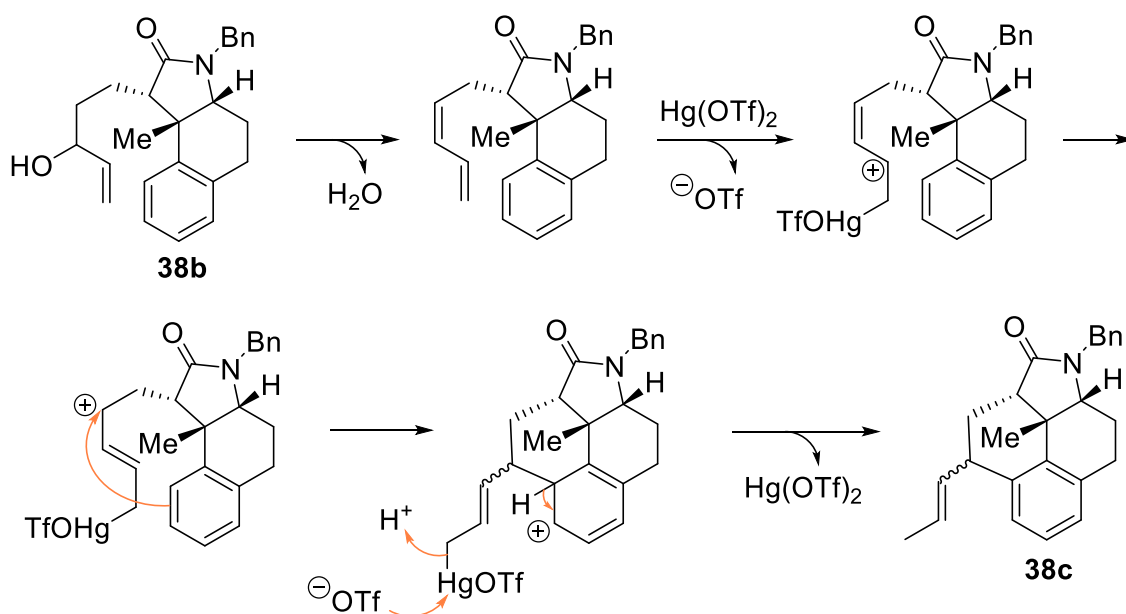


Esquema 3.18. Obtención de los sistemas tetracíclicos **38c** y **38d**.

Cuando se realizó el proceso de ciclación de **38b**, se obtuvo una mezcla epimérica 3:2 de los compuestos tetracíclicos **38c** con formación de un anillo de seis miembros en lugar del ciclo requerido de siete eslabones. Su estructura fue identificada en base a experimentos de RMN mono- y bidimensionales de los compuestos **38d** (en los que se mantuvo la relación diastereomérica), obtenidos por hidrogenación de la mezcla de los alquenos **38c**.

²³ Namba, K.; Yamamoto, H.; Sasaki, I.; Mori, K.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1767-1770.

Los resultados observados podrían deberse a la formación inicial de un dieno procedente de la eliminación del alcohol alílico **38b**. La posterior mercuriación del doble enlace terminal, seguida de la ciclación del catión alílico, conduciría a la formación del anillo de seis miembros. Finalmente, la protonólisis del enlace C-Hg originaría el alqueno **38c** (Esquema 3.19).^{23,24} Cuando se intentó realizar el proceso de ciclación utilizando $\text{FeCl}_3\text{-AgSbF}_6$ o $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$, se recuperó el alcohol secundario **38b**.²⁵



Esquema 3.19. Posible mecanismo de la formación de **38c**.

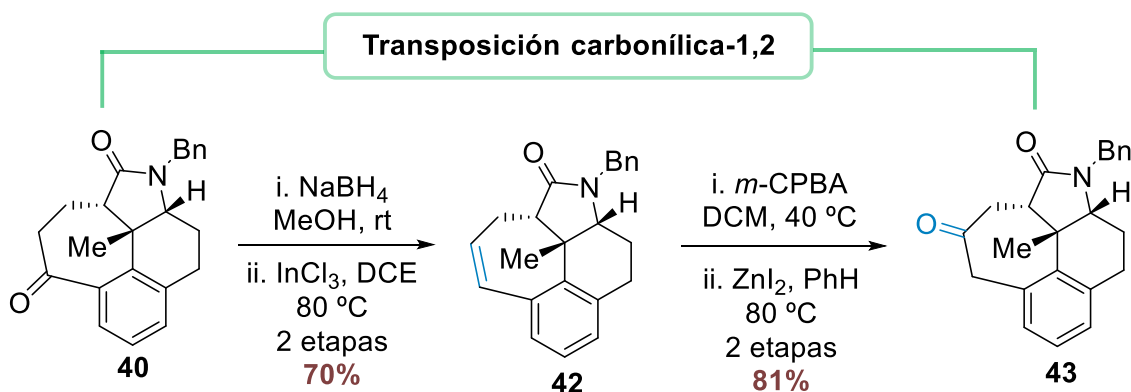
²⁴ Namba, K.; Nakagawa, Y.; Yamamoto, H.; Imagawa, H.; Nishizawa, M. *Synlett* **2008**, 1719–1723.

²⁵ Recientemente, una vez finalizada esta Tesis, hemos tenido conocimiento de la ciclación de alcoholes alílicos terminales sobre anillos aromáticos utilizando InCl_3 (dicloroetano, 80 °C): Devi, N. R.; Shit, S.; Behera, B. K.; Saikia, A. K., resultados no publicados.

3.6. Síntesis del sistema pentacíclico ACDEF

Después de los resultados insatisfactorios presentados en los apartados anteriores, se planteó una variación que nos permitiera introducir la cadena lateral necesaria para poder formar el enlace C10 - C17. La nueva estrategia consistía en la α -alquilación de una β -cetona que implicaba una previa transposición carbonílica-1,2.²⁶

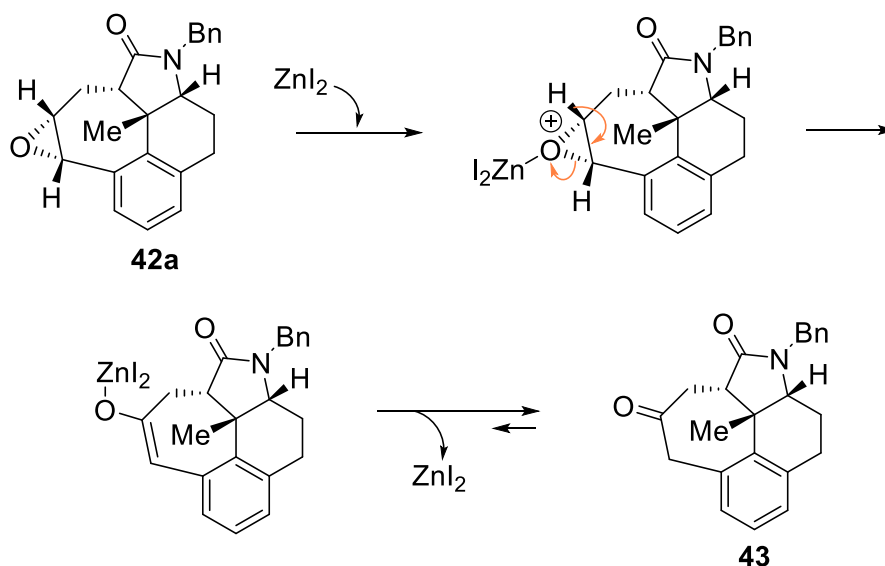
La alternativa sintética se inició con la reducción de la cetona bencílica **40** y posterior eliminación del alcohol formado (**41**), que proporcionó el alqueno **42** de manera satisfactoria. La epoxidación del grupo olefínico utilizando *m*-CPBA, seguida de un reordenamiento empleando ZnI_2 en cantidades subestequiométricas, condujo a la obtención de la β -cetona **43** (Esquema 3.20). Cabe destacar que este proceso de 4 etapas también se realizó sin la purificación de los intermedios con un rendimiento global del 54% (86% de media por cada etapa).



Esquema 3.20. Transposición carbonílica de la cetona **40**.

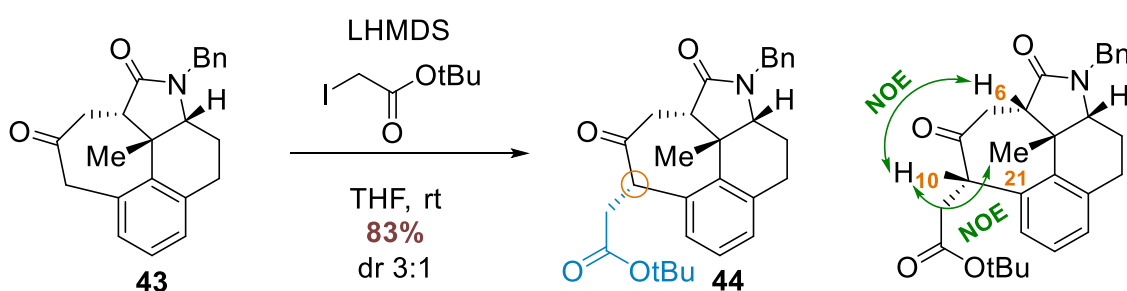
En el Esquema 3.21 se puede apreciar el mecanismo postulado para el proceso de transposición carbonílica.²⁶

²⁶ Jensen, B. L.; Slobodzian, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 6029-6033.



Esquema 3.21. Mecanismo de la transformación **42a** \rightarrow **43**.

La α -alquilación de la β -cetona **43** utilizando LHMDS y yodoacetato de *tert*-butilo proporcionó el éster **44** y su epímero en C-10 (separables por cromatografía) con un rendimiento del 83% y una relación diastereomérica 3:1 (Esquema 3.22). El impedimento estérico generado por el grupo metilo (C-21) no fue suficiente para dirigir exclusivamente el ataque por la cara inferior del plano de la molécula, provocando que la alquilación no fuera diastereoselectiva. Alternativamente, el origen del epímero podría deberse a un proceso de epimerización en la posición α del carbonilo. La configuración en C-10 se estableció mediante un análisis espectroscópico de NOESY, donde se pudieron identificar acoplamiento entre los protones H-10, H-6 y CH₃-21, indicando una relación *cis* entre ellos y confirmando la estereoquímica del nuevo centro estereogénico.

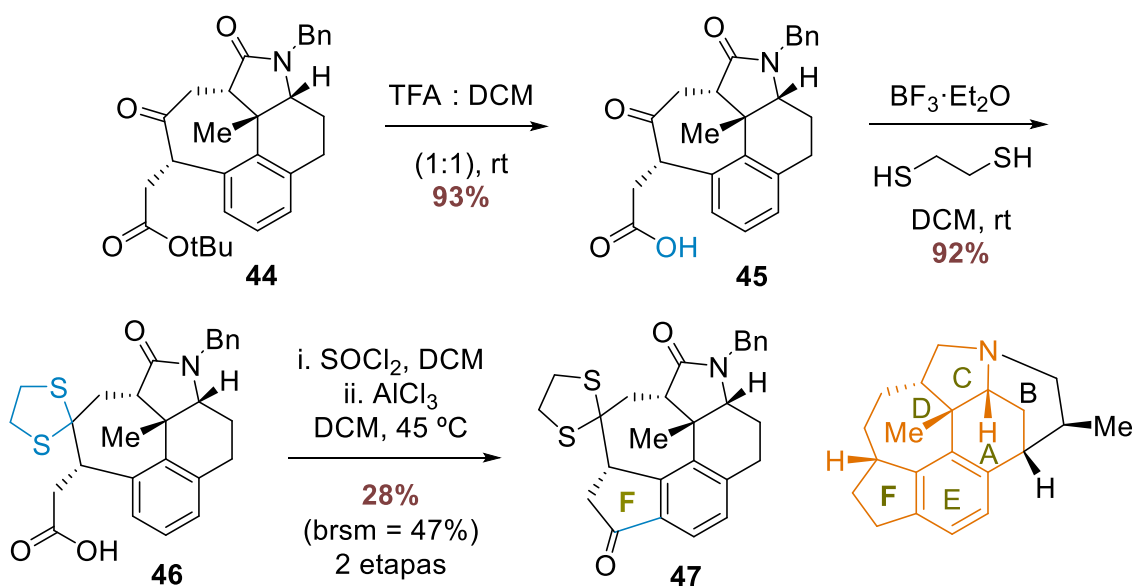


Esquema 3.22. Alquilación de la cetona **43**.

Cuando la reacción de α -alquilación se llevó a cabo utilizando LDA y bromoacetato de *terc*-butilo, se obtuvo el producto **44** pero con un rendimiento significativamente inferior (23%).

Una vez introducida la cadena de dos carbonos (C-16 y C-17) necesaria para poder realizar el proceso de ciclación, y de esta manera, obtener el sistema pentacíclico ACDEF de la dafenilina, se procedió a la hidrólisis en medio ácido del cetoéster **44** (Esquema 3.23). Debido a que algunos cetoácidos experimentan procesos de lactonización empelando SOCl_2 ,²⁷ se decidió proteger el carbonilo cetónico del ácido **45** mediante la formación del correspondiente tioacetel, proporcionando el ácido **46** con un excelente rendimiento. La protección del éster **44** también condujo a la obtención del compuesto **46** pero con un rendimiento moderado (58%).

La acilación de Friedel-Crafts se llevó a cabo a partir de **46** (Esquema 3.23), en unas condiciones más suaves de las que se emplearon para sintetizar el núcleo tetracíclico ACDE, proporcionando la cetona pentacíclica **47** con un rendimiento del 28%.²⁸

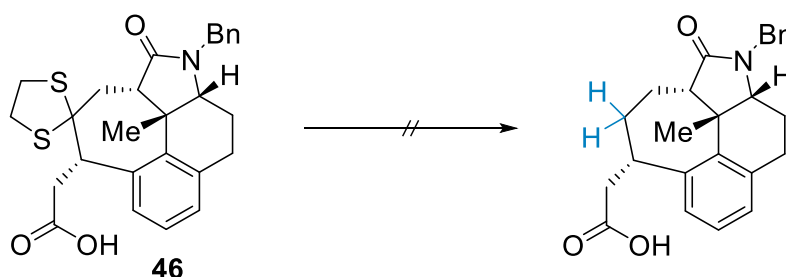


Esquema 3.23. Síntesis del intermedio pentacíclico **47**.

²⁷ Langschwager, W.; Hoffmann, H. R. M. *Liebigs Ann.* **1995**, 797-802.

²⁸ Para un ejemplo de una acilación de Friedel-Crafts intramolecular para la formación de un anillo pentagonal con un grupo tioacetel en posición γ , véase: Abad, A.; Agulló, C.; Arnó, M.; Domingo, L. R.; Zaragozá, R. J. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3761-3765.

A fin de obviar la presencia del grupo tioacetal, se procedió a su reducción en el compuesto **46**. En la Tabla 3.8 se indican las condiciones de reacción ensayadas que, en ningún caso, permitió el aislamiento de productos identificables.



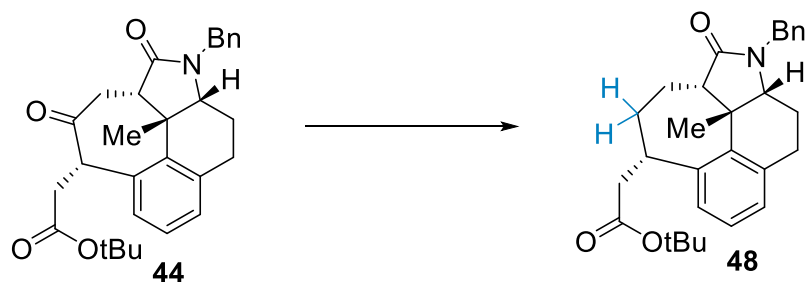
Entrada	Condiciones (equiv)	t	T	%
1	AIBN (0,4), Bu ₃ SnH (4), PhMe	4 h	100 °C	-
2	Ni-Raney, EtOH	4 h	78 °C	-
3	H ₂ , Ni-Raney, EtOH	16 h	rt	-

Tabla 3.8. Intentos de reducción del tioacetal **46**.

A la vista de estos resultados, se decidió estudiar la reducción de la cetona **44**. En las condiciones de Clemmensen modificadas²⁹ (Tabla 3.9, Entradas 1 y 2), no se obtuvieron resultados satisfactorios. En cambio, el grupo carbonilo se redujo de manera eficiente mediante una reacción de Wolff-Kishner en las condiciones de Caglioti (Entradas 3 y 4).³⁰ El proceso se inició con la formación de la correspondiente tosilhidrazona y posterior reducción de la misma empleando dos tipos de hidruros (NaBH₃CN y NaBH₄), siendo este último el más efectivo para la formación de **48**. En el transcurso de la reacción se observó una epimerización parcial en C-10 (dr 5:1), pudiéndose aislar y caracterizar en forma pura el isómero **48**.

²⁹ Bonjoch, J.; Casamitjana, N.; Bosch, J. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 1735-1741.

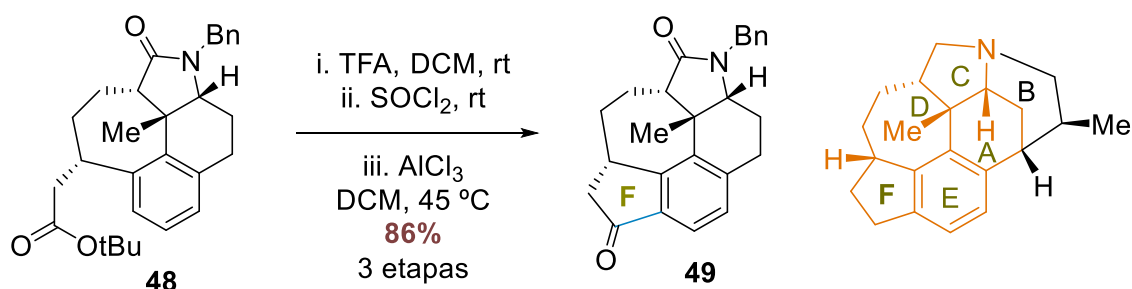
³⁰ (a) Caglioti, L. *Org. Synth.* **1972**, *52*, 122-123. (b) Westphal, J.; Schumacher, C. E.; Schmalz, H.-G. *Synthesis* **2017**, *49*, 218-224.



Entrada	Condiciones (equiv)	t	T	%
1	Zn (100), HCl-Et ₂ O	4 h	0 °C (3 h) 10 °C (1 h)	-
2	Zn (100), HCl- Et ₂ O	4 h	rt	-
3	i. TsNHNH ₂ (1,5), MeOH ii. NaBH ₃ CN (1,5), ZnCl ₂ (0,7), MeOH	18 h 4 h	rt 65 °C	37%
4	i. TsNHNH ₂ (1,3), EtOH ii. NaBH ₄ (4), THF:H ₂ O	17 h 3 h	rt 66 °C	80% dr 5:1

Tabla 3.9. Reducción del cetoéster **44**.

Cuando se realizó la hidrólisis del compuesto **48** en medio ácido (TFA), y el ácido resultante se sometió a las condiciones de ciclación de Friedel-Crafts comentadas anteriormente en la formación del anillo de ciclopentanona, se obtuvo la cetona pentacíclica **49** con un excelente rendimiento (Esquema 3.24).



Esquema 3.24. Síntesis de la cetona pentacíclica **49**.

Así pues, después de un proceso laborioso, se logró la transformación de la cetona tetracíclica **40** al compuesto pentacíclico **49** después de 10 etapas y con un rendimiento global del 32%.

En la Figura 3.7 se puede apreciar la estructura cristalina del intermedio **49**, identificada por difracción de rayos-X.

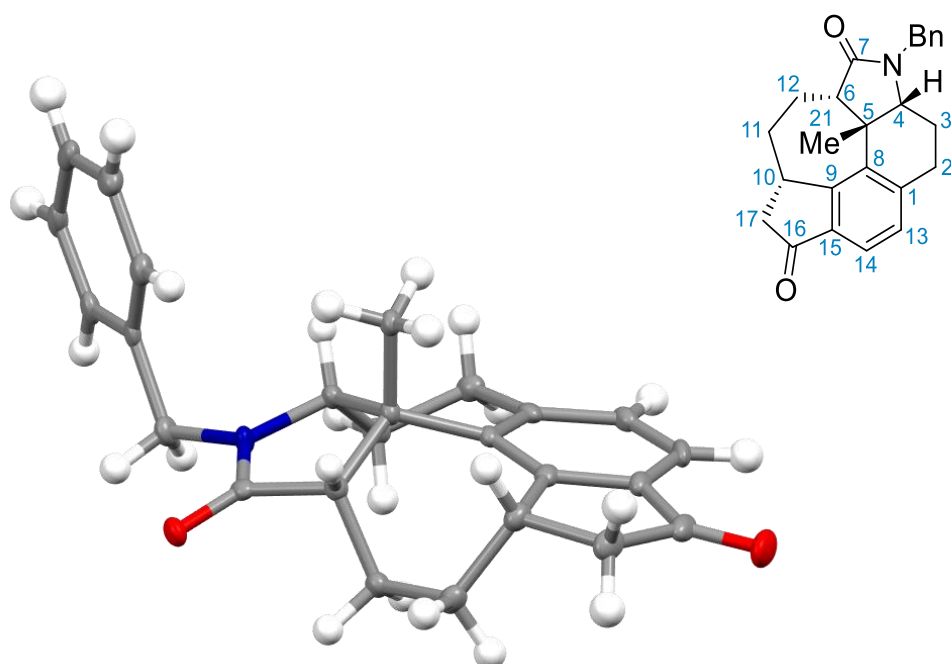
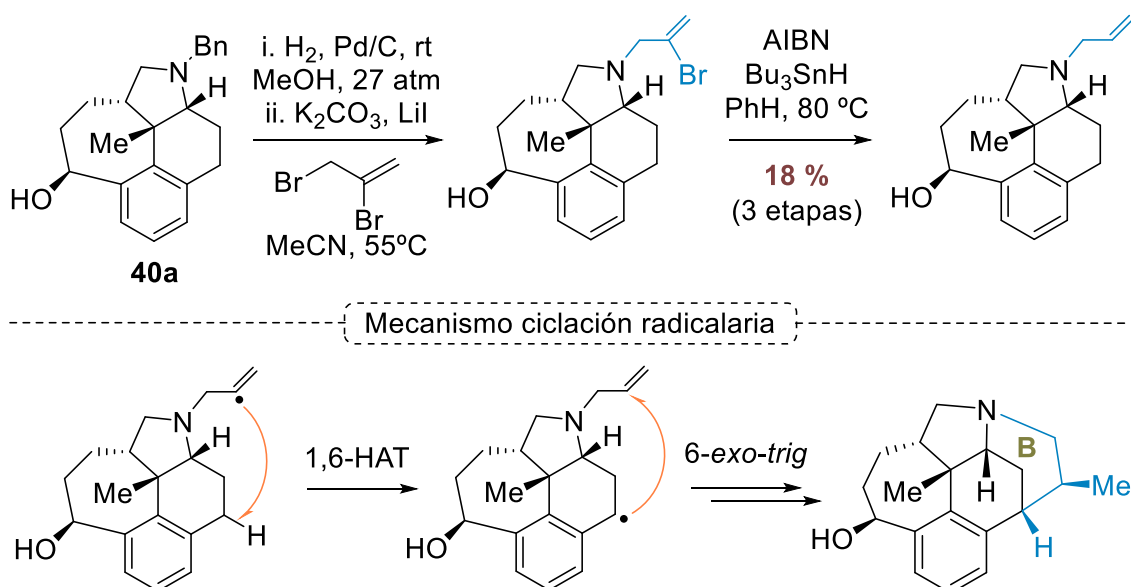


Figura 3.7. Diagrama ORTEP del compuesto **49**.

3.7. Estudios preliminares para la elaboración del anillo B

En conjunción con los resultados introducidos en este capítulo, se han realizado estudios preliminares encaminados a la elaboración del anillo B de la dafenilina, los cuales se comentan de forma somera.

A partir de la amina **40a**, se procedió a la desbencilación, seguida de la *N*-alquilación con 2,3-dibromopropeno. Una vez formado el bromuro vinílico, se pretendía evaluar si sería factible un proceso de transferencia 1,6 de H, y posterior ciclación radicalaria 6-*exo-trig* del radical bencílico sobre el grupo vinilo (Esquema 3.25).³¹ Desafortunadamente, únicamente se detectó la formación del producto de reducción.



Esquema 3.25. Estrategia sintética focalizada en la obtención del sistema ABCDE.

La formación del producto de reducción podría deberse a la conformación que adopta el bromuro vinílico. La distancia entre la posición bencílico y el radical vinílico, generado a partir del bromuro, es lo suficientemente significativa para inhibir el proceso de transferencia 1,6-H (Figura 3.8).

³¹ Lin, H.; Schall, A.; Reiser, O. *Synlett* **2005**, 2603-2606.

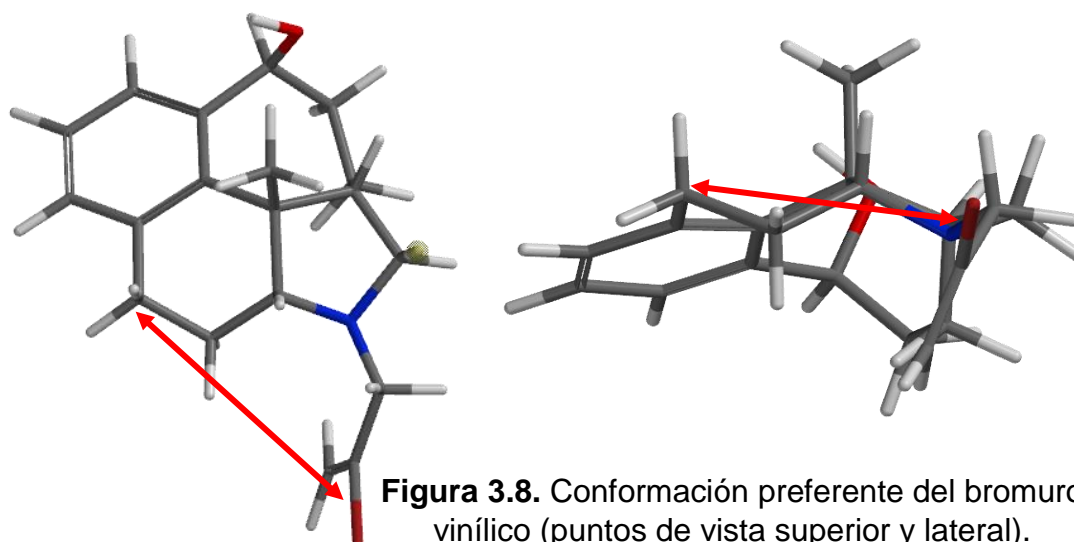
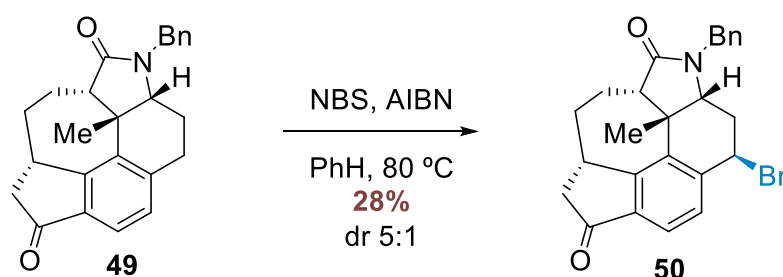


Figura 3.8. Conformación preferente del bromuro vinílico (puntos de vista superior y lateral).

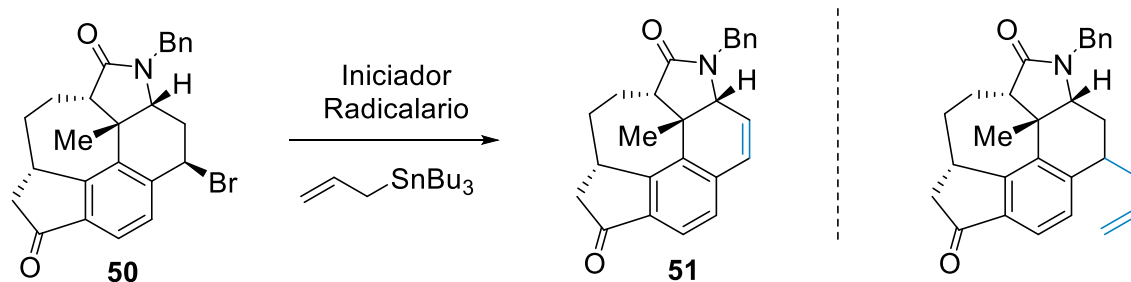
A partir de compuestos pentacíclicos se exploraron las siguientes reacciones.

- a) Ensayos de bromación bencílica (Esquema 3.26) con el propósito de funcionalizar esta posición para la posterior introducción de una cadena lateral necesaria para la formación del anillo morfánico B.



Esquema 3.26. Síntesis del bromuro **50**.

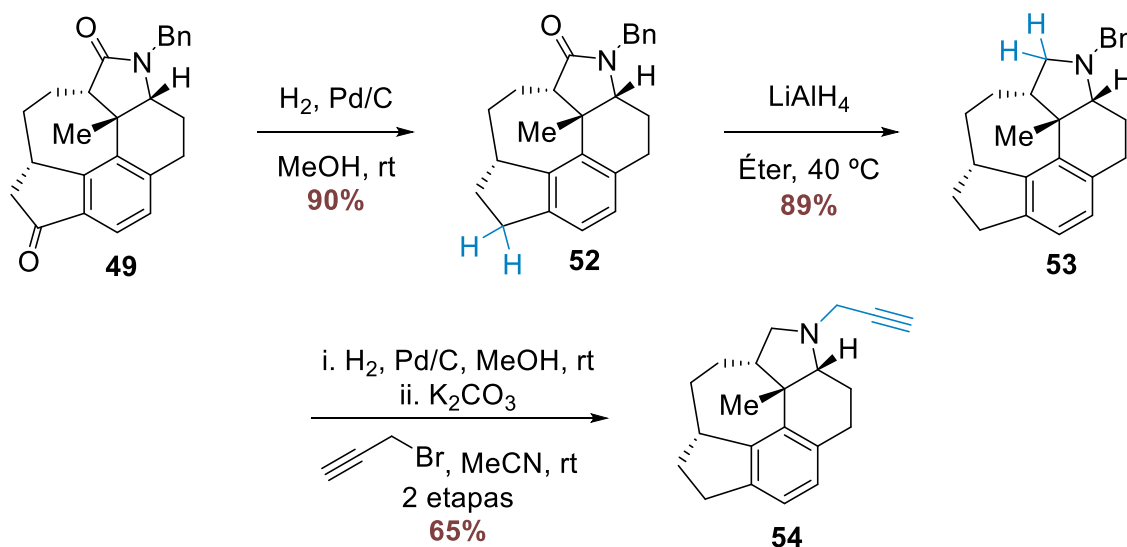
A pesar del bajo rendimiento de la reacción (28%), se efectuaron diversos ensayos focalizados en la alilación del bromuro **50** (Tabla 3.10). Aplicando la metodología desarrollada por Keck (Entradas 1-3), no hubo reacción, exceptuando cuando se trabajó en condiciones térmicas (Entrada 3), en las que se formó el producto de eliminación **51**, hecho que también se observó con el bromuro tetracíclico **41a** (Tabla 3.6, Entrada 1). Cuando se empleó aliltrimetilsilano se recuperó el sustrato de partida.



Entrada	Condiciones (equiv)	Equiv Estannano	t	T	%
1	Et ₃ B (1,5), O ₂ , DCM:THF (4:1)	3	18 h	- 40 °C	-
2	Et ₃ B (1,2), O ₂ , PhH	3	3 h	rt	-
3	AIBN (0,2), PhH	2,4	1 h	80 °C	51 (84%)

Tabla 3.10. Intentos de alilación del bromuro **50**.

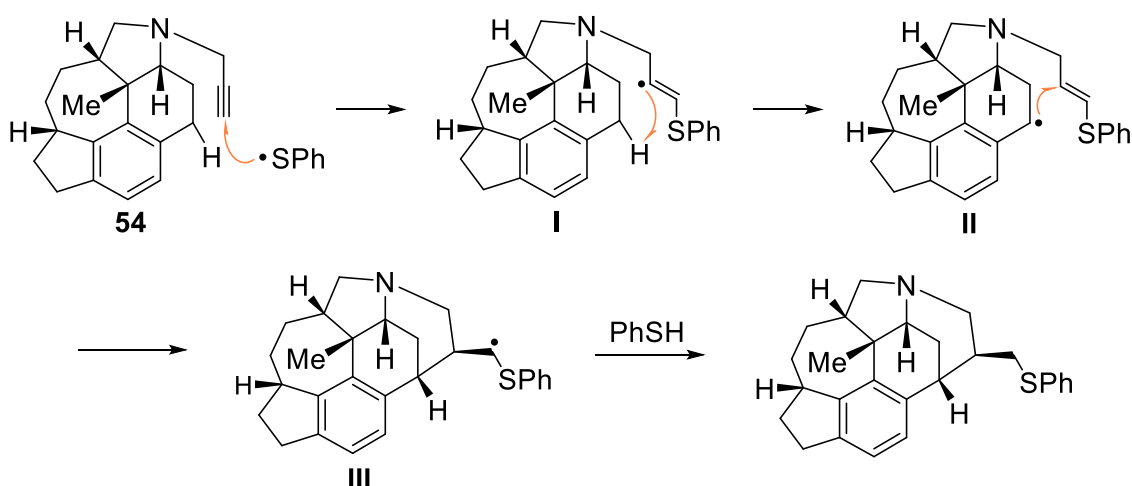
b) Síntesis de la propargilamina **54** con el propósito de estudiar una ciclación radicalaria, en condiciones no reductivas, promovida por un radical tiilo (Esquema 3.27).



Esquema 3.27. Transformación de la lactama **49** en la propargilamina **54**.

Se preparó la amina terciaria **53** a partir de la cetona **49** mediante procesos de hidrogenación y reducción con LiAlH_4 . La posterior desbencilación y reacción de alquilación rindió la propargilamina **54**.

A partir de **54**, el proceso clave consistiría en una ciclación radicalaria 6-*exo-trig* en condiciones no reductivas, según se visualiza en el Esquema 3.28, inspirado en trabajos seminales de Renaud³² y Simpkins.³³ El mecanismo de la ciclación radicalaria comportaría la adición de un radical tiilo al grupo alquino, proporcionando el radical vinílico **I**. Este debería evolucionar mediante un proceso de transferencia de átomo de hidrogeno 1,6 para formar el radical bencílico **II**. La ciclación del mismo conduciría a un compuesto hexacíclico **III**, que sólo requeriría un proceso de reducción para alcanzar el objetivo final.



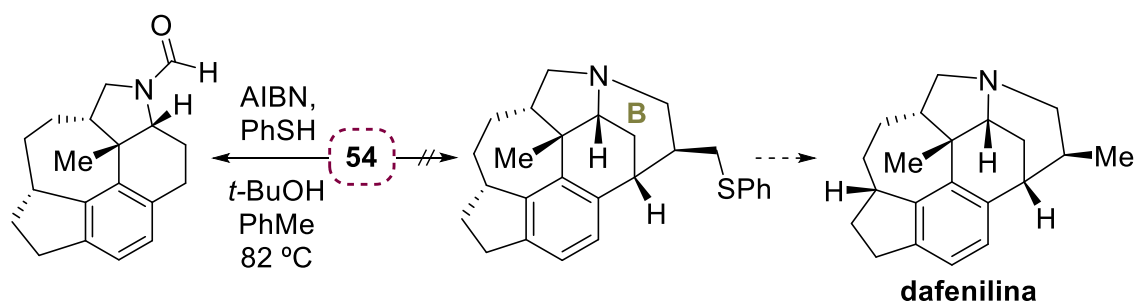
Esquema 3.28. Mecanismo hipotético para la ciclación radicalaria 6-*exo-trig*.

La cantidad disponible de la amina **54** (22 mg) solo permitió realizar un ensayo de ciclación (AIBN, PhSH, *t*-BuOH, tolueno, 82 °C),³⁴ que fue infructuoso dando lugar a una mezcla de reacción compleja en la que se identificó el *N*-formil derivado **55** (Esquema 3.29).

³² Soulard, V.; Denes, F.; Renaud, P. *Free Radical Res.* **2016**, *50*, S2-S5.

³³ Crick, P. J.; Simpkins, N. S.; Highton, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6472-6475.

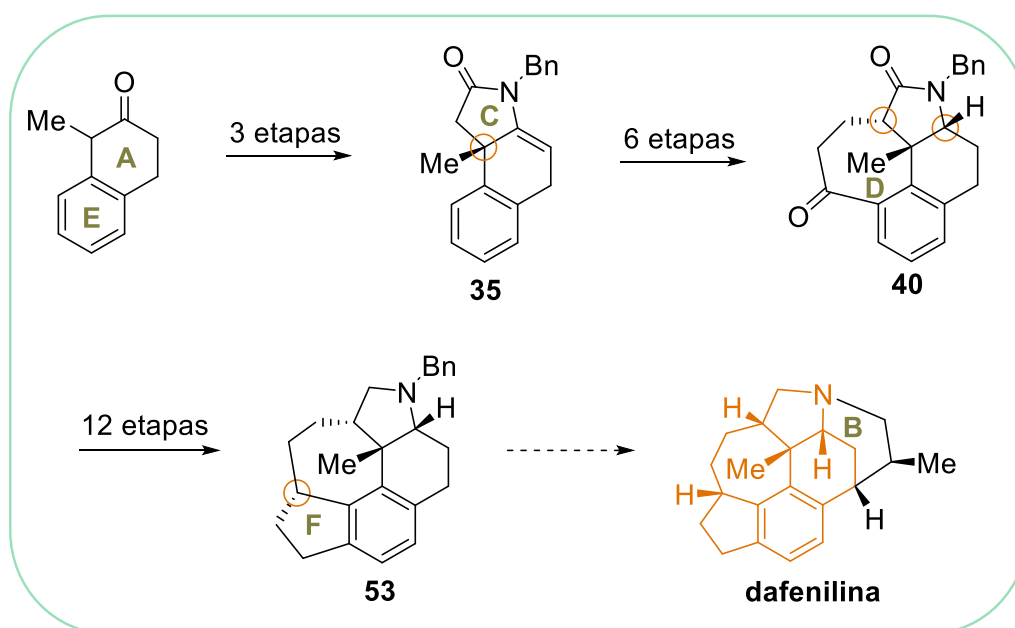
³⁴ No pudo efectuarse un intento de ciclación en el que se inhibiera la participación del nitrógeno mediante protonación de la amina con TFA.



Esquema 3.29. Ciclación de la amina **54**.

En resumen, a partir de la 1-metil-2-tetralona, comercial en su forma racémica, se ha sintetizado por primera vez el fragmento pentacíclico ACDEF **53** de la dafenilina después de 21 etapas con un rendimiento global del 6,5% (Esquema 3.30).

Las principales transformaciones de la síntesis son una ciclación radicalaria *5-endo-trig* que permitió la obtención del núcleo azatricíclico ACE, la introducción de una cadena lateral y reducción diastereoselectiva de una enamida con posterior ciclación de Friedel-Crafts intramolecular, conduciendo a la formación del sistema tetracíclico ACDE, y finalmente, un proceso de transposición carbonílica 1,2 seguido de una α -alquilación y ciclación de Friedel-Crafts, proporcionando el sistema ACDEF de la dafenilina.



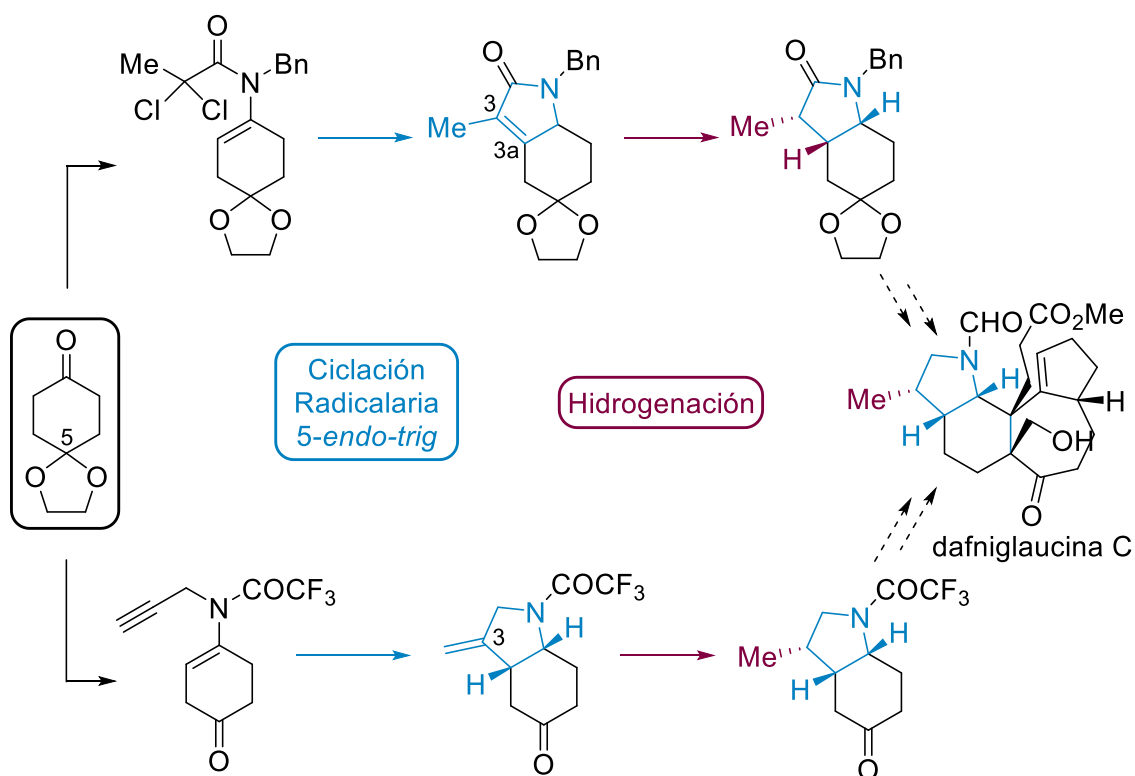
Esquema 3.30. Síntesis del sistema ACDEF del alcaloide dafenilina.

CAPÍTULO 4:
CONCLUSIONES

La síntesis diastereoselectiva de 3-metil-*cis*-octahidroindoles no es trivial para la preparación del diastereoisómero en que el grupo metilo guarda una relación *trans* con respecto a los átomos de hidrógeno de las posiciones de fusión interanulares.

Se han establecido dos procedimientos para la síntesis de los mencionados compuestos azabíclicos de gran interés como *building-blocks* para el acceso a alcaloides de tipo yuzurimina y dafniglaucina C que contienen un fragmento de 3-metil-*cis*-octahidroindol incrustado en su estructura molecular.

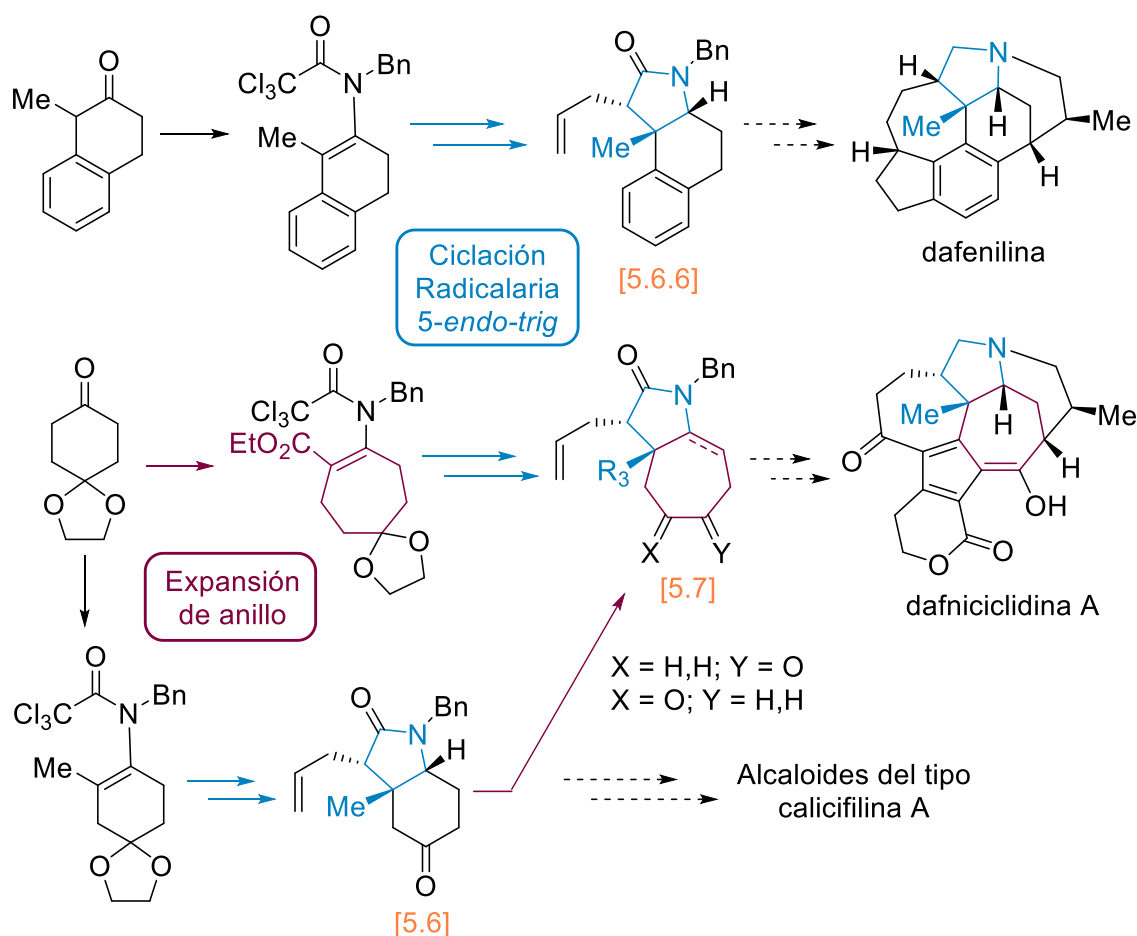
El estudio de diversos procedimientos radicalarios, a partir de haloacetamidas y propargilaminas en compuestos ciclohexénicos con un grupo carbonilo, ha permitido establecer que la hidrogenación de un metileno exocíclico en C-3 o de un doble enlace tetrasustituido (C3 - C3a), es un método adecuado para el control estereoquímico (en C-3) de compuestos azabíclicos funcionalizados en C-5.



La ciclación radicalaria de derivados de *N*-bencil-*N*-(2-metilcicloalquenil) tricloroacetamidas con un sistema de enamida tetrasustituida, es un método eficiente para la síntesis de γ -lactamas polifuncionalizadas. Mediante este procedimiento general, se accede a la síntesis de compuestos azapolicíclicos con una fusión *cis* y un estereocentro cuaternario carbonado en la fusión del anillo.

La presencia de una funcionalización adecuada en los anillos carbocíclicos, permite incrementar la complejidad mediante el ensamblaje de nuevos anillos en ruta a intermedios sintéticos avanzados para la síntesis de alcaloides *Daphniphyllum*.

Ejemplos representativos de esta metodología son las síntesis de los sistemas azacíclicos [5.6], [5.6.6] y [5.7]. Asimismo, se ha establecido la interconversión de un sistema octahidroindólico a su homólogo con un anillo de siete eslabones mediante un proceso de expansión de anillo, que constituye una nueva entrada sintética para la obtención de octahidrociclohepta[*b*]pirroles.

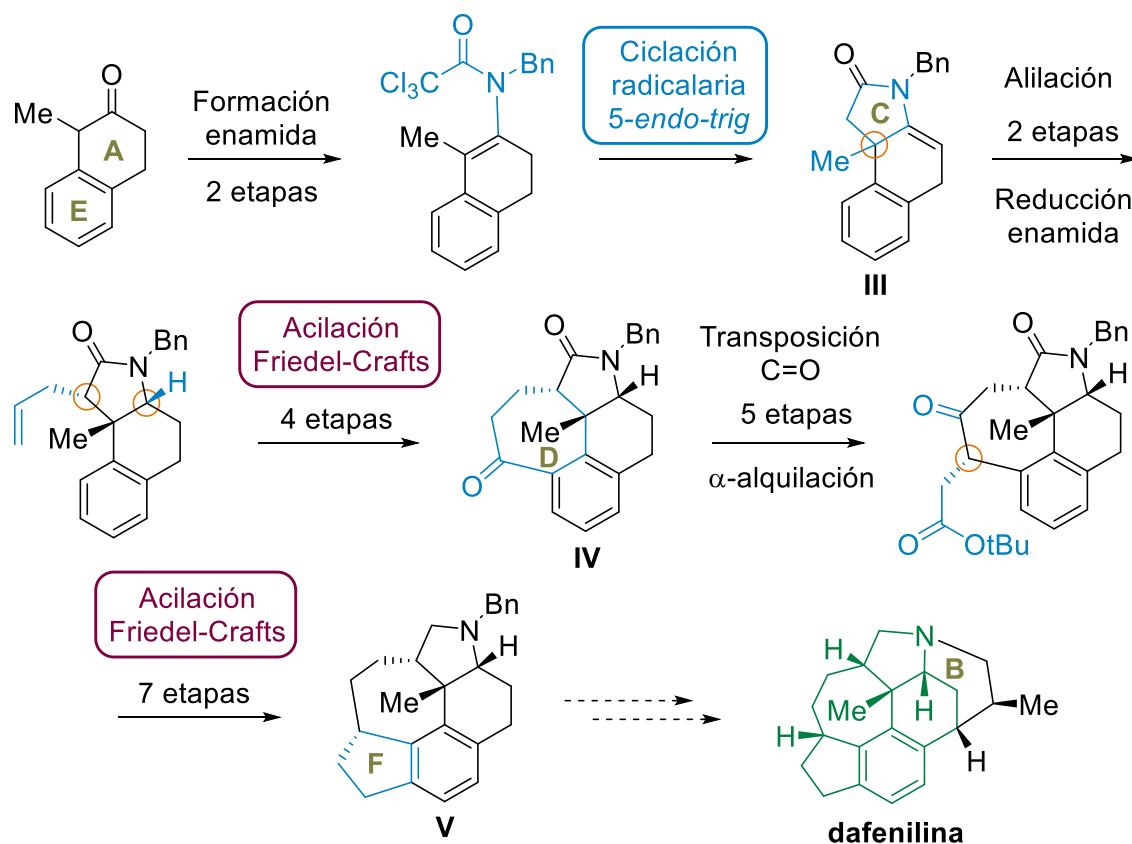


3

El acceso al núcleo azatricíclico ACE de tipo 9b-metil-*cis*-hidrobenzo[*e*]indol **III**, a partir de un derivado de la β -tetralona, permite el diseño de una nueva aproximación sintética encamada a la síntesis del alcaloide dafenilina.

La estereoestructura del compuesto **III** es clave para la génesis diastereoselectiva de los centros estereogénicos requeridos para acceder al sistema de octahidro-7,8-(epiminometano)nafto[2,1,8-*cde*]azuleno (**V**).

La preparación del compuesto azapentacíclico con el fragmento estructural ACDEF de la dafenilina, inédito en la literatura, se ha conseguido mediante una secuencia de 21 etapas con un rendimiento global del 6,5%. Diversos procesos diastereoselectivos permiten generar los tres centros estereogénicos en el anillo lactámico C, incluyendo el centro cuaternario en C-5.

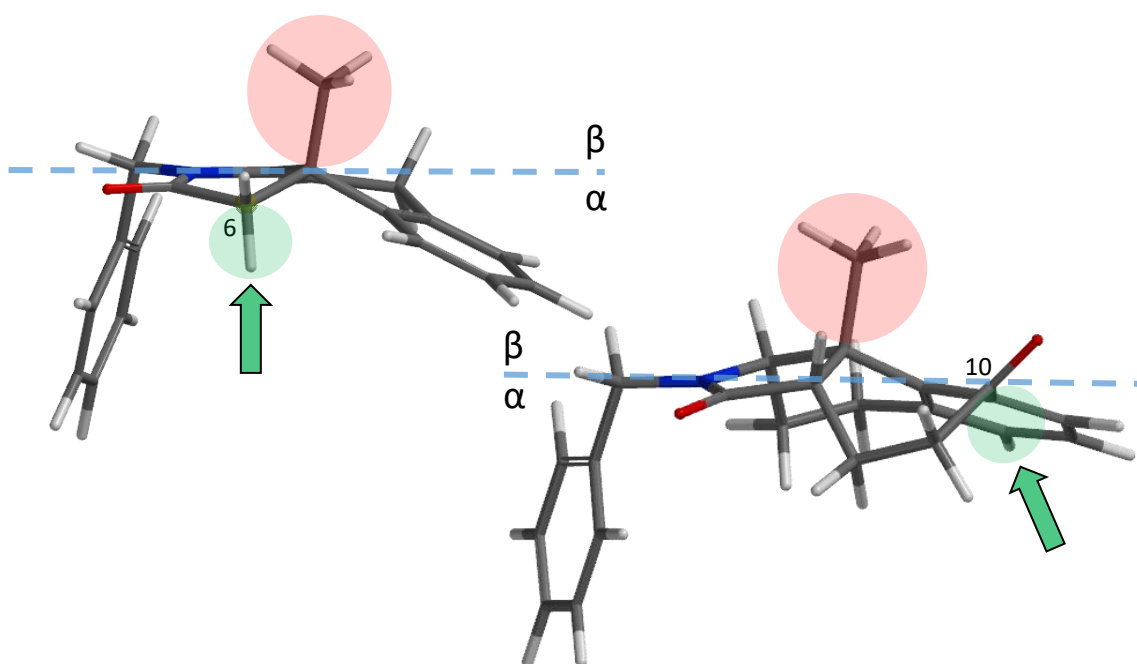


La síntesis del sistema pentacíclico ACDEF de la dafenilina implica dos reacciones de Friedel-Crafts para generar los anillos heptagonal D y pentagonal F, que exigen un control estereoquímico en la formación de las cadenas alquilcarboxílicas requeridas.

La topología molecular de los intermedios sintéticos, en los que la cara cóncava interior es más accesible que la convexa, es clave en el control estereoquímico de la síntesis.

La generación diastereoselectiva de la configuración en C-6 está controlada por efectos estéricos debidos a la disposición en α del centro cuaternario, en la que el grupo metilo bloquea el acceso por la cara β en la estructura **III**.

La reactividad en C-10 del sistema tetracíclico **IV** está gobernada de nuevo por motivos estéricos. El grupo carbonilo bencílico no es accesible a reactivos que permitiesen la formación de un enlace C-C. Si bien, la reducción del mismo con borohidruro sódico, sí que es factible para generar el alcohol correspondiente mediante la transferencia de hidruro por la cara α . Este hecho determina que la reacción de alquilación en C-10 se llevase a cabo mediante la α -alquilación de un enolato generado a partir de un carbonilo en la posición vecina, cuya regioselectividad está controlada por su carácter bencílico.



CAPÍTULO 5:
PARTE EXPERIMENTAL

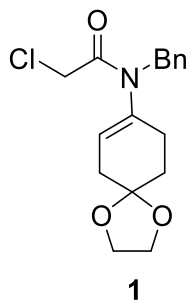
General information

NMR spectra were recorded in CDCl_3 and the chemical shifts of ^1H and ^{13}C NMR spectra are reported in ppm downfield (δ) from Me_4Si . All NMR data assignments are supported by gCOSY and gHSQC experiments. The high resolution ESI mass spectra were obtained on an Agilent LC/MSD-TOF mass spectrometer. Analytical thin-layer chromatography was performed on SiO_2 (Merck silica gel 60 F₂₅₄) with a fluorescent indicator ($\lambda = 254 \text{ nm}$), and the spots were located by UV light and/or with 1% aqueous KMnO_4 solution, anisaldehyde or hexachloroplatinate reagent. Chromatography refers to flash chromatography and was carried out on SiO_2 (Carlo Erba silica gel 60A, 35-70 μm particle size). Drying of organic extracts during workup of reactions was performed over anhydrous Na_2SO_4 . Solvent evaporation was accomplished with a rotatory evaporator. All yields refer to chromatographically and spectroscopically (NMR) pure material.

The supplementary crystallographic data of compounds **37**, **41** and **49** can be obtained free of charge via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif, or by emailing data_request@ccdc.cam.ac.uk, or by contacting The Cambridge Crystallographic Data Centre, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK; fax: +44 1223 336033.

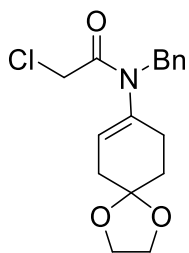
In the NMR assignment data throughout the supporting information, IUPAC systematic numbering is used for compounds 1-39. Biosynthetic numbering was used for tetra- and pentacyclic compounds 40-55. Compound 25 have been previously reported.

CAPÍTULO 2:
SÍNTESIS DE NOVO DE BUILDING-BLOCKS
PARA LA SÍNTESIS DE
ALCALOIDES DAPHNIPHYLLUM

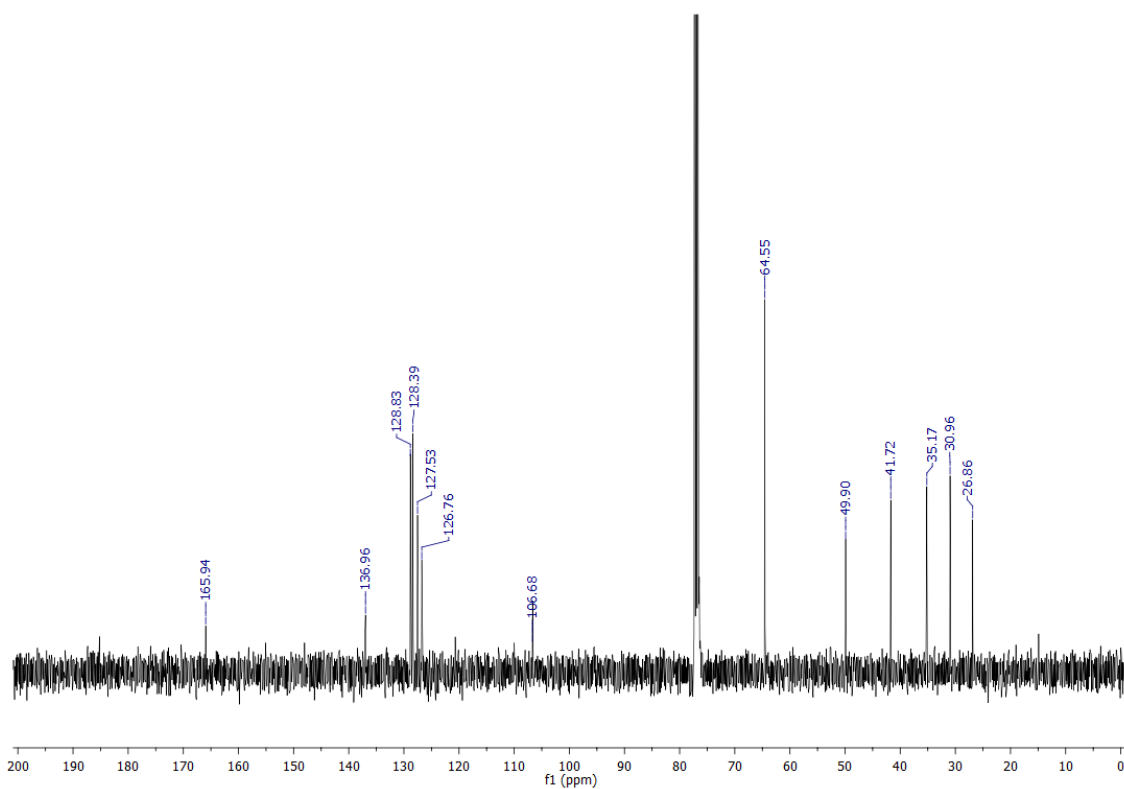
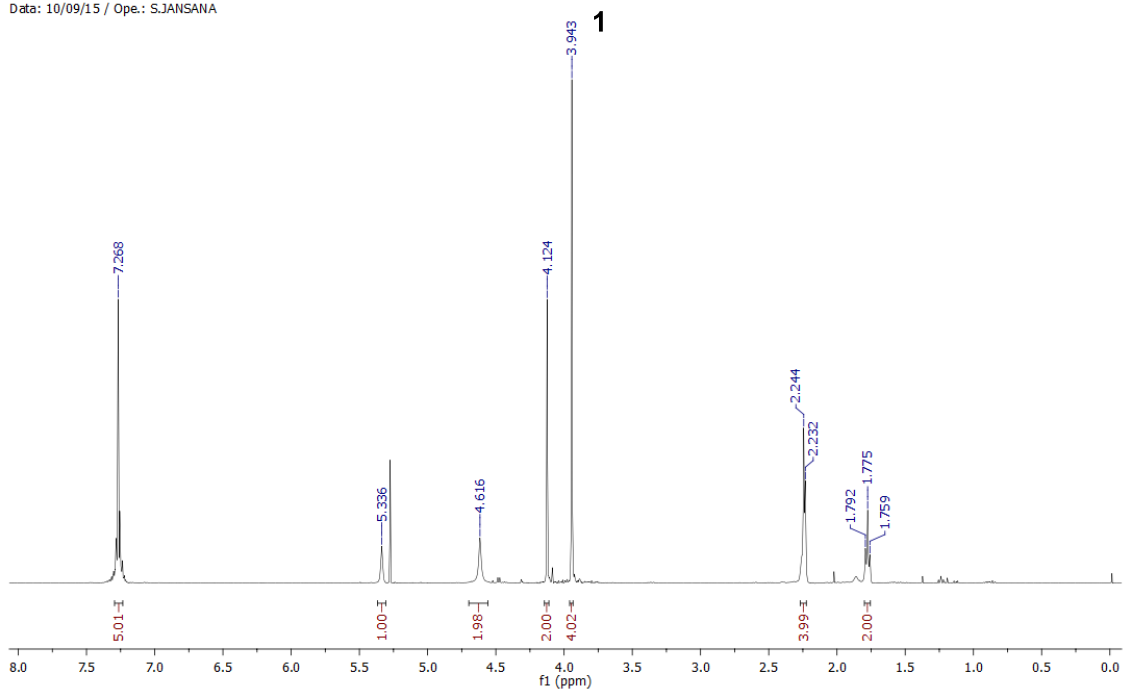


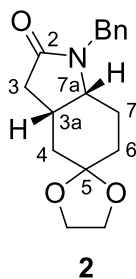
4-(*N*-Benzyl-2-chloroacetamido)cyclohex-3-enone ethylene acetal (**1**)

Benzylamine (0.23 mL, 2.1 mmol, 1.1 equiv) and 1,4-cyclohexanedione monoethylene Acetal (300 mg, 1.9 mmol, 1.0 equiv) were dissolved in dichloromethane (6 mL), and molecular sieves (4 Å; 375 mg) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h; then it was filtered through celite[®], which was then washed with dichloromethane. The filtrate was concentrated to give the corresponding imine. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.30-7.20 (m, 5H), 4.55 (s, 2H), 4.00 (s, 4H), 2.55 (t, *J* = 4.6 Hz, 4H), 1.92 (dd, *J* = 10.2, 4.1 Hz, 2H), 1.83 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 2H). A solution of this imine in toluene (6 mL) was then added dropwise to a cooled (0 °C) solution of chloroacetyl chloride (0.167 mL, 2.11 mmol, 1.1 equiv) in toluene (6 mL). The resulting solution was stirred at room temperature for 1 h. The mixture was then cooled to 0 °C, and a solution of triethylamine (0.8 mL, 5.76 mmol, 3.0 equiv) in toluene (6 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at room temperature for a further 1 h. The reaction mixture was treated with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution for 1 h, extracted with ether, washed with brine (3×100 mL) and concentrated. Purification by chromatography (Hexane/EtOAc, 1:0 to 1:1) gave enamide **1** (358 mg, 58%) as a pale yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.27 (m, 5H), 5.34 (br s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.94 (s, 4H), 2.24 (m, 4H), 1.78 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 166.0, 137.0, 128.8, 128.4, 127.5, 126.8, 106.7, 64.6, 49.9, 41.7, 35.2, 31.0, 26.9. HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₂₁ClNO₃ [M+H]⁺ 322.1204; found 322.1210.



M400AFF_10092015_SJ-53-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-53 PF A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 10/09/15 / Ope.: S.JANSANA

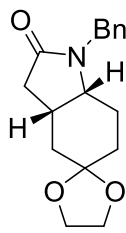




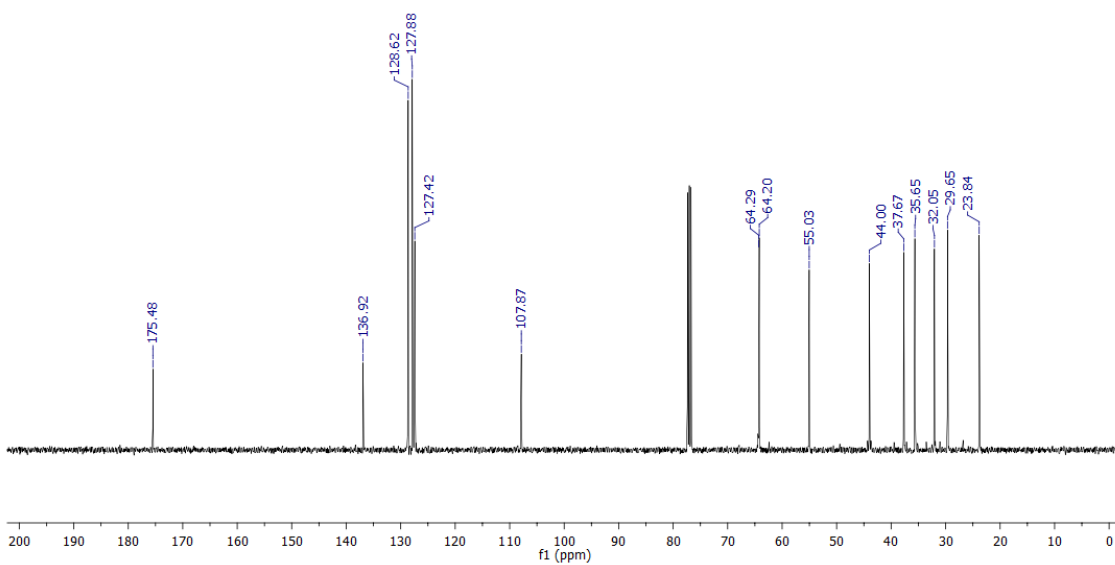
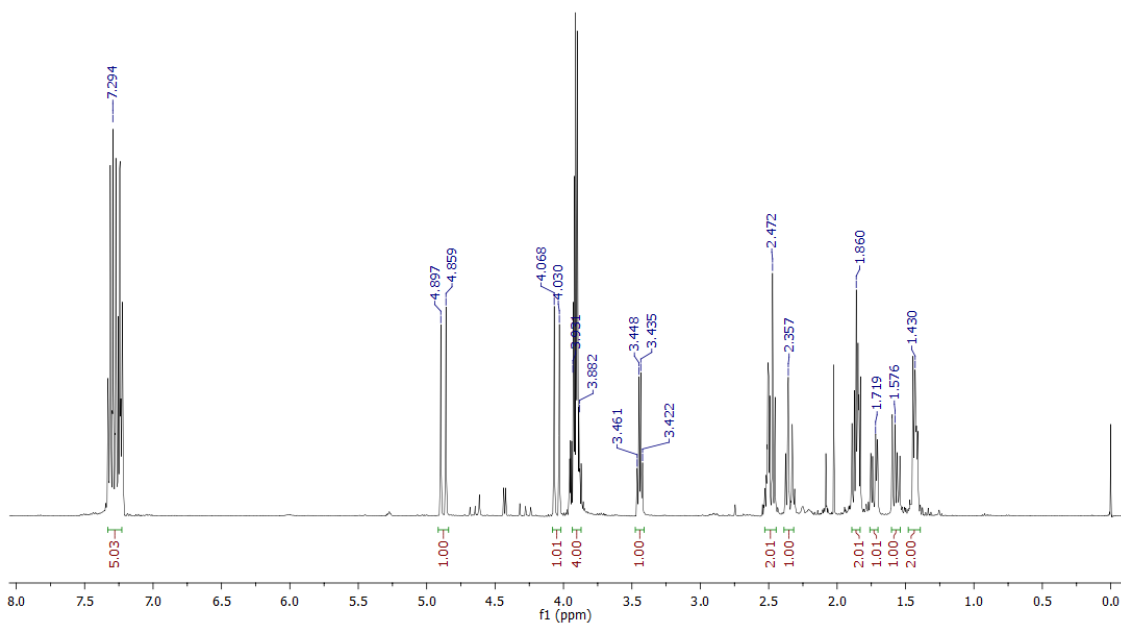
***cis*-1-Benzylhexahydroindole-2,5-dione ethylene acetal (2)**

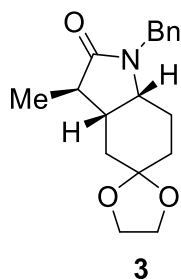
Enamide **1** (6.32 g, 19.6 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (280 mL), and the solution was heated to reflux. A solution of Bu₃SnH (6.34 mL, 23.6 mmol, 1.2 equiv) and AIBN (1.61 g, 9.8 mmol, 0.5 equiv) in toluene (10 mL) was added to the reaction mixture via syringe pump over 4 h. The mixture was cooled and concentrated, and the residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 3:1 to 0:1) to give **2** (4.06 g, 72%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.27 (m, 5H, PhH), 4.88 and 4.05 (two d, *J* = 15.1 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.93-3.88 (m, 4H, OCH₂), 3.44 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-7a), 2.52-2.45 (m, 2H, CH₂-3), 2.35 (m, 1H, H-3a), 1.89-1.82 (m, 2H, CH₂-7), 1.73 (dd, *J* = 14.0, 5.2 Hz, 1H, H-4eq), 1.57 (dd, *J* = 13.8, 8.4 Hz, 1H, H-4ax), 1.45-1.41 (m, 2H, CH₂-6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 175.5 (C-2), 136.9 (*Cipso*), 128.6 (Ph), 127.9 (Ph), 127.4 (Ph), 107.9 (C-5), 64.3 and 64.2 (OCH₂), 55.0 (C-7a), 44.0 (CH₂Ph), 37.7 (C-3), 35.7 (C-4), 32.1 (C-3a), 29.7 (C-6), 23.8 (C-7). HRMS (ESI): calcd. for C₁₇H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 288.1594; found 288.1599.

M400AFF_04022015_S-1.2-H1_rep_16_51_07
M400F / Num.Inv. 1009191
cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-1.2 Pf C
Nom: GUILHEM COUSSANES
Data: 04/02/15 / Ope.: G.COUSSANES



2

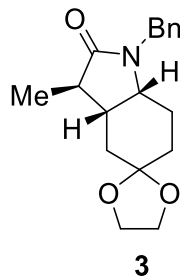




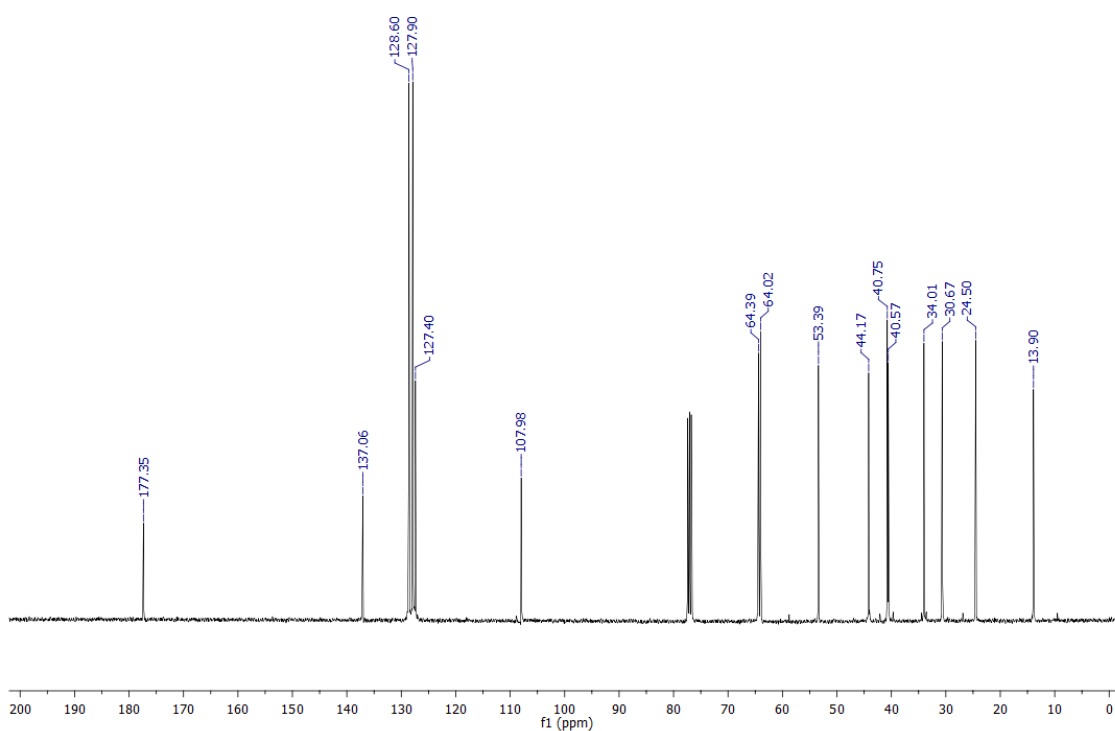
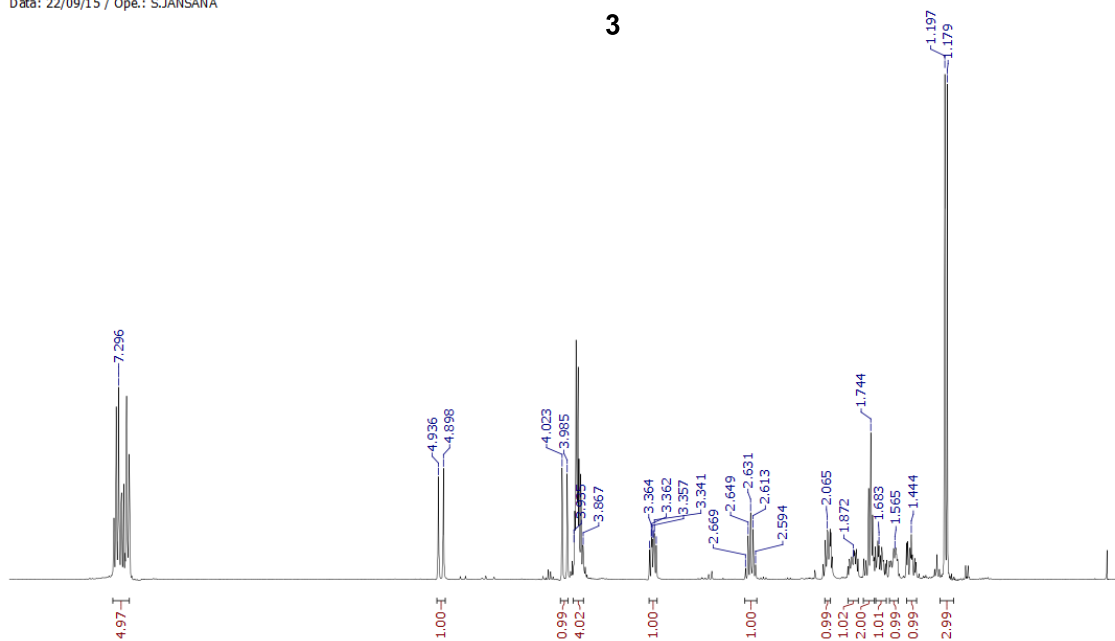
(3RS,3aRS,7aRS)-1-Benzyl-3-methylhexahydroindol-2,5-dione ethylene acetal (3)

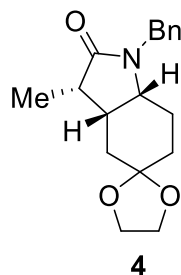
LHMDS (1 M in THF; 1.32 mL, 1.32 mmol, 2.0 equiv) was cooled to -78 °C, and a solution of **2** (190 mg, 0.66 mmol, 1.0 equiv) in THF (6.6 mL) was added dropwise over 20 min. MeI (412 μ L, 6.6 mmol, 10 equiv) was then added, and the reaction mixture was stirred at -78 °C for 30 min, and at room temperature for a further 30 min. The reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL), and the mixture was extracted with ether (3 \times 10 mL). The combined organic layers were dried and concentrated. The residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 95:5 to 0:1) to give **3** (142 mg, 71%) as a colorless oil. **Cyclization of Enamide 14a**: According to the procedure described for the cyclization of **1**, haloamide **14a** (140 mg, 0.42 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (6 mL), and the solution was heated to reflux. Bu₃SnH (135 μ L, 0.50 mmol, 1.2 equiv) and AIBN (14 mg, 0.08 mmol, 0.2 equiv) were added via syringe pump over 4 h. Purification by chromatography (Hexane/ EtOAc, 95:5 to 1:1) gave **3** (49 mg, 39%) as a colorless oil. **Cyclization of Enamide 14b**: Starting from bromo derivative **14b** (175 mg, 0.46 mmol, 1 equiv) and using the same reaction conditions, lactam **3** (45 mg, 32%) and lactam **6** (36mg, 26%) were obtained (58% total yield). Data for **3**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34-7.22 (m, 5H, PhH), 4.92 and 4.00 (two d, J = 15.0 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.88-3.94 (m, 4H, OCH₂), 3.35 (ddd, J = 8.2, 6.2, 6.2 Hz, 1H, H-7a), 2.63 (dq, J = 8.5, 6.8 Hz, 1H, H-3), 2.10-2.03 (m, 1H, H-3a), 1.91-1.83 (m, 2H, CH₂-7), 1.76-1.72 (m, 2H, CH₂-4), 1.58 (m, 1H, H-6eq), 1.46 (ddd, J = 14.2, 10.8, 4.0 Hz, 1H, H-6ax), 1.19 (d, J = 7.0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 177.4 (C-2), 137.1 (C_{ipso}), 128.6 (Ph), 127.9 (Ph), 127.4 (Ph), 108.0 (C-5), 64.4 and 64.0 (OCH₂), 53.4 (C-7a), 44.2 (CH₂Ph), 40.8 (C-3a), 40.6 (C-3), 34.0 (C-4), 30.7 (C-6), 24.5

(C-7), 13.9 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₂₄NO₃ [M+H]⁺ 302.1751; found 302.1760.



M400AFF_22092015_SJ-59-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-59 PF A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 22/09/15 / Ope.: S.JANSANA

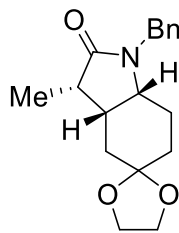




(3RS,3aSR,7aSR)-1-Benzyl-3-methylhexahydroindol-2,5-dione ethylene acetal (4)

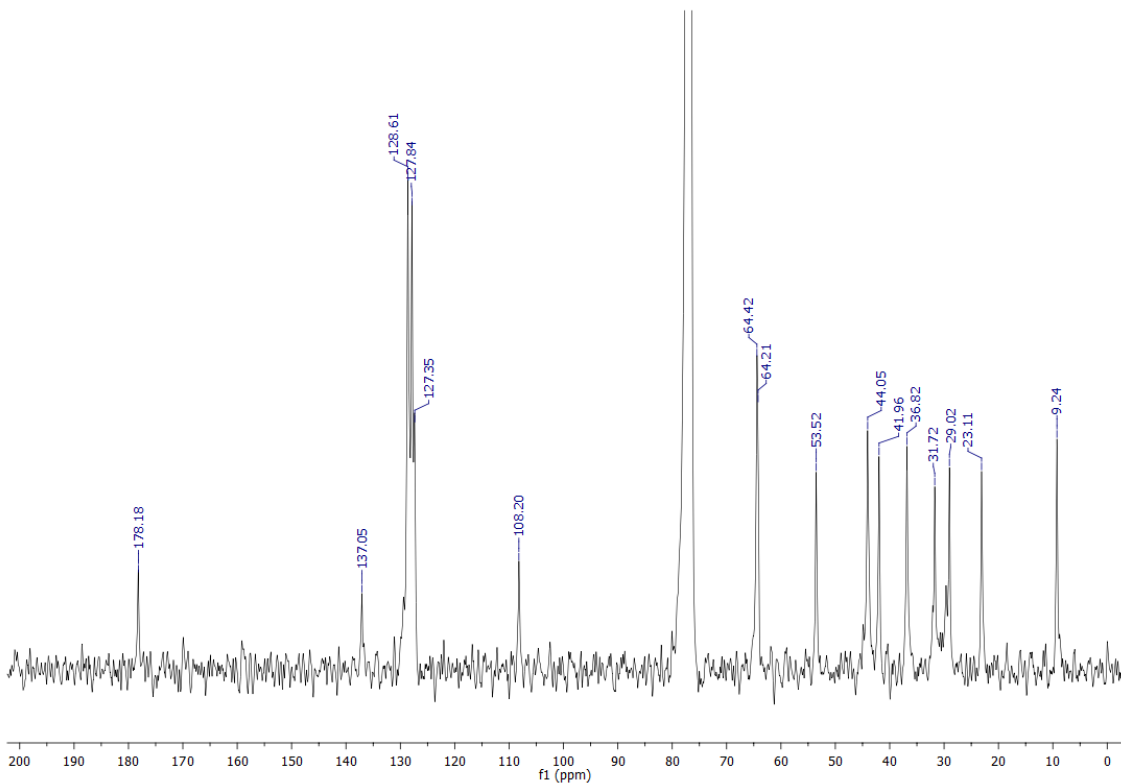
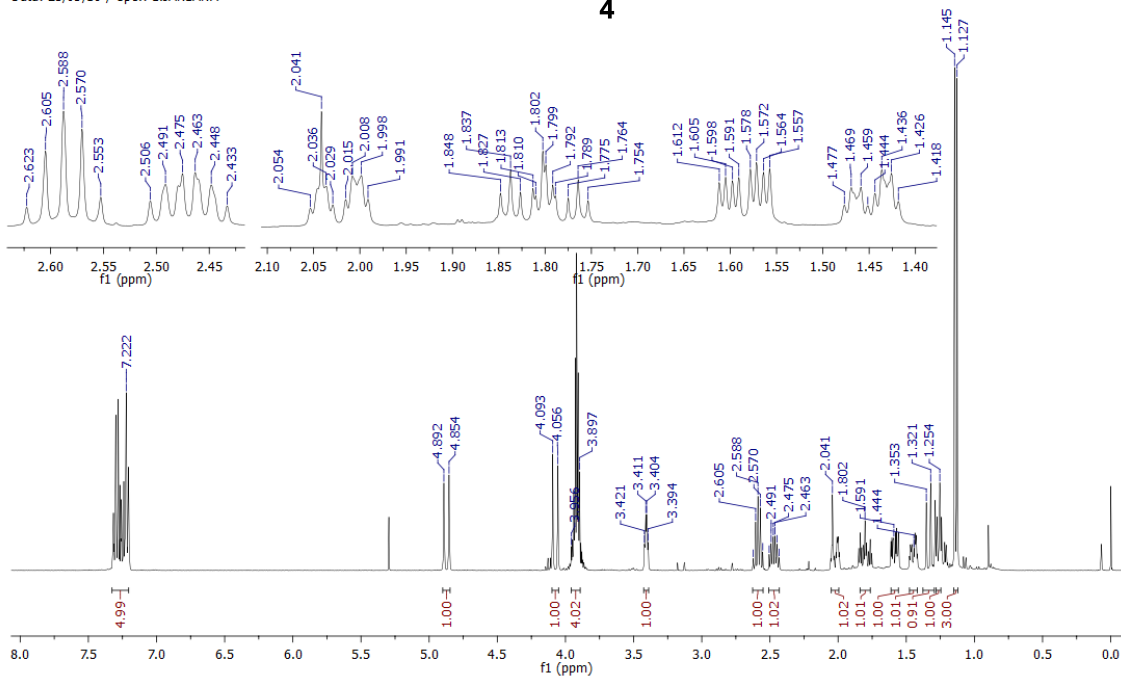
Hydrogenation of 5: Compound **5** (43 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in EtOAc (15 mL), and Pd/C (18 mg, 40 % w/w) was added. The resulting suspension was stirred at room temperature under H₂ (24 atm). After 24 h, the reaction mixture was filtered twice through celite[®]. The filtrate was concentrated to give **4** together with minor amounts of **6** in an 8:1 ratio (38 mg, 87% total yield) as a colorless oil. When the hydrogenation of **5** was carried out at atmospheric pressure, compounds **4** and **6** were isolated in a 2:1 ratio in 90% total yield.

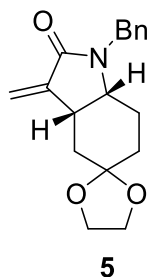
Hydrogenation of 6: Pd/C (215 mg, 40% w/w) was added to a solution of alkene **6** (538 mg, 1.80 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (15 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature under H₂ (27 atm) for 2 d. The reaction mixture was then filtered through celite[®], and the filtrate was concentrated. Chromatography (Hexane/EtOAc, 85:15) gave **4** (368 mg, 68%). Data for **4**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.36-7.20 (m, 5H, PhH), 4.88 and 4.07 (two d, *J* = 15.1 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.94-3.90 (m, 4H, OCH₂), 3.41 (td, *J* = 4.3, 2.6 Hz, 1H, H-7a), 2.59 (quint, *J* = 7.2 Hz, 1H, H-3), 2.47 (dddd, *J* = 12.6, 7.0, 6.0, 5.0 Hz, 1H, H-3a), 2.02 (dq, *J* = 13.2, 3.0 Hz, 1H, H-7eq), 1.80 (tt, *J* = 14.0, 4.2 Hz, 1H, H-7ax), 1.58 (ddd, *J* = 13.6, 5.6, 2.8 Hz, 1H, H-4eq), 1.45 (dq, *J* = 13.2, 3.2 Hz, 1H, H-6eq), 1.32 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-4ax), 1.25 (m, 1H, H-6ax), 1.14 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 178.2 (C-2), 137.0 (*Cipso*), 128.6 (Ph), 127.8 (Ph), 127.3 (Ph), 108.2 (C-5), 64.4 and 64.2 (OCH₂), 53.5 (C-7a), 44.1 (CH₂Ph), 42.0 (C-3), 36.8 (C-3a), 31.7 (C-4), 29.0 (C-6), 23.1 (C-7), 9.2 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₂₄NO₃ [M+H]⁺ 302.1751; found 302.1760.



4

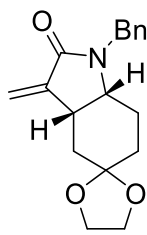
VNMRS400A_25052016_SJ-149_Pf_A-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 ddd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-149_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 25/05/16 / Ope.: S.JANSANA





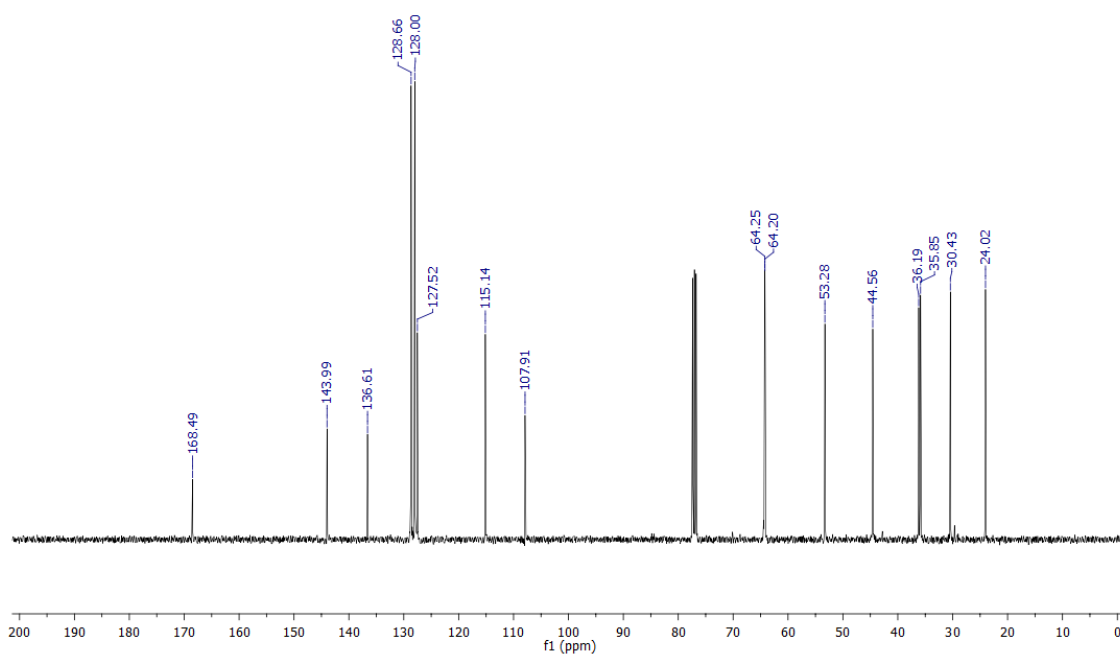
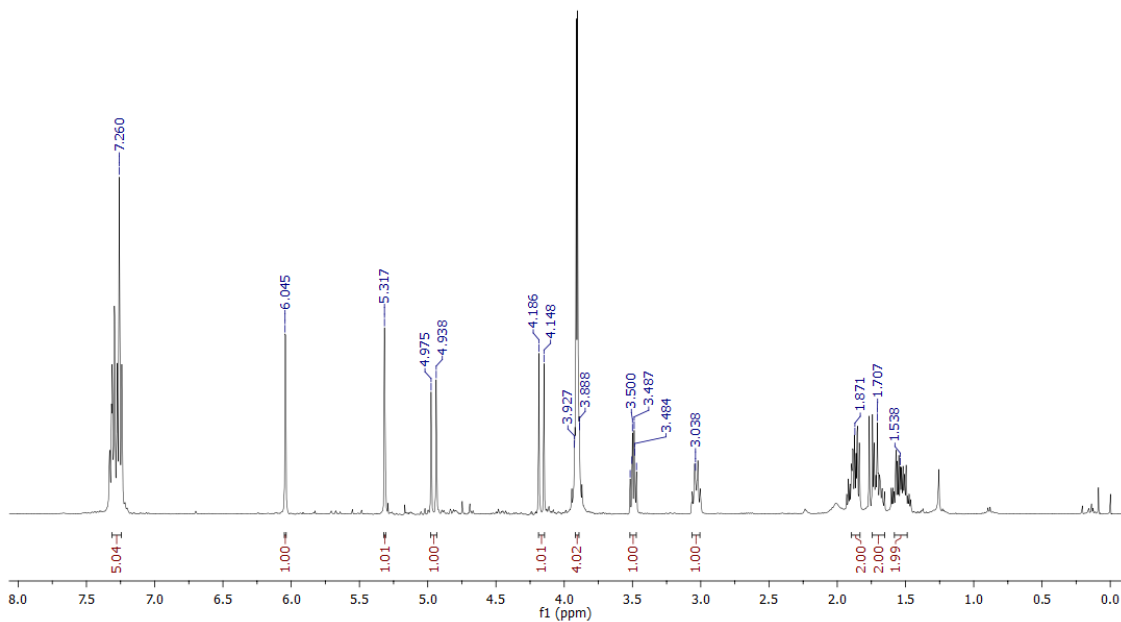
cis-1-Benzyl-3-methylenehexahydroindole-2,5-dione ethylene acetal (5)

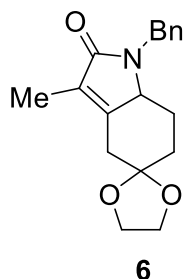
LHMDS (1 M in THF; 1.15 mL, 1.15 mmol, 2.0 equiv) was cooled to -78 °C, and a solution of compound **2** (165 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv) in THF (3 mL) was added. The reaction mixture was warmed to room temperature over 20 min, and then CF₃CO₂CH₂CF₃ was added (238 μL, 1.78 mmol, 3.1 equiv). The mixture was stirred at room temperature for a further 24 h; then a saturated aqueous NH₄Cl solution was added, and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and concentrated. The resulting crude mixture was immediately used in the next step. This intermediate was dissolved in benzene (10 mL), and K₂CO₃ (246 mg, 1.78 mmol, 3.1 equiv), 18-crown-6 (40 mg, 0.15 mmol, 0.26 equiv), and paraformaldehyde (604 mg, 20 mmol, 35 equiv) were added. The resulting suspension was heated at reflux for 20 h. The mixture was then cooled to room temperature, and a saturated aqueous NH₄Cl solution was added. The mixture was extracted with EtOAc. The organic extracts were dried and concentrated. The residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 9:1 to 1:1) to give **5** (43 mg, 25%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.33-7.24 (m, 5H, PhH), 6.04 and 5.32 (two d, *J* = 1.9 Hz, 1H each, =CH₂), 4.96 and 4.18 (two d, *J* = 15.0 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.90 (s, 4H, OCH₂), 3.49 (q, *J* = 6.2 Hz, 1H, H-7a), 3.03 (dddd, *J* = 12.0, 6.2, 6.0, 2.0 Hz, 1H, H-3a), 1.93-1.84 and 1.74-1.65 (two m, 2H each, CH₂-4 and CH₂-7), 1.57-1.49 (m, 2H, CH₂-6). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 168.5 (C-2), 144.0 (C-3), 136.6 (*Cipso*), 128.7 (Ph), 128.0 (Ph), 127.5 (Ph), 115.1 (=CH₂), 107.9 (C-5), 64.3 and 64.2 (OCH₂), 53.3 (C-7a), 44.6 (CH₂Ph), 36.2 (C-3a), 35.9 (C-4), 30.4 (C-6), 24.0 (C-7). HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₂₁NNaO₃ [M +Na]⁺ 322.1414; found 322.1411.



5

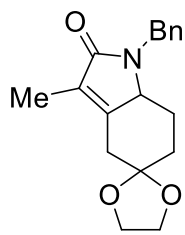
M400AFF_29092015_SJ-58-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: xxxxxxxxxxxx
Usuari: san / Mostra: SJ-58 PF A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 29/09/15 / Ope.: S.JANSANA





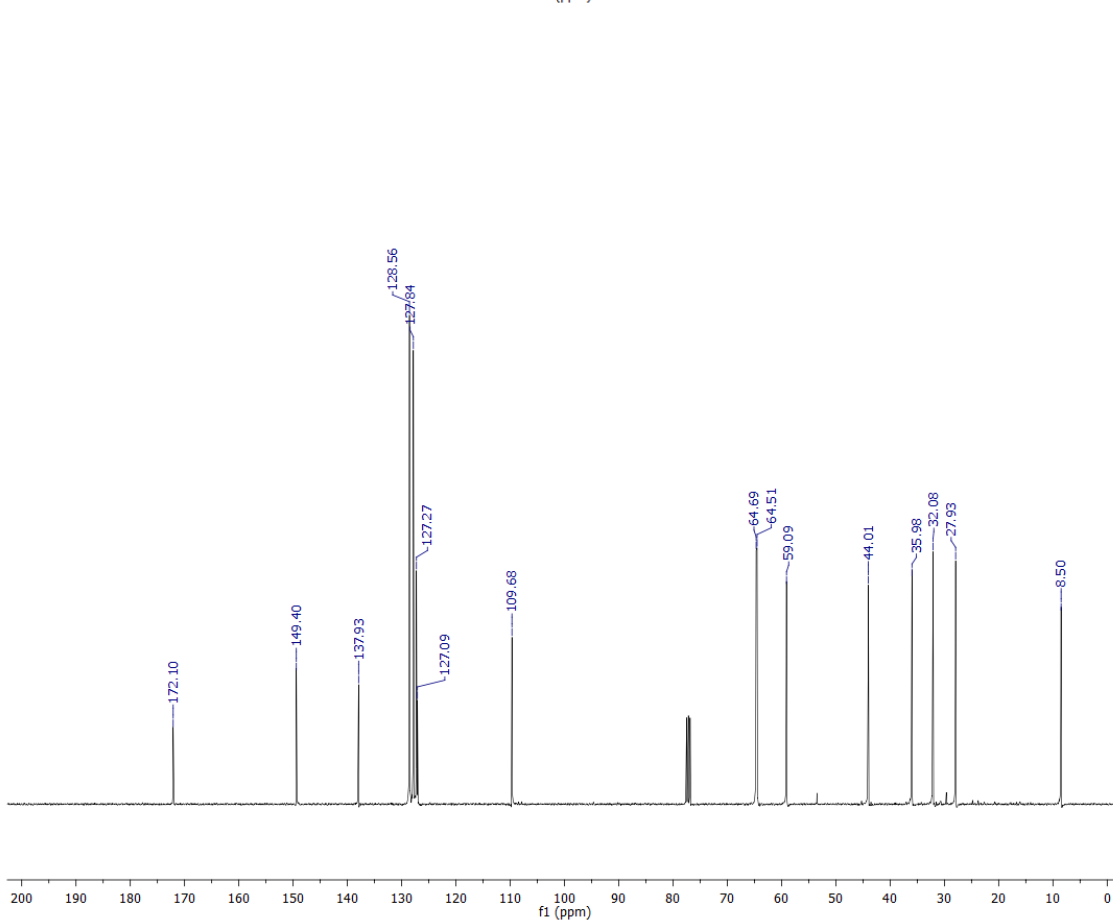
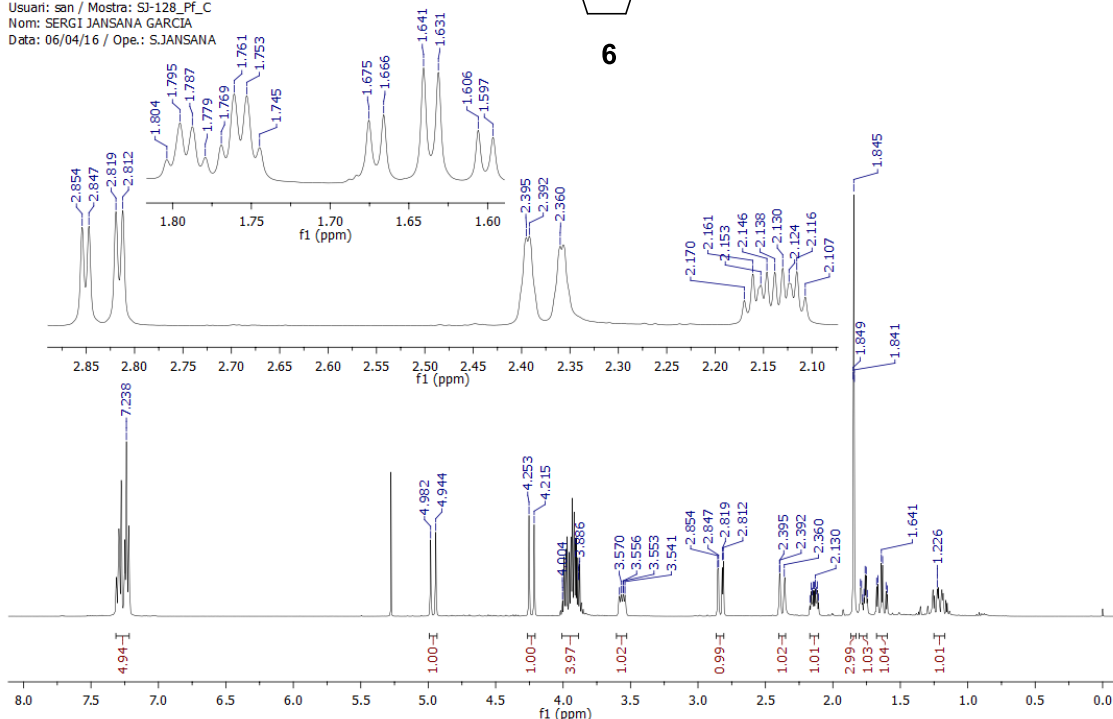
1-Benzyl-3-methyl-4,6,7,7a-tetrahydro-1H-indol-2,5-dione ethylene acetal (6)

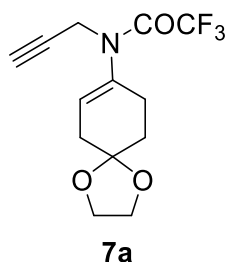
According to the procedure described for the cyclization of **1**, dichloroamide **14c** (12.5 g, 33.8 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (480 mL), and the solution was heated to reflux. Bu₃SnH (20 mL, 74.3 mmol, 2.2 equiv) and AIBN (1.66 g, 10.1 mmol, 0.3 equiv) were added via syringe pump over 4 h. Chromatography (Hexane/EtOAc, 9:1 to 0:1) gave **6** (6.03 g, 60%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.22 (m, 5H, PhH), 4.98 and 4.23 (two d, *J* = 15.2 Hz, 1H each, CH₂Ph), 4.00-3.85 (m, 4H, OCH₂), 3.57 (dd, *J* = 11.4, 5.0 Hz, 1H, H-7a), 2.84 (dd, *J* = 14.0, 2.8 Hz, 1H, H-4eq), 2.38 (dd, *J* = 14.2, 1.2 Hz, 1H, H-4ax), 2.14 (dddd, *J* = 11.6, 6.8, 3.6, 3.2 Hz, 1H, H-7eq), 1.84 (t, *J* = 1.6 Hz, 3H, CH₃), 1.78 (dq, *J* = 13.8, 3.4 Hz, 1H, H-6eq), 1.64 (td, *J* = 13.8, 3.5 Hz, 1H, H-6ax), 1.19 (tdd, *J* = 13.8, 11.2, 4.0 Hz, 1H, H-7ax). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 172.1 (C-2), 149.4 (C-3a), 137.9 (C_{ipso}), 128.6 (Ph), 127.8 (Ph), 127.3 (Ph), 127.1 (C-3), 109.7 (C-5), 64.7 and 64.5 (OCH₂), 59.1 (C-7a), 44.0 (CH₂Ph), 36.0 (C-4), 32.1 (C-6), 27.9 (C-7), 8.5 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₂₂NO₃ [M+H]⁺ 300.1594; found 300.1591.



6

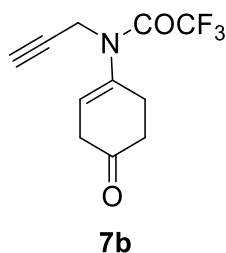
VNMR5400A_06042016_SJ-128_Pf_C-H1
 VNMR5400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25 C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: sen / Mostra: SJ-128_Pf_C
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 06/04/16 / Ope.: S.JANSANA





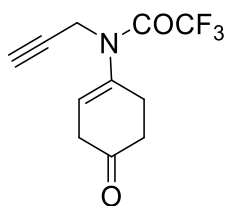
4-[(Propargyl)(trifluoroacetyl)amino]-3-cyclohexenone ethylene acetal (**7a**)

1,4-Cyclohexanedione monoethylene acetal (2.37 g, 15.15 mmol, 1.0 equiv) and propargylamine (1.16 mL, 18.2 mmol, 1.2 equiv) were dissolved in dichloromethane (2 mL), and molecular sieves (4 Å; 2 g) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 4 h, filtered through celite[®], washed with dichloromethane, and concentrated. The resulting imine was treated with trifluoroacetic anhydride (2.6 mL, 18.18 mmol, 1.2 equiv) and triethylamine (6.75 mL, 45.45 mmol, 3.0 equiv) in toluene (166 mL). The resulting mixture was stirred at room temperature for 1 h. Chromatography (Hexane/EtOAc, 9:1 to 0:1) gave **7a** (2.33 g, 54%) as a pale yellow solid. Mp: 87-92 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.74 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.01-3.98 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.31 (s, 1H), 1.87 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 134.8, 127.3, 106.4, 73.0, 64.6, 37.5, 35.3, 30.9, 26.7. HRMS (ESI): calcd. for C₁₃H₁₅F₃NO₃ [M+H]⁺ 290.0999; found 290.0989.



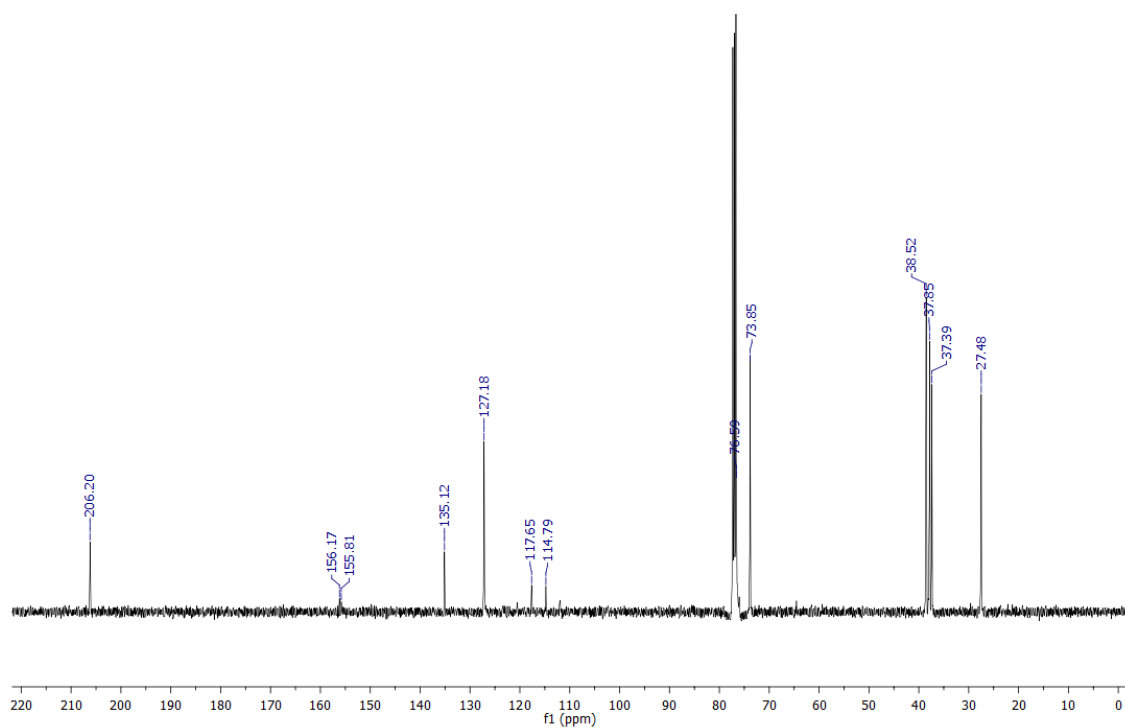
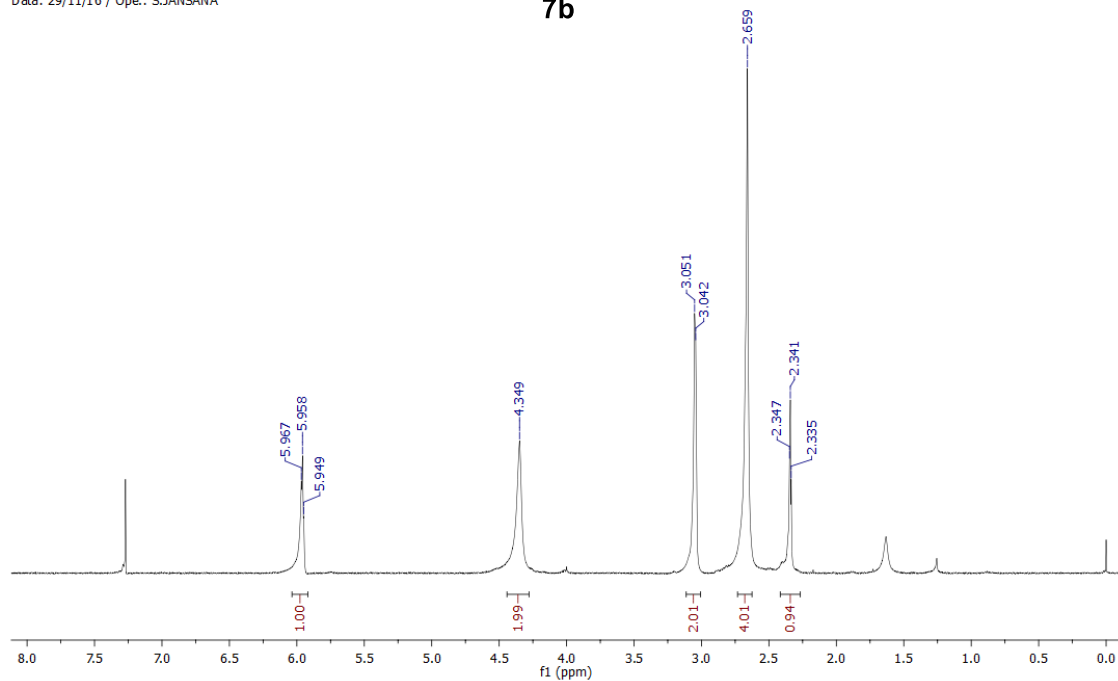
4-[(Propargyl)(trifluoroacetyl)amino]-3-cyclohexenone (**7b**)

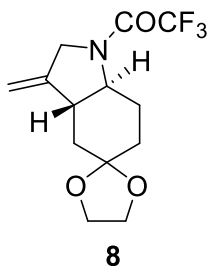
Acetal **7a** (95 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a THF/HCl (10 % aq.) mixture (4:1; 2.5 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 24 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The resulting organic layer was dried, concentrated, and purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 9:1 to 3:1) to give ketone **7b** (66 mg, 83%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.96 (t, *J* = 3.6 Hz, 1H, CHCN), 4.35 (br. s, 2H, CH₂N), 3.05 (d, *J* = 3.6 Hz, 2H, CH₂-4), 2.66 (br s, 4H, CH₂-6 and CH₂-7), 2.34 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH≡C). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 206.2 (C-5), 156.0 (q, 2*J*_{C,F} = 36 Hz, CO), 135.1 (CN), 127.2 (CH-CN), 116.2 (q, *J*_{C,F} = 286 Hz, CF₃), 76.6 (C≡CH), 73.9 (CH≡C), 38.5 (C-4), 37.9 (C-6), 37.4 (CH₂N), 27.5 (C-7). HRMS (ESI): calcd. for C₁₁H₁₁F₃NO₂ [M+H]⁺ 246.0736; found 246.0731.



7b

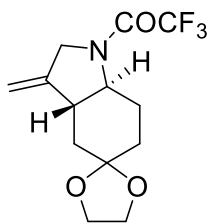
VNMRS400A_29112016_SJ-231_Pf_B-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-231_Pf_B
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 29/11/16 / Ope.: S.JANSANA





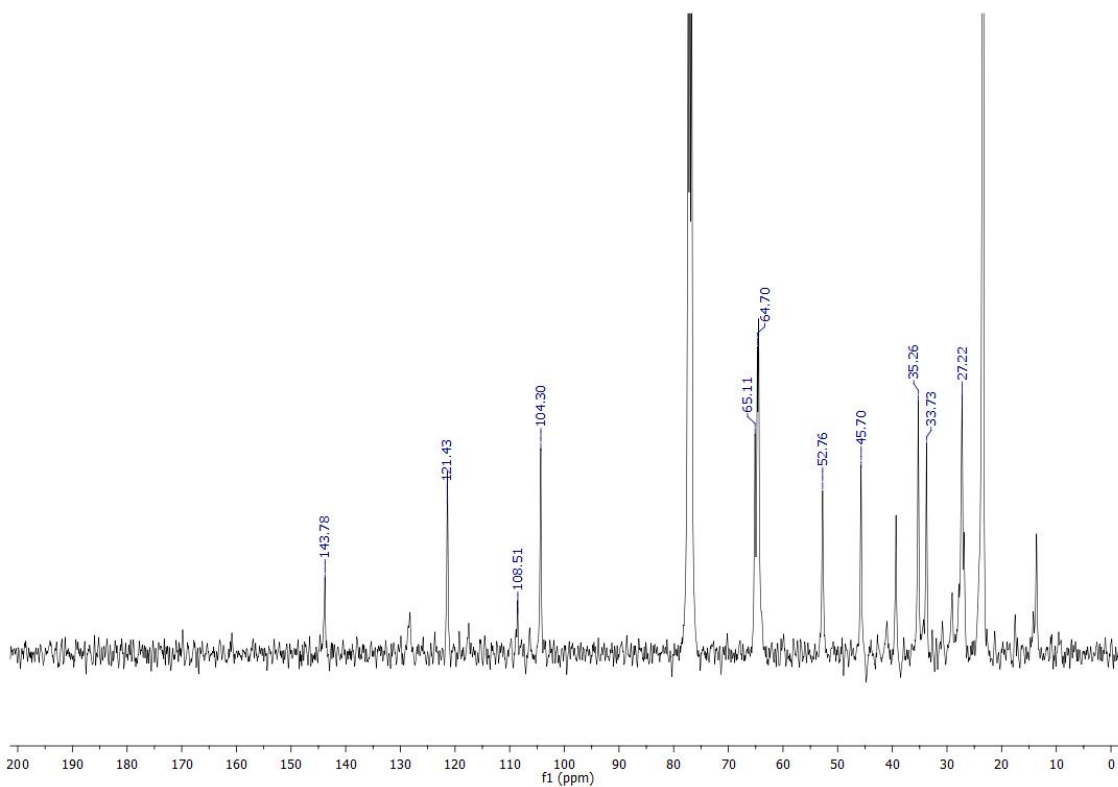
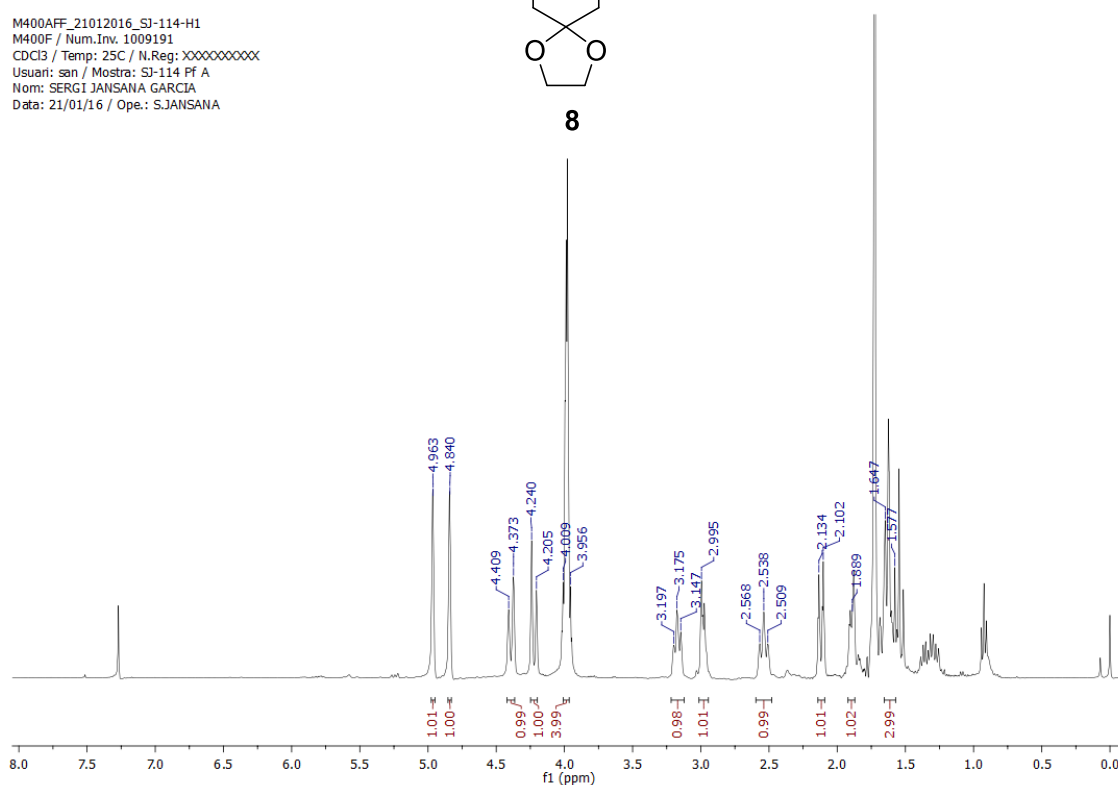
***trans*-3-Methylene-1-(trifluoroacetyl)octahydroindol-5-one ethylene acetal (8)**

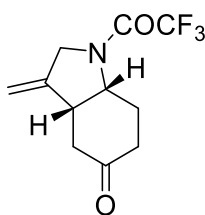
Alkyne **7a** (240 mg, 0.83 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in benzene (12 mL), and the solution was heated to reflux. Bu_3SnH (268 μL , 1.00 mmol, 1.2 equiv) and AIBN (68 mg, 0.41 mmol, 0.5 equiv) were added via syringe pump over 1.5 h. The reaction mixture was maintained at reflux for 1.5 h. The mixture was then cooled to room temperature and concentrated. Then, a solution of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (190 mg, 1.00 mmol, 1.2 equiv) in dichloromethane (25 mL) was added, and the resulting solution was stirred for 3 h. The reaction mixture was neutralized, washed with a saturated aqueous Na_2CO_3 solution, dried, and concentrated. The residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 95:5 to 1:1) to give **8** (85 mg, 35%) as a white solid. Mp: 51-56 °C. Also reduced product **7a'** was obtained (72 mg, 30%) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 4.96 and 4.84 (two d, J = 1.2 Hz, 1H each, = CH_2), 4.39 and 4.22 (two br d, J = 13.8 Hz, 1H each, CH_2 -2), 3.99-3.97 (m, 4H, OCH_2), 3.18 (td, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H, H-7a), 2.98 (m, 1H, H-7), 2.54 (td, J = 11.2, 1.2 Hz, 1H, H-3a), 2.12 (dt, J = 12.4, 2.8 Hz, 1H, H-4eq), 1.89 (dt, J = 10.4, 3.2 Hz, 1H, H-6eq), 1.70-1.60 (m, 3H, H-6ax, H-4ax, H-7). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 143.8 (C-3), 116.1 (q, $J_{\text{C,F}}$ = 286 Hz, CF_3), 108.5 (C-5), 104.3 (=CH₂), 65.1 (C-7a), 64.7 and 64.3 (OCH_2), 52.8 (C-2), 45.7 (C-3a), 35.3 (C-4), 33.7 (C-6), 27.2 (C-7), CO masked signal. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 292.1155; found 292.1157.



8

M400AFF_21012016_SJ-114-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-114 Pf A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 21/01/16 / Ope.: S.JANSANA

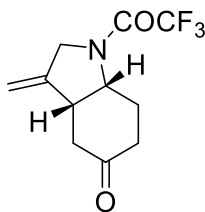




9

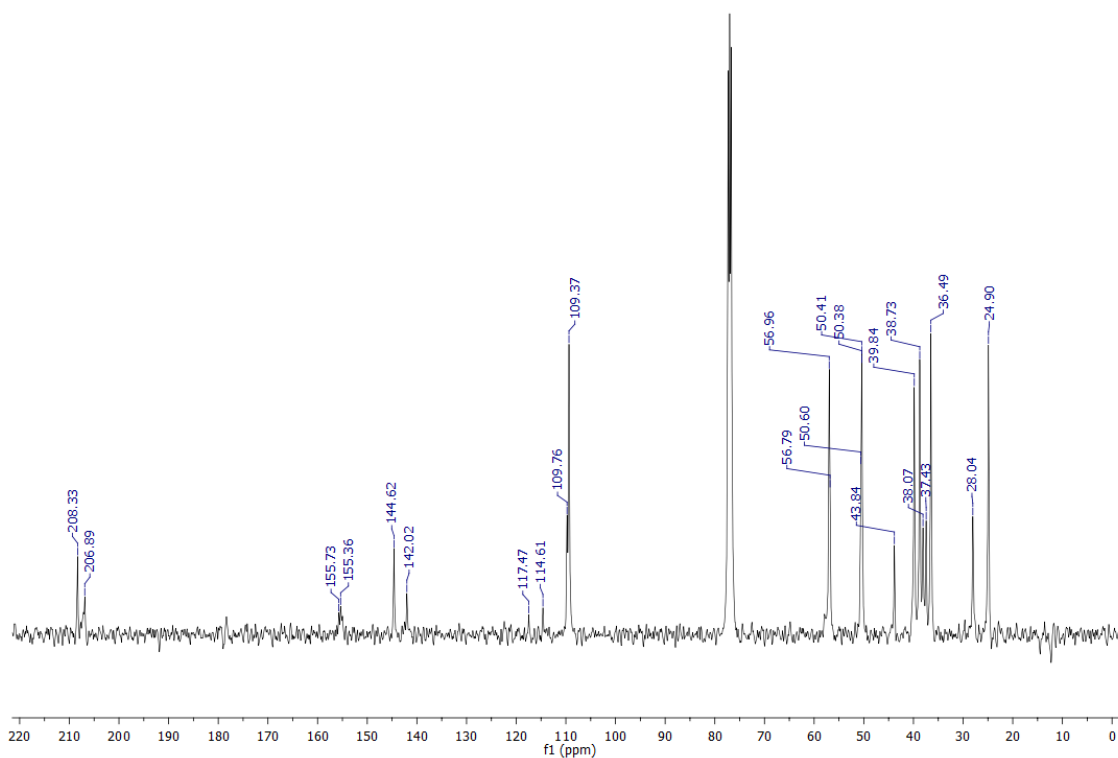
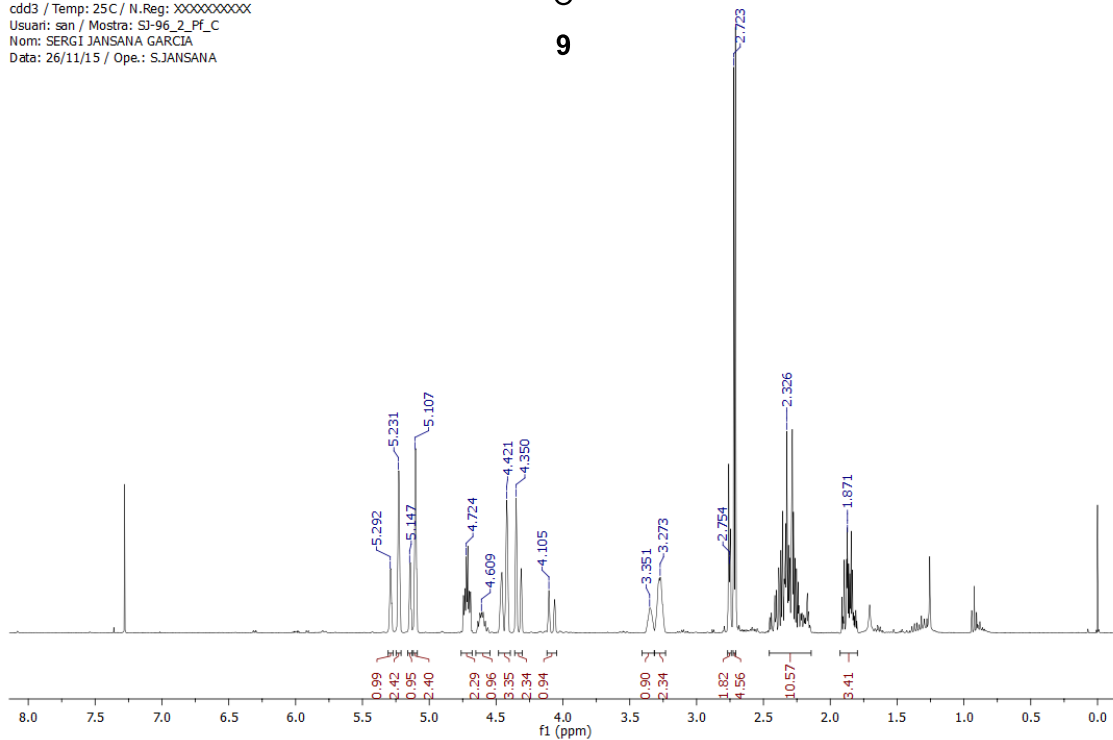
cis-3-Methylene-1-(trifluoroacetyl)octahydroindol-5-one (9)

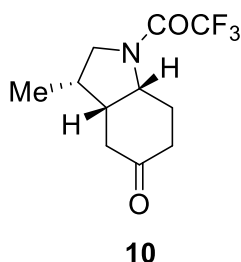
A solution of alkyne **7b** (153 mg, 0.72 mmol, 1.0 equiv) in toluene (9 mL) was heated to reflux, and Bu_3SnH (232 μL , 0.86 mmol, 1.2 equiv.) and AIBN (59 mg, 0.36 mmol, 0.5 equiv.) were added via syringe pump over 1.5 h. The reaction mixture was maintained at reflux for 1.5 h; then it was cooled to room temperature and concentrated. Then, a solution of *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (164 mg, 0.86 mmol, 1.2 equiv) in dichloromethane (19 mL) was added to the vinylstannane intermediate, and the resulting solution was stirred for 3 h. The mixture was then washed with Na_2CO_3 solution, dried, and concentrated. The residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 20:1 to 3:1) to give **9** (66 mg, 43%) as a brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3 , 5:2 mixture of (*Z*)/(*E*) rotamers): (*Z*) rotamer: δ = 5.23 and 5.10 (two q, J = 2.4 Hz, 1H each, =CH₂), 4.72 (td, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H, H-7a), 4.44 and 4.33 (two dd, J = 15.2, 0.8 Hz, 1H each, CH₂-2), 3.27 (m, 1H, H-3a), 2.72 (m, 2H, CH₂-4), 2.46-2.14 (m, 3H, CH₂-6 and H-7), 1.92-1.80 (m, 1H, H-7); (*E*) rotamer: δ = 5.29 and 5.14 (two q, J = 2.0 Hz, 1H each, =CH₂), 4.60 (dt, J = 10.8, 6.2 Hz, 1H, H-7a), 4.44 and 4.08 (two d, J = 16.0 Hz, 1H each, CH₂-2), 3.35 (m, 1H, H-3a), 2.75 (m, 2H, CH₂-4), 2.46-2.14 (m, 3H, CH₂-6 and H-7), 1.92-1.80 (m, 1H, H-7). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): (*Z*) rotamer: δ = 208.3 (C-5), 155.7 (q, $2J_{\text{C,F}}$ = 35.0 Hz, CO), 144.6 (C-3), 116.1 (q, $J_{\text{C,F}}$ = 286 Hz, CF₃), 109.4 (=CH₂), 57.0 (C-7a), 50.6 (C-2), 39.8 (C-3a), 38.7 (C-4), 36.5 (C-6), 24.9 (C-7); (*E*) rotamer: δ = 206.9 (C-5), 155.4 (CO), 142.0 (C-3), 117.5 (CF₃), 109.8 (=CH₂), 56.8 (C-7a), 50.4 (C-2), 43.8 (C-3a), 38.1 (C-4), 37.4 (C-6), 28.0 (C-7). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$ [$\text{M}+\text{H}$]⁺ 248.0893; found 248.0888.



9

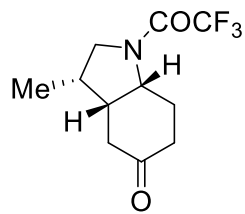
VNMRS400A_26112015_SJ-96_2_Pf_C-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-96_2_Pf_C
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 26/11/15 / Ope.: SJANSANA





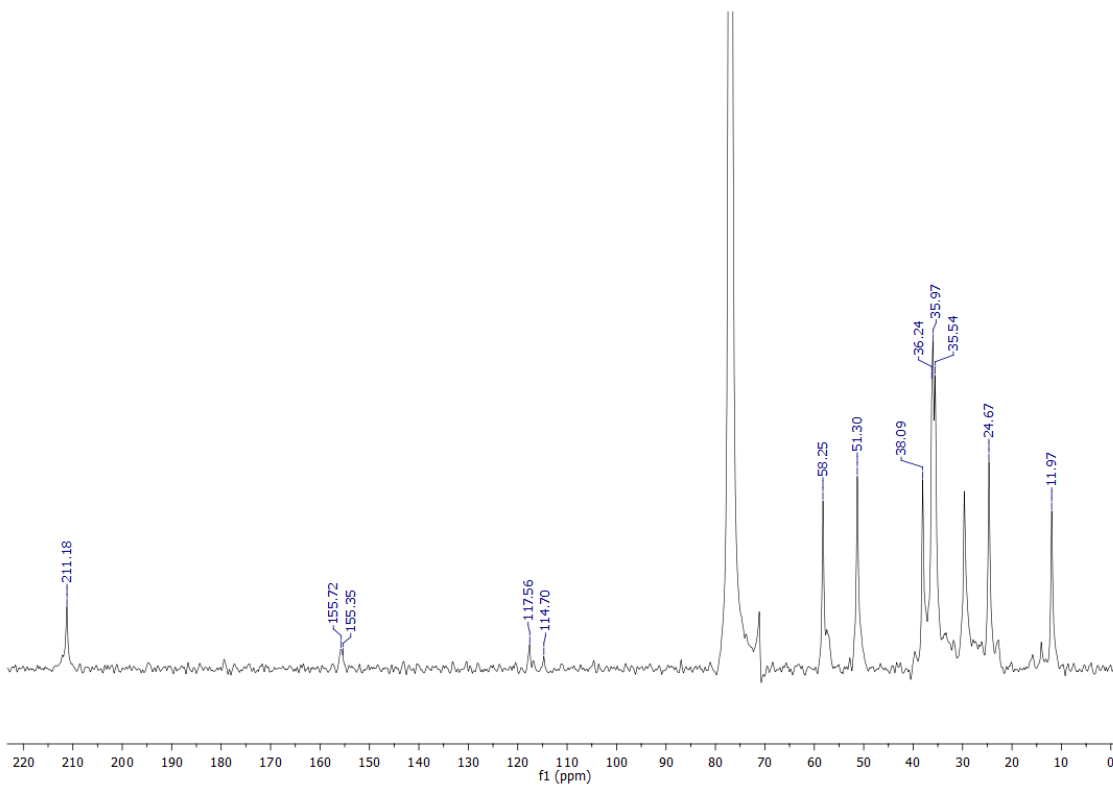
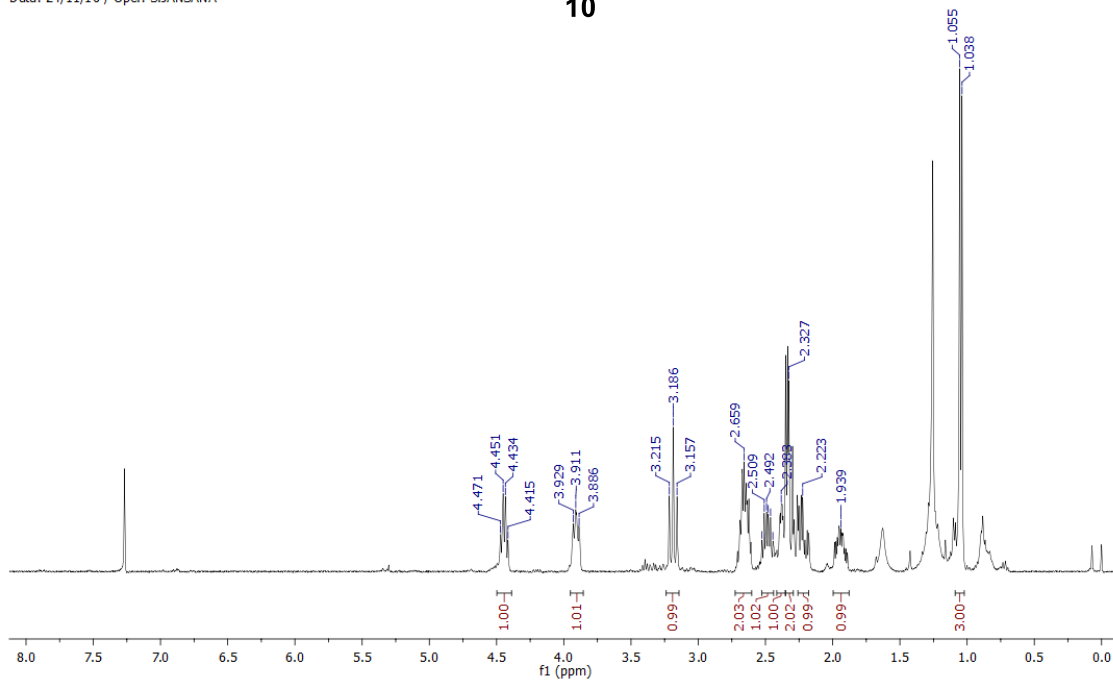
(3RS,3aSR,7aSR)-3-Methyl-1-(trifluoroacetyl)octahydroindol-5-one (10)

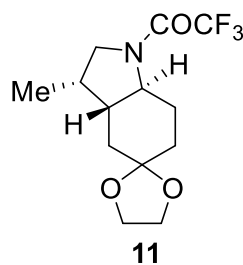
A solution of ketone **9** (31 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv) and Pd/C (15 mg) in MeOH (2 mL) was stirred overnight under hydrogen atmosphere. Octahydroindole **10** (29 mg, 95%) was obtained as a 2:1 epimeric mixture. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.44 (q, *J* = 7.5 Hz, 1H, H-7a), 3.91 (t, *J* = 11.6, 1H, H-2), 3.19 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H, H-2), 2.71-2.61 (m, 2H, H-7 and H-3a), 2.49 (m, 1H, H-3), 2.38 (m, 1H, H-6), 2.34 (m, 2H, CH₂-4), 2.22 (m, 1H, H-6), 1.94 (m, 1H, H-7), 1.06 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 211.2 (C-5), 155.5 (q, *2J*_{C,F} = 36 Hz, CO), 116.1 (q, *J*_{C,F} = 286 Hz, CF₃), 58.3 (C-7a), 51.3 (C-2), 38.1 (C-3a), 36.2 (C-4), 36.0 (C-3), 35.5 (C-6), 24.7 (C-7), 12.0 (CH₃); minor signals: δ = 205.4, 65.7, 57.5, 52.9, 43.4, 39.7, 38.6, 36.9, 36.0, 28.6, 25.1, 15.8. HRMS (ESI): calcd. for C₁₁H₁₅F₃NO₂ [M + H]⁺ 250.1049; found 250.1049. A pure sample of ketone **10** was obtained as a yellow oil by hydrolysis of acetal **13** using a THF/HCl (10 % aq.) mixture (4:1). The NMR spectroscopic data matched those of the major epimer obtained by the above hydrogenation procedure.



10

M400AFF_24112016_SJ-230-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-230 Pf A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 24/11/16 / Ope.: S.JANSANA

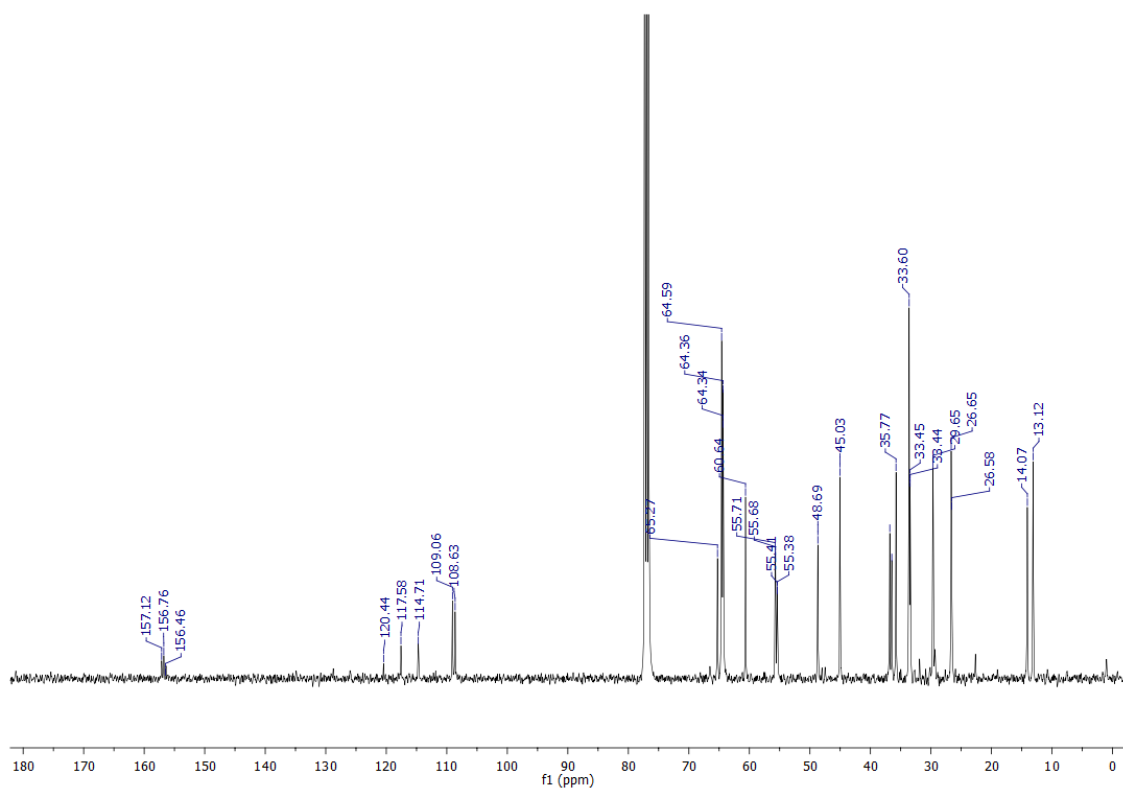
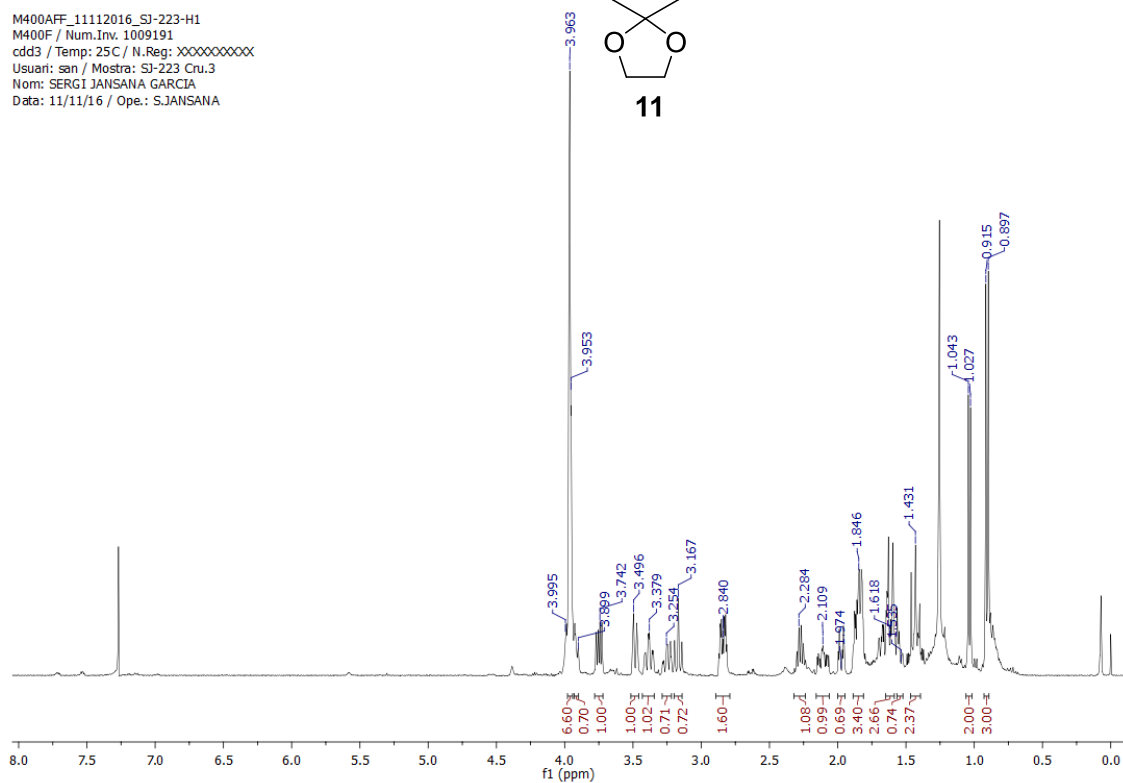
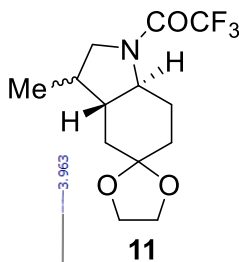


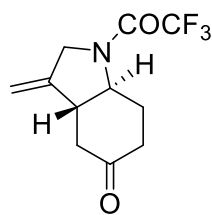


(3*RS*,3a*RS*,7a*RS*)-3-Methyl-1-(trifluoroacetyl)octahydroindol-5-one ethylene acetal (11)

Pd/C (45 mg) was added to a stirred solution of alkene **8** (30 mg, 0.13 mmol, 1 equiv) in MeOH (2 mL) at room temperature. The reaction mixture was stirred under hydrogen atmosphere for 72 h; then the mixture was filtered through celite[®], and the filtrate was concentrated. The residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 9:1) to give **11** (29 mg, 95%) as a yellow oil, as a mixture of epimers (*dr* 3:2). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (s, 4H, OCH₂), 3.73 (dd, *J* = 11.0, 5.8 Hz, 1H, H-2), 3.46 (dd, *J* = 11.0, 1.5 Hz, 1H, H-2), 3.37 (td, *J* = 11.4, 3.2 Hz, 1H, H-7a), 2.84 (dq, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 1H, H-7eq), 2.26 (qdd, *J* = 7.2, 6.0, 4.0, 1.2 Hz, 1H, H-3), 2.10 (m, 1H, H-3a), 1.88-1.81 (m, 2H, H-6 and H-7ax), 1.64-1.59 (m, 2H, H-4 and H-6), 1.44 (m, 1H, H-4), 0.90 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃), ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.9 (q, 2*J*_{C,F} = 36.0 Hz, CO), 116.1 (q, *J*_{C,F} = 288 Hz, CF₃), 109.1 (C-5), 64.6 (OCH₂), 60.6 (C-7a), 55.7 (C-2), 45.0 (C-3a), 35.8 (C-4), 33.6 (C-3), 33.4 (C-6), 26.7 (C-7), 13.1 (CH₃). Data for the minor C-3 epimer: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.96 (s, 4H, OCH₂), 3.91 (m, 1H, 2-H), 3.24 (m, 1H, H-7a), 3.17 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H, H-2), 2.84 (m, 1H, H-7), 1.98 (dt, *J* = 12.3, 2.8 Hz, 1H, H-4), 1.88-1.81 (m, 2H, H-3 and H-6), 1.64-1.59 (m, 1H, H-6), 1.54 (m, 1H, H-3a), 1.44 (m, 2H, H-4 and H-7), 1.01 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 156.5 (CO), 120.4 (CF₃), 108.6 (C-5), 64.4 and 64.3 (OCH₂), 65.3 (C-7a), 55.4 (C-2), 48.7 (C-3a), 36.8 (C-4), 36.5 (C-3), 33.4 (C-6), 26.6 (C-7), 14.1 (CH₃).

M400AFF_11112016_SJ-223-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-223 Cru.3
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 11/11/16 / Ope.: S.JANSANA

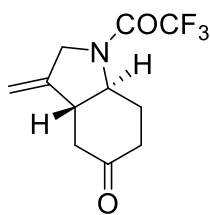




12

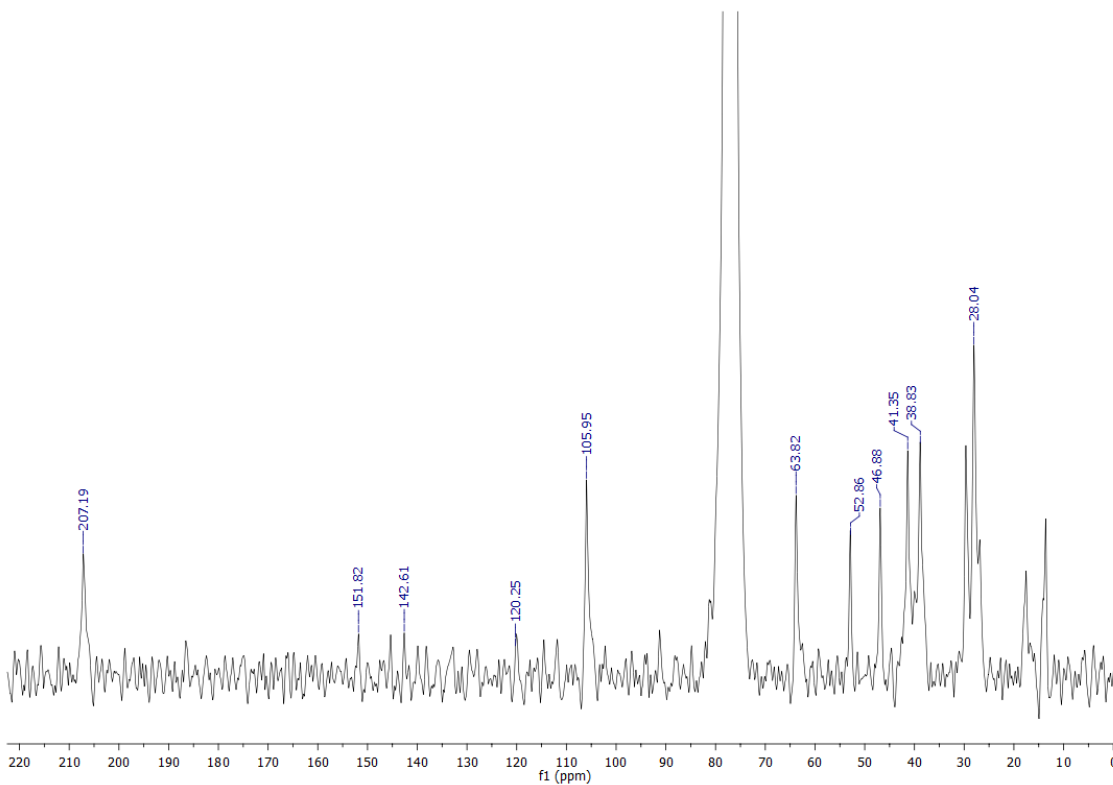
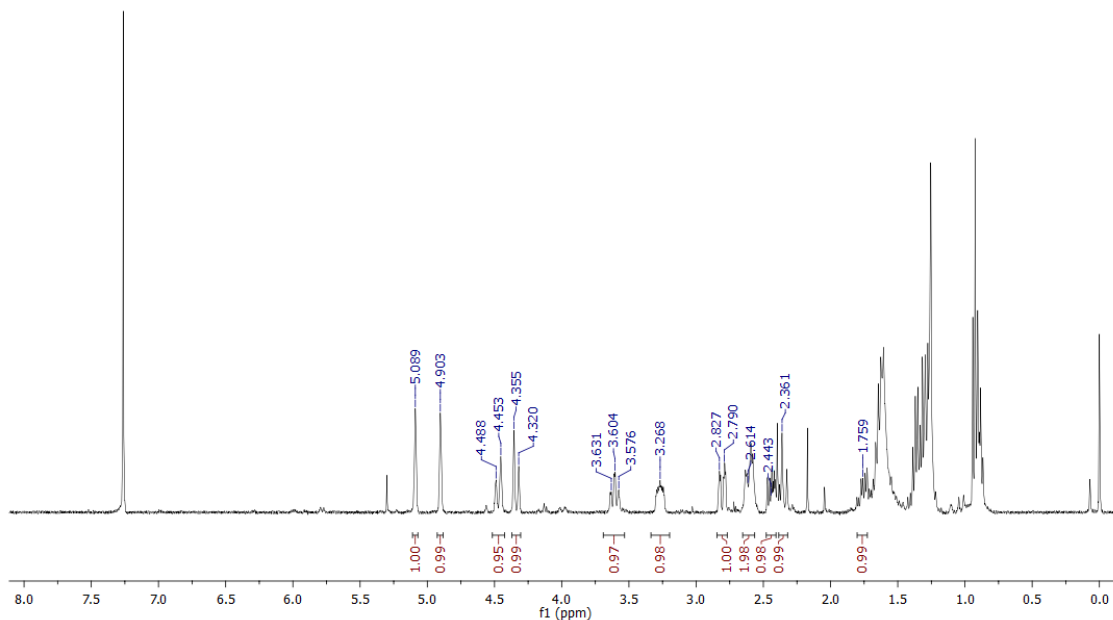
***trans*-3-Methylene-1-(trifluoroacetyl)octahydroindol-5-one (12)**

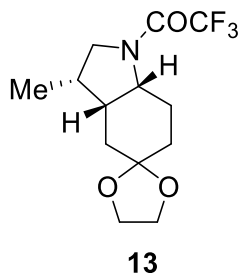
Acetal **8** (18 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a THF/HCl (10 % aq.) mixture (4:1; 1.5 mL), and the resulting mixture was stirred at room temperature. After 18 h, the reaction was quenched with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution, and the mixture was extracted with CH₂Cl₂. The resulting organic layer was dried and concentrated. The residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 9:1) to give **12** (12 mg, 80%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.09 and 4.90 (two d, *J* = 1.2 Hz, 1H each, =CH₂), 4.47 and 4.34 (two d, *J* = 14.0 Hz, 1H each, CH₂-2), 3.60 (td, *J* = 11.6, 2.8 Hz, 1H, H-7a), 3.27 (m, 1H, H-7eq), 2.80 (dq, *J* = 15.0, 3.2 Hz, 1H, H-4eq), 2.61 (m, 2H, H-6 and H-3a), 2.44 (m, 1H, H-6), 2.36 (m, 1H, H-4ax), 1.77 (qd, *J* = 12.3, 5.3 Hz, 1H, H-7ax). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 207.2 (C-5), 155.5 (q, 2*J*_{C,F} = 36 Hz, CO), 142.6 (C-3), 116.1 (q, *J*_{C,F} = 286 Hz, CF₃), 106.0 (=CH₂), 63.8 (C-7a), 52.9 (C-2), 46.9 (C-3a), 41.4 (C-4), 38.8 (C-6), 28.0 (C-7). HRMS (ESI): calcd. for C₁₁H₁₃F₃NO₂ [M+H]⁺ 248.0893; found 248.0902.



12

VNMRS400A_02122016_SJ-232_Pf_C-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25 C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-232_Pf_C
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 02/12/16 / Ope.: S.JANSANA

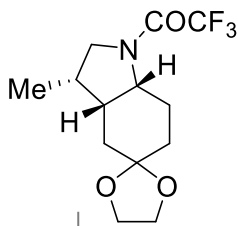




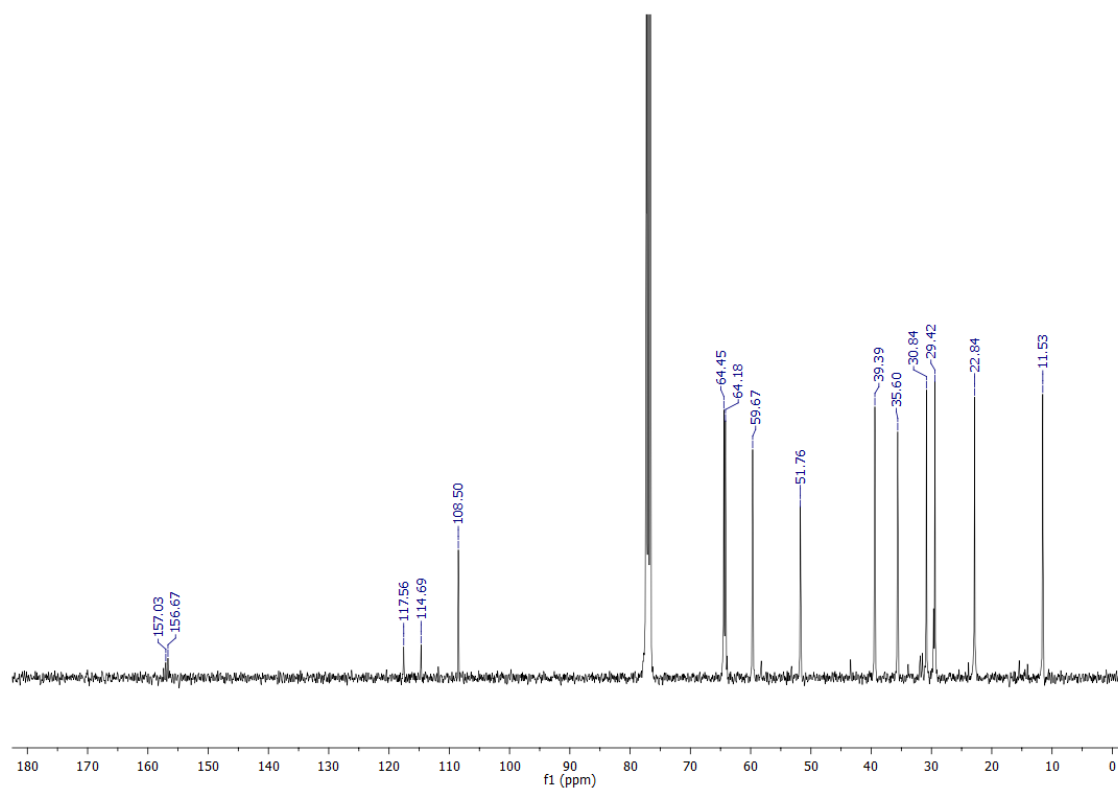
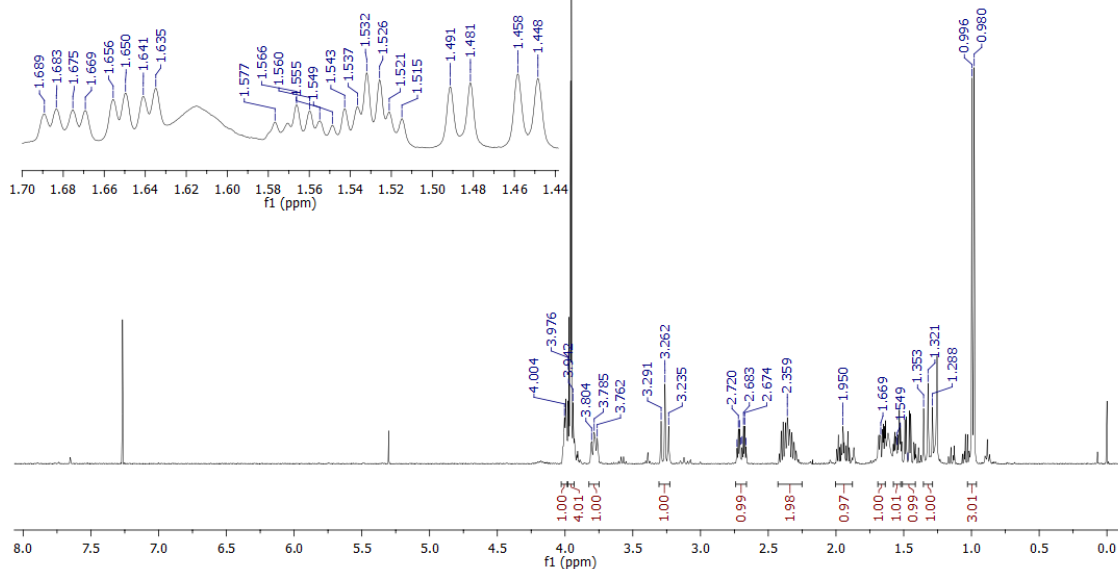
(3RS,3aSR,7aSR)-3-Methyl-1-(trifluoroacetyl)octahydroindol-5-one ethylene acetal (13)

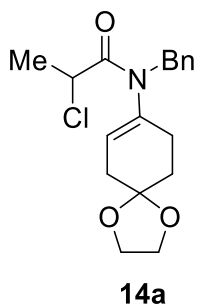
A solution of amine **18** (50 mg, 0.25 mmol, 1 equiv) in dichloromethane (2 mL) was cooled to 0 °C, and TFAA (70 μ L, 0.50 mmol, 2 equiv) and triethylamine (106 μ L, 0.76 mmol, 3 equiv) were added. The mixture was then stirred at room temperature for 4 h. The reaction was quenched with a saturated aqueous NaHCO₃ solution, and the mixture was extracted with EtOAc. The organic extracts were washed with HCl (1 N), dried, and concentrated. The residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 20:1) to give trifluoroacetamide **13** (58 mg, 79%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 4.00 (m, 1H, H-7a), 3.98-3.94 (m, 4H, OCH₂), 3.78 (t, J = 11.1, 1H, H-2), 3.26 (t, J = 11.1 Hz, 1H, H-2), 2.70 (dq, J = 15.1, 4.0 Hz, 1H, H-7eq), 2.39 (m, 1H, H-3), 2.33 (m, 1H, H-3a), 1.99-1.88 (m, 1H, H-7ax), 1.67 (ddd, J = 13.7, 5.7, 2.4 Hz, 1H, H-4eq), 1.55 (m, 1H, H-6ax), 1.45 (dd, J = 13.2, 3.9 Hz, 1H, H-6eq), 1.32 (t, J = 13.0 Hz, 1H, H-4ax), 0.99 (d, J = 6.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 157.0 (q, $2J_{C,F}$ = 35.0 Hz, CO), 116.0 (q, $J_{C,F}$ = 286 Hz, CF₃), 108.5 (C-5), 64.4 and 64.2 (OCH₂), 59.7 (C-7a), 51.8 (C-2), 39.4 (C-3a), 35.6 (C-3), 30.8 (C-4), 29.4 (C-6), 22.8 (C-7), 11.5 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₃H₁₉F₃NO₃ [M+H]⁺ 294.1312; found 294.1313.

VNMR5400A_23112016_SJ-225_Pf_A-H1
 VNMR5400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-225_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 23/11/16 / Ope.: S.JANSANA



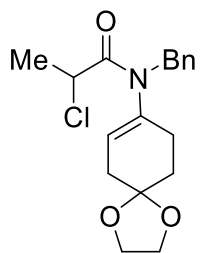
13





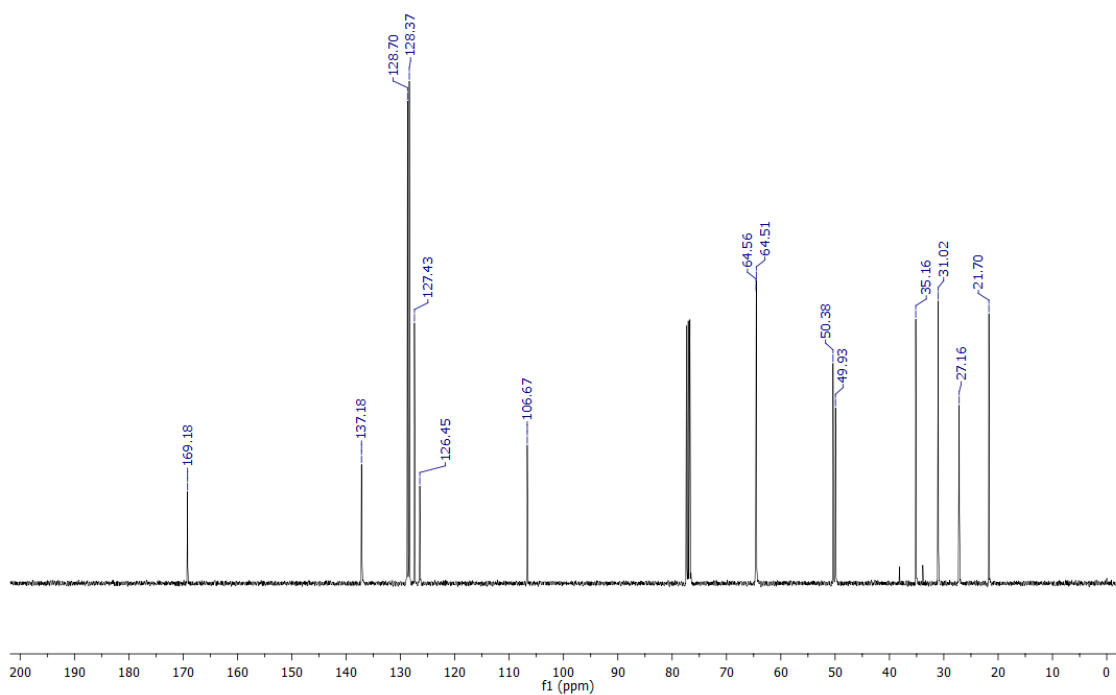
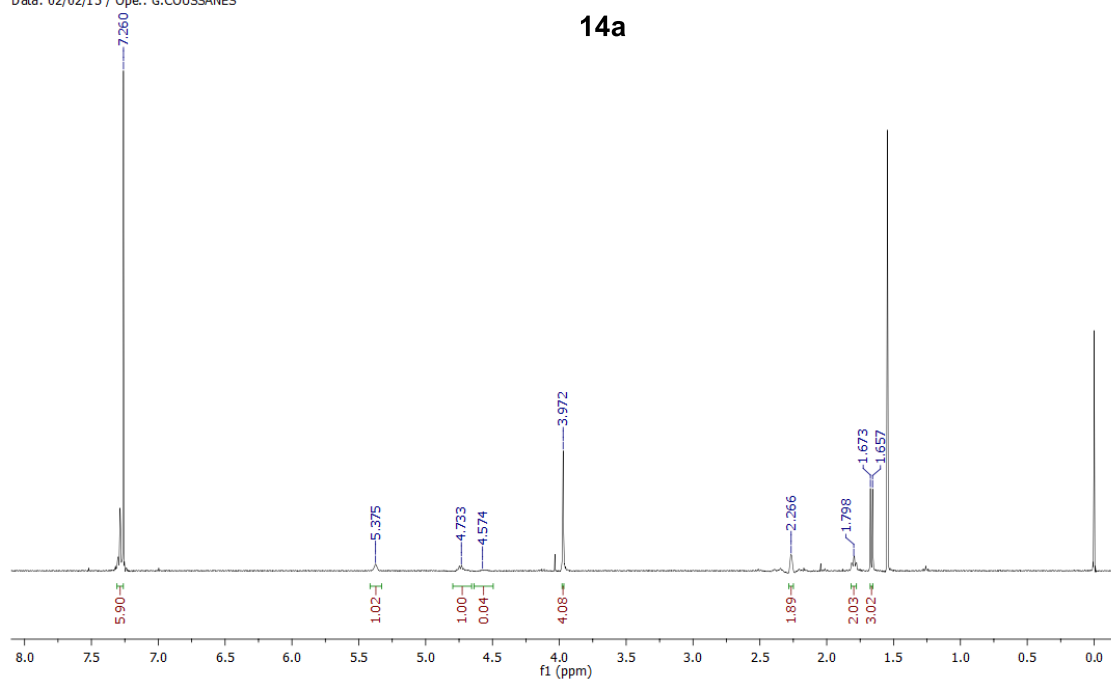
4-[(Benzyl)(2-chloropropanoyl)amino]-3-cyclohexenone ethylene acetal (14a)

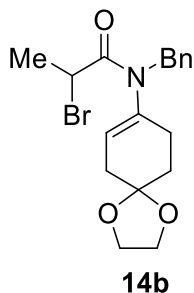
The same imine used above for enamide **1** was prepared on a 1.92 mmol scale and was then treated with 2-chloropropionyl chloride (205 μL , 2.11 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (800 μL , 5.76 mmol, 3 equiv) in dry toluene (12 mL). Purification by chromatography (hexane/EtOAc, 1:0 to 1:1) gave **14a** (288 mg, 44%) as a yellow solid. Mp: 75-79 $^{\circ}\text{C}$. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.30-7.24 (m, 5H), 5.38 (br s, 1H), 4.73 (br s, 2H), 4.57 (obscured, 1H), 3.97 (s, 4H), 2.34-2.17 (m, 4H), 1.80 (dd, J = 11.0, 4.4 Hz, 2H), 1.67 (d, J = 6.6 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.2, 137.2, 128.7, 128.4, 127.4, 126.5, 106.7, 64.6, 64.5, 50.4, 50.0, 35.2, 31.0, 27.2, 21.7. HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{ClNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 336.1361; found 336.1361.



14a

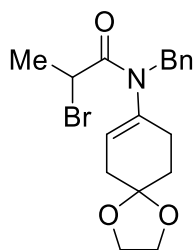
M400AFF_02022015_S-2-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-2 Pf PUR
Nom: GUILHEM COUSSANES
Data: 02/02/15 / Ope.: G.COUSSANES





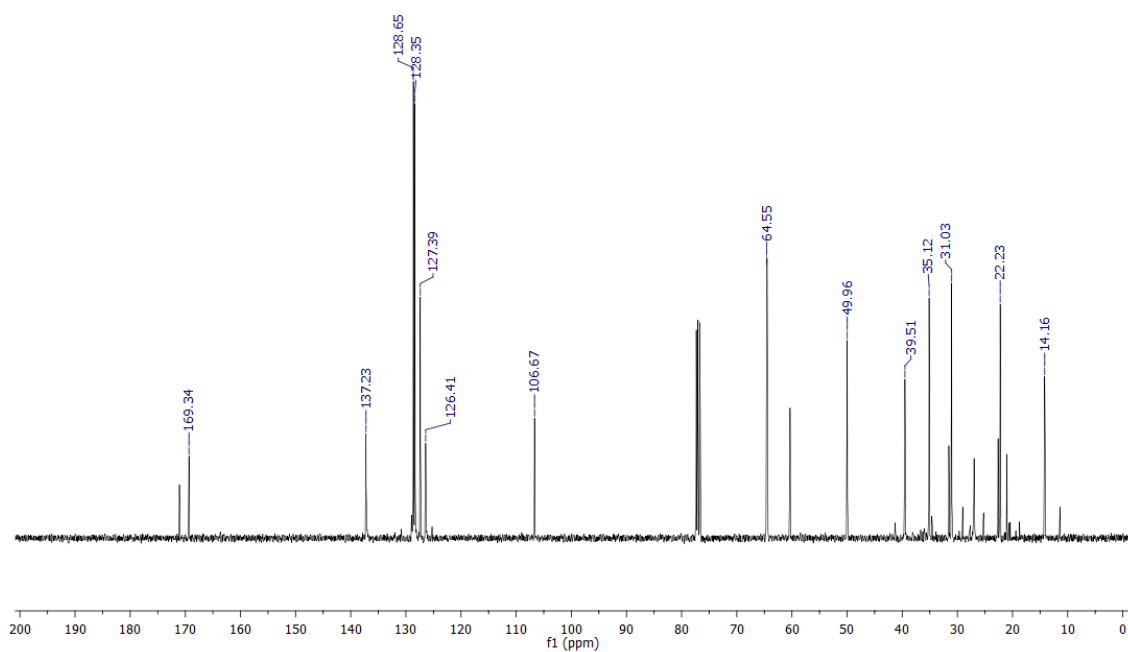
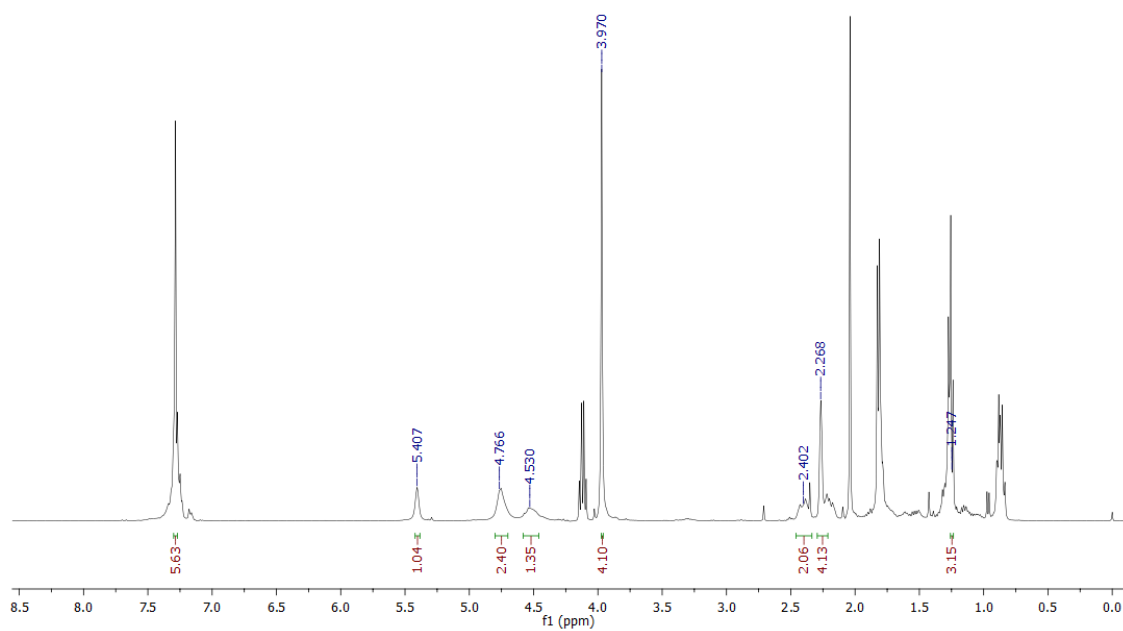
4-[(Benzyl)(2-bromopropanoyl)amino]-3-cyclohexenone ethylene acetal (14b)

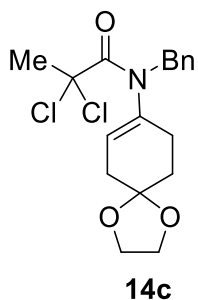
The same imine used above for enamide **1** was prepared on a 1.93 mmol scale and was then treated with 2-bromopropionyl chloride (221 μL , 2.13 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine (812 μL , 5.79 mmol, 3 equiv) in dry toluene (6 mL). Chromatography (Hexane/ EtOAc, 95:5 to 3:1) gave **14b** (343 mg, 47%) as a brown oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 7.32-7.25 (m, 5H), 5.41 (br s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 4.53 (br s, 1H), 3.97 (br s, 4H), 2.43-2.35 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 4H), 1.25 (d, J = 7.1 Hz, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ = 169.3, 137.2, 128.7, 128.4, 127.4, 126.4, 106.7, 64.6, 50.0, 39.5, 35.1, 31.0, 22.2, 14.2 (C-4 signal not observed). HRMS (ESI): calcd. for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrNO}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 380.0856; found 380.0861.



14b

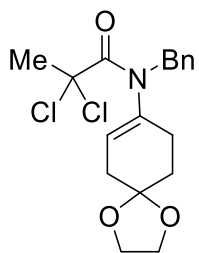
M400AFF_06022015_S-3_Pf_Pur-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdd3 / Temp: 25 C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-3_Pf_Pur
Nom: GUILHEM COUSSANES
Data: 06/02/15 / Ope.: G.COUSSANES





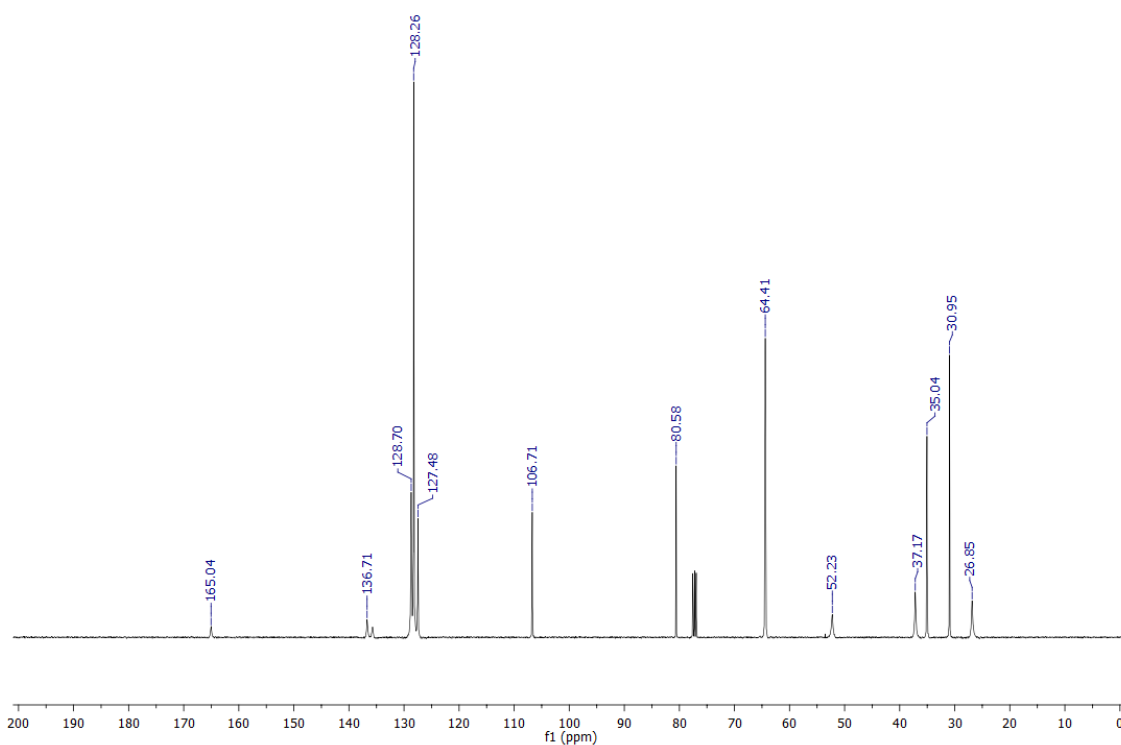
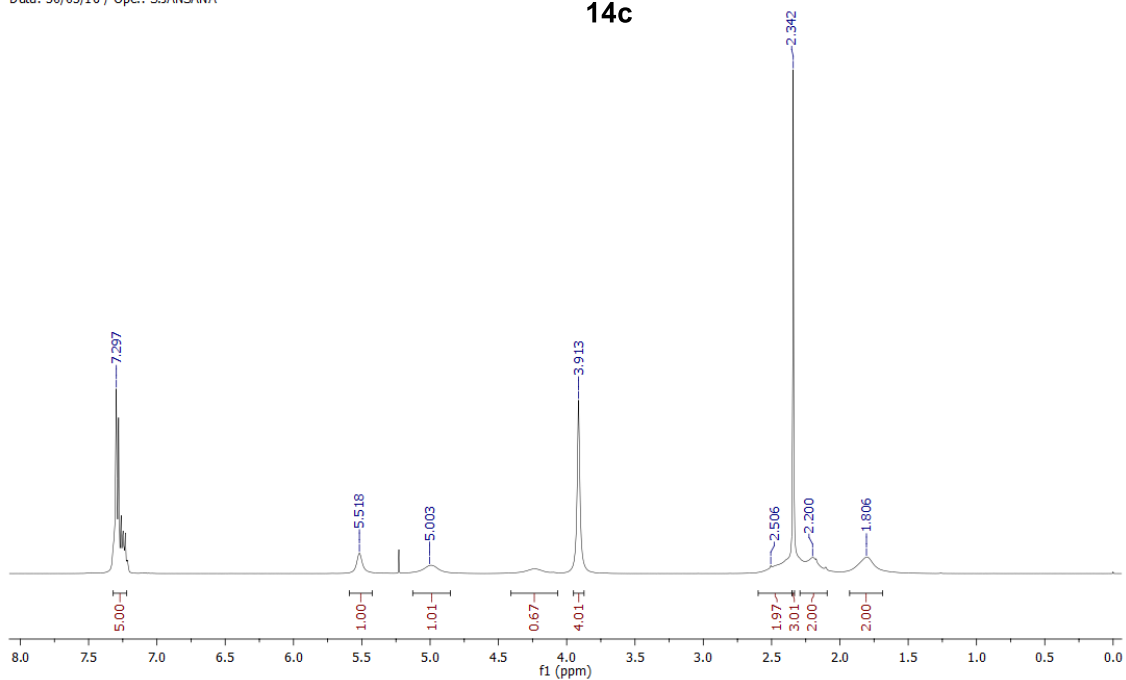
4-[(Benzyl)(2,2-dichloropropanoyl)amino]-3-cyclohexenone ethylene acetal (**14c**)

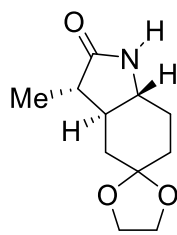
The same imine used above for enamide **1** was prepared on a 22.2 mmol scale. The imine was then treated with triethylamine (9.34 mL, 66.6 mmol, 3.0 equiv) in toluene (130 mL), and a solution of 2,2-dichloropropionyl chloride (3.40 mL, 31.10 mmol, 1.4 equiv) in toluene (70 mL) was added slowly. Chromatography (CH₂Cl₂/EtOAc 1:0 to 95:5) gave **14c** (5.53 g, 68%) as a yellow solid. Mp: 73-76 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.31-7.24 (m, 5H), 5.52 (br s, 1H), 5.00 and 4.25 (two br s, 1H each), 3.95 (s, 4H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.32-2.10 (m, 2H), 1.81 (br s, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 165.0, 136.7, 128.7, 128.3, 127.5, 106.7, 80.6, 64.4, 52.2, 37.2, 35.0, 31.0, 26.9; (C-3 and C-4 signals not observed). HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₂₂Cl₂NO₃ [M+H]⁺ 370.0971; found 370.0974.



14c

VNMRS400A_30032016_SJ-125_Pf_B-H1_rep_19_06_47
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: sen / Mostra: SJ-125_Pf_B
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 30/03/16 / Ope.: S.JANSANA



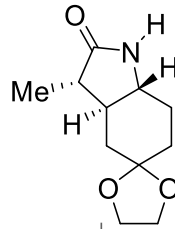


15

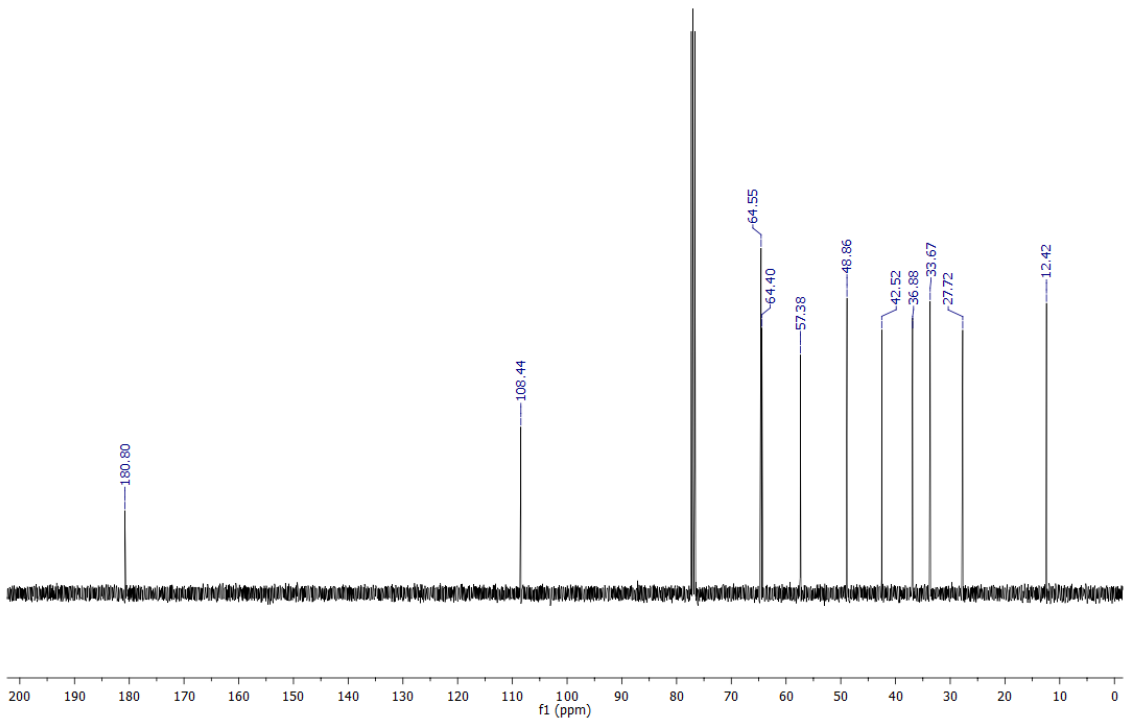
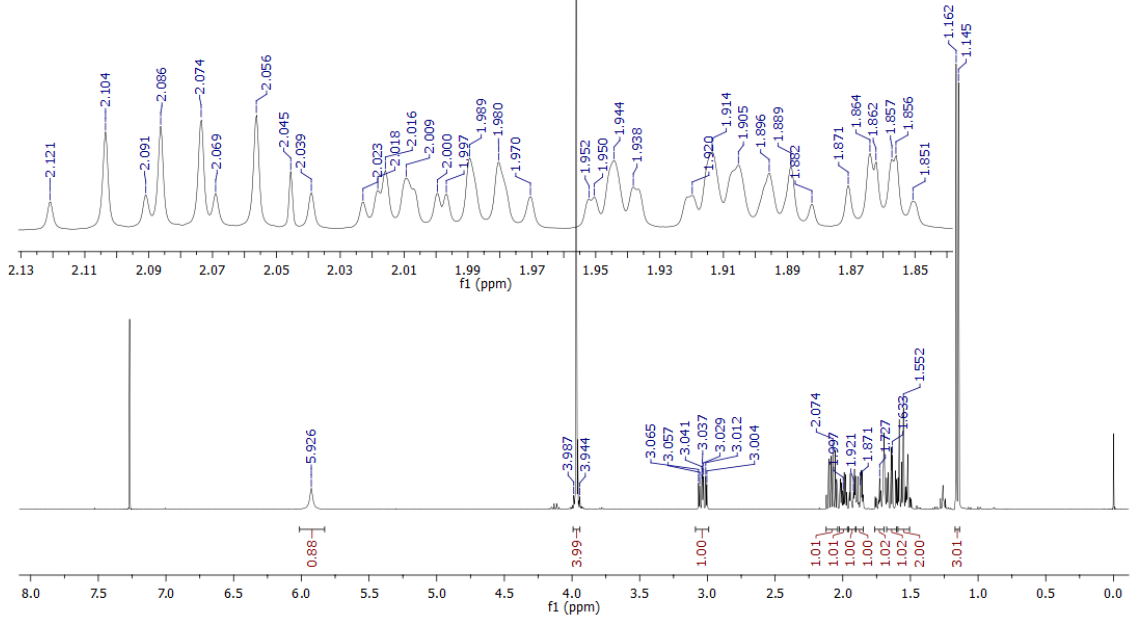
(3RS,3aRS,7aSR)-3-Methylhexahydroindol-2,5-dione ethylene acetal (15)

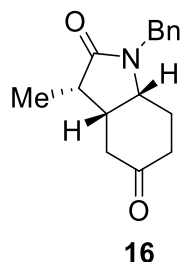
NH₃ was condensed into a flask at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (50 mL), and Na (excess) was added to give a dark blue solution. A solution of **6** (74 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in THF (12.5 mL) was added dropwise. After 20 min, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution. The reaction mixture was gradually warmed to room temperature until the bubbling stopped. The mixture was then extracted with CH₂Cl₂, and the resulting organic layer was washed with brine, dried, and concentrated to give **15** (41 mg, 79%) as a colorless solid. Mp: 178-182 $^{\circ}\text{C}$. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 5.93 (br s, 1H, NH), 3.99-3.94 (m, 4H, OCH₂), 3.03 (ddd, J = 13.2, 9.6, 3.2 Hz, 1H, H-7a), 2.08 (dq, J = 12.0, 6.8 Hz, 1H, H-3), 2.00 (dq, J = 12.0, 3.6 Hz, 1H, H-7eq), 1.93 (dtd, J = 12.0, 2.8, 0.8 Hz, 1H, H-4eq), 1.87 (ddd, J = 13.2, 4.4, 3.6 Hz, 1H, H-6eq), 1.73 (m, 1H, H-3a), 1.64 (td, J = 13.2, 4.0 Hz, 1H, H-6ax), 1.59-1.52 (m, 2H, H-4ax and H-7ax), 1.15 (d, J = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 180.8 (C-2), 108.4 (C-5), 64.6 and 64.4 (OCH₂), 57.4 (C-7a), 48.9 (C-3a), 42.5 (C-3), 36.9 (C-4), 33.7 (C-6), 27.7 (C-7), 12.4 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₁H₁₈NO₃ [M+H]⁺ 212.1281; found 212.1288.

VNMRS400A_20042016_SJ-134_Pf_B-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-134_Pf_B
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 20/04/16 / Ope.: S.JANSANA



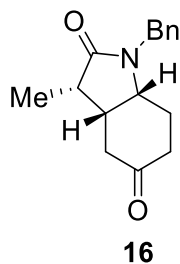
15



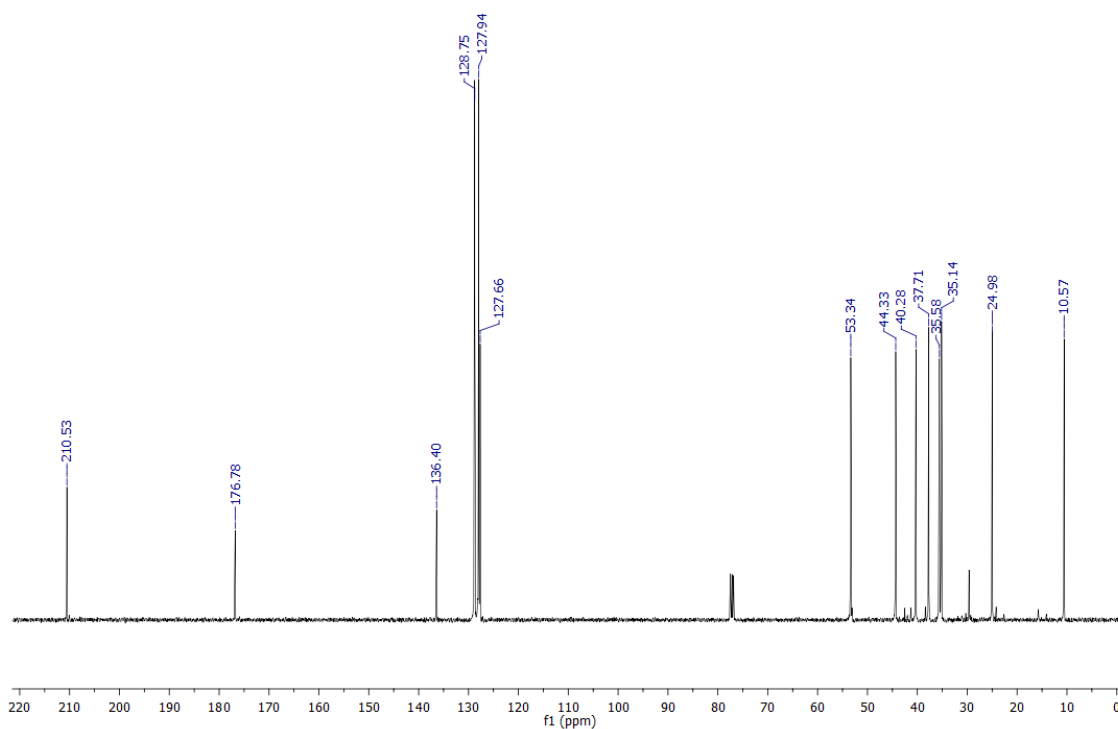
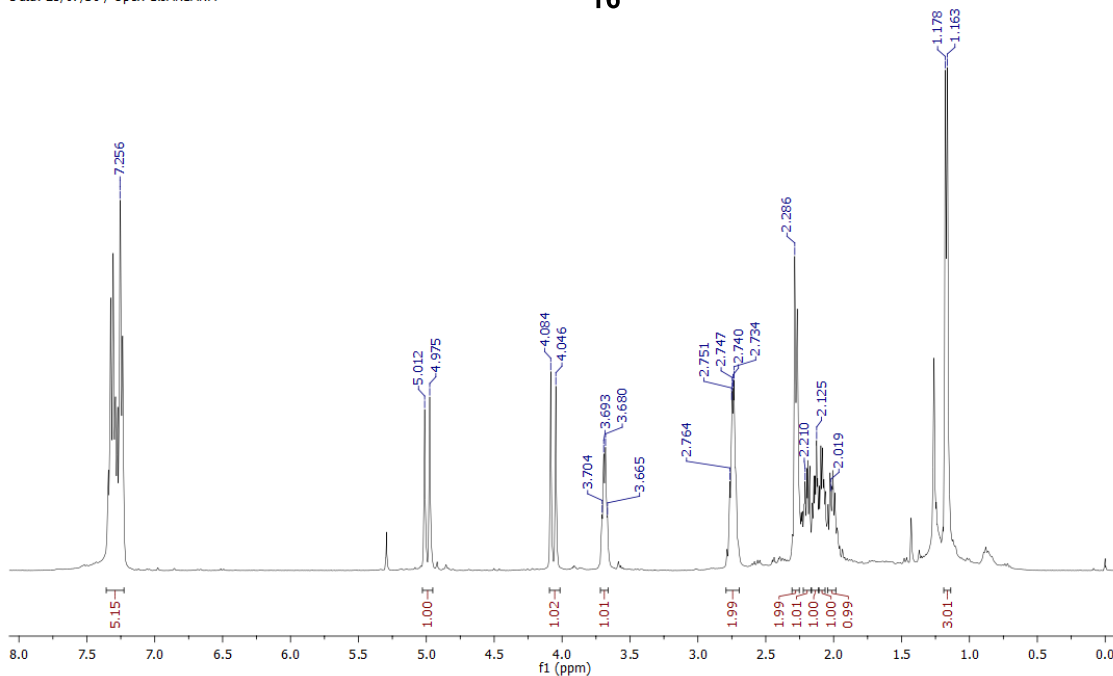


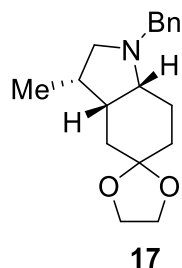
**(3RS,3aSR,7aSR)-1-Benzyl-3-methylhexahydro-2H-indole-2,5(3H)-dione
(16)**

Acetal **4** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in a THF/HCl (10% aq.) mixture (1:5; 6 mL), and the resulting solution was stirred at room temperature overnight. The mixture was extracted with CH₂Cl₂, dried, and concentrated to give ketone **16** (84 mg, 98%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.26 (m, 5H, PhH), 4.99 and 4.06 (two d, *J* = 15.0 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.69 (q, *J* = 5.2 Hz, 1H, H-7a), 2.75 (m, 2H, H-3a and H-3), 2.28 (m, 2H, CH₂-4), 2.19 and 2.13 (two m, 1H each, H-6), 2.08 and 2.01 (two m, 1H each, CH₂-7), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 210.5 (C-5), 176.8 (C-2), 136.4 (*Cipso*), 128.8 (Ph), 127.9 (Ph), 127.7 (Ph), 53.3 (C-7a), 44.3 (CH₂Ph), 40.3 (C-3), 37.7 (C-4), 35.6 (C-3a), 35.1 (C-6), 25.0 (C-7), 10.6 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₆H₂₀NO₂ [M+H]⁺ 258.1489; found 258.1490.



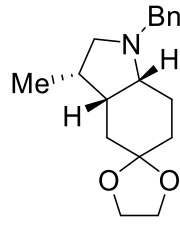
VNMRS400A_25072016_CM-16_Cru-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: CM-16_Cru
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 25/07/16 / Ope.: S.JANSANA





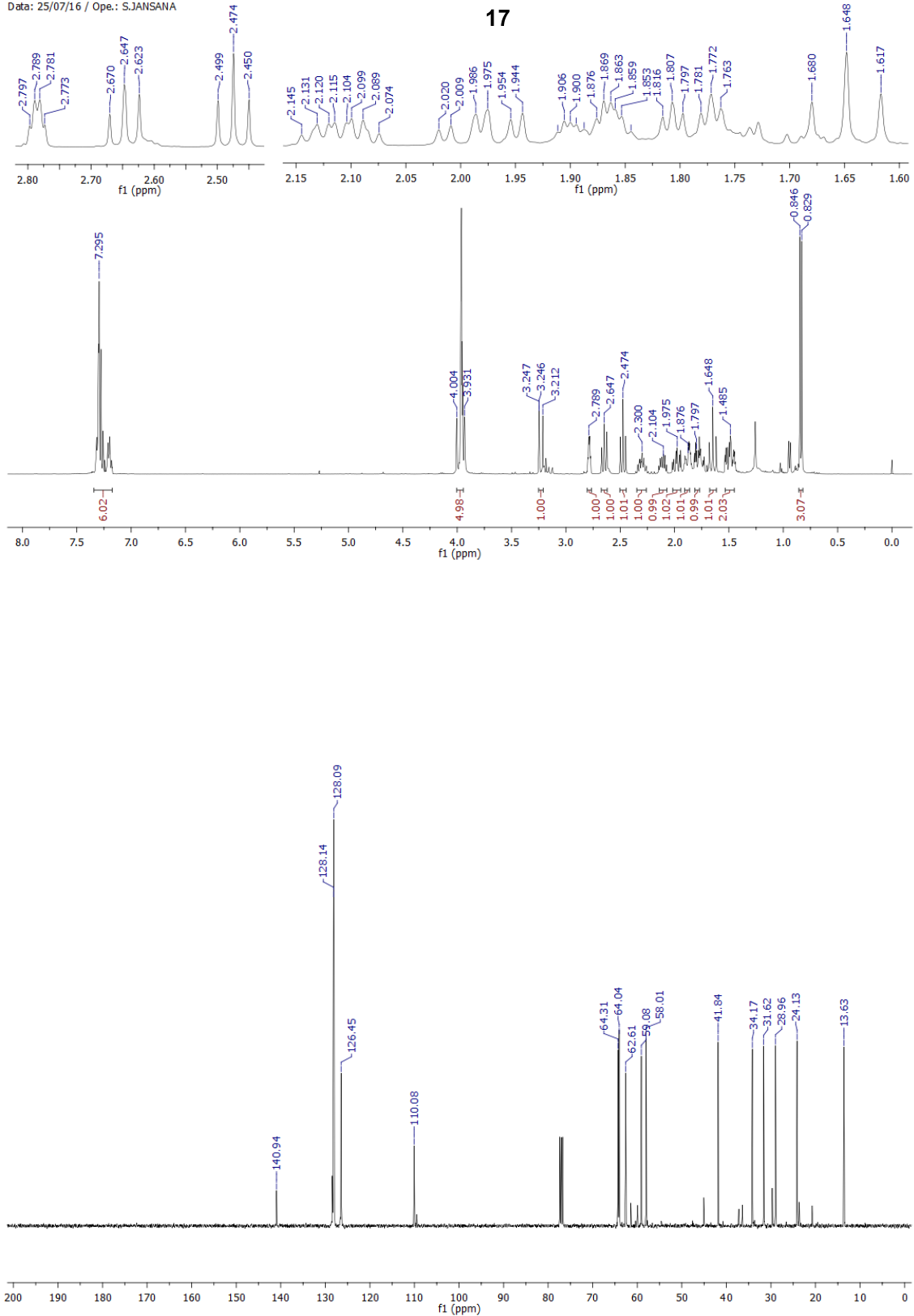
(3RS,3aSR,7aSR)-1-Benzyl-3-methyloctahydroindol-5-one ethylene acetal (17)

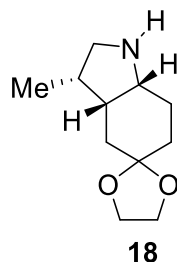
LAH (26 mg, 0.66 mmol, 2.0 equiv) was suspended in dry THF (2 mL). A solution of **4** (100 mg, 0.33 mmol, 1.0 equiv) in THF (6 mL) was added dropwise. The resulting suspension was heated at reflux for 4 h. The mixture was then cooled to room temperature, and the remaining LAH was quenched with NaOH (15% aq. solution). The resulting suspension was filtered through celite[®], which was then washed several times with CH₂Cl₂. The filtrate was washed with brine, dried, and concentrated. Chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 1:0 to 98:2) gave **17** (85 mg, 90%) as a brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.32-7.17 (m, 5H, PhH), 4.00-3.95 (m, 5H, OCH₂ and CH₂Ph), 3.23 (d, *J* = 14.0 Hz, 1H, CH₂Ph), 2.79 (q, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-7a), 2.65 and 2.47 (two t, *J* = 9.6 Hz, 1H each, CH₂-2), 2.35-2.26 (m, 1H, H-3), 2.11 (dddd, *J* = 12.8, 6.4, 6.4, 3.2 Hz, 1H, H-3a), 1.98 (td, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 1H, H-6ax), 1.92-1.84 (m, 1H, H-7ax), 1.77 (br dt, *J* = 14.0, 3.6 Hz, 1H, H-7eq), 1.66 (t, *J* = 12.8 Hz, 1H, H-4ax), 1.53-1.44 (m, 2H, H-4eq and H-6eq), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 140.9 (*C*_{ipso}), 128.1 x 2 (Ph), 126.5 (Ph), 110.1 (C-5), 64.3 and 64.0 (OCH₂), 62.6 (C-7a), 59.1 (C-2), 58.0 (CH₂Ph), 41.8 (C-3a), 34.2 (C-3), 31.6 (C-4), 29.0 (C-6), 24.1 (C-7), 13.6 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₈H₂₆NO₂ [M+H]⁺ 288.1958; found 288.1959.



17

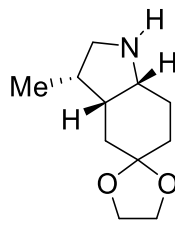
VNMRS400A_25072016_CM-15-11-12-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25 C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: CM-15-11-12
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 25/07/16 / Ope.: S.JANSANA



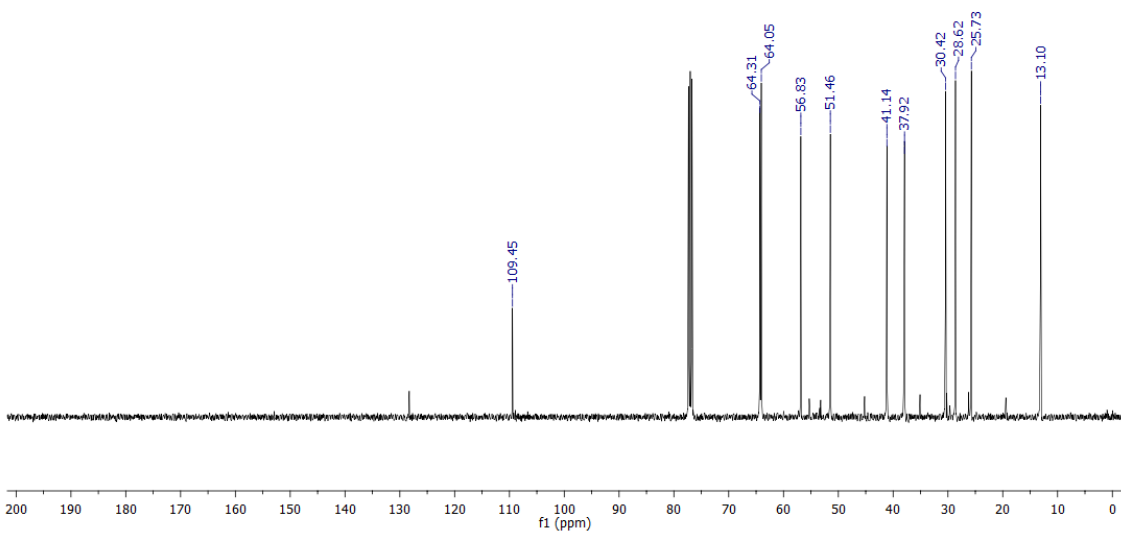
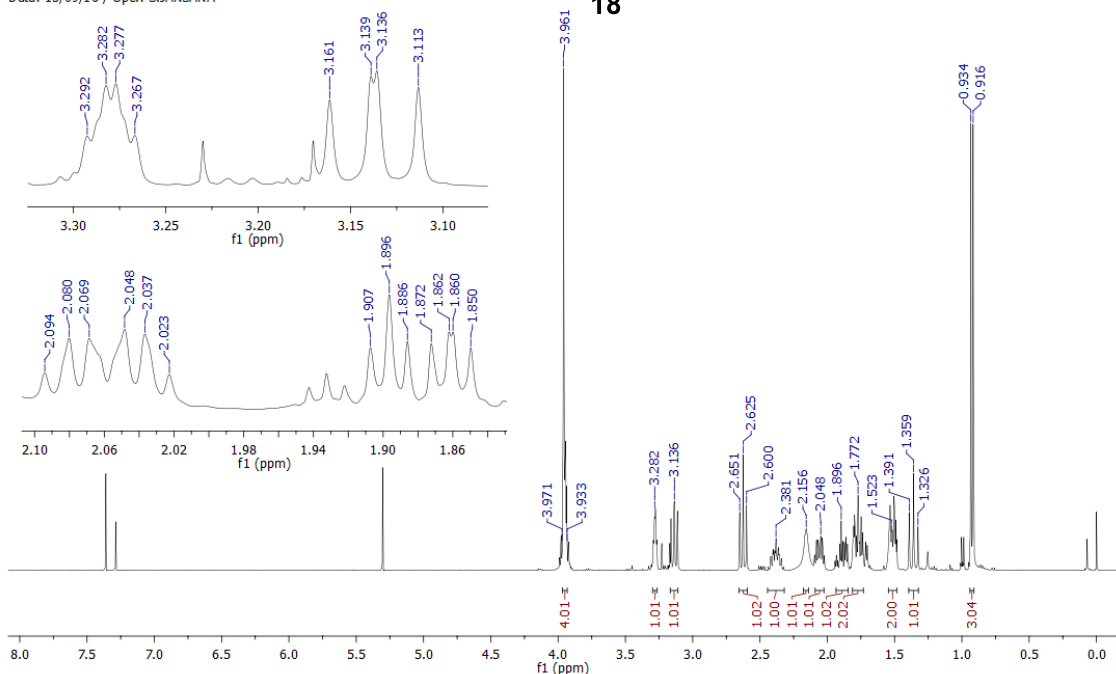


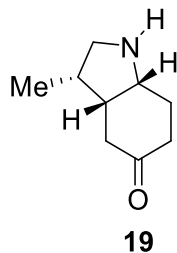
(3RS,7SR,7aSR)-3-Methyloctahydroindol-5-one ethylene acetal (18)

Amine **17** (73 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in MeOH (2.5 mL), and Pd/C (15 mg, 20% w/w) was added. The resulting suspension was stirred under H₂ (1 atm) at room temperature. After 24 h, the reaction mixture was filtered through celite[®] and concentrated. The residue was purified by chromatography (CH₂Cl₂/MeOH, 99:1 to 90:10) to give **18** (50 mg, 95%) as a brown oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.97-3.93 (m, 4H, OCH₂), 3.28 (q, *J* = 4.0 Hz, 1H, H-7a), 3.14 and 2.62 (two t, *J* = 10.4 Hz, 1H each, CH₂-2), 2.44-2.32 (m, 1H, H-3), 2.16 (br s, 1H, NH), 2.06 (dq, *J* = 12.6, 5.2 Hz, 1H, H-3a), 1.89 (tt, *J* = 14.0, 4.0 Hz, 1H, H-6ax), 1.81-1.73 (m, 2H, CH₂-7), 1.54-1.48 (m, 2H, H-4eq and H-6eq), 1.35 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H, H-4ax), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 109.5 (C-5), 64.3 and 64.1 (OCH₂), 56.8 (C-7a), 51.5 (C-2), 41.1 (C-3a), 37.9 (C-3), 30.4 (C-4), 28.6 (C-6), 25.7 (C-7), 13.1 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₁₁H₂₀NO₂ [M+H]⁺ 198.1489; found 198.1487.



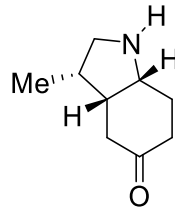
VNMRS400A_15092016_SJ-196_Pf_C-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-196_Pf_C
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 15/09/16 / Ope.: S.JANSANA





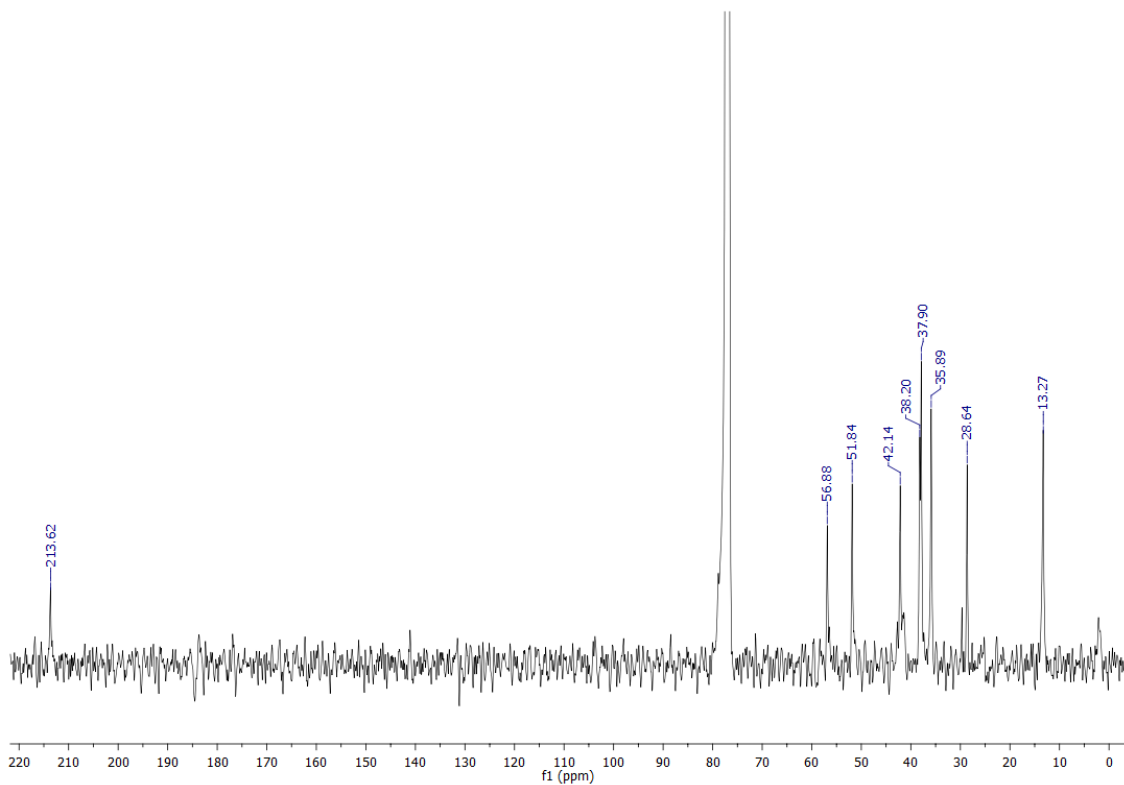
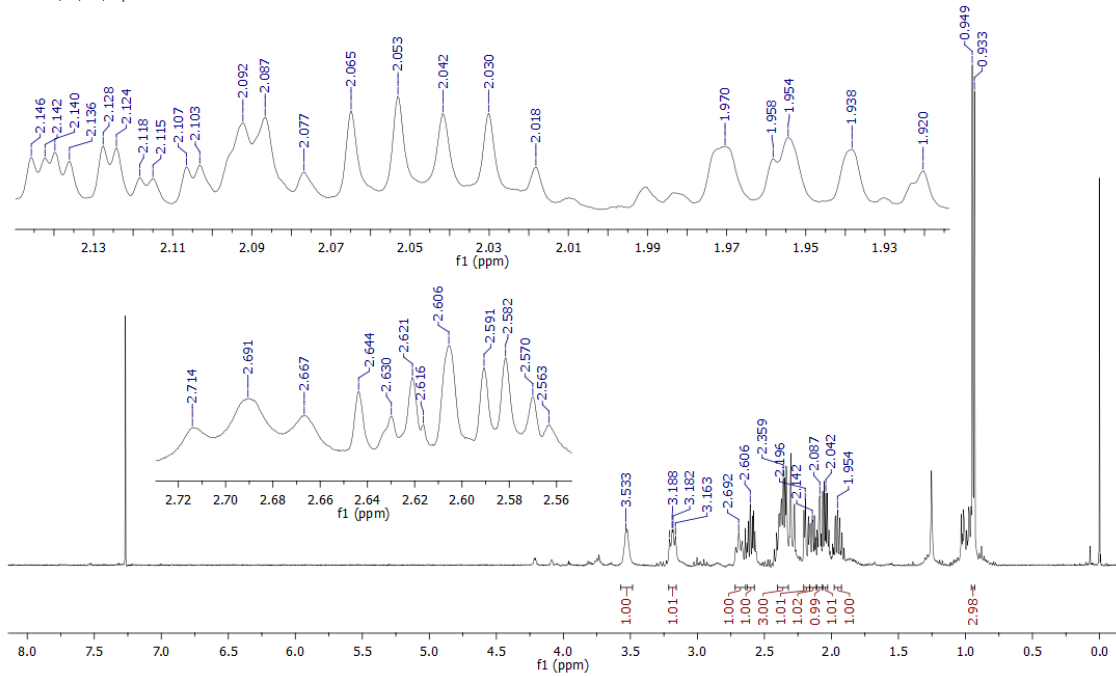
(3RS,3aSR,7aSR)-3-Methyloctahydro-5H-indol-5-one (19)

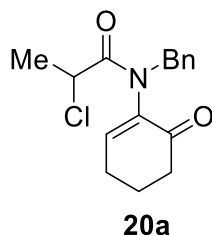
Acetal **18** (40 mg, 0.20 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in HCl (10% aq.; 1 mL), and the solution was stirred at room temperature overnight. The mixture was extracted with CH₂Cl₂. The organic phase was quenched with a saturated aqueous Na₂CO₃ solution, and the mixture was then extracted with CHCl₃/*i*PrOH (4:1). The resulting organic layer was dried and concentrated to give **19** (31 mg, 98%) as an amorphous orange solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.53 (br s, 1H, H-7a), 3.19 (dd, *J* = 10.0, 9.2 Hz, 1H, H-2), 2.68 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H, H-2), 2.63-2.57 (m, 1H, H-6), 2.39-2.33 (m, 3H, H-4, H-3 and H-3a), 2.18 (br s, 1H, NH), 2.16-2.12 (m, 1H, H-4), 2.09 (td, *J* = 6.0, 6.0, 1.6 Hz, 1H, H-6) 2.04 (m, 1H, H-7ax), 1.95 (dddd, *J* = 12.8, 6.4, 6.4, 3.2 Hz, 1H, H-7eq), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 213.6 (C-5), 56.9 (C-7a), 51.8 (C-2), 42.1 (C-3a), 38.2 (C-3), 37.9 (C-4), 35.9 (C-6), 28.6 (C-7), 13.3 (CH₃). HRMS (ESI): calcd. for C₉H₁₆NO [M+H]⁺ 154.1226; found 154.1224.



19

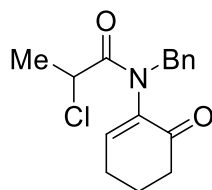
M400AFF_27092016_SJ-203-H1_rep_21_33_12
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuan: san / Mostra: SJ-203 Pf B
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 27/09/16 / Ope.: S.JANSANA





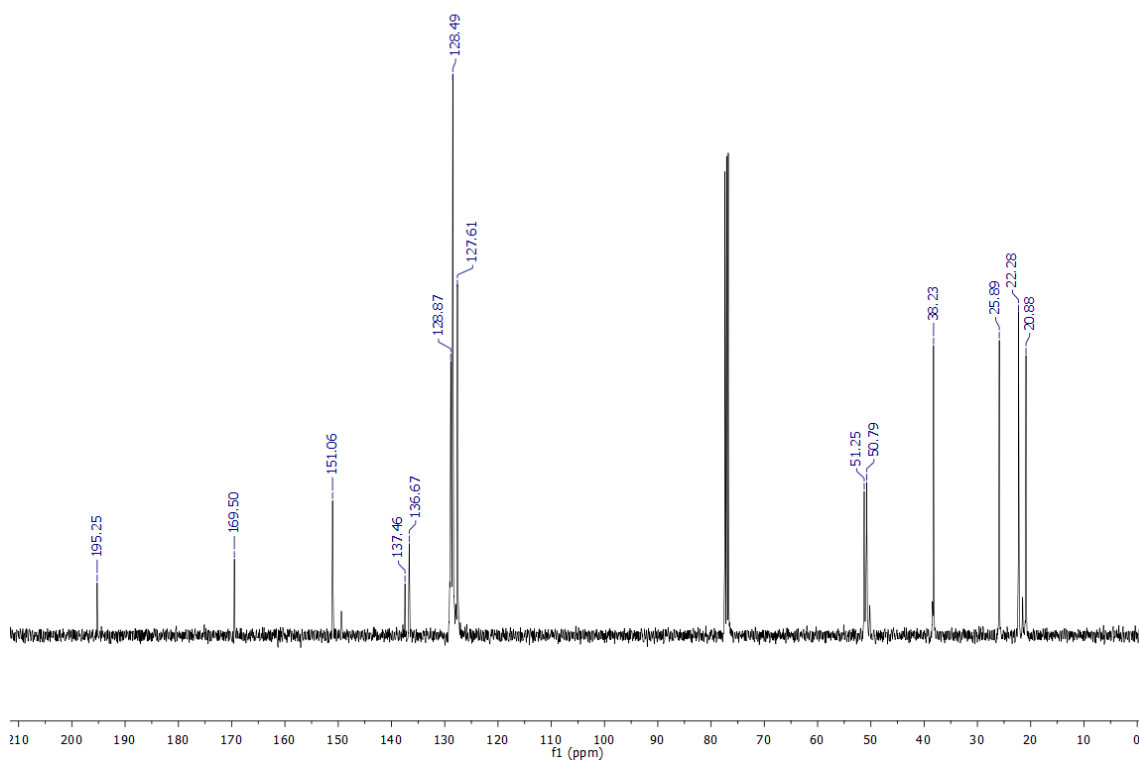
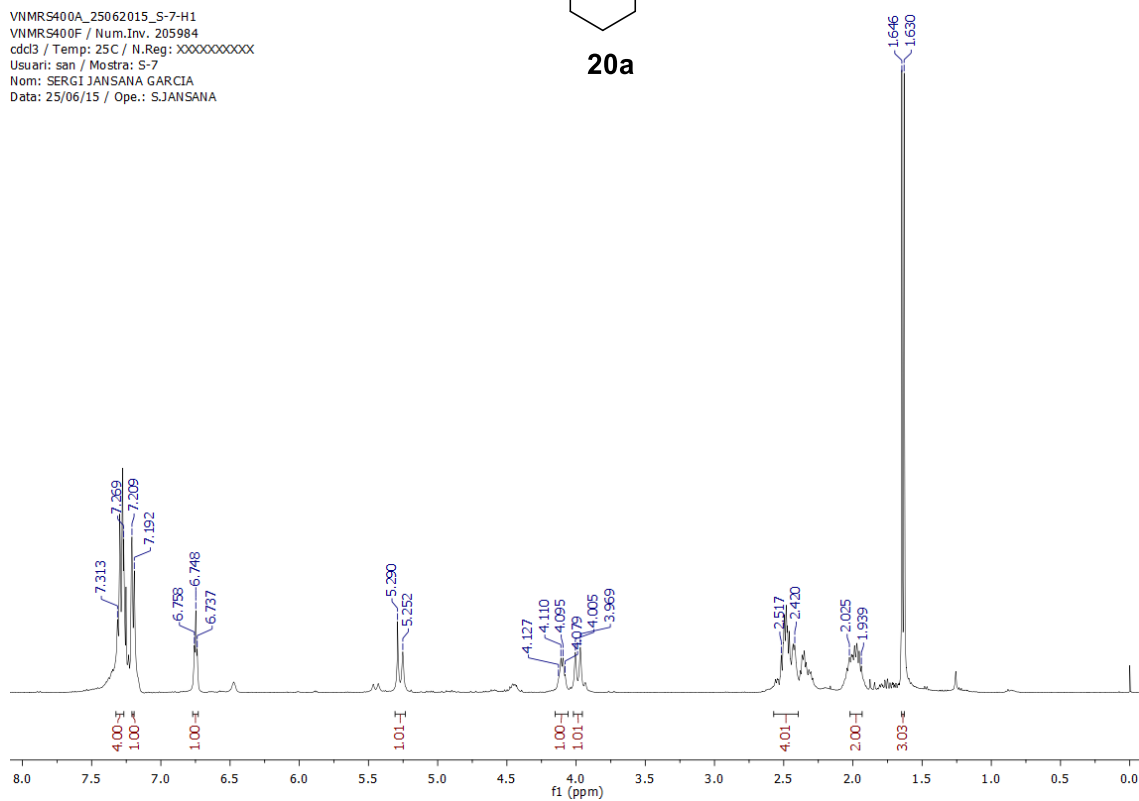
N-Benzyl-2-chloro-N-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)propanamide (20a)

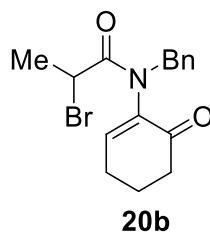
1,2-cyclohexanedione (305 mg, 2.72 mmol, 1.0 equiv) and benzylamine were dissolved in DCM (8 mL) and molecular sieves (4 Å; 305 mg) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The resulting imine was treated with 2-chloropropionyl chloride (290 µL, 2.99 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine in dry toluene (8 mL). Chromatography (Hexane: EtOAc, 95:5 → 50:50) afforded **20a** as a dark green oil (359 mg, 45%). Imine: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.25 (m, 5H, PhH), 4.61 (s, 2H, CH_2Ph), 2.47 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 2H), 1.94 (dt, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 2H). Chloroacetamide: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.31-7.27 (m, 4H, PhH), 7.21-7.19 (m, 1H, PhH), 6.75 (t, $J = 4.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.27 and 3.99 (br d, $J = 15.2$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 4.10 (br q, $J = 6.1$ Hz, 1H, CHCl), 2.52-2.42 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.64 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 195.3 (C=O ketone), 169.5 (C=O amide), 151.1 ($\text{CH}=\text{C}$), 137.5 (CN), 136.7 (*C*_{ipso}), 128.9 (Ph), 128.5 (Ph), 127.6 (Ph), 51.3 (CH_2Ph), 50.8 (CHCl), 38.2 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 20.9 (CH_3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{ClNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 292.1099 found: 292.1090.



20a

VNMRS400A_25062015_S-7-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: S-7
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 25/06/15 / Ope.: S.JANSANA



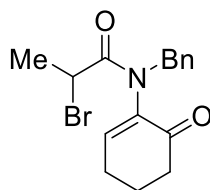


N-Benzyl-2-bromo-N-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)propanamide (20b)

The same imine used above for enamide **20a** was prepared on a 6.24 mmol scale and was then treated with 2-bromopropionyl chloride (720 μ L, 6.88 mmol, 1.1 equiv) and triethylamine in dry toluene (14 mL). Chromatography (Hexane/EtOAc, 95:5 to 1:1) afforded **20b** as a dark green oil (839 mg, 40%).

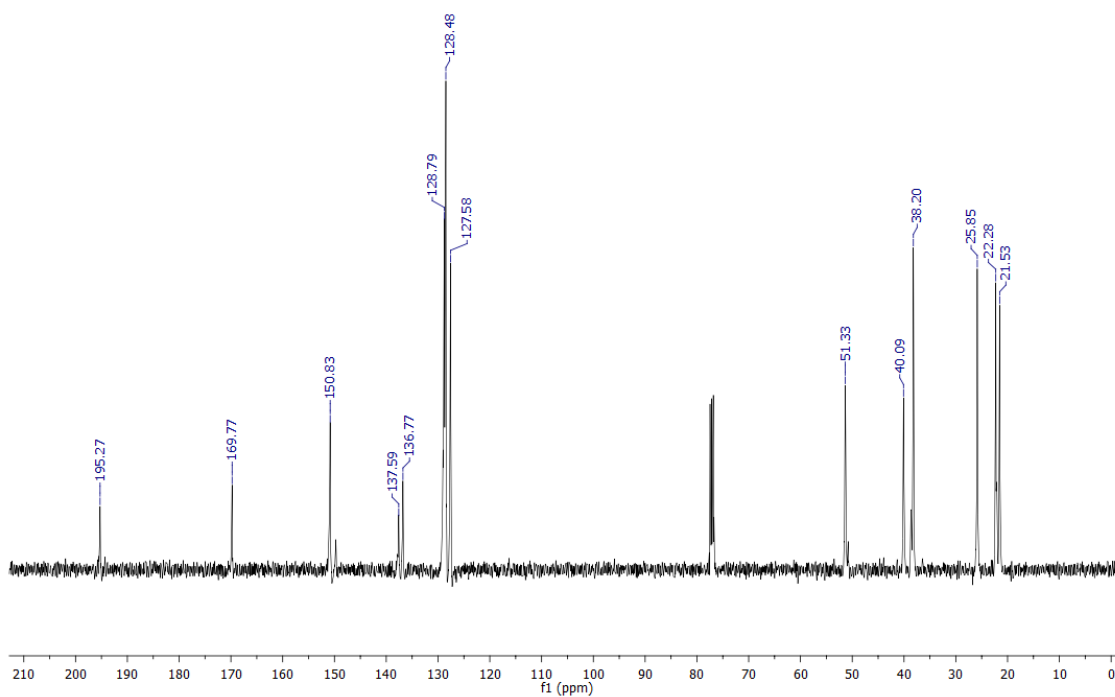
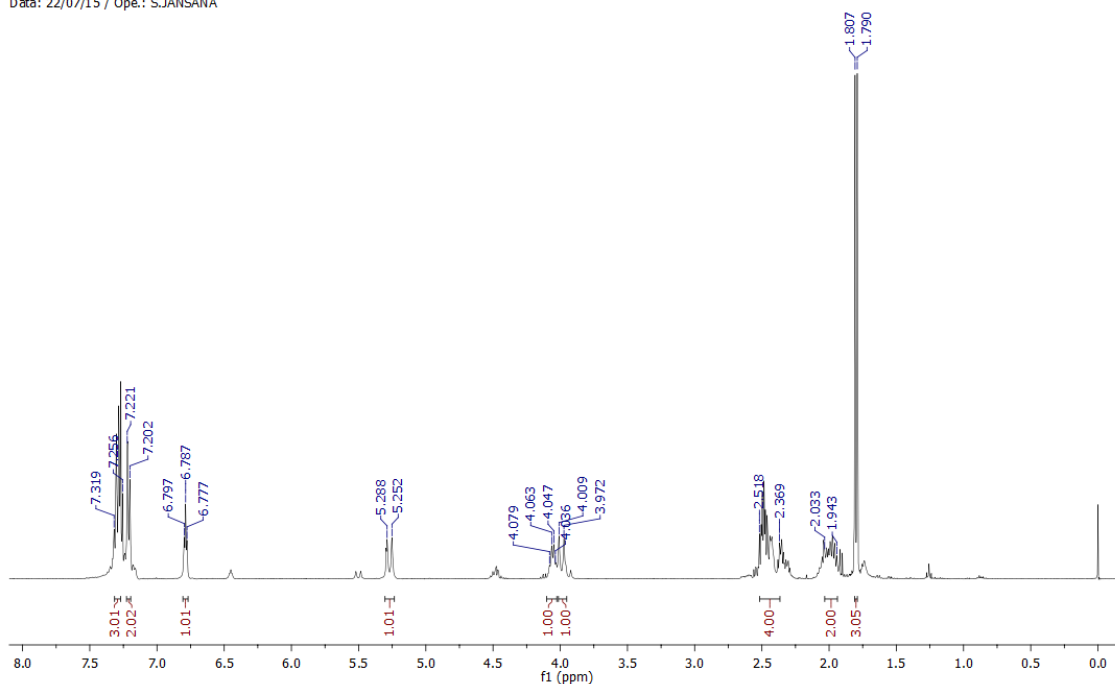
Imine: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.25 (m, 5H, PhH), 4.61 (s, 2H, CH_2Ph), 2.47 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 2H), 1.94 (dt, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 2H).

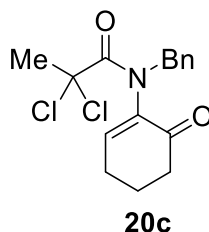
Bromoacetamide: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.26 (m, 3H, PhH), 7.21 (m, 2H, PhH), 6.79 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.26 and 3.98 (br d, $J = 14.6$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 4.05 (br q, $J = 6.4$ Hz, 1H, CHBr), 2.52-2.37 (m, 4H), 2.03-1.94 (m, 2H), 1.80 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H, CH_3). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 195.3 (C=O ketone), 169.8 (C=O amide), 150.8 ($\text{CH}=\text{C}$), 137.6 (CN), 136.8 (*Cipso*), 128.8 (Ph), 128.5 (Ph), 127.6 (Ph), 51.3 (CH_2Ph), 40.1 (CHBr), 38.2 (CH_2), 25.9 (CH_2), 22.3 (CH_2), 21.5 (CH_3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{BrNO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 337.2301 found: 337.2319.



20b

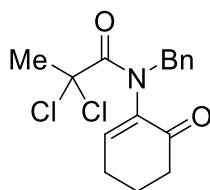
M400AFF_22072015_S-41-H1_rep_19_10_32
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl₃ / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-41 Pf A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 22/07/15 / Ope.: S.JANSANA





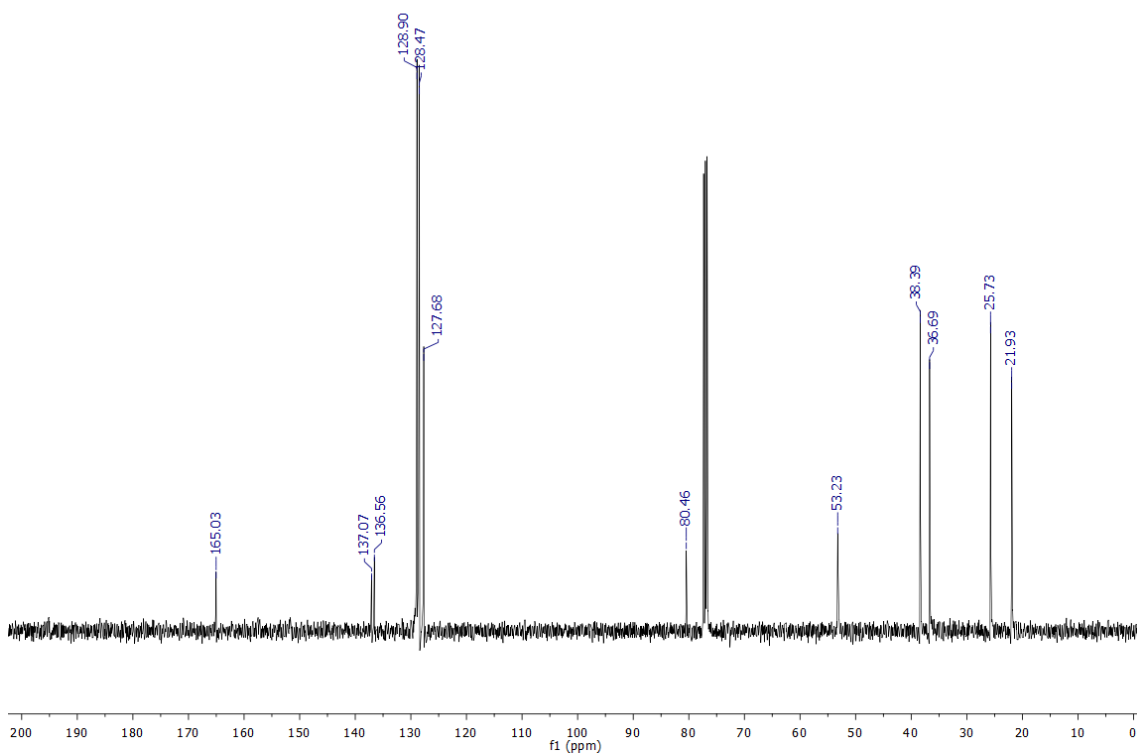
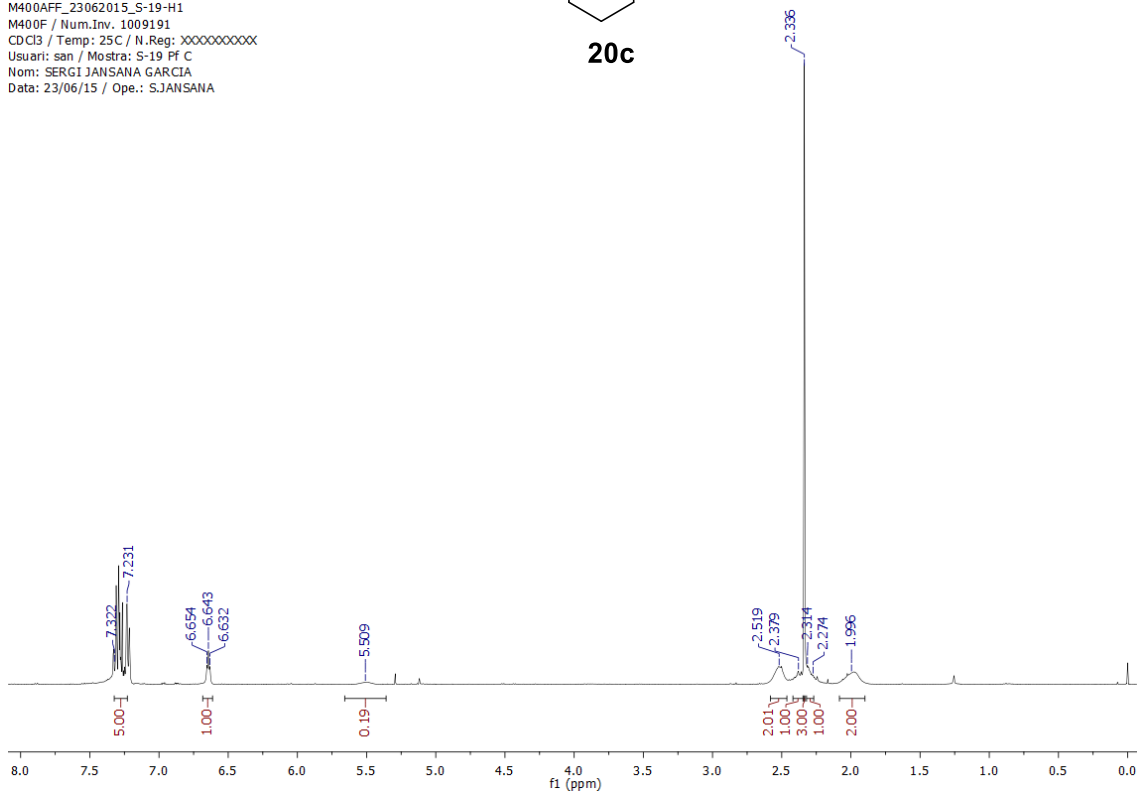
N-Benzyl-2,2-dichloro-N-(6-oxocyclohex-1-en-1-yl)propanamide (20c)

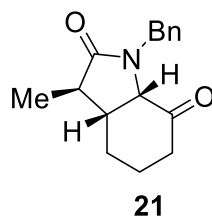
The same imine used above for enamide **20a** was prepared on a 3.0 mmol scale and was then treated with 2,2-dichloropropionyl chloride (260 μ L, 2.38 mmol, 0.8 equiv) and triethylamine in dry toluene (6 mL). Purification by chromatography (Hexane/EtOAc, 95:5 \rightarrow 0:1) afforded **20c** as a brown oil (474 mg, 63%). Imine: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.25 (m, 5H, PhH), 4.61 (s, 2H, CH_2Ph), 2.47 (m, 4H), 2.33 (dd, $J = 10.9, 5.6$ Hz, 2H), 1.94 (dt, $J = 12.3, 6.2$ Hz, 2H). Chloroacetamide: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.32-7.23 (m, 5H, PhH), 6.64 (br t, $J = 4.1$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{C}$), 5.51 (br s, 2H, CH_2Ph), 2.52 (br s, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.34 (s, 3H, CH_3), 2.31-2.27 (m, 1H), 2.00 (br s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 165.0 (C=O amide), 137.1 (CN), 136.6 (*Cipso*), 128.9 (Ph), 128.5 (Ph), 127.7 (Ph), 80.5 (CCl_2), 53.2 (CH_2Ph), 38.4 (CH_2), 36.7 (CH_2), 25.7 (CH_2), 21.9 (CH_3), ($\text{CH}=\text{C}$ and C=O ketone signals not observed). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{NNaO}_2$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$: 348.0529 found: 348.054.



20c

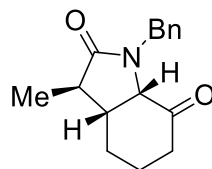
M400AFF_23062015_S-19-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-19 Pf C
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 23/06/15 / Ope.: S.JANSANA





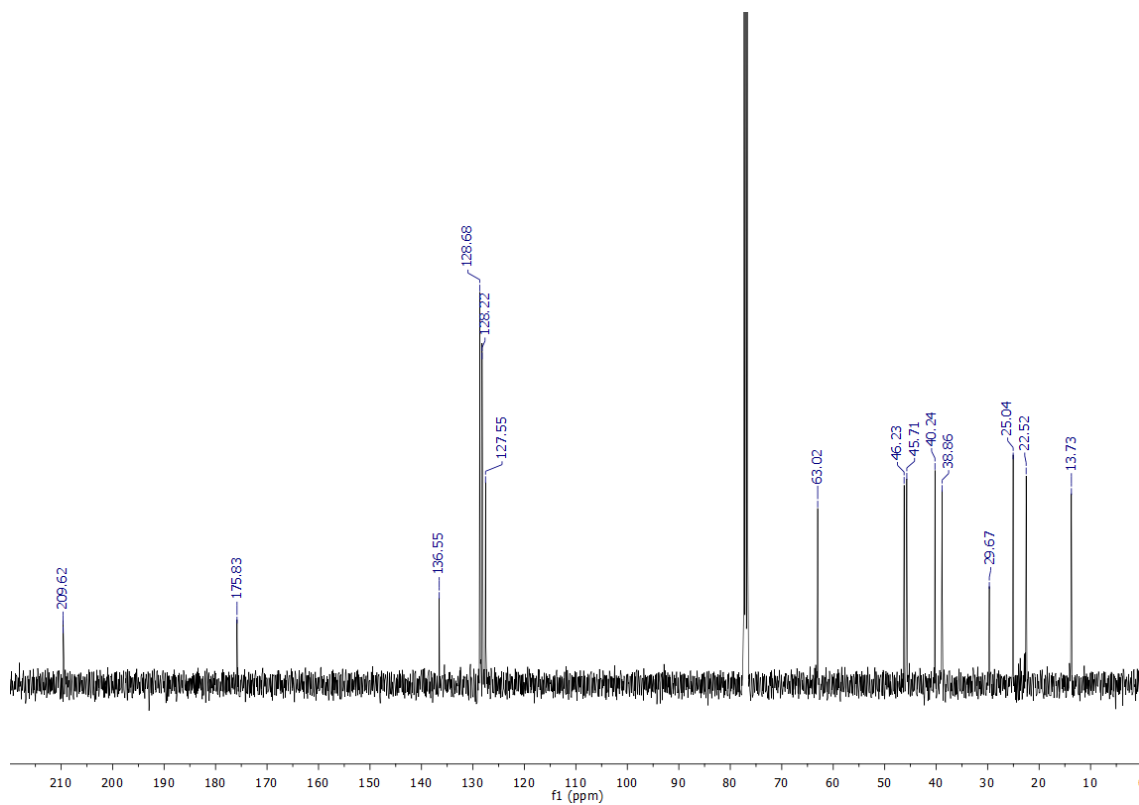
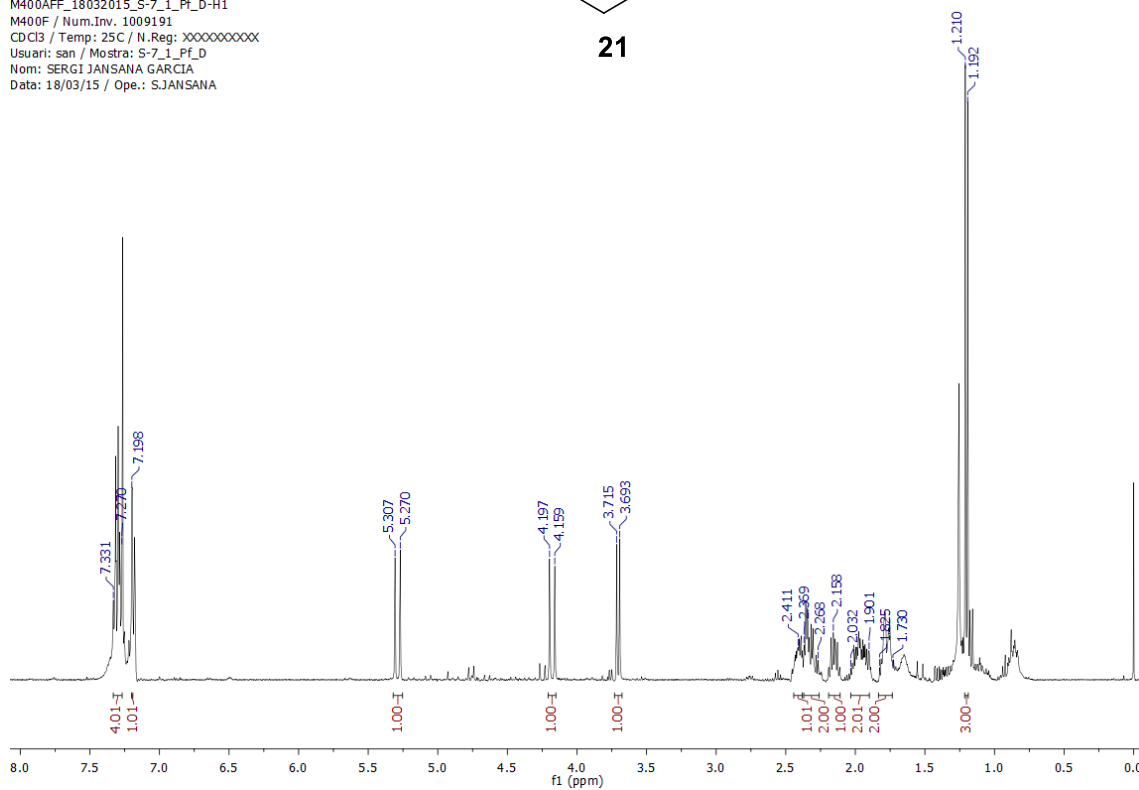
**(3RS,3aRS,7aSR)-1-Benzyl-3-methylhexahydro-2H-indole-2,7(3H)-dione
(21)**

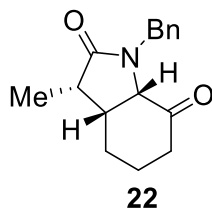
Bromoacetamide **20b** (285 mg, 0.85 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (12 mL) and heated up to reflux. A solution of Bu_3SnH (274 μL , 1.02 mmol, 1.2 equiv) and AIBN (28 mg, 0.17 mmol, 0.2 equiv.) in toluene (0.5 mL) were added with a syringe pump over 4 h. The mixture was cooled and concentrated, and the residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 95:5 to 0:1) afforded **21** as a dark green oil (131 mg, 60%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.33-7.27 (m, 5H, PhH), 7.20 (m, 1H, PhH), 5.29 and 4.18 (two d, $J = 15.0$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H-7a), 2.41 (m, 1H, H-3a), 2.37-2.27 (m, 2H, CH_2 -6), 2.16 (m, 1H, H-3), 2.03-1.90 (m, 2H, CH_2 -5), 1.83-1.73 (m, 2H, CH_2 -4), 1.20 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 209.6 (C-7), 175.8 (C-2), 136.6 (Cipso), 128.7 (Ph), 128.2 (Ph), 127.6 (Ph), 63.0 (C-7a), 46.2 (CH_2Ph), 45.7 (C-3a), 40.2 (C-6), 38.9 (C-3), 25.0 (C-4), 22.5 (C-5), 13.7 (CH_3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 258.1489 found: 258.1494.



21

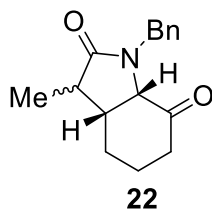
M400AFF_18032015_S-7_1_Pf_D-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-7_1_Pf_D
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 18/03/15 / Ope.: S.JANSANA



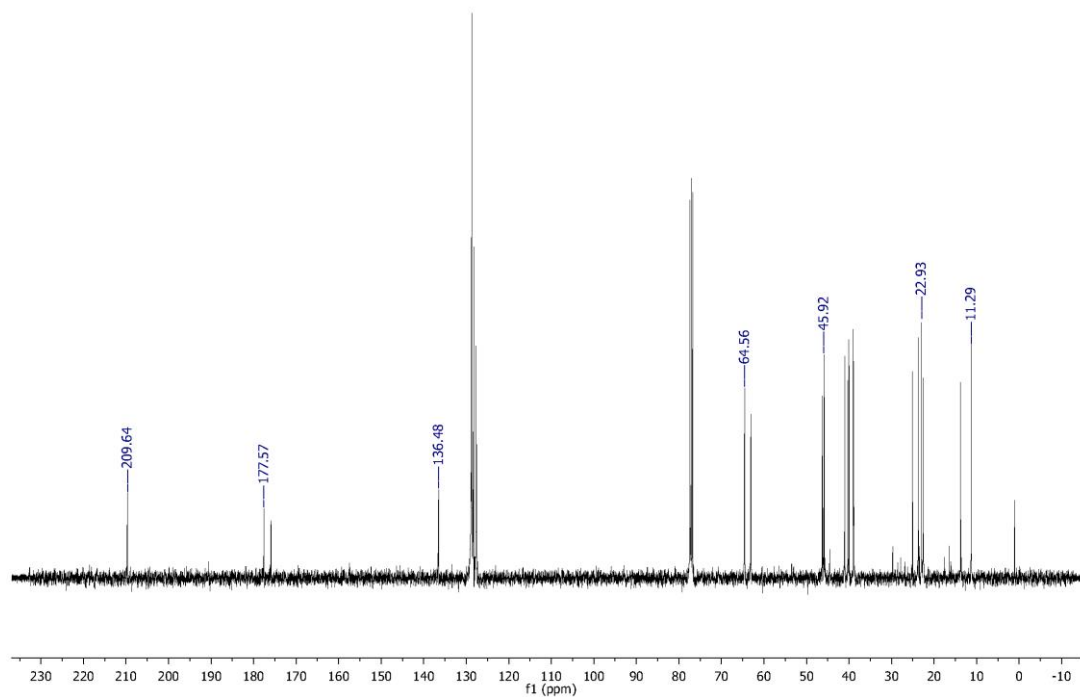
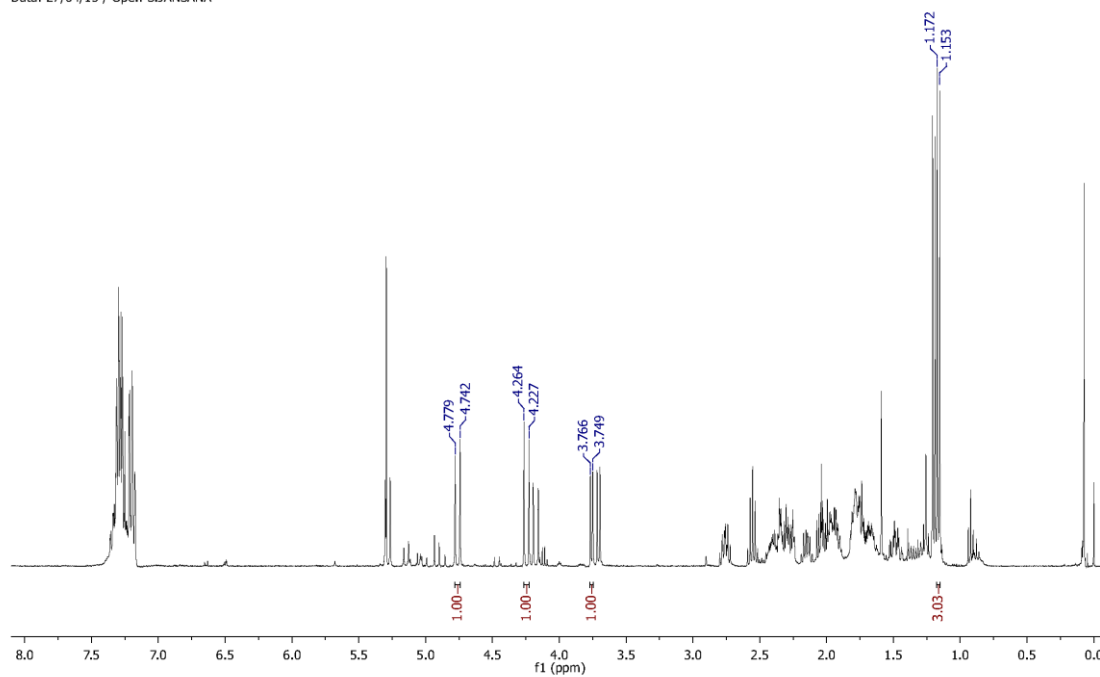


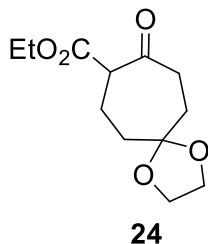
(3*RS*,3*aRS*,7*aSR*)- and (3*RS*, 3*aSR*,7*aRS*)-1-Benzyl-3-methylhexahydro-2*H*-indole-2,7(3*H*)-dione (22)

20c (331 mg, 1.01 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in toluene (15 mL) and heated up to reflux. A solution of Bu₃SnH (273 μ L, 1.01 mmol, 1.2 equiv) and AIBN (33 mg, 0.2 mmol, 0.2 equiv.) in toluene (0.6 mL) were added with a syringe pump over 4 h. The mixture was cooled, concentrated, and the residue was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 95:5 to 0:1) to afford **22** as an unseparable epimeric mixture: 47 mg of *cis*- compound (epimer 3 α -Me) and 53 mg of *trans*- (epimer 3 β -Me) as pale yellow oils; yield: 16% (3 α -Me) and 18% (epimer 3 β -Me). The unreduced product **23** also was obtained with the epimeric mixture (47 mg, 19%). The characteristic signals of the epimer 3 β -Me are the next: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 4.76 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 4.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H, CH₂Ph), 3.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, H-7a), 1.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 209.6 (C-7), 177.6 (C-2), 136.5 (*Cipso*), 64.6 (C-7a), 45.9 (CH₂Ph), 22.9 (C-4), 11.3 (CH₃).



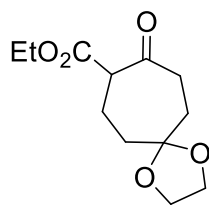
M400AFF_27042015_S-19_1_Pf_C-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-19_1_Pf_C
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 27/04/15 / Ope.: S.JANSANA



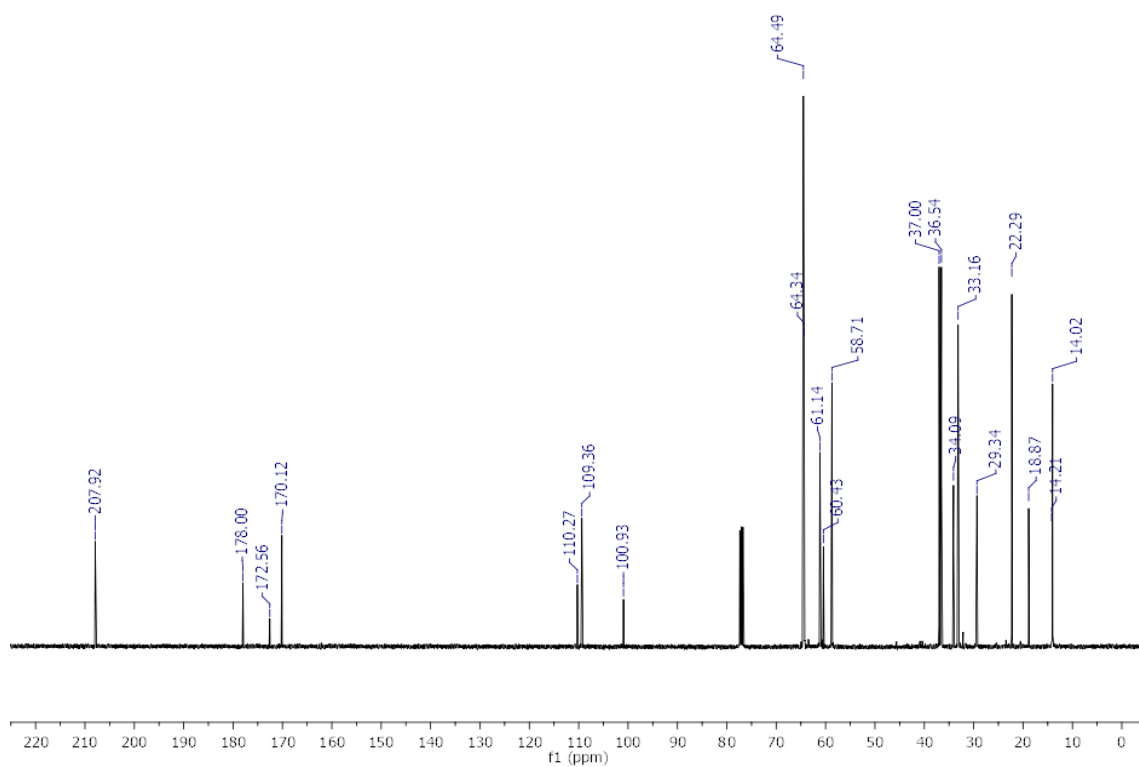
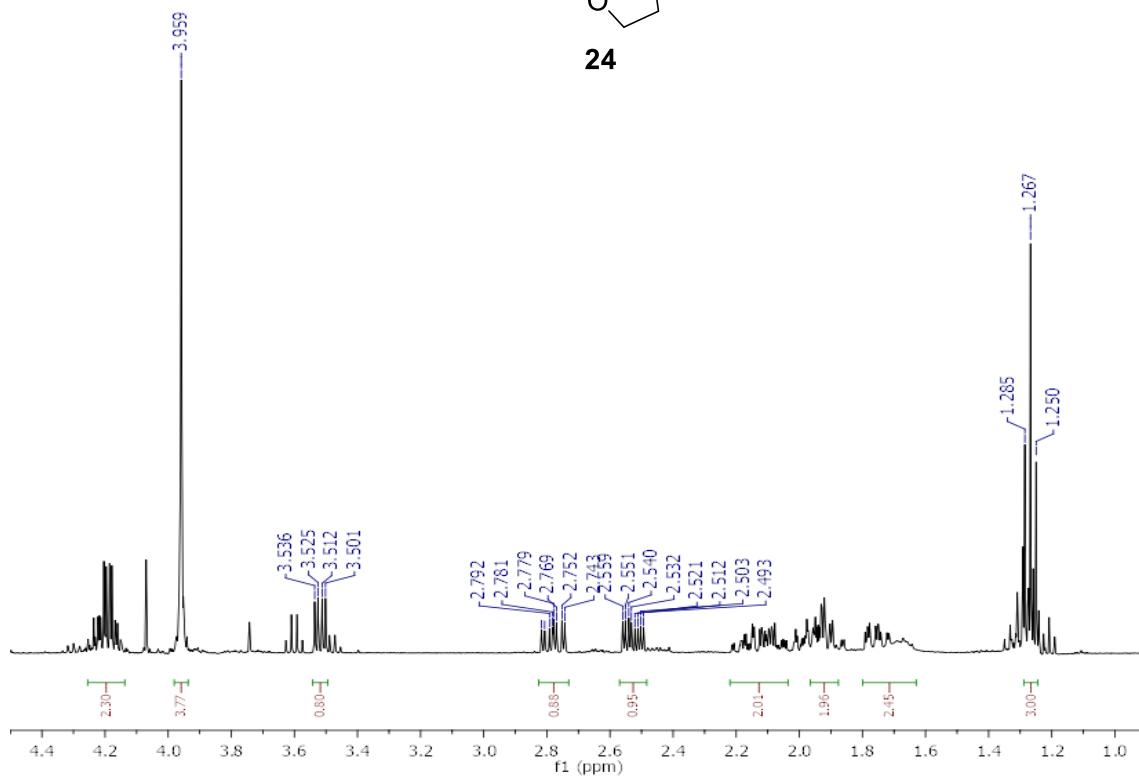


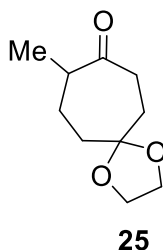
Ethyl 9-oxo-1,4-dioxaspiro[4.6]undecane-8-carboxylate (24)

To a solution of cyclohexanodione monoethyleneacetal (1 g, 6.40 mmol) in Et₂O (24 ml) was added BF₃·OEt₂ (0.9 ml, 7 mmol) and ethyl diazoacetate (1.0 ml, 9.6 mmol) at 0 °C. After 2 h at room temperature, CH₂Cl₂ was added and the mixture was washed with saturated aqueous NH₄Cl and brine. The organic extract was dried, concentrated and purified by chromatography (hexane:EtOAc, 99:1-75:25) to give β-keto ester **24** (1.3 g, 5.3 mmol, 84%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 4.24-4.19 (*m*, 2 H); 3.96 (*s*, 4 H); 3.52 (*dd*, *J*=9.6, 4.4, 1 H); 2.78 (*ddd*, *J*=15.2, 10, 4, 1 H); 2.52 (*ddd*, *J*=15.2, 7.6, 1 H); 2.21-2.04 (*m*, 2 H); 2.02-1.86 (*m*, 2H); 1.79-1.64 (*m*, 2 H); 1.27 (*m*, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 207.9 (C-1); 172.6 (CO₂Et); 109.4 (C-5); 64.5 and 64.3 (OCH₂); 61.1 (OCH₂); 58.7 (C-2); 37.0 (C-7); 36.5 (C-4); 34.1 (C-3); 29.3 (C-6); 14.0 (CH₃). HR-MS: 243.1226 (C₁₂H₁₉O₅⁺, [M+H]⁺; calc. 243.1227).



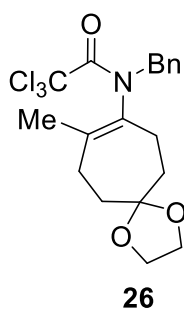
24





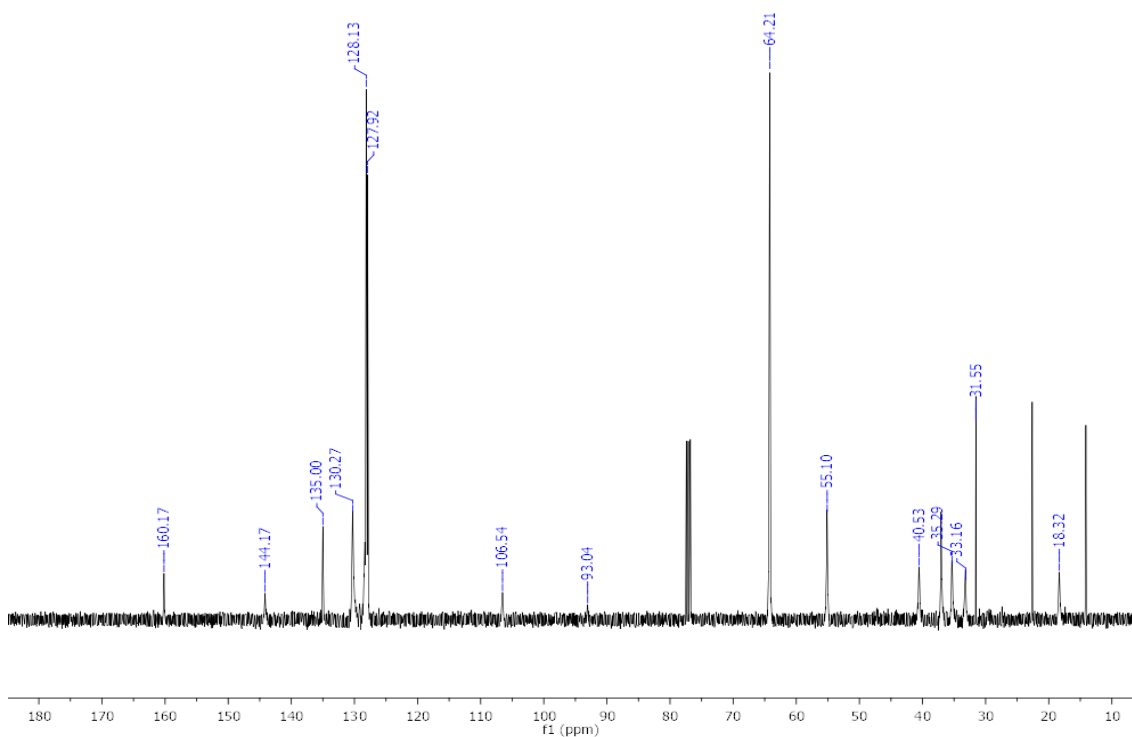
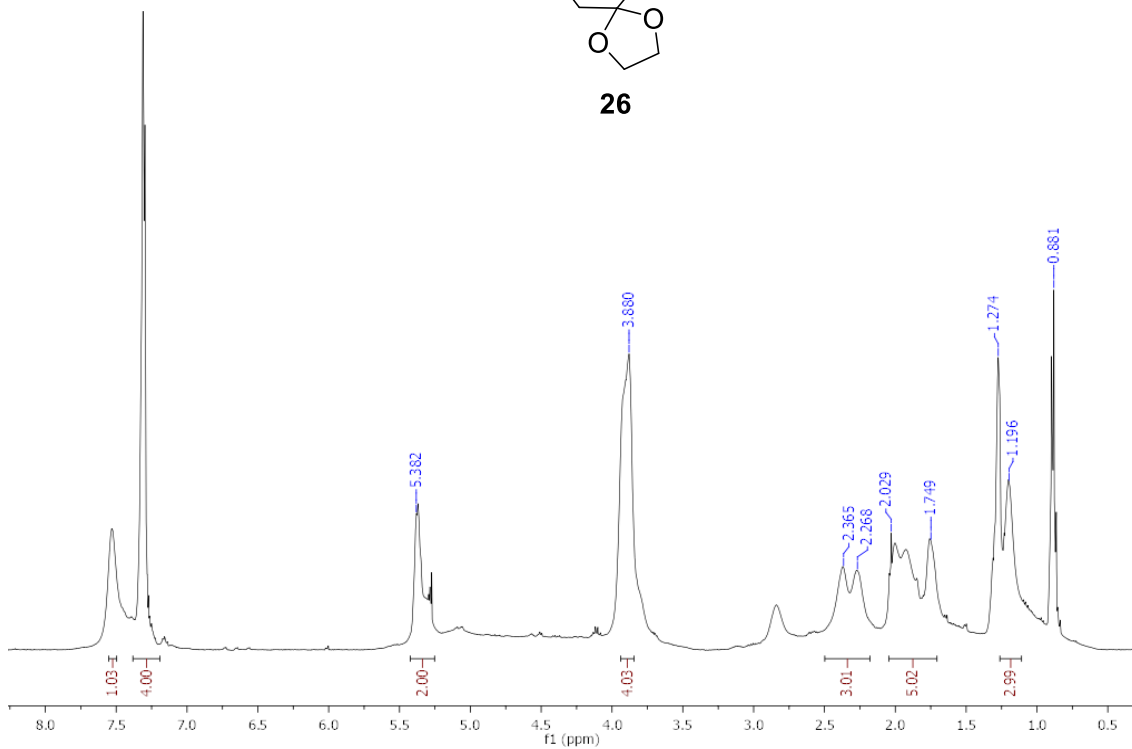
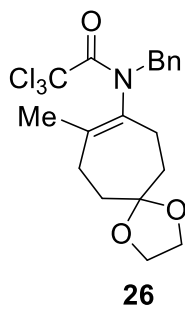
5-Methylcycloheptane-1,4-dione ethylene acetal (**25**)

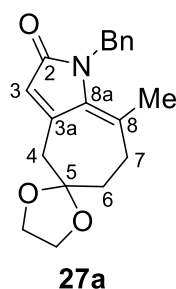
To a suspension of NaH (11.5 mg, 0.43 mmol) in DMF (1.4 ml) was added dropwise **24** (95 mg, 0.39 mmol). The reaction mixture was stirred at 0 °C until no hydrogen evolution was observed. To the resulting yellow solution, MeI (30 μ l, 0.47 mmol) was added dropwise at the same temperature. After stirring at room temperature for 2 h, the reaction mixture was quenched with saturated NH₄Cl solution, extracted with Et₂O and washed several times with a Cu₂SO₄ saturated aqueous solution to remove DMF. The combined extracts were dried, filtered and concentrated to give the corresponding methylated β -keto ester (71 mg, 0.27 mmol, 71%) as a yellow oil, sufficiently pure to be used in the next reaction. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 4.18 (*m*, 2 H); 3.96 (*m*, 4 H); 2.82-2.77 (*m*, 1 H); 2.58-2.52 (*m*, 1 H); 2.39-2.33 (*m*, 1 H); 1.99-1.64 (*m*, 5 H); 1.36 (*d*, *J*=2.4, 3 H); 1.26 (*m*, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 210.1 (C-1); 172.9 (CO₂Et); 109.4 (C-5); 64.5 and 64.3 (OCH₂); 61.2 (OCH₂); 58.8 (C-2); 36.4 (C-7); 34.3 (C-4); 33.9 (C-3); 30.2 (C-6); 21.3 (CH₃); 13.9 (CH₃). HR-MS: 257.1373 (C₁₃H₂₁O₅⁺, [M+H]⁺; calc. 257.1384). A solution of the above β -keto ester (245 mg, 0.96 mmol) and LiOH (92 mg, 3.84 mmol, 4 equiv) in EtOH/H₂O (2.3 ml, 2:1) was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with NH₄Cl aqueous solution and extracted with ethyl acetate. The organic extract was dried and concentrated to give **25** (130 mg, 73%) as a yellow oil. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 3.95 (*s*, 4 H, CH₂); 2.68 (*ddd*, *J*=14.8, 11.6, 3.2, 1 H); 2.57 (*br m*, 1 H), 2.41 (*ddd*, *J*=14.8, 6.8, 2.8, 1 H); 1.98-1.82 (*m*, 3 H); 1.82-1.62 (*m*, 3 H); 1.09 (*d*, *J*=6.8, 3 H). HR-MS: 185.1174 (C₁₀H₁₆O₃⁺, [M+H]⁺; calc. 185.1172).



***N*-Benzyl-2,2,2-trichloro-*N*-(2-methyl-5-oxocyclohept-1-en-1-yl)acetamide
(26)**

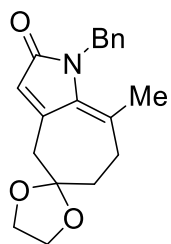
A solution of ketone **25** (1.15 g, 6.24 mmol) and benzylamine (682 μ l, 6.24 mmol) in toluene (12.5 ml) was heated overnight under reflux with a Dean-Stark trap. The reaction mixture was concentrated to afford the corresponding imine (1.5 g, 88%) as a yellow oil. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.34-7.29 (*m*, 5 H); 4.53 (*s*, 2 H); 3.95-3.89 (*m*, 4 H); 2.72-2.58 (*m*, 2 H); 2.52-2.38 (*m*, 2 H); 1.79 (*m*, 5 H); 1.13 (*d*, $J=7.2$, CH_3). Trichloroacetyl chloride (1.3 mL, 11.0 mmol) in CH_2Cl_2 (3.5 mL) was added dropwise to the above imine (1.5 g, 5.48 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) containing Et_3N (1.6 mL, 11.0 mmol) at 0 $^\circ\text{C}$. After 24 h at reflux temperature, the reaction mixture was concentrated, redissolved in CH_2Cl_2 , and washed with aqueous 1 N HCl solution, K_2CO_3 saturated solution and brine. The organic extract was dried, concentrated, and purified by chromatography (hexane:EtOAc, 97.5:2.5-95:5) to give **26** (1.27 g, 55%) as a yellow oil. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): 7.55-7.25 (*m*, 5 H); 5.38 (*br s*, 2 H); 3.88 (*br s*, 4 H); 2.37-2.26 (*m*, 3 H); 2.03-1.75 (*m*, 5 H); 1.20 (*br s*, 3 H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 160.2 (CO); 144.2 (C-N); 135.0, 130.3, 128.1, and 127.9 (Ph); 106.5 (C-5); 93.0 (CCl_3); 64.2 (OCH_2); 55.1 (CH_2Ph); 40.5 (CH_2); 35.3 (CH_2); 33.2 (CH_2); 31.6 (CH_2); 18.3 (CH_3). HR-MS: 402.0798 ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{NO}_2^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$; calc. 402.0794).





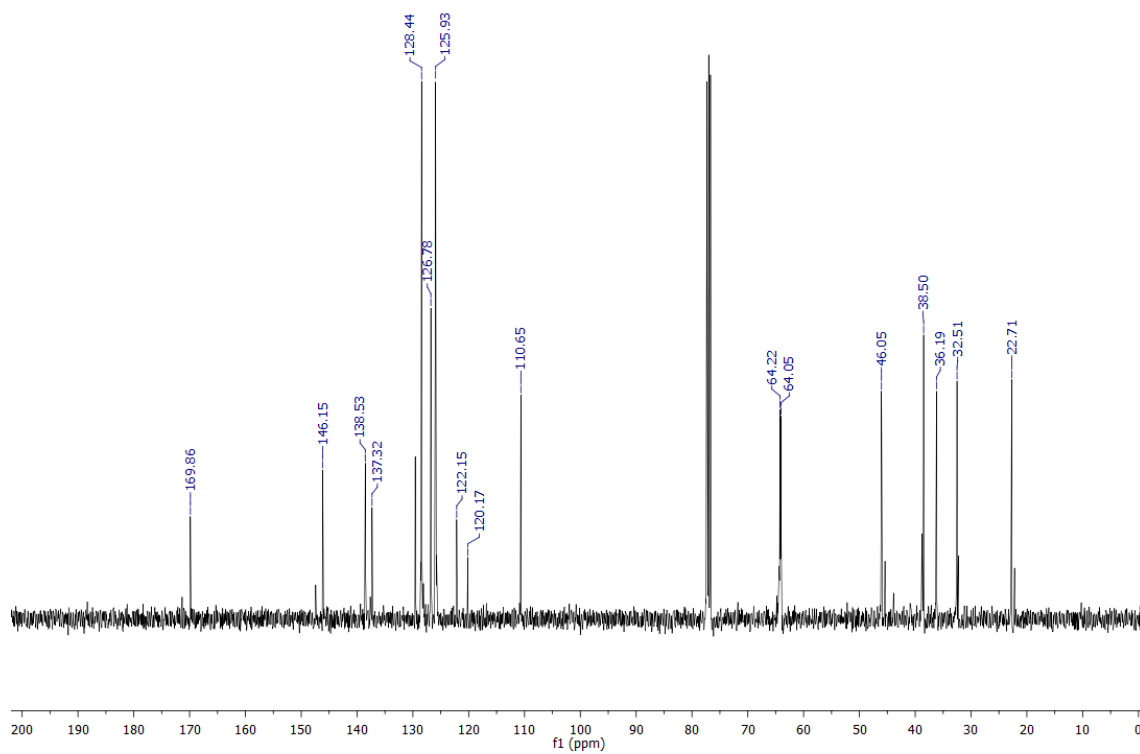
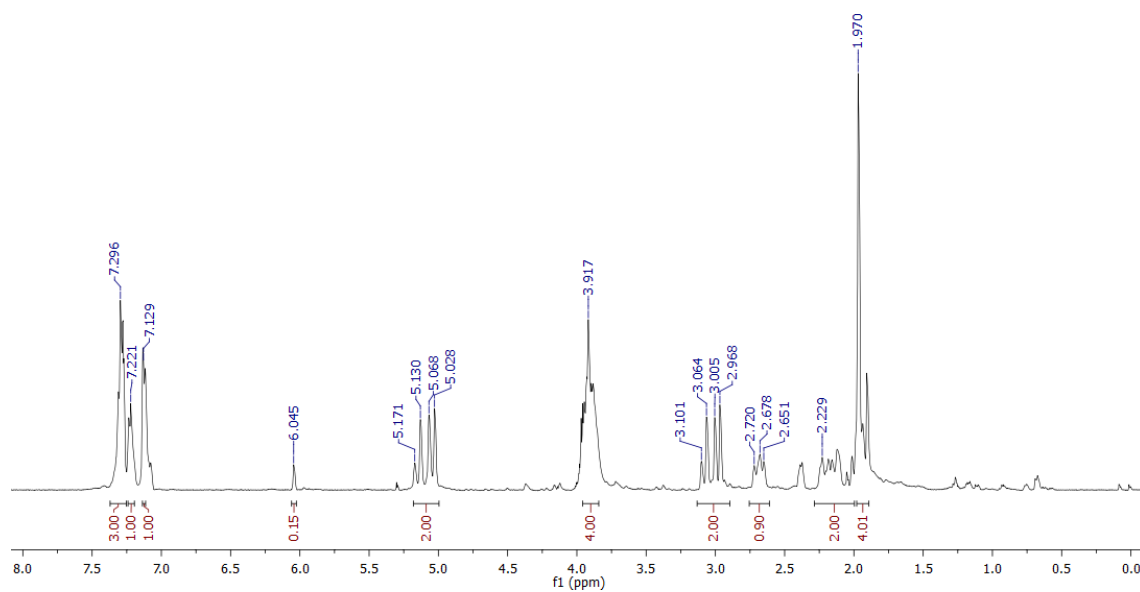
1-Benzyl-8-methyl-6,7-dihydro-1H-spiro[cyclohepta[*b*]pyrrole-5,2'-[1,3]dioxolan]-2(4H)-one (27a)

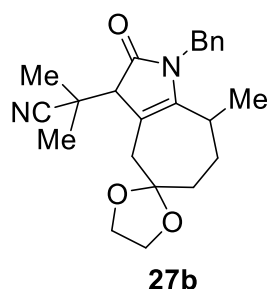
To a solution of **26** (310 mg, 0.74 mmol) in benzene (10.5 ml) at reflux was added a solution of Bu_3SnH (0.65 ml, 2.35 mmol) and AIBN (36 mg, 0.22 mmol) in benzene (1 ml) over 5 h with a syringe pump. The reaction mixture was concentrated and purified by chromatography (hexane:EtOAc, 97.2:2.5-50:50) to give **27a** (91 mg, 30%) as a yellow oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.30 (*m*, 3 H, Ph); 7.22 and 7.13 (2 *m*, 1 H each, Ph); 6.04 (*s*, 1 H, H-3); 5.17-5.03 (2 *d*, $J=16.2$, 1 H each, CH_2Ph); 3.92 (*m*, 4 H, OCH_2); 3.10-2.97 (2 *d*, $J=14.8$, 1 H, H-7); 2.68 (*br t*, $J=13.8$, 1 H, H-4); 2.23-2.01 (*m*, 2 H, H-4 and H-5); 1.97 (*s*, 4 H, CH_3 and H-5). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 169.9 (C-2); 146.2 (C-8a); 138.5 (C-3a); 137.3, 128.4, 126.8, and 125.9 (Ph); 122.2 (C-8); 120.2 (C-3); 110.7 (C-6); 64.2 and 64.1 (OCH_2); 46.1 (CH_2Ph); 38.5 (C-5); 36.2 (C-7); 32.5 (C-4); 22.7 (CH_3). HR-MS: 312.1598 ($\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{NO}_3^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$; calc. 312.1594).



27a

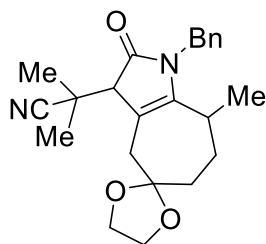
VNMRS400A_04062019_JP068-C-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: JP068-C
 Nom: JORDI PUIG BOSCH
 Data: 04/06/19 / Ope.: J.PUIG





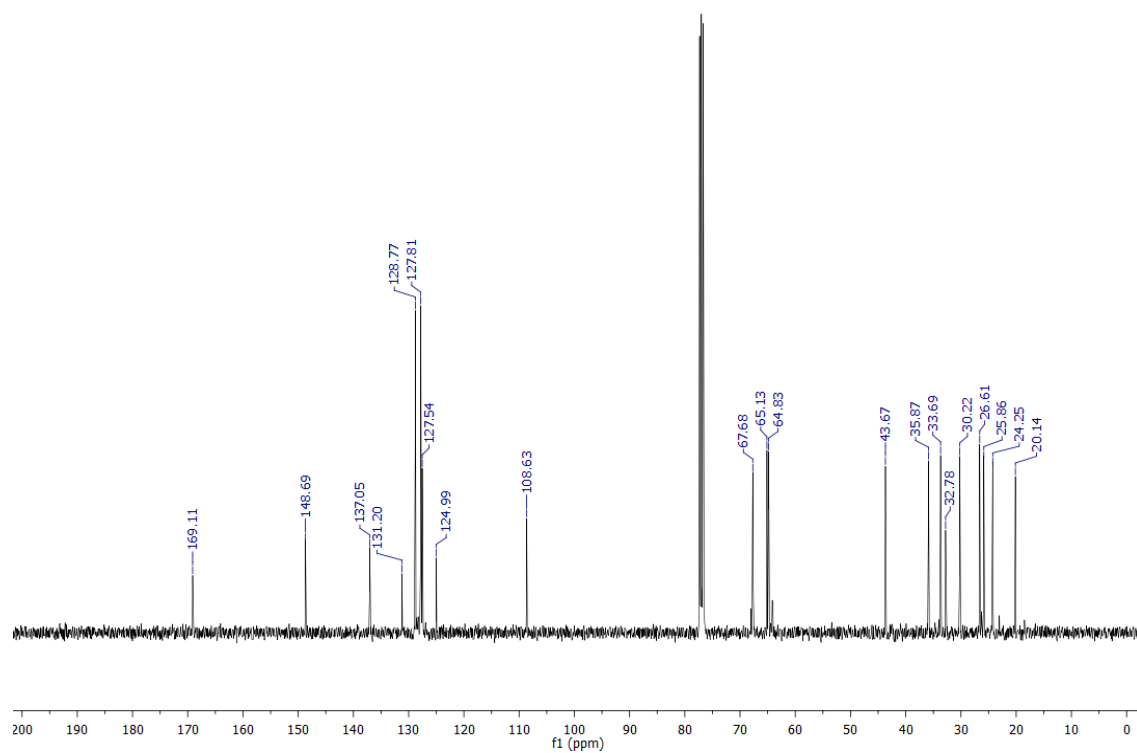
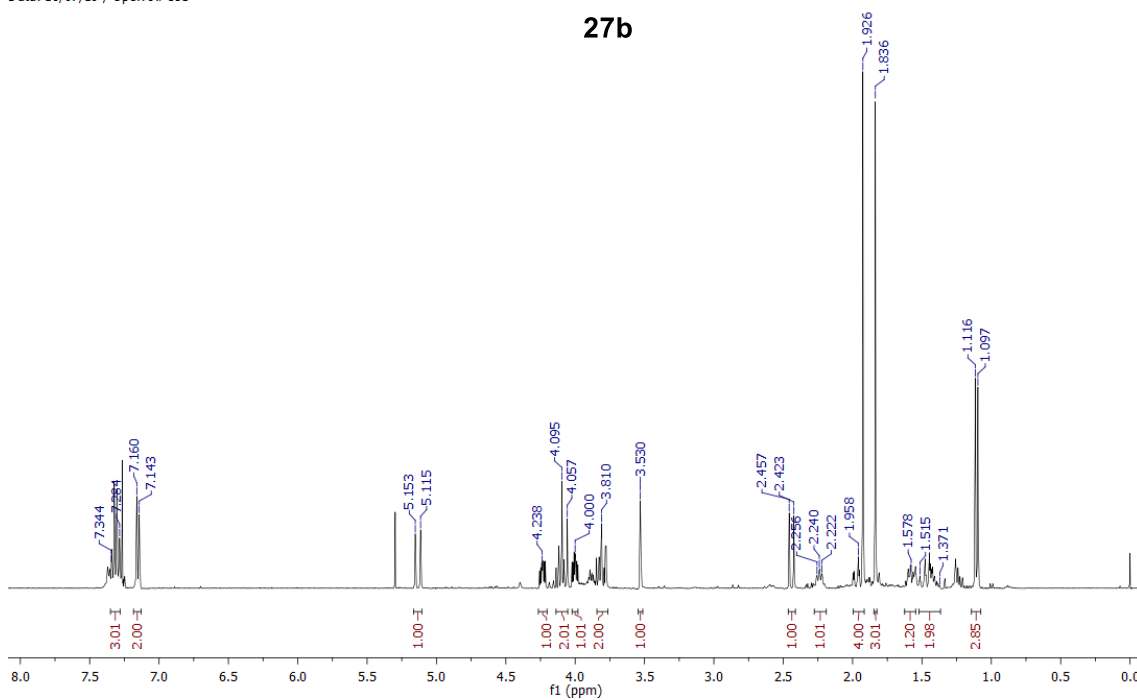
2-(1-Benzyl-8-methyl-2-oxo-2,3,4,6,7,8-hexahydro-1H-spiro[cyclohepta[*b*]pyrrole-5,2'-[1,3]dioxolan]-3-yl)-2 methylpropanenitrile (27b)

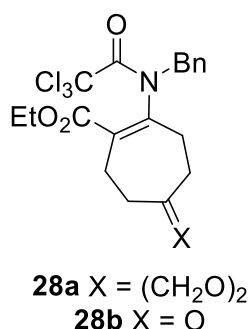
To a solution of **26** (100 mg, 0.24 mmol) in acetonitrile (4 ml) at reflux was added a solution of NaBH₃CN (40 ml, 0.60 mmol) and AIBN (15 mg, 0.08 mmol) in acetonitrile (0.3 ml) over 3 h with a syringe pump. The reaction mixture was concentrated, dissolved in a saturated solution of NH₄Cl and extracted with CH₂Cl₂. The resulting organic extract was washed with brine, dried, concentrated and purified by chromatography (hexane:EtOAc, 97.2:2.5-50:50) to afford **27b** (23 mg, 25%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34-7.28 (*m*, 3 H, Ph); 7.16 (*br d*, *J*=6.8, 2 H, Ph); 5.13 and 4.10 (2 *d*, *J*=15.2, 1H each, CH₂Ph); 4.24, 4.10, 4.00 and 3.81 (4 *m*, 1H each, OCH₂); 3.81 (*m*, 1 H, H-8); 3.53 (*s*, 1 H, H-3); 2.44 (*d*, *J*=13.6, 1 H, H-8); 2.24 (*br t*, *J*=6.8, 1 H, H-4); 1.97 and 1.57 (4 *m*, 1 H each, H-6); 1.93 and 1.84 (2 *s*, 3 H each, CH₃); 1.52-1.37 (*m*, 2 H, H-5); 1.10 (*d*, *J*=7.6, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 169.1 (C-2); 148.7 (C-8a); 137.1 (Ph); 131.2 (C-3a); 128.8 (Ph); 127.8 (Ph); 127.5 (Ph); 125.0 (CN); 108.6 (C-7); 67.7 (C-3); 65.1; and 64.8 (OCH₂); 43.7 (CH₂Ph); 35.9 (C-8); 33.7 (C-6); 32.8 (C(CN)(CH₃)₂); 30.2 (C-4); 26.6 (CH₃); 25.9 (CH₃); 24.3 (C-5); 20.1 (CH₃). HR-MS: 381.2182 (C₂₃H₂₉N₂O₃⁺, [M+H]⁺; calc. 381.2178).



27b

M400AQ_16072019_JP080-C-H1
M400Q / Num.Inv. AF/004285
cd33 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Uuari: san / Mostra: JP080-C
Nom: JORDI PUIG BOSCH
Data: 16/07/19 / Ope.: J.PUIG



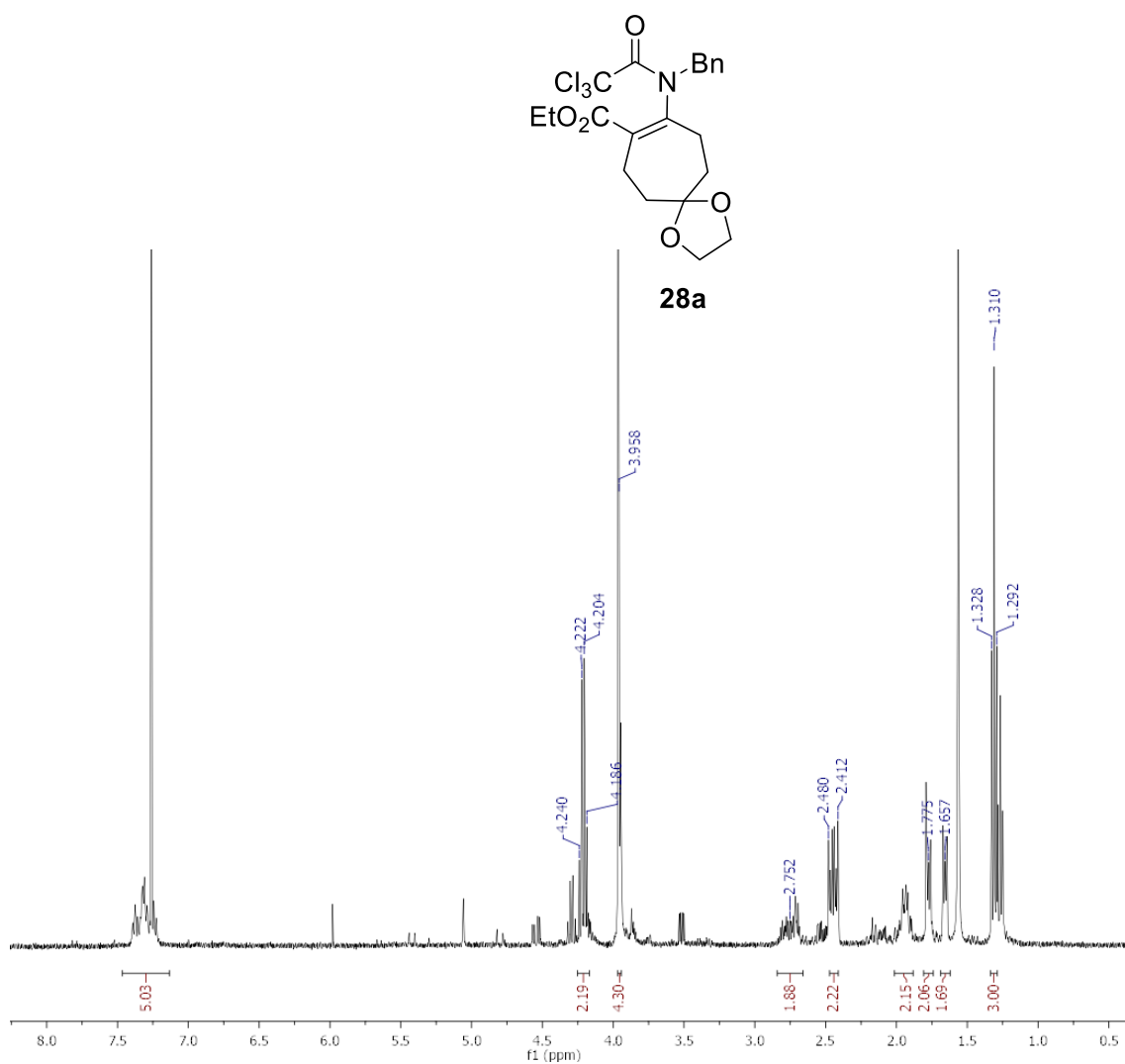


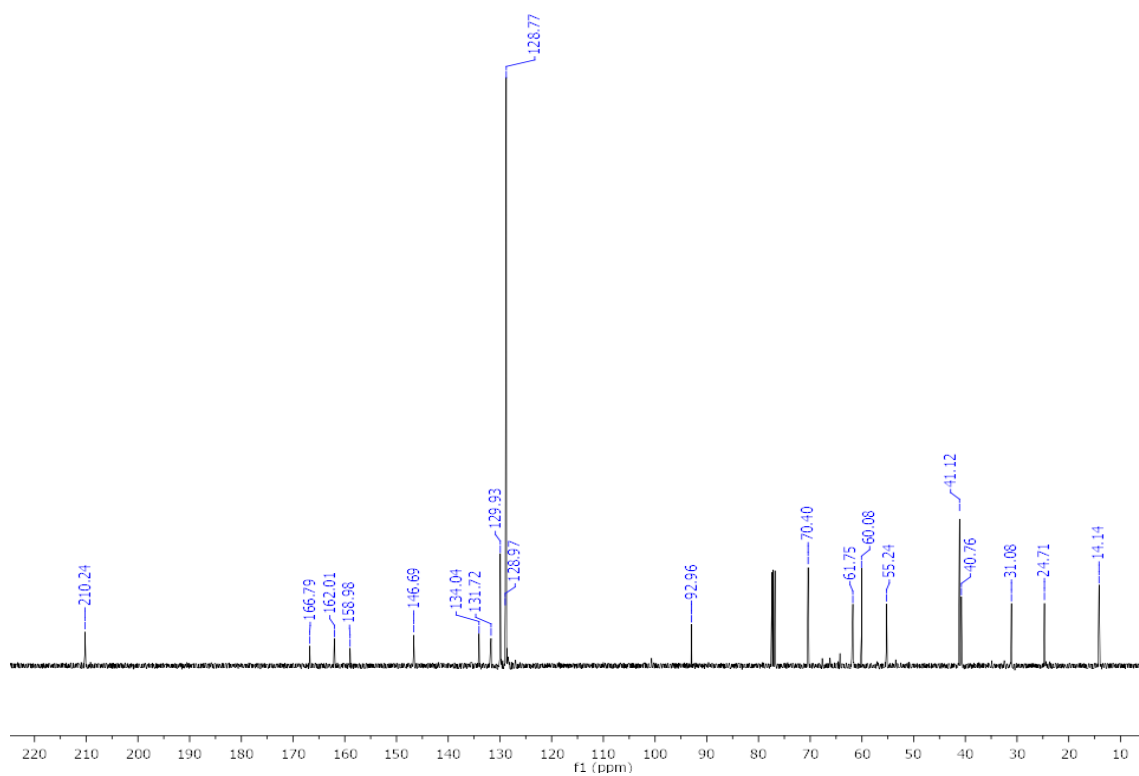
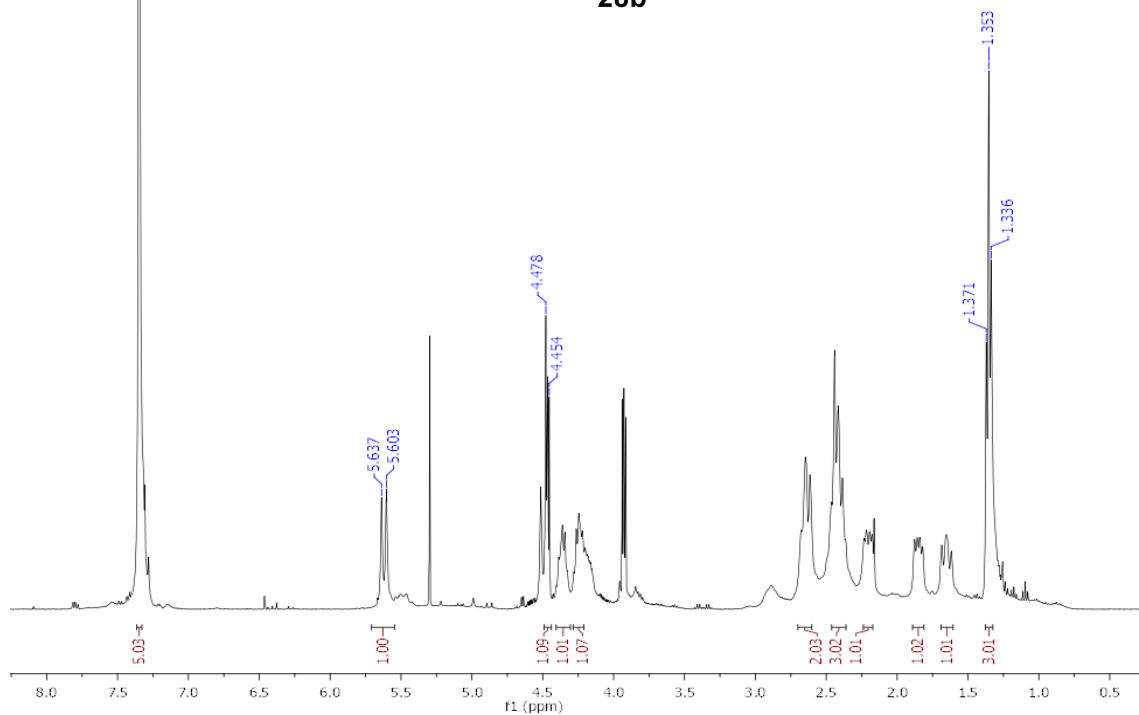
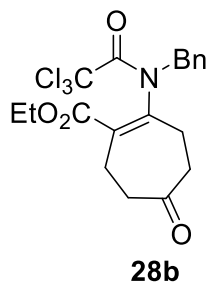
Ethyl 2-(*N*-Benzyl-2,2,2-trichloroacetamido)-5-oxocyclohept-1-ene-1-carboxylate ethylene acetal (28a**) and its corresponding ketone (**28b**)**

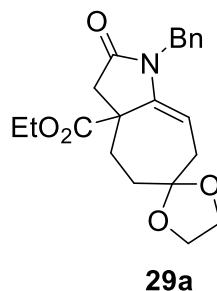
To a solution of **24** (500 mg, 2.06 mmol) in benzene (2.9 ml) were added benzylamine (340 μ l, 3.1 mmol) and Na₂SO₄ (5:1 w/w). The mixture was stirred at reflux temperature overnight. After cooling to room temperature, the mixture was filtered by passage through a plug of Na₂SO₄ with benzene and concentrated to give the corresponding enamido ester (683 mg, quantitative yield) as a yellow solid. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.30 (*m*, 3 H); 7.25 (*m*, 2 H); 4.46 and 4.42 (2 *d*, *J*=12.4, 2 H); 4.13 (*q*, *J*=7.2, 2 H); 3.94-3.89 (*m*, 4 H); 2.51-2.48 (*m*, 2 H); 2.46-2.44 (*m*, 2 H); 1.63-1.60 (*m*, 2 H), 1.52-1.49 (*m*, 2 H); 1.28 (*t*, *J*=7.2, 3 H). To a solution of enamido ester (682 mg, 2.9 mmol) in CH₂Cl₂ (8 mL) containing Et₃N (800 μ l, 5.8 mmol), was added dropwise Cl₃CCOCl (640 μ l, 5.8 mmol) in CH₂Cl₂ (1.8 ml) at 0 °C. After heating at reflux temperature for 24 h, the mixture was concentrated, redissolved in CH₂Cl₂, and washed with aqueous 1 N HCl, and brine. The organic extract was dried, concentrated, and purified by chromatography (hexane:EtOAc, 97.5:2.5 - 50:50) to give **28a** (741 mg, 54%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.47-7.14 (*m*, 5 H, Ph); 4.21 (*q*, *J*=7.2, 2 H, OCH₂); 3.96 (*br s*, 4 H, OCH₂); 2.80-2.70 (*m*, 2 H); 2.48-2.41 (*m*, 2 H); 1.98-1.90 (*m*, 2 H); 1.82-1.74 (*m*, 2 H); 1.69-1.63 (*m*, 2 H); 1.31 (*t*, *J*=7.2, 3 H). When the reaction was carried out using THF in a sealed tube overnight, increasing the quantity of trichloroacetyl chloride (5.8 equiv), ketone **28b** was isolated as a yellow oil in 43% yield. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35 (*m*, 5 H, Ph); 5.62 and 4.48 (2 *d*, *J*=13.6, 1 H each, CH₂Ph); 4.36 and 4.20 (2 *m*, 1 H each, OCH₂); 2.70-2.58 (*m*, 2 H, H-6); 2.48-2.35 (*m*, 3 H, H-4, H-5); 2.20-2.10 (*m*, 1 H, H-3); 1.85 (*dd*, *J*=14.8, 7.2, 1 H, H-5); 1.65 (*dd*, *J*=15.6, 12.4, 1 H, H-3); 1.34 (*t*, *J*=7.2, 3 H,

Parte Experimental

CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 210.2 (CO); 166.8 (CO₂Et); 162.0 (N-CO); 146.7 (C-N); 134.0 (Ph); 131.7 (C-3); 129.9, 128.9, and 128.8 (Ph); 93.0 (CCl₃); 61.8 (OCH₂); 55.2 (CH₂Ph); 41.1 (C-4); 40.8 (C-6); 31.1 (C-3); 24.7 (C-7); 14.1 (CH₃). HR-MS: 443.7338 (C₁₉H₂₁Cl₃NO₄⁺, [M+H]⁺; calc. 443.7339).

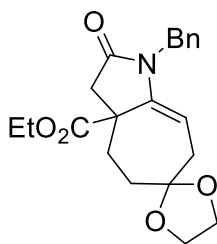






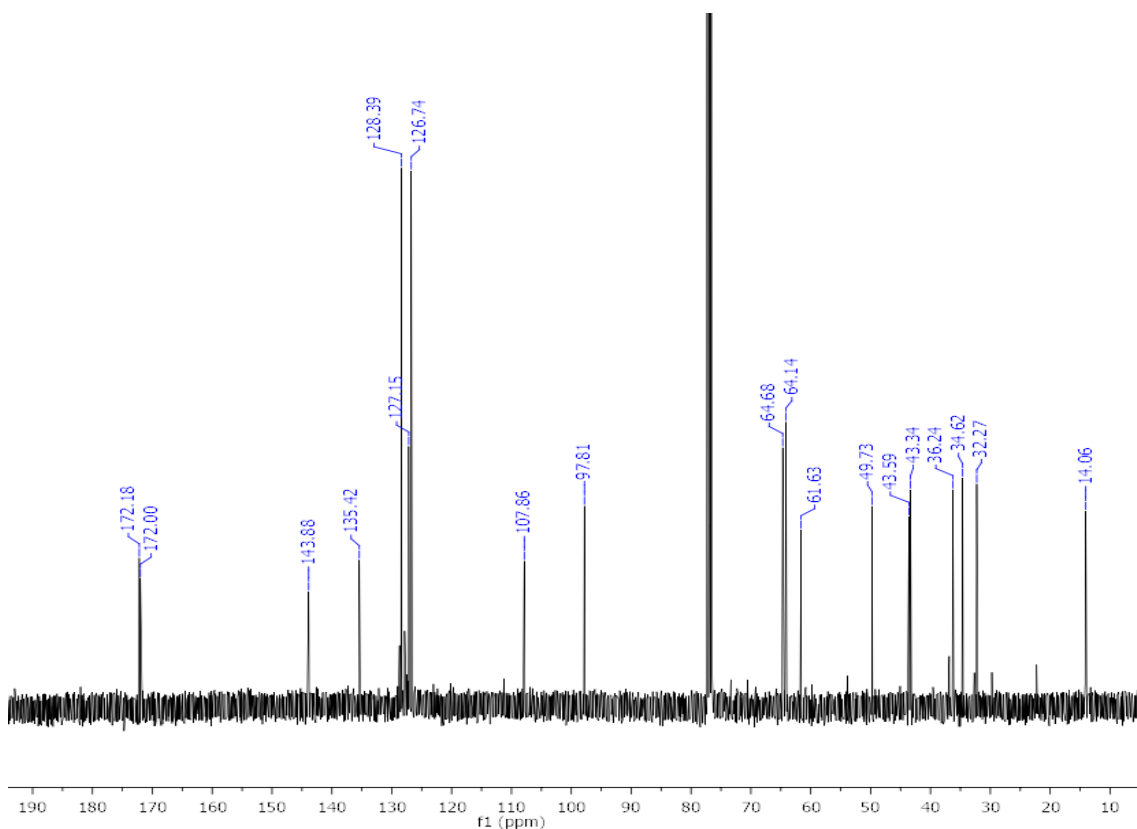
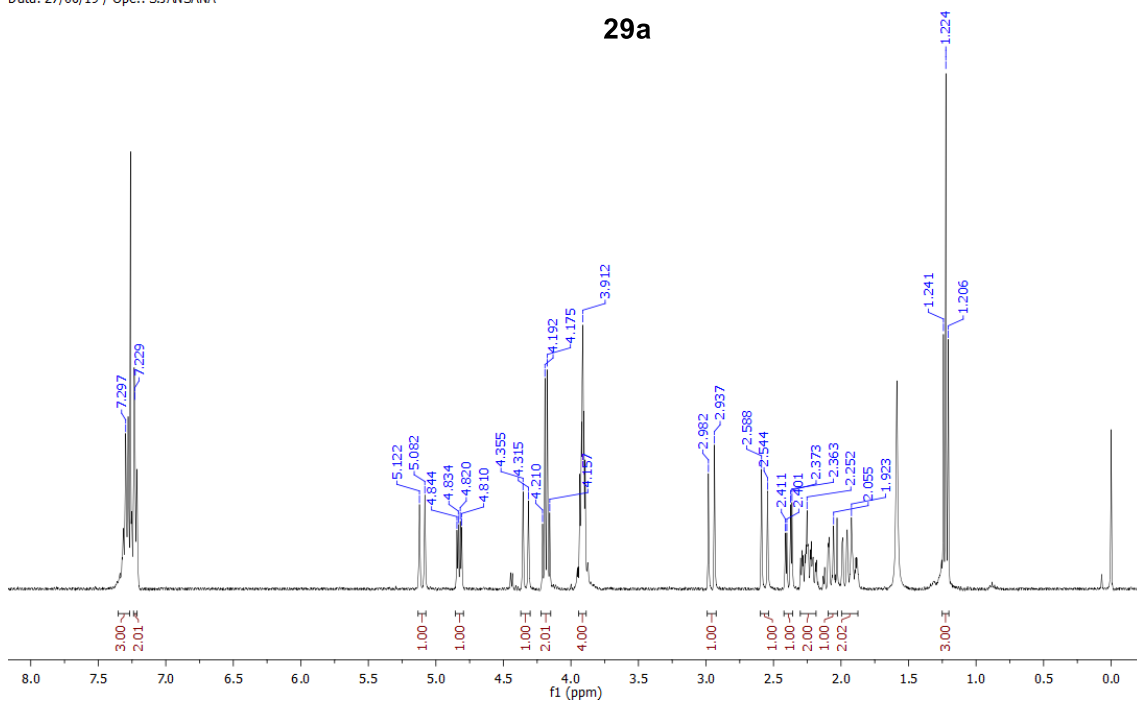
Ethyl 1-Benzyl-2,6-dioxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahydrocyclohepta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate-6-mono ethylene acetal (29a)

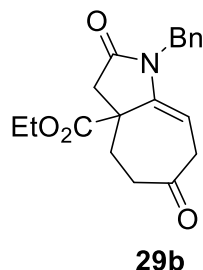
To a solution of **28a** (610 mg, 1.28 mmol) in benzene (18.5 ml) at reflux was added a solution of Bu₃SnH (1.1 ml, 3.97 mmol) and AIBN (63 mg, 0.38 mmol) in benzene (1.4 ml) over 3 h with a syringe pump. The reaction mixture was concentrated and purified by chromatography (hexane/EtOAc 97.5:2.5-50:50) to give **29a** (233 mg, 50%) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.34-7.21 (*m*, 5 H, Ph); 5.10 (*d*, *J*=16.0, 1 H, CH₂Ph); 4.83 (*dd*, *J*=9.6, 4, 1 H, H-8); 4.33 (*d*, *J*=16, 1 H, CH₂Ph); 4.18 (*q*, *J*=14.4, 7.2, 2 H, OCH₂); 3.95-3.85 (*m*, 4 H, OCH₂); 2.95 (*d*, *J*=17.8, 1 H, H-3); 2.57 (*d*, *J*=17.8, 1 H, H-3); 2.39 (*dd*, *J*=15.2, 4, 1 H, H-7); 2.30-2.22 (*m*, 2 H, H-7 and H-4); 2.12-2.04 (*m*, 1 H, H-5); 2.00-1.92 (*m*, 2 H, H-4 and H-5); 1.22 (*t*, *J*=6.8, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): 172.2 (CO); 172.0 (C-2); 143.9 (C-8a); 135.4, 128.4, 127.2, and 126.7 (Ph); 107.9 (C-6); 97.8 (C-8); 64.7 and 64.1 (OCH₂); 61.6 (OCH₂); 49.7 (C-3a); 43.6 (CH₂Ph); 43.3 (C-3); 36.2 (C-5); 34.6 (C-7); 32.3 (C-4); 14.1 (CH₃). HR-MS: 372.1814 (C₂₁H₂₆NO₅⁺; [M+H]⁺; calc. 372.1811).



29a

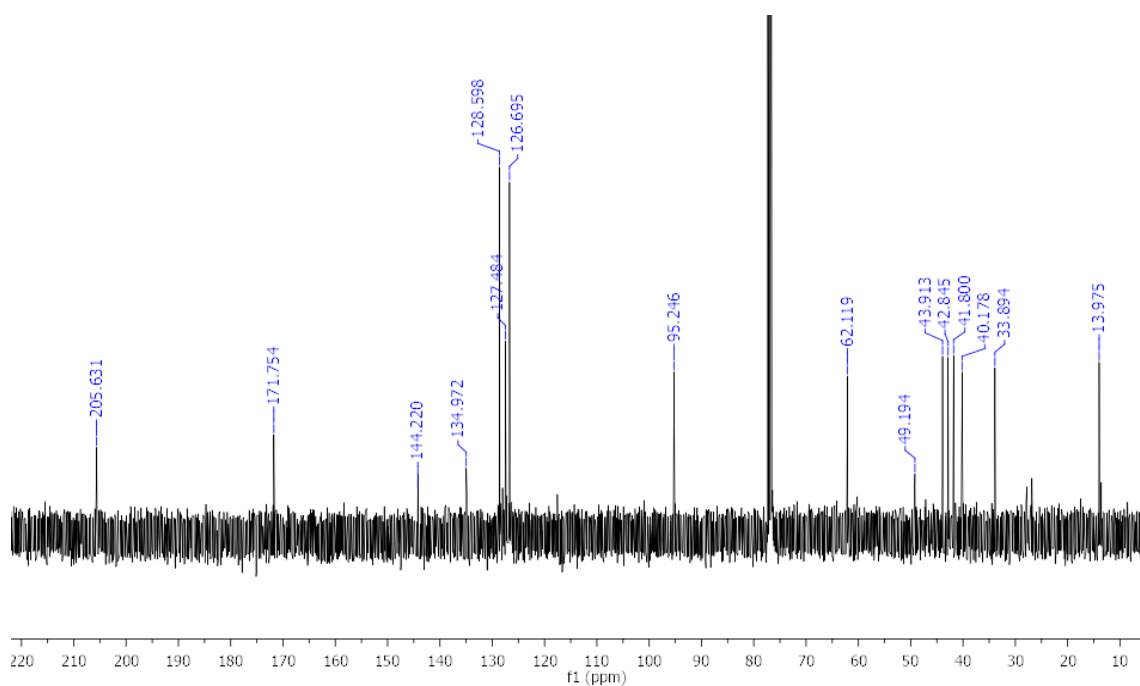
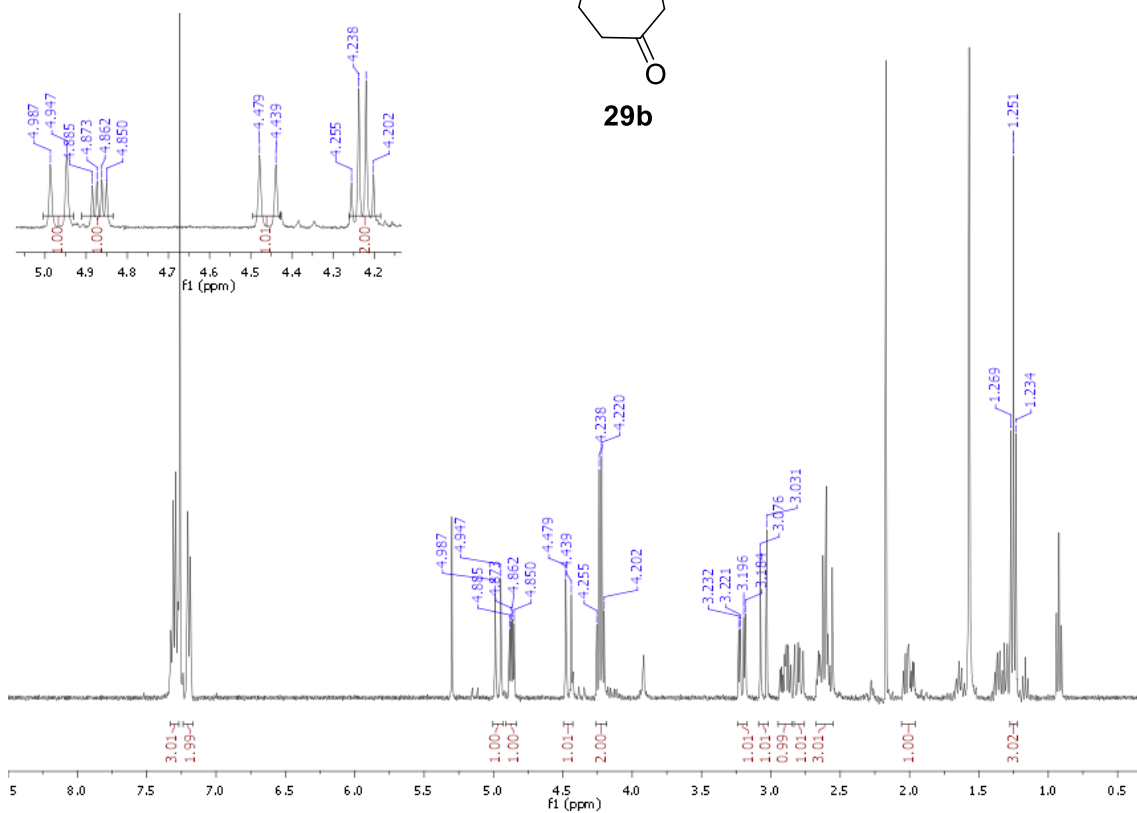
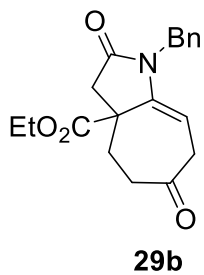
M400AFF_27062019_JP078-D-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: xxxxxxxxxxxx
Usuari: san / Mostra: JP078-D
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 27/06/19 / Ope.: S.JANSANA

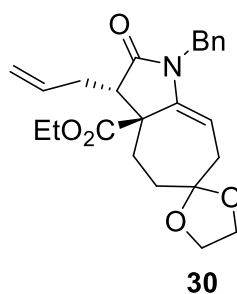




Ethyl-1-Benzyl-2,6-dioxo-1,2,3,3a,4,5,6,7-octahydrocyclohepta[*b*]pyrrole-3a-carboxylate (29b)

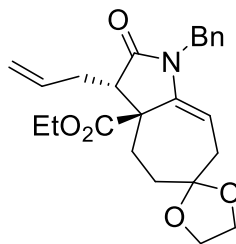
To a solution of trichloroacetamide **28b** (200 mg, 0.46 mmol) in benzene (6.6 ml) at reflux temperature was added a solution of Bu₃SnH (390 μl, 1.48 mmol) and AIBN (23 mg, 0.14 mmol) in benzene (1.5 ml) over 3 h with a syringe pump. The reaction mixture was concentrated and purified by chromatography (Hexane/EtOAc 95:5-50:50) to give **29b** (92 mg, 61%) as a yellowish oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33-7.18 (*m*, 5 H, Ph); 4.97 and 4.46 (2 *d*, *J*=16, 1 H each, CH₂Ph); 4.87 (*dd*, *J*=9.2, 4.8, 1 H, H-8); 4.23 (*q*, *J*=7.0, 1 H, OCH₂); 3.21 (*dd*, *J*=14.4, 4.4, 1 H, H-7); 3.05 (*d*, *J*=18, 1 H, H-3); 2.90-2.82 (*m*, 1 H, H-5); 2.80-2.72 (*m*, 1 H, H-7); 2.75-2.55 (*m*, 3 H); 2.05-1.95 (*m*, 1 H, H-4); 1.25 (*t*, *J*=7.2, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 205.6 (C-6), 171.8 (CO₂Et), 144.2 (C-8a); 135.0, 128.6, 127.5, and 126.7 (Ph); 95.2 (C-8); 62.1 (OCH₂); 49.2 (C-3a); 43.9 (CH₂Ph); 42.8 (C-3); 41.8 (C-5); 40.2 (C-7); 33.9 (C-4); 14.0 (CH₃). HR-MS: 328.1547 (C₁₉H₂₂NO₄⁺, [M+H]⁺; calc. 328.1549).





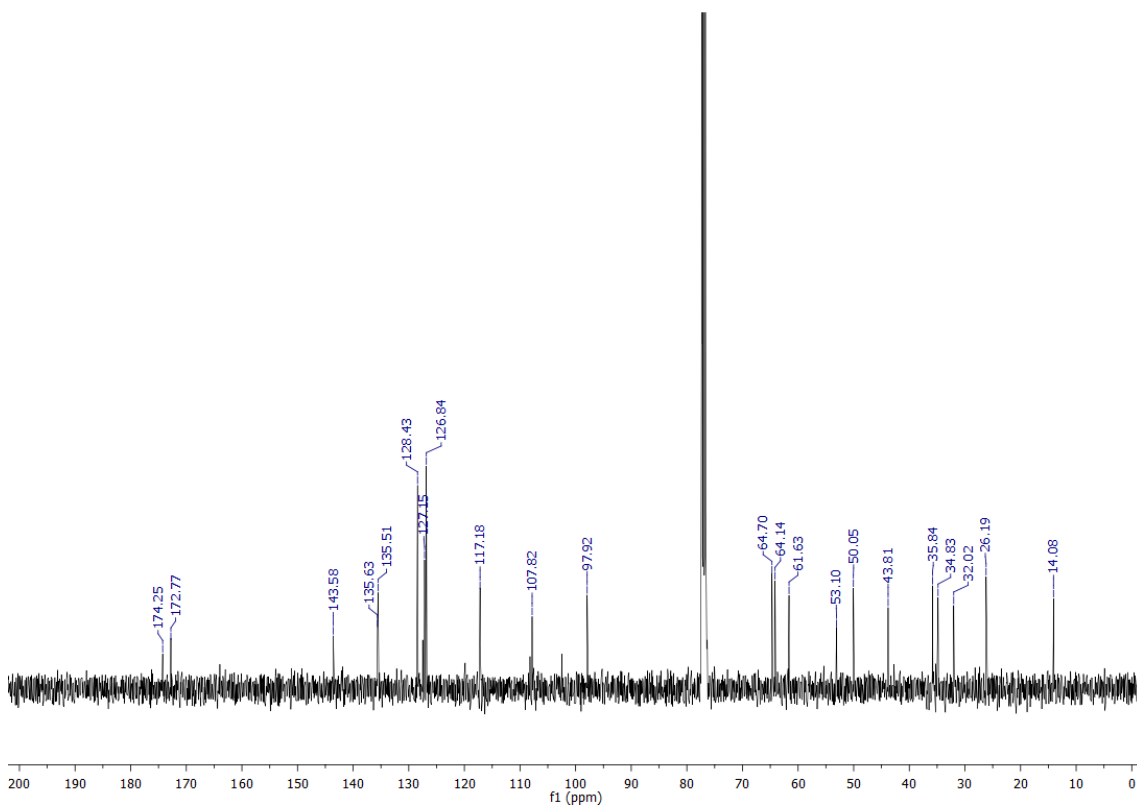
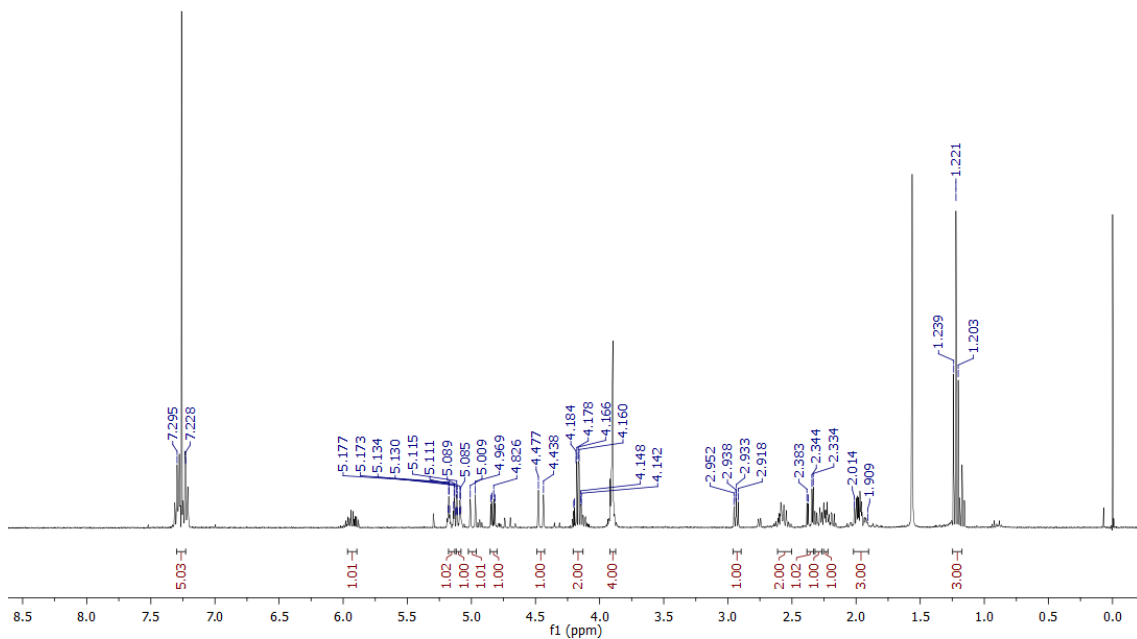
(3*RS*,3*aRS*) Ethyl 3-Allyl-1-benzyl-2,6-dioxo-1,2,3,3*a*,4,5,6,7-octahydrocyclohepta[*b*]pyrrole-3*a*-carboxylate-6-mono ethylene acetal (30)

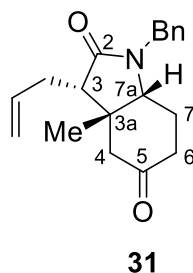
To a solution of **29a** (31 mg, 0.08 mmol) in THF (0.3 ml) was added a solution of LDA (1 M in THF, 150 μ l, 0.13 mmol) dropwise at -78 $^{\circ}$ C. After 30 min, allylbromide (20 μ l, 0.19 mmol) was added dropwise and the reaction was stirred at room temperature for 22 h. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (1 ml) and extracted with ether (3 x 5 ml). The organic extracts were dried, filtered through a silica gel pad, concentrated, and purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 1:1) to give **30** (16 mg, 47%, brsm = 73%) as a mixture of diastereomers (5:3) and as an oil. For the major epimer: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.30-7.23 (*m*, 5 H, Ph); 5.93 (*m*, 1 H, =CH); 5.15 and 5.10 (2 *dq*, $J=17.0$, 1.6, 1 H each, = CH_2); 4.99 and 4.46 (2 *d*, $J=15.8$, 1 H each, CH_2Ph); 4.83 (*dd*, $J=9.4$, 4.2, 1 H, H-8); 4.16 (*q*, $J=7.2$, 2 H, OCH_2); 3.92-3.88 (*m*, 4 H, OCH_2); 2.94 (*dd*, $J=7.8$, 5.8, 1 H, H-3); 2.60-2.54 (*m*, 2 H, H-1'); 2.36 (*dd*, $J=15.6$, 4.0, 1 H, H-7); 2.33-2.28 (*m*, 1 H, H-4); 2.25-2.21 (*m*, 1 H, H-7); 2.01-1.91 (*m*, 3 H, H-5 and H-4); 1.21 (*t*, $J=7.2$, CH_3). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): 174.2 (C-2); 172.8 (CO); 143.6 (C-8*a*); 135.6 (Ph); 135.5 (=CH); 128.4, 127.2, and 126.8 (Ph); 117.2 (= CH_2); 107.8 (C-6); 97.9 (C-8); 64.7 and 64.1 (OCH_2); 61.6 (OCH_2); 53.1 (C-3*a*); 50.1 (C-3); 43.8 (CH_2Ph); 35.8 (C-5); 34.8 (C-7); 32.0 (C-1'); 26.2 (C-4); 14.1 (CH_3). HR-MS: 412.2127 ($[\text{M}+\text{H}]^+$, $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{NO}_5^+$; calc. 412.2124).



30

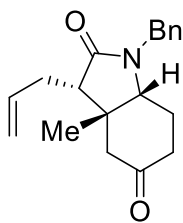
VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuario: san / Mostra: JP078-A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 27/06/19 / Ope.: S.JANSANA



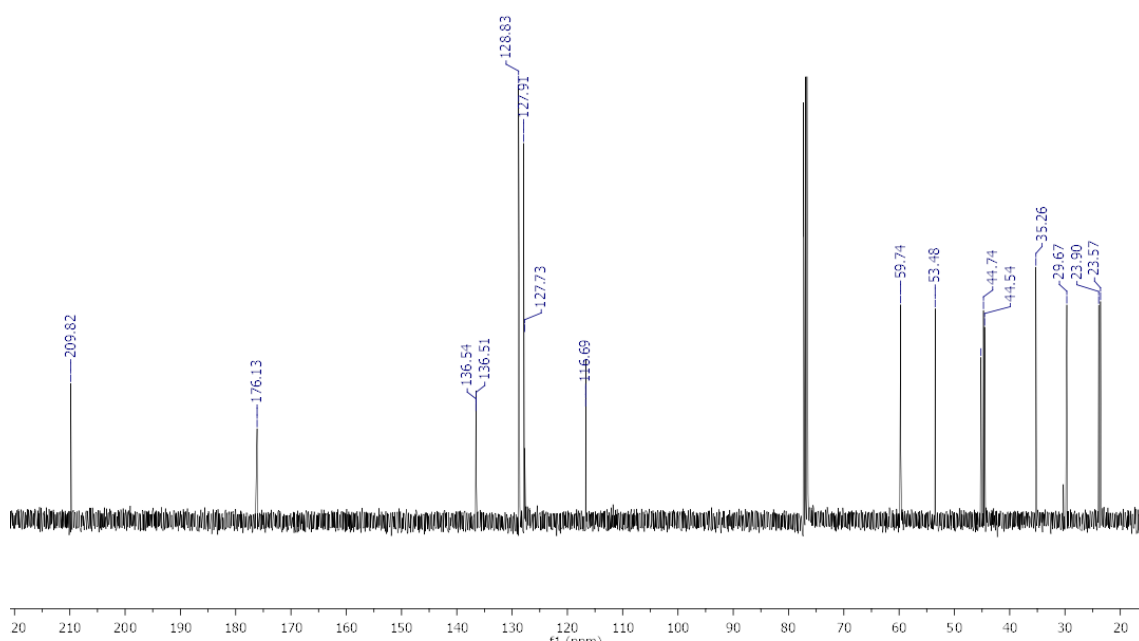
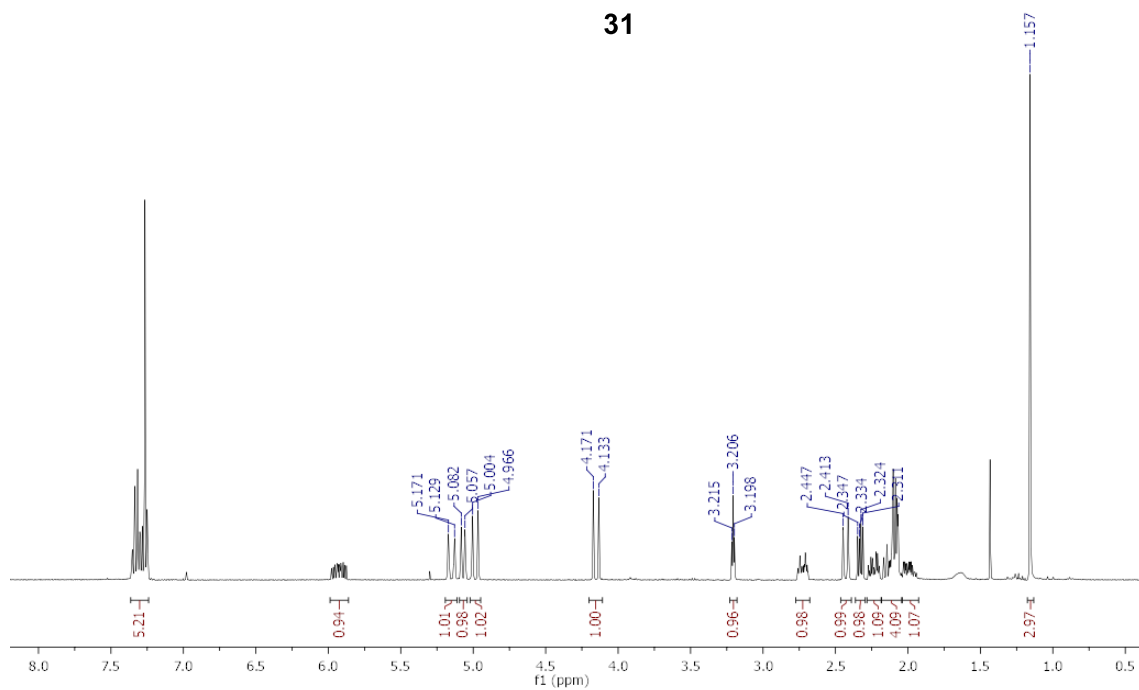


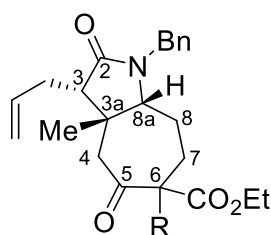
(3RS,3aSR,7aSR)-3-Allyl-1-benzyl-3a-methylhexahydro-2H-indole-2,5(3H)-dione (31)

A solution of acetal **III** (0.5 g, 1.46 mmol) in a mixture of THF: 4 N HCl (3:1; 33 ml) was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with a saturated solution of Na₂CO₃ and extracted with CH₂Cl₂ (4 x 10 ml). The organic extracts were washed with brine, dried, and concentrated to give ketone **31** as a colorless oil (0.44 g, quantitative yield). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.36-7.25 (*m*, 5 H, Ph); 5.93 (*m*, 1H, =CH); 5.15 and 5.07 (2 *m*, 1 H each, =CH₂); 4.98 and 4.15 (2 *d*, *J*=15.2, 1 H each, CH₂Ph); 3.21 (*t*, *J*=3.6, 1 H, H-7a); 2.73 (*m*, 1 H); 2.43 (*d*, *J*= 13.6, 1 H); 2.33 (*dd*, *J*=9.2, 5.2, 1 H, H-3); 2.11 (*m*, 4 H); 1.98 (*m*, 1 H); 1.16 (*s*, 3 H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): 209.8 (C-5); 176.1 (C-2); 136.6 (=CH); 136.5, 128.8, 127.9, and 127.7 (Ph); 116.7 (=CH₂); 59.7 (C-7a); 53.5 (C-3); 45.2 (C-3a); 44.7 (C-4); 44.5 (CH₂Ph); 35.3 (C-6); 29.7 (CH₂-allyl); 23.9 (CH₃); 23.6 (C-7). HR-MS: 298.1800 ([M+H]⁺, C₁₉H₂₄NO₂⁺, calc. 298.1802).



31



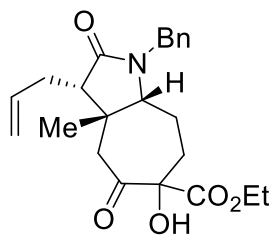


32a: R = H

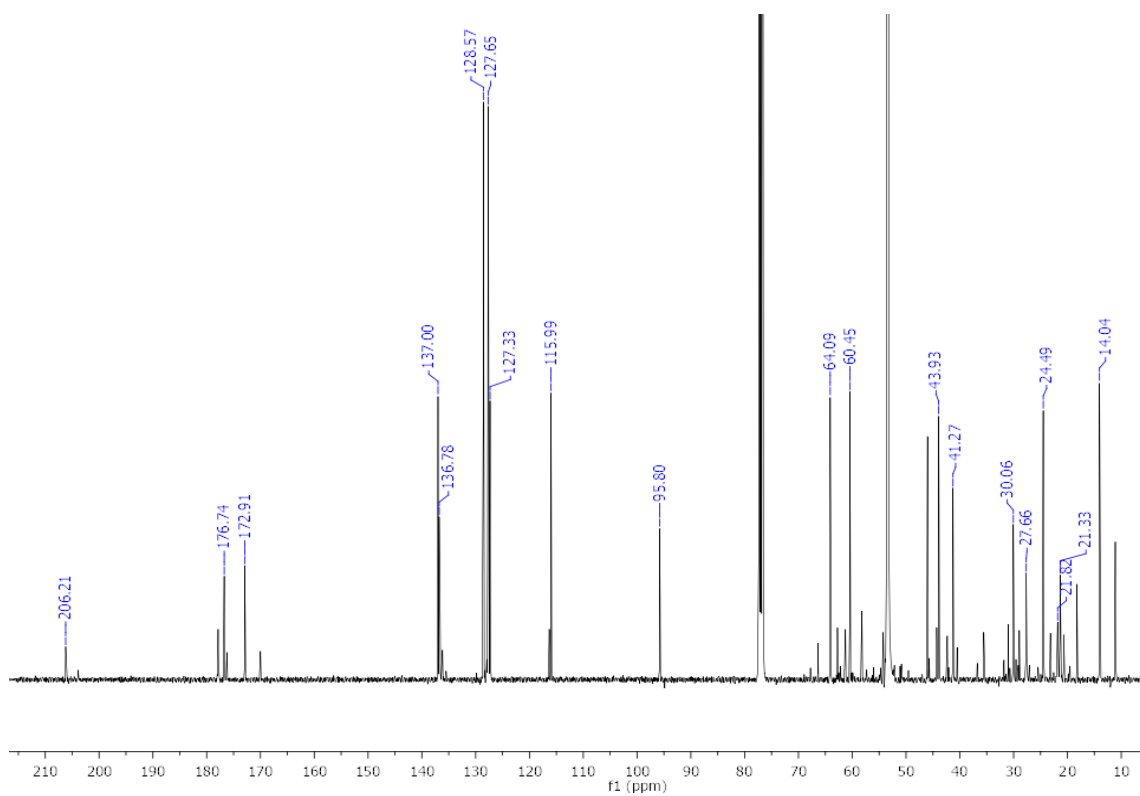
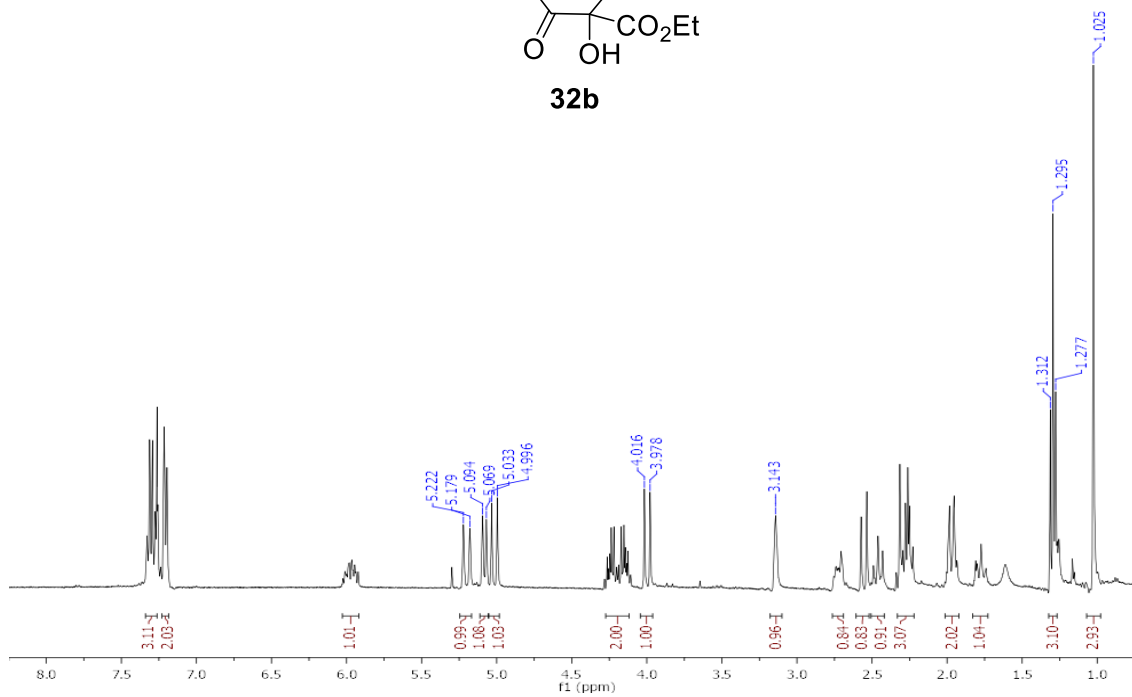
32b: R = OH

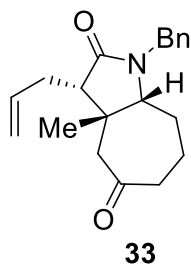
(3*RS*,3a*SR*,8a*SR*) Ethyl 3-Allyl-1-benzyl-3a-methyl-2,5-dioxodecahydrocyclohepta[*b*]pyrrole-6-carboxylate (32a) and its corresponding oxidized derivative (32b)

To a stirred solution of ketone **31** (73 mg, 0.24 mmol) in Et₂O (0.9 mL) was added BF₃·OEt₂ (32 μl, 0.26 mmol), followed by the addition of ethyl diazoacetate (38 μl, 0.36 mmol, 1.5 equiv) at 5 °C and the mixture was stirred at room temperature for 2 h. The reaction mixture was diluted with CH₂Cl₂ and washed with saturated aqueous NH₄Cl solution (6 ml) and brine. The organic layer was dried, concentrated, and purified by chromatography (hexane/EtOAc, 99:1-0:100) to give the oxidized compound **32b** (11 mg, 11%) and β-keto ester **32a** (32 mg, 34%) as yellow oils. The latter was characterized after dealkoxycarbonylation, see **33**. Data for **32b**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.33-7.20 (*m*, 5 H, Ph); 6.00-5.90 (*m*, 1 H, =CH); 5.21 (*d*, *J*=17.2, 1 H, =CH₂); 5.08 (*d*, *J*=10, 1 H, =CH₂), 5.01 (*d*, *J*=14.8 Hz, 1 H, CH₂Ph); 4.25-4.15 (*m*, 2 H, OCH₂); 4.00 (*d*, *J*=15.2, 1 H, CH₂Ph); 3.14 (*t*, *J*= 4.4, 1 H, H-8a); 2.75-2.68 (*m*, 1 H, CH₂); 2.55 (*d*, *J*=15.2, 1 H, H-4); 2.46 (*br t*, *J*=12, 1 H, H-7), 2.34-2.27 (*m*, 3 H), 2.00-1.95 (*m*, 2 H), 1.78 (*br t*, *J*=14.8, 1 H, H-8); 1.29 (*t*, *J*=11.2, 3 H, CH₃); 1.09 (*s*, 3H, 3a-CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 206.2 (C-5); 176.7 (C-2); 172.9 (CO); 137.0 (=CH); 136.8, 128.6, 127.7, and 127.3 (Ph); 116.0 (=CH₂); 95.8 (C-6); 64.1 (C-8a); 60.5 (OCH₂); 53.7 (C-3); 43.9 (CH₂Ph); 41.3 (C-3a); 30.1 (CH₂); 27.7 (C-7); 24.5 (C-4); 21.8 (CH₃); 21.3 (C-8); 14.0 (CH₃). HR-MS: 384.2177 ([M+H]⁺, C₂₃H₃₀NO₄⁺; calc. 384.2175).



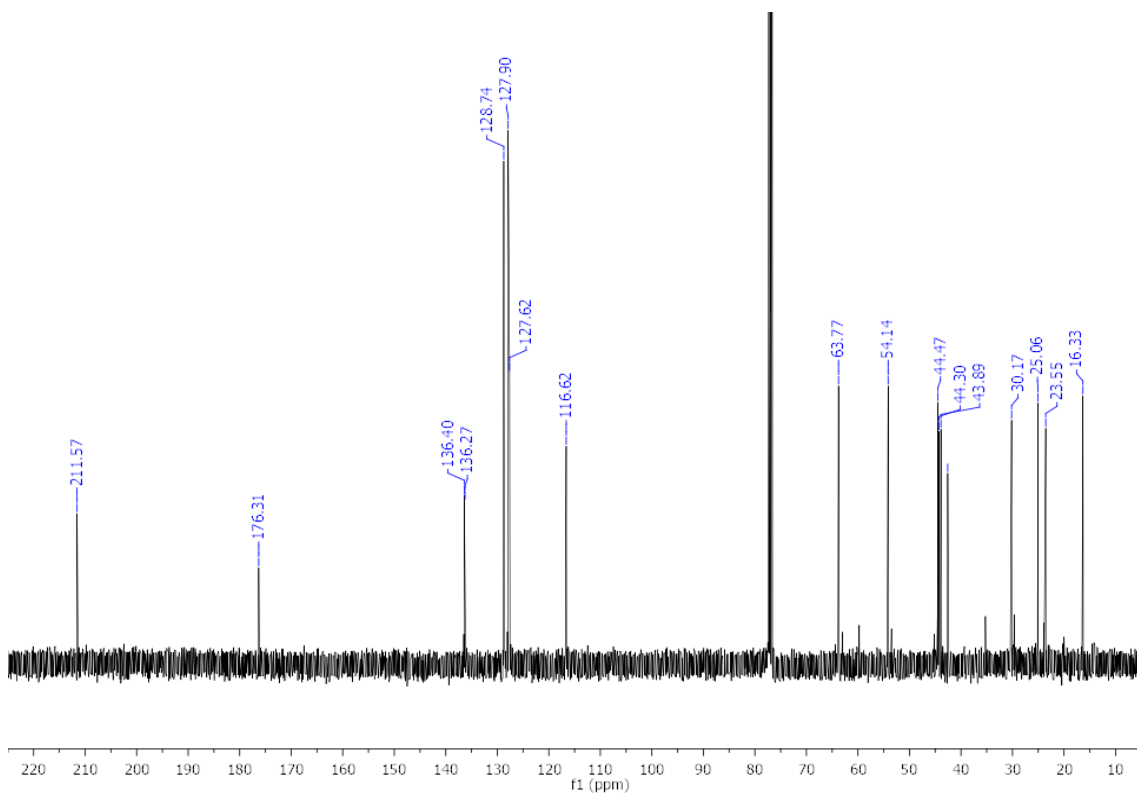
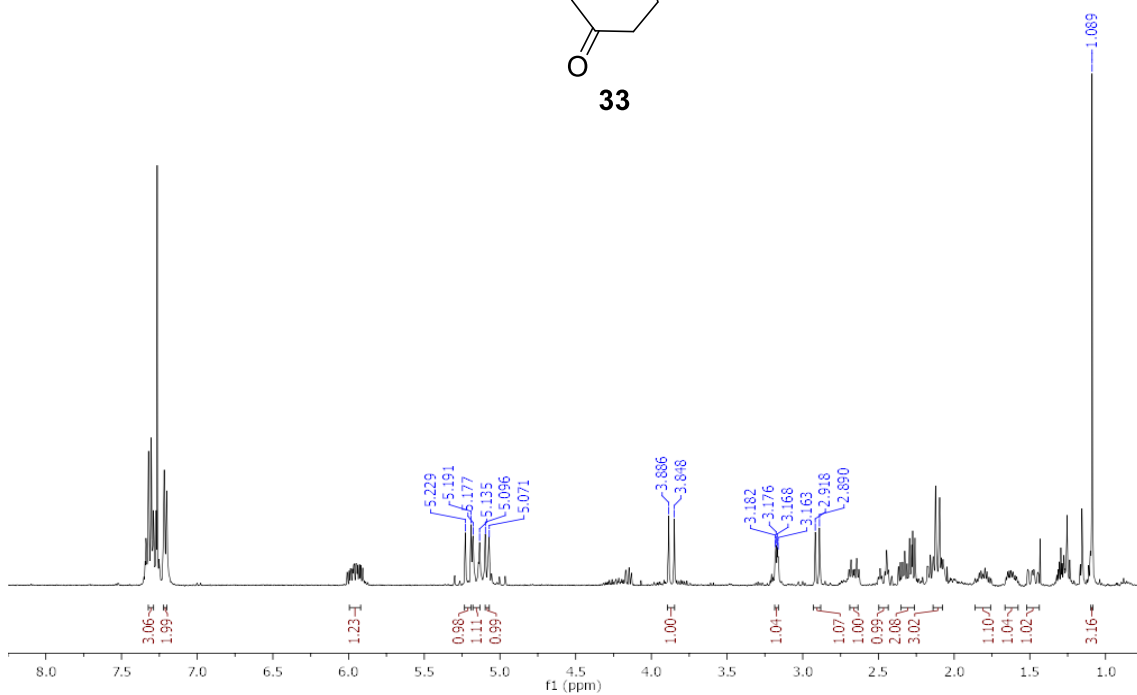
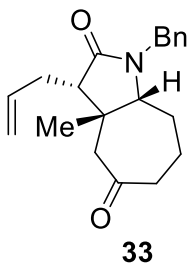
32b



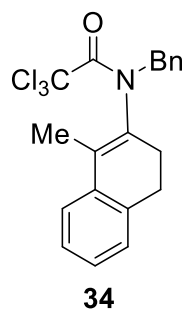


(3RS,3aSR,8aSR)-3-Allyl-1-benzyl-3a-methylhexahydrocyclohepta[*b*]pyrrole-2,5(1*H*,3*H*)-dione (33)

To a solution of β -Keto ester **32a** (32 mg, 0.08 mmol) in a mixture of DMSO (1.1 mL) and water (0.1 mL) was added LiCl (34 mg, 0.8 mmol) and the reaction mixture was heated at 130 °C for 5 h. The reaction was quenched with NaHCO₃ solution (5 mL), and extracted with Et₂O, and washed with brine. The organic extract was dried and concentrated to give ketone **33** (20 mg, 80%) as a yellow oil. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 7.35-7.20 (*m*, 5 H, Ph); 6.05-5.85 (*m*, 1 H, =CH); 5.21 (*d*, *J*=15.2, 1 H, CH₂Ph); 5.15 (*d*, *J*=16.8, 1 H, =CH₂); 5.09 (*d*, *J*=10, 1 H, =CH₂); 3.87 (*d*, *J*=15.2, 1 H, CH₂Ph); 3.17 (*dd*, *J*=5.6, 2.4, 1 H, H-8a); 2.90 (*d*, *J*=11.2, 1 H, H-4); 2.70-2.60 (*m*, 1 H, H-1'); 2.47 (*dt*, *J*=18, 4.8, 1 H, H-6); 2.40-2.25 (*m*, 2 H, H-3 and H-6); 2.20-2.05 (*m*, 3 H, H-8 and H-4 and 1H-1'); 1.86-1.75 (*m*, 1 H, H-7); 1.67-1.58 (*m*, 1H, H-7); 1.45-1.40 (*m*, 1 H, H-8); 1.09 (*s*, 3 H, CH₃). ¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): 211.6 (C-5); 176.3 (C-2); 136.4 (Ph); 136.3 (=CH); 128.7, 127.9, and 127.6 (Ph); 116.6 (=CH₂); 63.8 (C-8a); 54.1 (C-3); 44.5 (C-6); 44.3 (CH₂Ph); 43.9 (C-4); 42.6 (C-3a); 30.2 (CH₂); 25.1 (C-8); 23.6 (CH₃); 16.3 (C-7). HR-MS: 312.1965 ([M+H]⁺, C₂₀H₂₆NO₂⁺; calc. 312.1964).



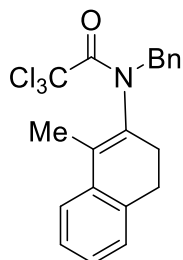
CAPÍTULO 3:
SÍNTESIS ESTEREOCONTROLADA DEL
SISTEMA PENTACÍCLICO ACDEF
DEL ALCALOIDE DAFENILINA



***N*-Benzyl-2,2,2-trichloro-*N*-(1-methyl-3,4-dihydronaphthalen-2-yl)acetamide
(34)**

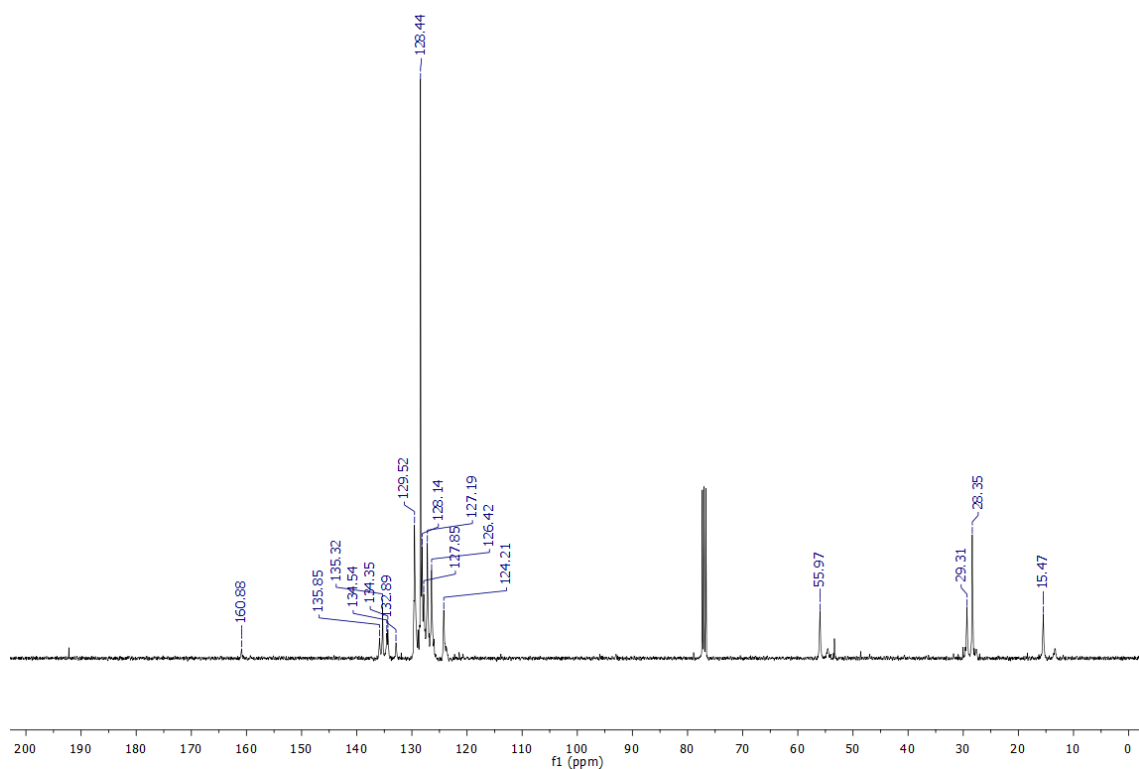
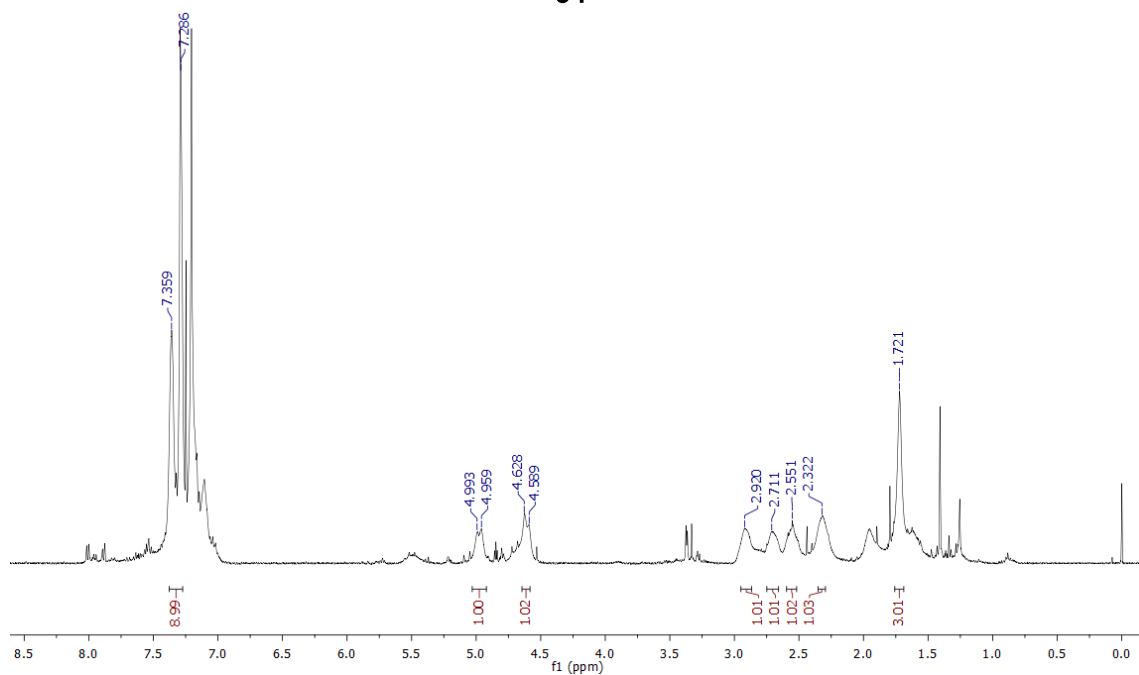
Method A (from 1-methyl-2-tetralone): A mixture of 1-methyl-2-tetralone (**1**, 5.20 g, 32.45 mmol), benzylamine (4.26 mL, 38.9 mmol, 1.2 equiv) and molecular sieves (4 Å, 5 g) in dichloromethane (10 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through a short celite[®] pad and concentrated to afford the corresponding enamine as a yellowish oil (90% conversion by ¹H NMR): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.40-6.85 (m, 9H), 4.33 (s, 2H), 2.71 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 2.35 (t, *J* = 8 Hz, 2H), 1.91 (t, *J* = 1.4 Hz, 3H, CH₃). A solution of the above enamine in toluene (83 mL) was added to a solution of trichloroacetyl chloride (4.35 mL, 39.0 mmol, 1.2 equiv) in toluene (83 mL) dropwise at 0 °C. After stirring for 1 h at room temperature the mixture was cooled again to 0 °C and a solution of triethylamine (13.7 mL, 97.4 mmol, 3.0 equiv) in toluene (135 mL) was added dropwise and the mixture stirred at room temperature for an additional hour. A saturated solution of Na₂CO₃ (80 mL) was added and after an additional hour the biphasic mixture was extracted with ether (2 x 200 mL), and then with dichloromethane (2 x 50 mL). The organic extract was washed with brine, dried, concentrated, and purified by chromatography (0–2.5% EtOAc in hexane) to give trichloroacetamide **34** as a yellow oil (9.01 g, 71% over 2 steps): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36–7.29 (m, 9H), 4.98 and 4.61 (2 br d, *J* = 12.4 Hz, 1H each), 2.92 (br s, 1H), 2.71 (br s, 1H), 2.55 (br s, 1H), 2.32 (br s, 1H), 1.72 (br s, 3H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 160.9, 135.9, 135.3, 134.5, 134.4, 132.9, 129.5, 128.4, 128.1, 127.9, 127.2, 126.4, 124.2, 56.0, 29.3, 28.4, 15.5. HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₀H₁₉Cl₃NO 394.0527, found 394.0504

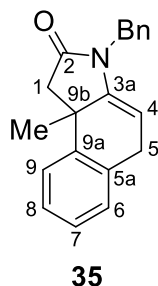
Method B (from β -tetralone): A mixture of β -tetralone (5 g, 34.2 mmol), benzylamine (4.50 mL, 41.0 mmol, 1.2 equiv) and molecular sieves (4 Å, 5 g) in dichloromethane (15 mL) was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was filtered through a short celite[®] pad and concentrated to afford the corresponding enamine as a yellowish oil (100% conversion by ¹H NMR): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.33 (m, 5H), 7.08-7.00 (m, 2H), 6.87 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 2.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H). To a solution of diisopropylamine (8.6 mL, 61.5 mmol, 1.8 equiv) in THF (165 mL) at -78 °C was added dropwise a 2.5 M solution of BuLi in hexane (21.9 mL, 54.7 mmol, 1.6 equiv). The mixture was stirred at this temperature for 15 min and transferred via a cannula to the reaction flask containing the previously prepared enamine in THF (200 mL) at -78 °C and stirred for an additional 30 min. Methyl iodide (4.5 mL, 71.8 mmol, 2.1 equiv) was added dropwise and the reaction was stirred for 2.5 h at -78 °C. The reaction was allowed to reach room temperature, brine was added and the mixture was extracted with dichloromethane. The organics were dried, concentrated and used in the next step. Operating as above (method A), the acylation was performed using trichloroacetylchloride (4.6 mL, 41.0 mmol, 1.2 equiv) and triethylamine (14.4 mL, 102.6 mmol, 3.0 equiv). After chromatography, trichloroacetamide **34** was obtained (8.4 g, 63% over 3 steps).



34

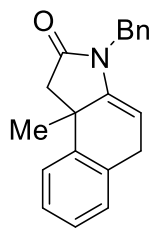
M400AFF_02052017_SJ-292-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mastra: SJ-292 Pf A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 02/05/17 / Ope.: S.JANSANA





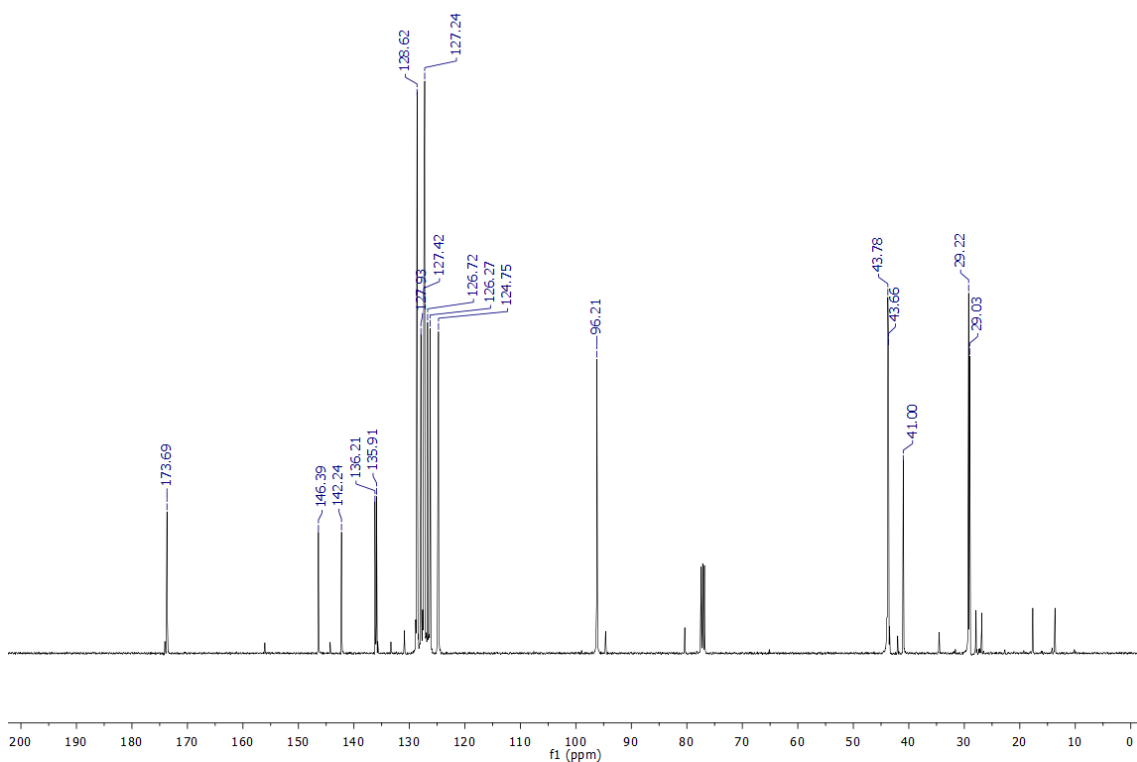
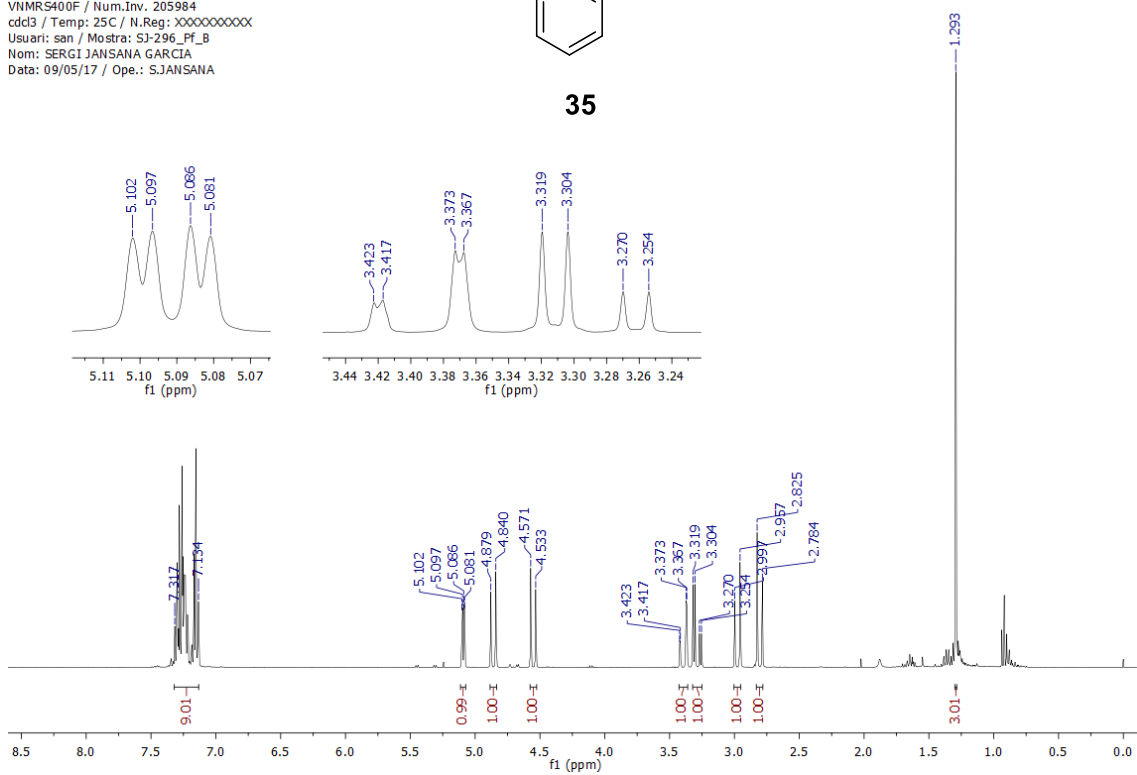
3-Benzyl-9b-methyl-1,3,5,9b-tetrahydro-2H-benzo[e]indol-2-one (35)

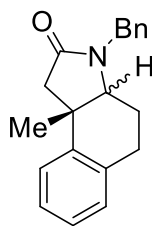
To a refluxing solution of **34** (9.8 g, 24.8 mmol) in benzene (350 mL) was added a solution of Bu_3SnH (21.4 mL, 79.5 mmol, 3.2 equiv) and AIBN (1.2 g, 7.45 mmol, 0.3 equiv) in benzene (26 mL) over 4 h using a syringe pump. The reaction mixture was concentrated and purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 3:1) to give enamide **35** as a pale yellow oil (4.98 g, 70%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.32-7.13 (m, 9H, ArH), 5.09 (dd, $J = 6.4, 2.2$ Hz, 1H, H-4), 4.86 and 4.55 (2d, $J = 15.4$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.39 (br dd, $J = 20.0, 2.2$ Hz, 1H, H-5), 3.28 (br dd, $J = 20.0, 6.4$ Hz, 1H, H-5), 2.97 and 2.80 (2d, $J = 16.2$ Hz, 1H each, H-1), 1.29 (s, 3H, CH_3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 173.7 (C-2), 146.4 (C-9a), 142.2 (C-3a), 136.2 (C_{ipso}), 135.9 (C-5a), 128.6, 127.9, 127.4, 127.2, 126.7, 126.3, and 124.8 (C Ar), 96.2 (C-4), 43.8 (C-1), 43.7 (CH_2Ph), 41.0 (C-9b), 29.2 (C-5), 29.0 (CH_3). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{NO}$ 290.1539, found 290.1538.



35

VNMRS400A_09052017_SJ-296_Pf_B-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuario: san / Mostra: SJ-296_Pf_B
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 09/05/17 / Ope.: SJANSANA



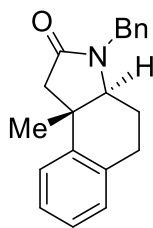


trans-35a cis-35b

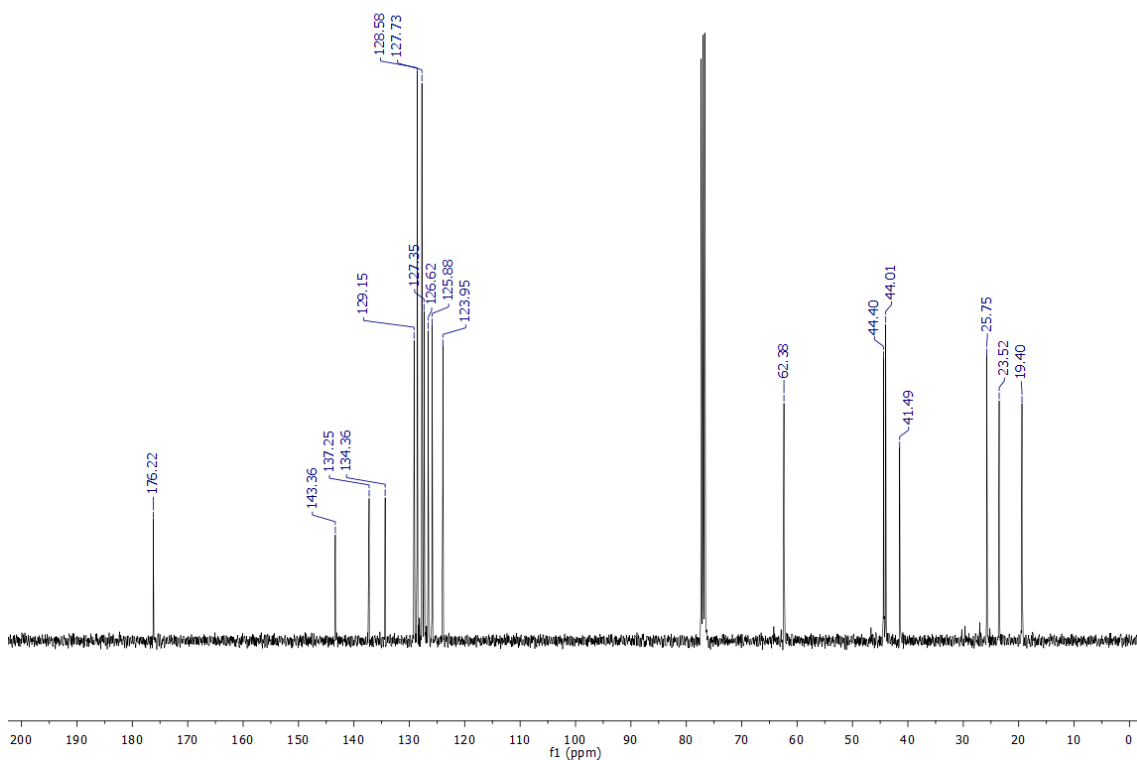
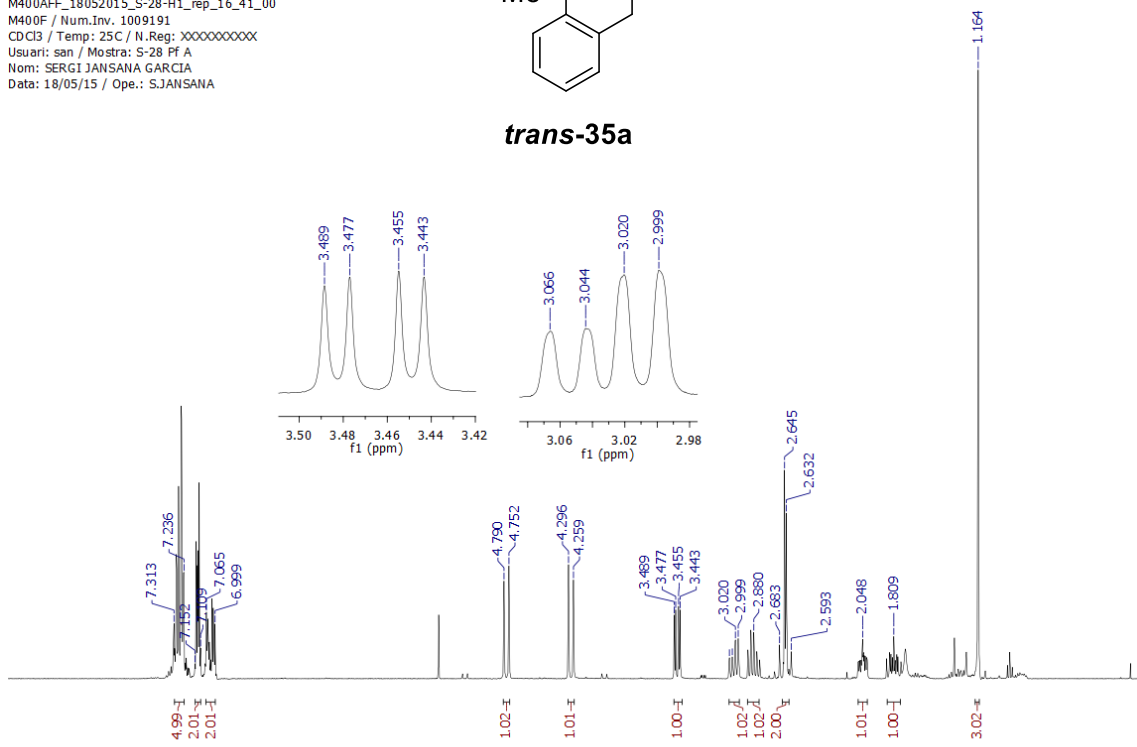
(3a*RS*,9b*SR*)- and (3a*RS*,9b*RS*)-3-Benzyl-9b-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro-2*H*-benzo[*e*]indol-2-one (*trans*-35a and *cis*-35b)

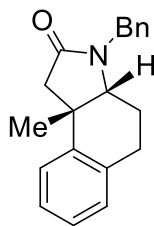
35 (114 mg, 0.39 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in glacial acetic acid (0.1 M, 4 mL). Sodium cyanoborohydride (99 mg, 1.58 mmol, 4.0 equiv) was then charged portion wise. After 48 h of stirring at room temperature, the reaction mixture was quenched cautiously with a saturated solution of Na₂CO₃ until the bubbling stopped and then extracted with EtOAc (3x20 mL). The resulting organic layer was washed with brine dried and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 1:0 to 3:1) to afford a mixture of epimers on C-3a: **trans-35a** (36 mg, 31%) and **cis-35b** (44 mg, 38%) as a colorless oil. Data for **cis-35b**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.27 (m, 5H, PhH), 7.21 (m, 2H, PhH), 7.10 and 7.03 (two m, 1H each, PhH), 5.09 and 4.02 (two d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.27 (dd, *J* = 10.0, 4.0 Hz, 1H, H-3a), 2.76-2.58 (m, 4H, H-1 and H-5), 2.09 and 1.58 (two m, 1H each, H-4), 1.34 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 173.0 (C-2), 142.2 (C-9a), 136.6 (C-5a), 135.3 (*Cipso*), 128.7 (Ph), 128.3 (Ph), 128.1 (Ph), 127.6 (Ph), 127.5 (Ph), 126.9 (Ph), 126.0 (Ph), 64.2 (C-3a), 46.6 (C-1), 44.3 (CH₂Ph), 38.9 (C-9b), 30.3 (CH₃), 27.0 (C-5), 25.2 (C-4). Data for **trans-35a**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.24 (m, 5H, PhH), 7.11 and 7.03 (two m, 2H each, PhH), 4.77 and 4.28 (two d, *J* = 15.0 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.47 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H, H-3a), 3.03 (br dd, *J* = 18.0, 8.6 Hz, 1H, H-5), 2.88 (dt, *J* = 18.0, 8.9 Hz, 1H, H-5), 2.64 (2 d, *J* = 15.2 Hz, 2H, H-1), 2.05 and 1.81 (2 m, 1H each, H-4), 1.16 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C-2), 143.4 (C-9a), 137.3 (C-5a), 134.4 (*Cipso*), 129.2 (Ph), 128.6 (Ph), 127.7 (Ph), 127.4 (Ph), 126.6 (Ph), 125.9 (Ph), 124.0 (Ph), 62.4 (C-3a), 44.4 (CH₂Ph), 44.0 (C-1), 41.5 (C-9b), 25.8 (CH₃), 23.5 (C-5), 19.4 (C-4). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₂₂NO [M+H]⁺: 292.1696 found: 292.1699.

M400AFF_18052015_S-28-H1_rep_16_41_00
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-28 PF A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 18/05/15 / Ope.: S.JANSANA



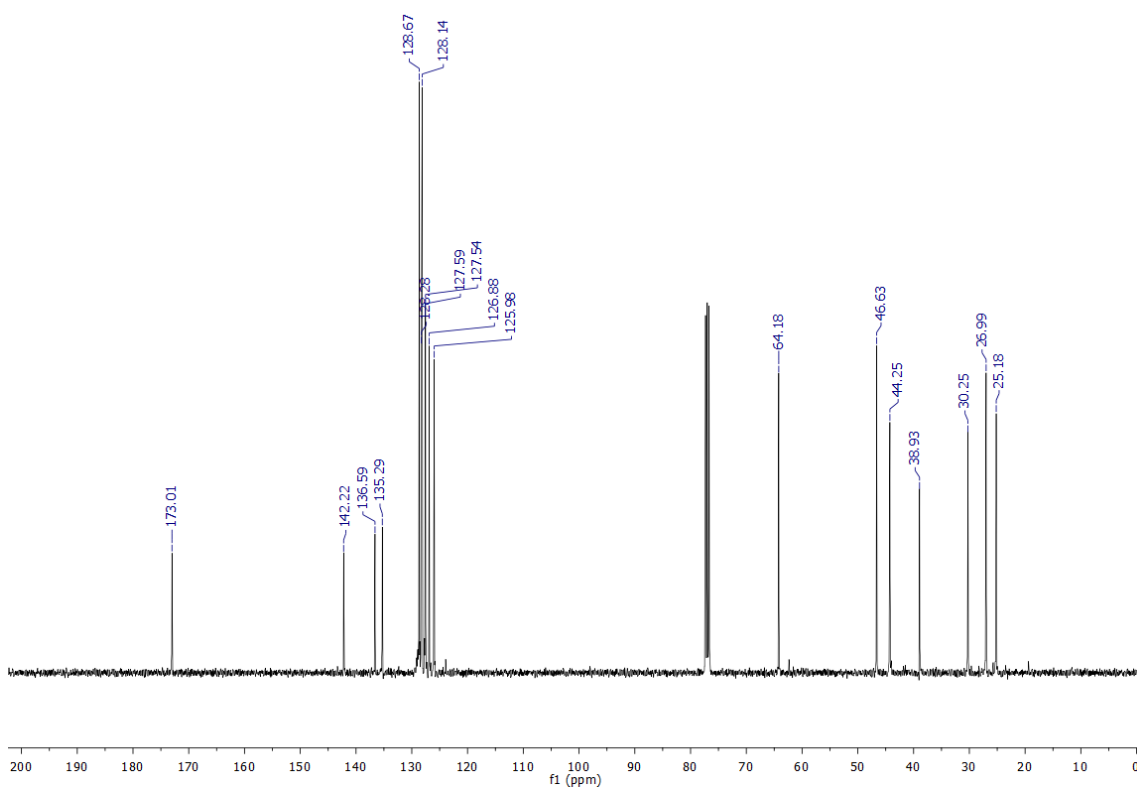
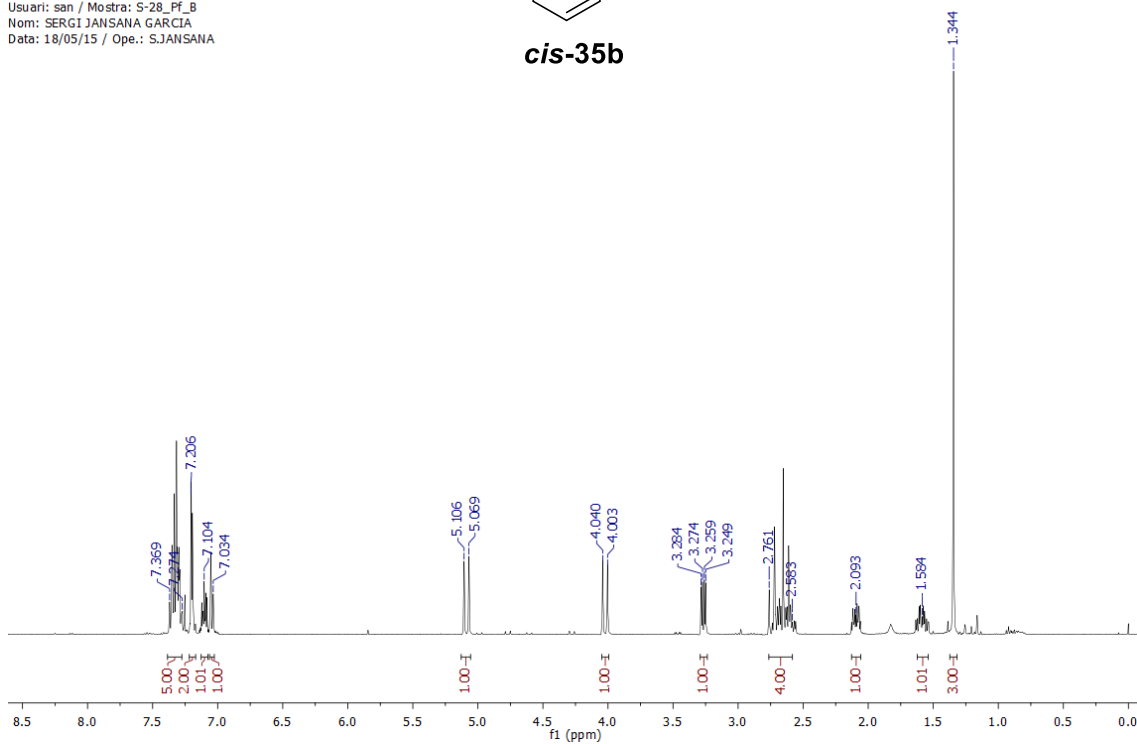
trans-35a

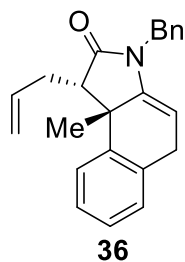




cis-35b

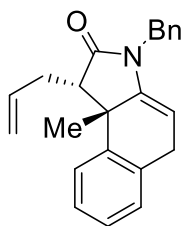
M400AFF_18052015_S-28_Pf_B-H1_rep_16_46_03
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl₃ / Temp: 25°C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S-28_Pf_B
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 18/05/15 / Ope.: S.JANSANA





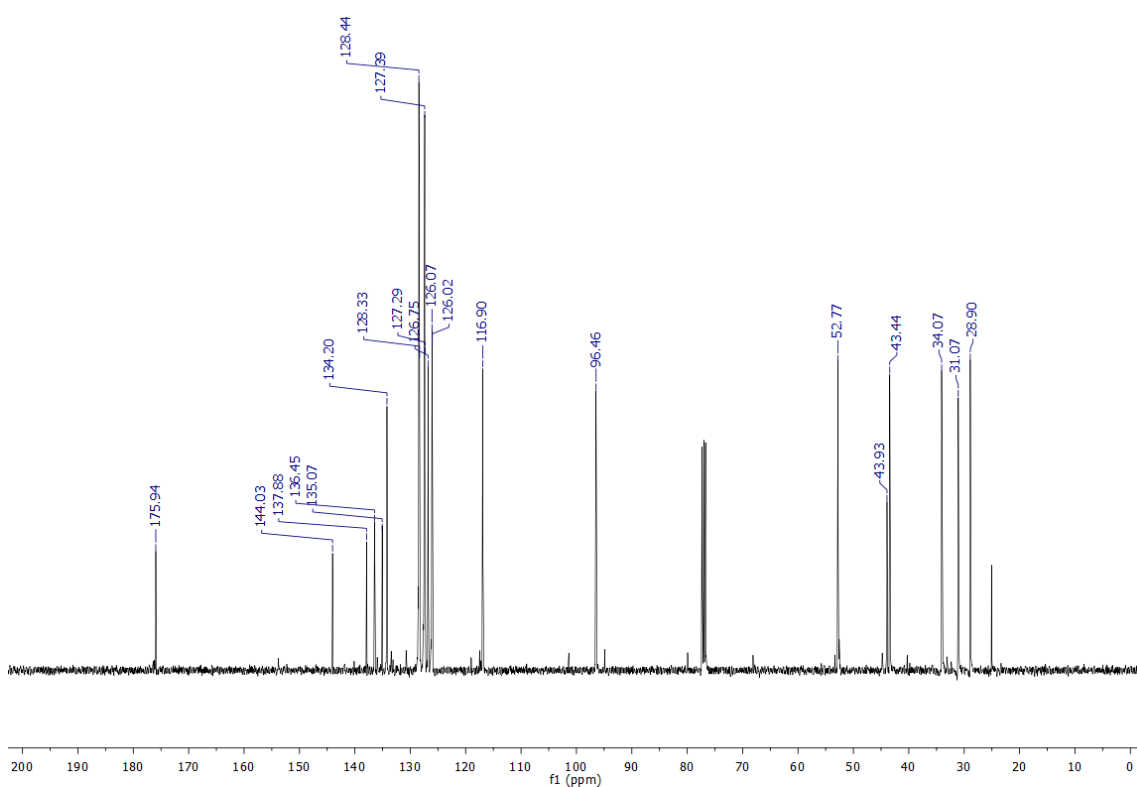
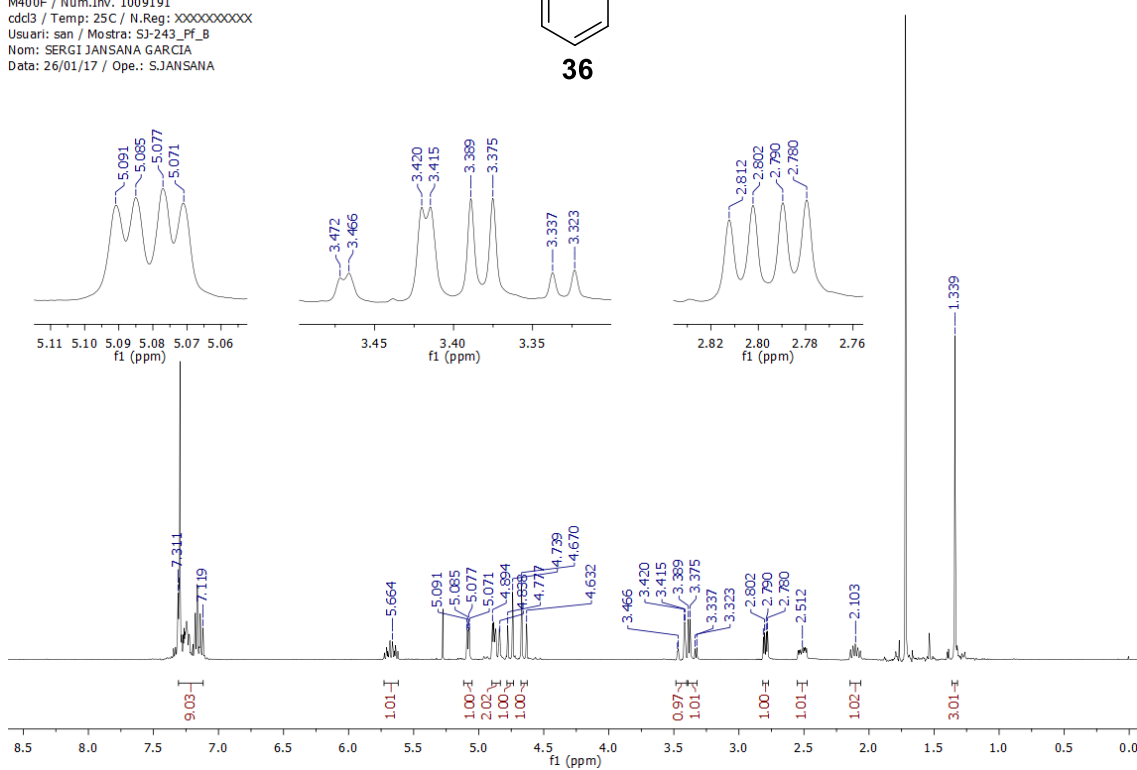
(1RS,9bRS)-1-Allyl-3-benzyl-9b-methyl-1,3,5,9b-tetrahydro-2H-benzo[e]indol-2-one (36)

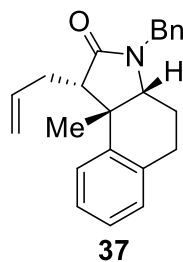
To a solution of **35** (4.9 g, 17.0 mmol) in THF (54 mL) was added a solution of LHMDS (1 M in THF, 22 mL, 22.0 mmol, 1.3 equiv) dropwise at -78 °C. After 30 min, allylbromide (2.9 mL, 33.9 mmol, 2.0 equiv) was added dropwise and the reaction was allowed to reach room temperature over 2.5 h. The reaction was quenched with a saturated solution of NH₄Cl (100 mL) and extracted with ether (3 x 100 mL). The organic extracts were dried, filtered through a silica gel pad and concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 9:1) affording **36** as a colorless solid (5.2 g, 94%): mp 88-92 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.12 (m, 9H, ArH), 5.67 (ddt, *J* = 17.0, 10.0, 7.0 Hz, 1H, =CH), 5.08 (dd, *J* = 5.6, 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.89-4.84 (m, 2H, =CH₂), 4.74 and 4.65 (2d, *J* = 15.3 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.44 (dd, *J* = 20.7, 2.4 Hz, 1H, H-5eq), 3.35 (dd, *J* = 20.7, 5.6 Hz, 1H, H-5ax), 2.79 (dd, *J* = 9.1, 4.0 Hz, 1H, H-1), 2.51 and 2.10 (2m, 1H each, CH₂), 1.34 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (C-2), 144.0 (C-9a), 137.9 (C-3a), 136.5 (C_{ipso}), 135.1 (C-5a), 134.2 (=CH), 128.4, 128.3, 127.4, 127.3, 126.8, 126.1, and 126.0 (C Ar), 116.9 (=CH₂), 96.5 (C-4), 52.8 (C-1), 43.9 (C-9b), 43.4 (CH₂Ph), 34.1 (CH₂), 31.1 (CH₃), 28.9 (C-5). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₄NO 330.1852, found 330.1849.



36

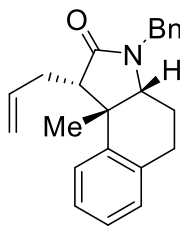
M400AFF_26012017_S3-243_Pf_B-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S3-243_Pf_B
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 26/01/17 / Ope.: S.JANSANA





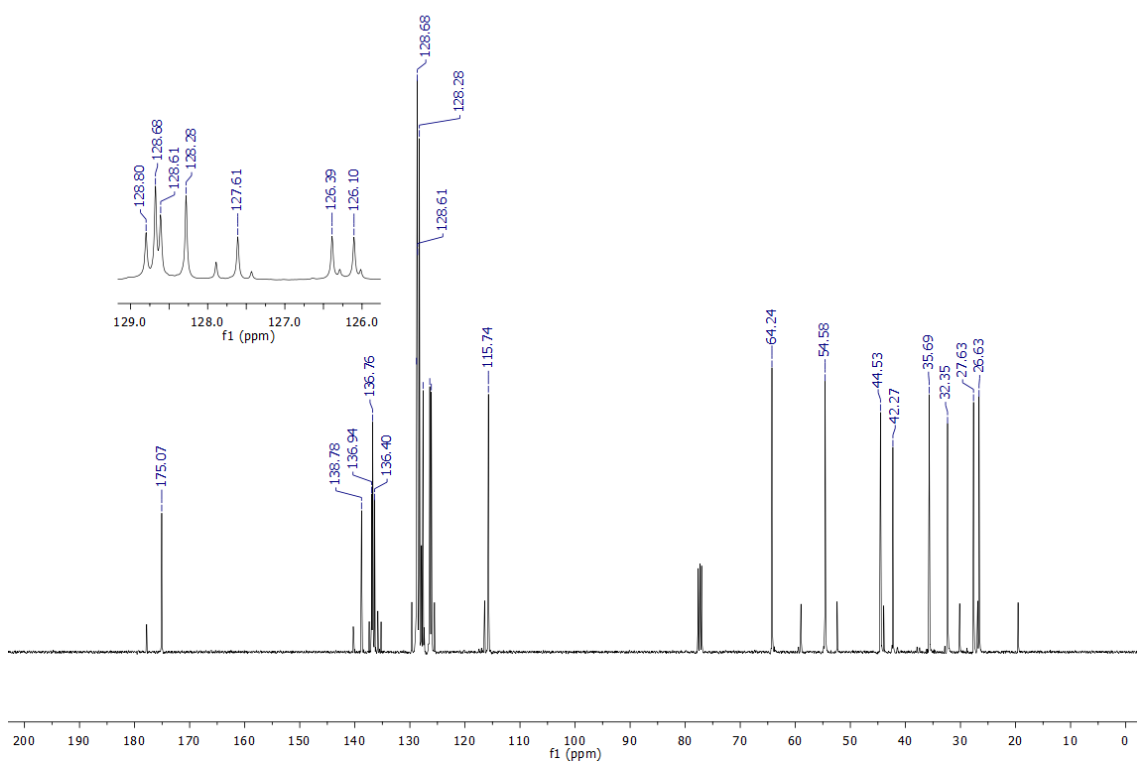
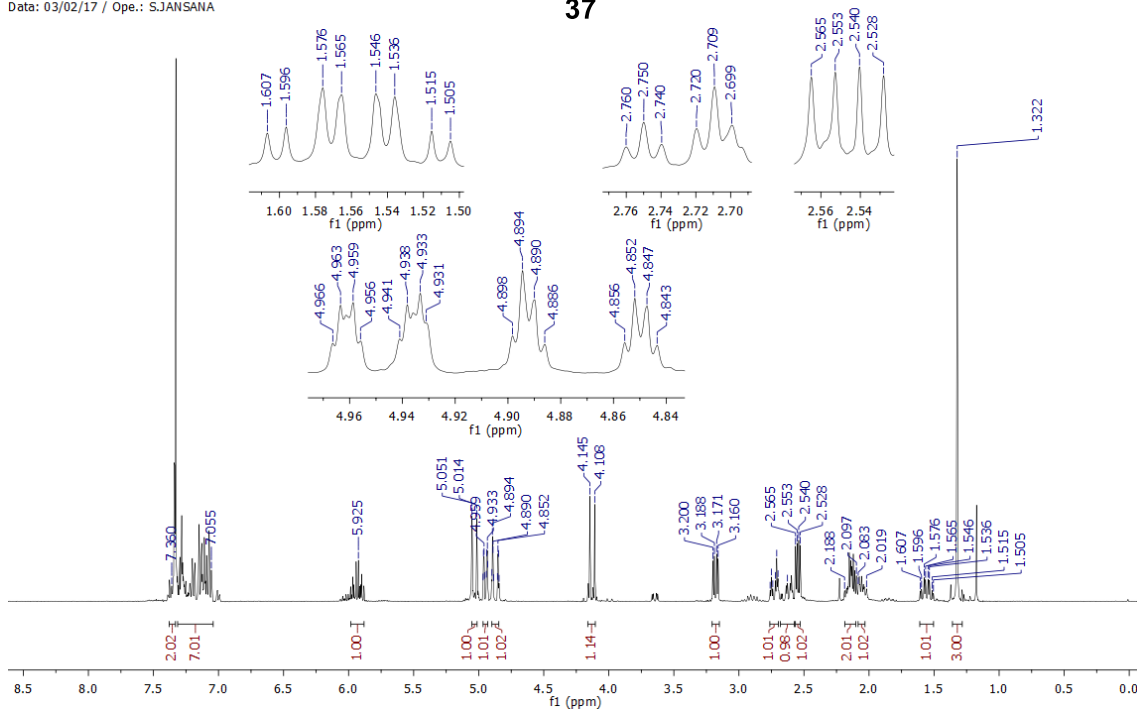
(1*RS*,3a*SR*,9b*RS*)-1-Allyl-3-benzyl-9b-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro-2*H*-benzo[*e*]indol-2-one (37)

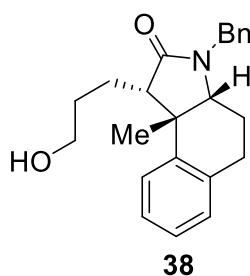
To a solution of enamide **36** (4.8 g, 14.5 mmol) in glacial acetic acid (145 mL) was added sodium cyanoborohydride (4.6 g, 72.7 mmol, 5.0 equiv) portionwise. The mixture was stirred at room temperature for 48 h, quenched carefully with a Na₂CO₃ saturated solution until the bubbling stopped and extracted with EtOAc (3 x 100 mL). The resulting organic layer was washed with brine, dried, concentrated and purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 3:1) to give lactam **37** as a white solid (3.62 g, 75%): mp 94-97 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.06 (m, 9H, ArH), 5.92 (ddt, *J* = 17.0, 10.1, 7.0 Hz, 1H, =CH), 5.03 and 4.12 (2d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 4.94 (ddt, *J* = 10.0, 1.8, 1.2 Hz, 1H, =CH₂), 4.86 (dq, *J* = 17.0, 1.8 Hz, 1H, =CH₂), 3.17 (dd, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1H, H-3a), 2.73 (dt, *J* = 16.3, 4.2 Hz, 1H, H-5eq), 2.63 (m, 1H, H-5ax), 2.54 (dd, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H, H-1), 2.19-2.10 (m, 2H, CH₂), 2.08-2.02 (m, 1H, H-4eq), 1.55 (qd, *J* = 11.7, 4.2 Hz, 1H, H-4ax), 1.32 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.1 (C-2), 138.8 (C-9a), 136.9 (C-5a), 136.8 (=CH), 136.4 (C_{ipso}), 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.6, 126.4, 126.1 (C Ar), 115.7 (=CH₂), 64.2 (C-3a), 54.6 (C-1), 44.5 (CH₂Ph), 42.3 (C-9b), 35.7 (CH₂C=), 32.4 (CH₃), 27.6 (C-5), 26.6 (C-4). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₆NO 332.2009, found 332.2007.



37

M400AFF_03022017_S3-244-46_Pf_C-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S3-244-46_Pf_C
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 03/02/17 / Ope.: S.JANSANA

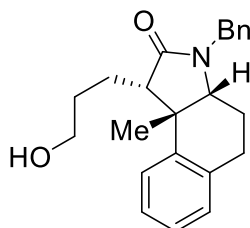




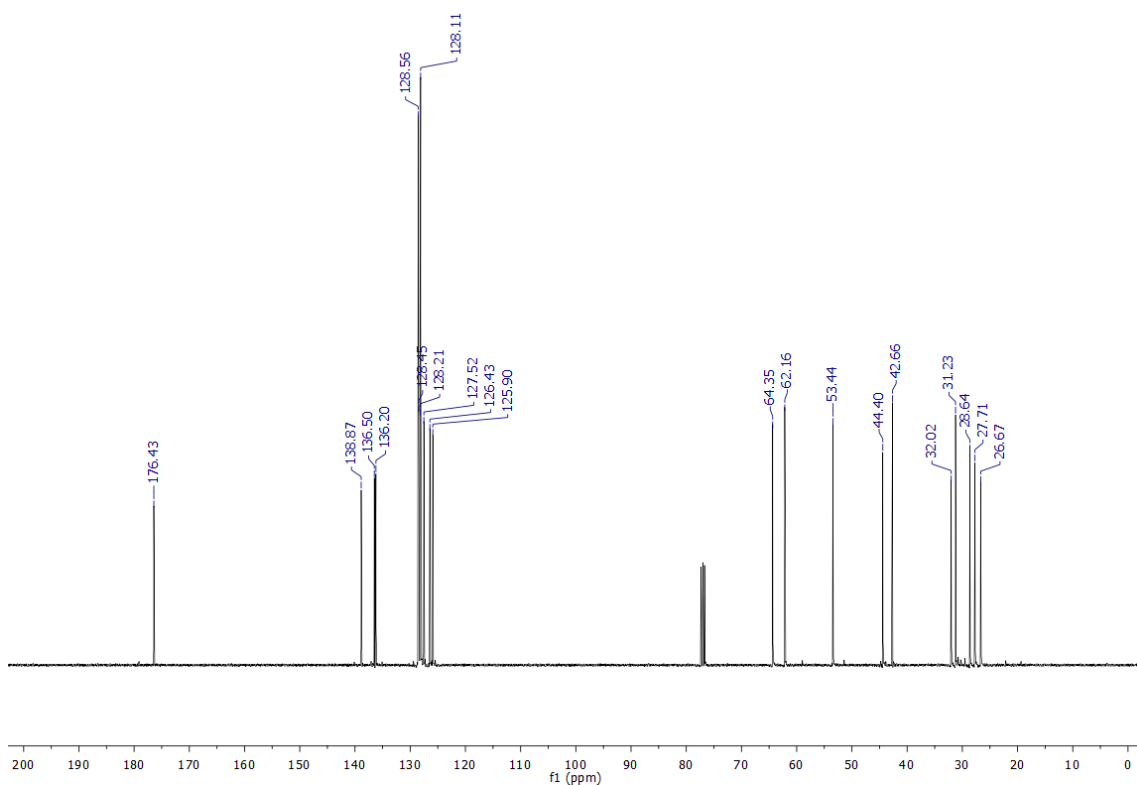
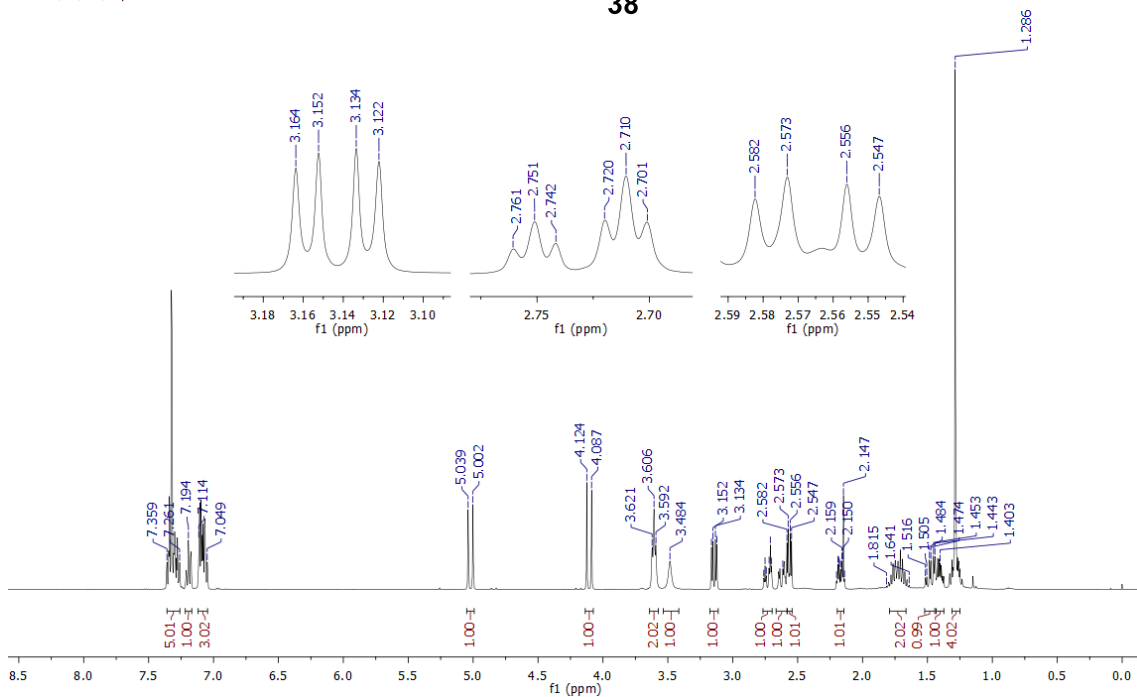
(1*RS*,3a*SR*,9b*RS*)-3-Benzyl-1-(3-hydroxypropyl)-9b-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro-2*H*-benzo[*e*]indol-2-one (38)

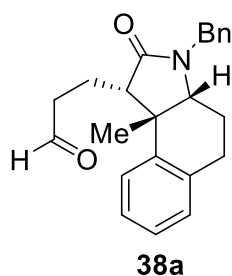
A solution of 9-BBN (0.5 M in THF, 10.3 mL, 5.13 mmol, 2.0 equiv) and alkene **37** (850 mg, 2.6 mmol) was stirred at room temperature for 3 h. The mixture was cooled to 0 °C and a cold (0 °C) solution of aqueous NaOH (2 M, 77 mL, 153.9 mmol, 60 equiv) and H₂O₂ (30 wt%, 31.7 mL, 307.7 mmol, 120 equiv) was added dropwise. After 10 min, the reaction mixture was vigorously stirred overnight at room temperature. Water (15 mL) was added and the mixture was extracted with EtOAc (2 x 15 mL). The organic extracts were dried, concentrated, and purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 1:1) to give alcohol **38** as a colorless oil (805 mg, 90%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.26 (m, 5H, ArH), 7.20 (m, 1H, ArH), 7.11-7.05 (m, 3H, ArH) 5.02 and 4.11 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.61 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, CH₂OH), 3.48 (br s, 1H, OH), 3.14 (dd, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 1H, H-3a), 2.73 (dt, *J* = 16.4, 4.0 Hz, 1H, H-5eq), 2.62 (m, 1H, H-5ax), 2.56 (dd, *J* = 10.4, 3.6 Hz, 1H, H-1), 2.17 (dq, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 1H, H-4eq), 1.82-1.64 (m, 2H, H-2'), 1.48 (qd, *J* = 12.1, 4.5 Hz, 1H, H-4ax), 1.40 (m, 1H, H-1'), 1.29 (s, 3H, CH₃), 1.33-1.23 (m, 1H, H-1'); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.4 (C-2), 138.9 (C-9a), 136.5 (C-5a), 136.2 (C_{ipso}), 128.6, 128.5, 128.2, 128.1, 127.5, 126.4, and 125.9 (C Ar), 64.4 (C-3a), 62.2 (CH₂OH), 53.4 (C-1), 44.4 (CH₂Ph), 42.7 (C-9b), 32.0 (CH₃), 31.2 (C-2'), 28.6 (C-1'), 27.7 (C-5), 26.7 (C-4). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₈NO₂ 350.2115, found 350.2111.

VNMR5400A_10022017_SJ-248_C_PF_A-H1
 VNMR5400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-248_C_PF_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 10/02/17 / Ope.: S.JANSANA



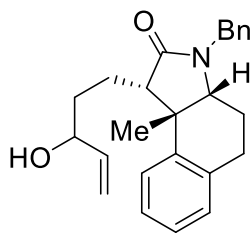
38





3-((1*RS*,3a*SR*,9b*RS*)-3-Benzyl-9b-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-benzo[*e*]indol-1-yl)propanal (38a)

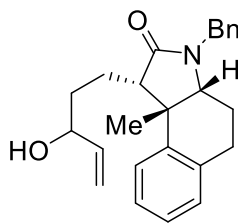
To a solution of alcohol **38** (88 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (1.5 mL) at 0 °C were added successively under vigorous stirring TEMPO (1 mg, 0.005 mmol, 0.02 equiv) and NaBr (26 mg, 0.25 mmol, 1.0 equiv). To the resulting mixture was added a solution of NaHCO₃ (49 mg, 0.58 mmol, 2.3 equiv) and 10% NaClO (0.23 mL, 0.38 mmol, 1.5 equiv) in water (1.5 mL). After stirring at room temperature for 3 h, the mixture was extracted with ether (4 x 5 mL). The combined organics were washed with a 10% NaHSO₄ aqueous solution and KI (4%), and then with brine. Drying and concentration gave the corresponding aldehyde **38a** as a colorless oil (87 mg), which was used in other transformations without further purification.



38b

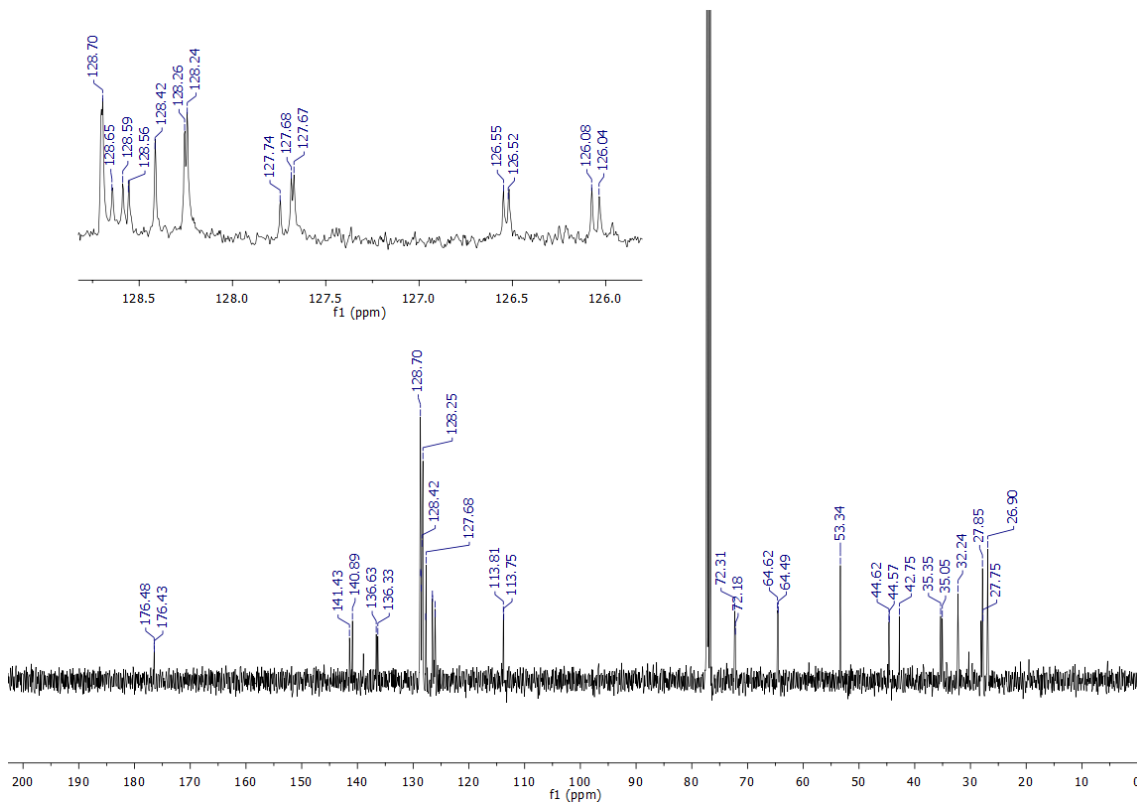
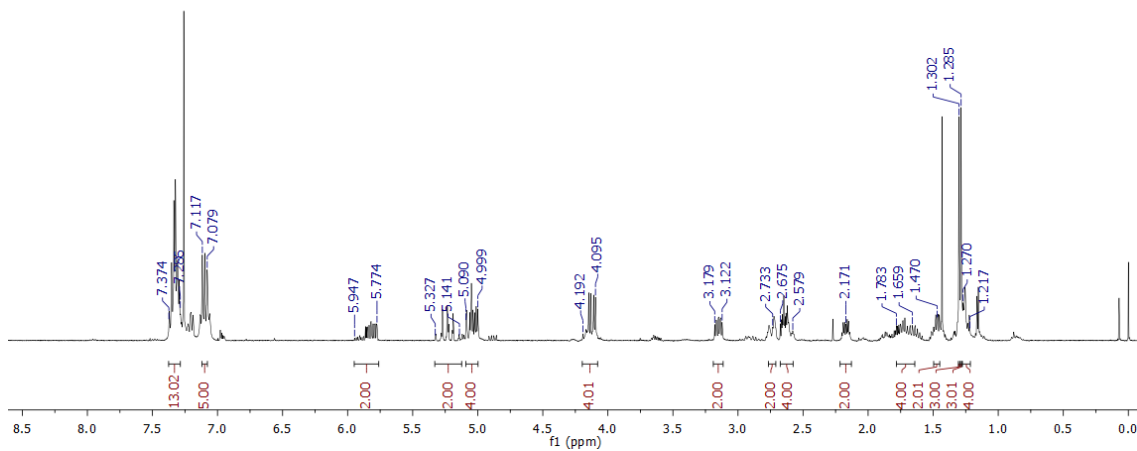
(1RS,3aSR,9bRS)-3-Benzyl-1-(3-hydroxypent-4-en-1-yl)-9b-methyl-1,3,3a,4,5,9b-hexahydro-2H-benzo[e]indol-2-one (38b)

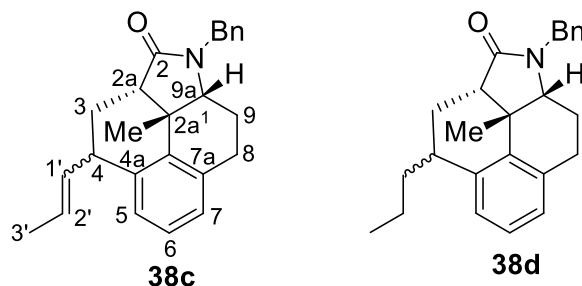
Vinylmagnesium bromide (1 M in THF, 0.43 mL, 0.43 mmol, 3.0 equiv) was added to a solution of aldehyde **38a** (50 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) in ether (1 mL) at -78 °C and the reaction mixture was stirred for 30 min. The suspension was allowed to reach room temperature and stirred for 2.5 h, quenched with 2 N HCl (0.2 mL), and extracted with ether (2 x 5 mL). The combined organics were dried and concentrated to give an equimolecular mixture of epimeric alcohols **38b**, as a brownish oil (54 mg, Quantitative): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.29 (m, 13H, ArH), 7.12-7.08 (m, 5H, ArH), 5.95-5.77 (m, 2H, =CH₂), 5.33-5.14 (m, 2H, =CH₂), 5.09-5.00 (m, 4H, =CH and CH₂Ph), 4.19-4.10 (m, 4H, CH₂Ph and CHOH), 3.15 (m, 2H, H-3a), 2.73 (m, 2H, H-5), 2.68-2.58 (m, 4H, H-5 and H-1), 2.17 (m, 2H, H-4), 1.78-1.66 (m, 4H, CH₂CHOH), 1.47 (m, 2H, H-4), 1.30 (s, 3H, CH₃), 1.29 (s, 3H, CH₃ epi), 1.27-1.22 (m, 4H, CH₂-CH-1); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.5 and 176.4 (C-2), 141.4 (=CH), 140.9 (C-7a¹), 136.6 (C-7a), 136.3 (C_{ipso}), 128.7, 128.6, 128.4, 128.3, 128.2, 127.7, 126.6, 126.5, 126.1, and 126.0 (Ph), 113.8x2 (=CH₂), 72.3 and 72.2 (CHOH), 64.6 and 64.5 (C-2a¹), 53.3 (C-2a), 44.6x2 (CH₂Ph), 42.8x2 (C-9b), 35.4 and 35.1 (CH₂CHOH), 32.2x2 (CH₃ and CH₃ epi), 27.8x4 (C-5 and CH₂-C-1), 26.9 (C-4). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₉NO₂, 376.2271, found 376.2274.



38b

VNMRS400A_14032019_SJ-395_Cru_2-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-395_Cru_2
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 14/03/19 / Ope.: SJANSANA



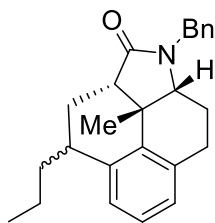


(2a RS ,2a 1SR ,4 SR)-1-Benzyl-2a 1 -methyl-4-propyl-2a 1 ,3,4,8,9,9a-hexahydro-1*H*-naphtho[2,1,8-*cde*]indol-2(2a*H*)-one (38c) and its corresponding hydrogenated products (38d)

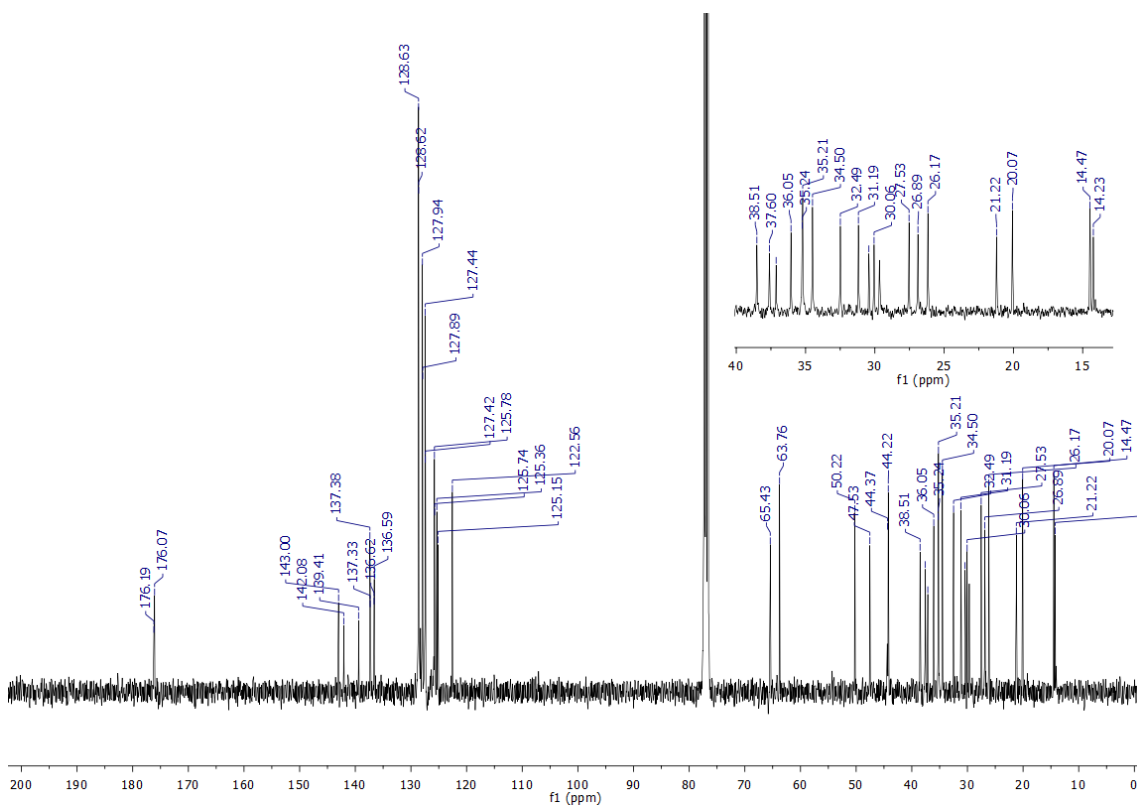
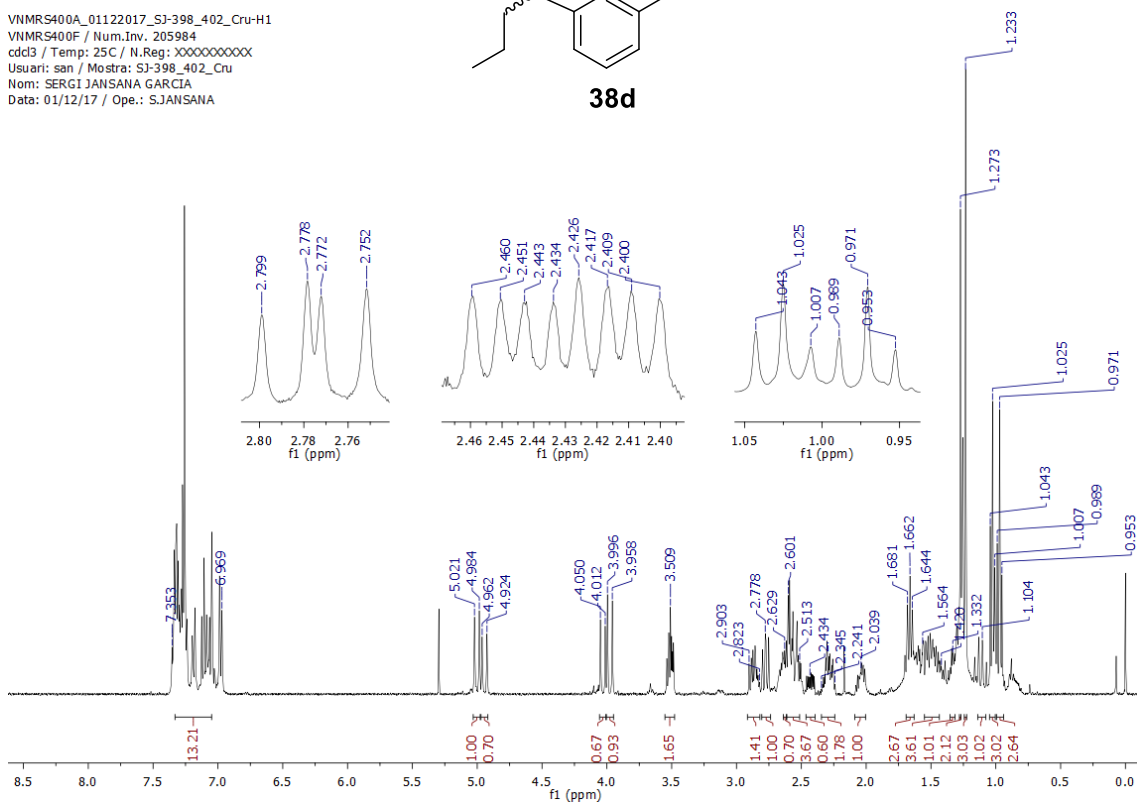
A solution of alcohol **38b** (32 mg, 0.08 mmol, 1 equiv) in toluene (1 mL) was added to a solution of Hg(OTf)₂ (5 mg, 8.5x10⁻³ mmol, 0.1 equiv) in toluene (0.5 mL) and the mixture was stirred at reflux overnight. After the addition of triethylamine (12 μL), inorganic material was removed by filtration through a silica gel pad and the organic phase was concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane/EtOAc 9:1 to 1:3), affording a mixture of alkenes **38c** (dr 3:2) as a colorless oil (25 mg, 84%), used in the next transformation. To a solution of **38c** (15 mg, 0.04 mmol, 1.0 equiv) in MeOH (1 mL) was added Pd/C 10 % (7 mg). The reaction was stirred overnight at room temperature under a H₂ atmosphere (1 atm). The mixture was filtered on a celite[®] pad and concentrated to afford a mixture of tetracyclic compounds **38d** (dr 3:2) as a colorless oil (13 mg, 87%). Data for *Major epimer 38d*: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35-6.97 (m, 8H, ArH), 5.00 and 3.98 (2d, *J* = 15.0 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.51 (dd, *J* = 11.2, 6.0 Hz, 1H, H-9a), 2.90-2.82 (m, 1H, H-4), 2.78 (dd, *J* = 10.6, 8.2 Hz, 1H, H-2a), 2.60-2.51 (m, 3H, 2H-8 and H-3), 2.34-2.24 (m, 1H, H-9), 2.04 and 1.56-1.42 (2m, 1H each, H-1'), 1.66 (m, 2H, H-2'), 1.32 (m, 1H, H-9), 1.23 (s, 3H, CH₃), 1.10 (m, 1H, H-3) 1.03 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.1 (C-2), 143.0 (C-7a'), 139.4 (C-4a) 137.4 (C-7a), 136.6 (C_{ipso}), 128.6, 127.9, 127.4, 125.8, and 122.6 (C Ar), 63.8 (C-9a), 50.2 (C-2a), 44.2 (CH₂Ph), 38.5 (C-4), 37.6 (C-2a'), 35.2 (CH₃), 34.5 (C-1'), 31.2 (C-3), 27.5 (C-9), 26.2 (C-8), 20.1 (C-2'), 14.5 (CH₃). Data for *Minor epimer 38d* δ 7.35-6.97 (m, 8H, ArH), 4.94 and 4.03 (2d, *J* = 15.0 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.50 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-9a), 2.90-2.82 (m, 1H, H-2a), 2.63 (m, 1H, H-4), 2.60-2.51 (m, 2H, H-8), 2.43 (ddd, *J* = 13.2, 6.8,

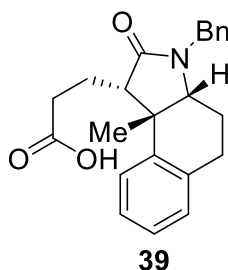
3.6 Hz, 1H, H-3), 2.34-2.24 (m, 1H, H-9), 1.66 and 1.56-1.42 (2 m, 1H each, H-1'), 1.56-1.42 (m, 3H, H-3 and 2H-2'), 1.27 (s, 3H, CH₃), 0.96 (t, $J = 7.2$ Hz, 4H, CH₃ and H-9). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.2 (C-2), 142.1 (C-7a¹), 137.4 (C-4a), 137.3 (C-7a), 136.6 (C_{ipso}), 128.6, 127.9, 127.4, 125.7, 125.4, and 125.2 (C Ar), 65.4 (C-9a), 47.5 (C-2a), 44.4 (CH₂Ph), 37.1 (C-2a¹), 36.1 (C-1'), 35.2 (C-4), 32.5 (CH₃), 30.4 (C-3), 30.1 (C-9), 26.9 (C-8), 21.2 (C-2'), 14.2 (CH₃). HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₀NO 360.5109, found 360.5104.

VNMRS400A_01122017_SJ-398_402_Cru-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-398_402_Cru
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 01/12/17 / Ope.: S.JANSANA



38d

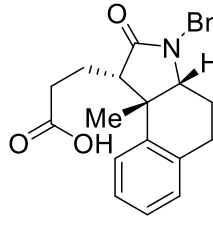




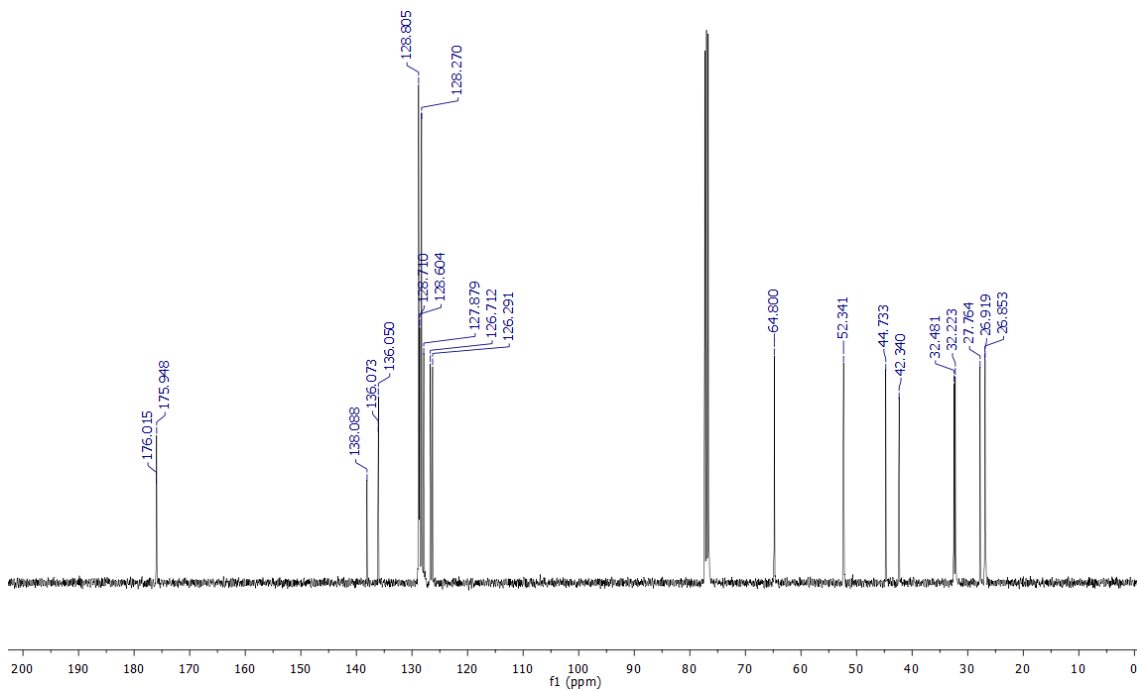
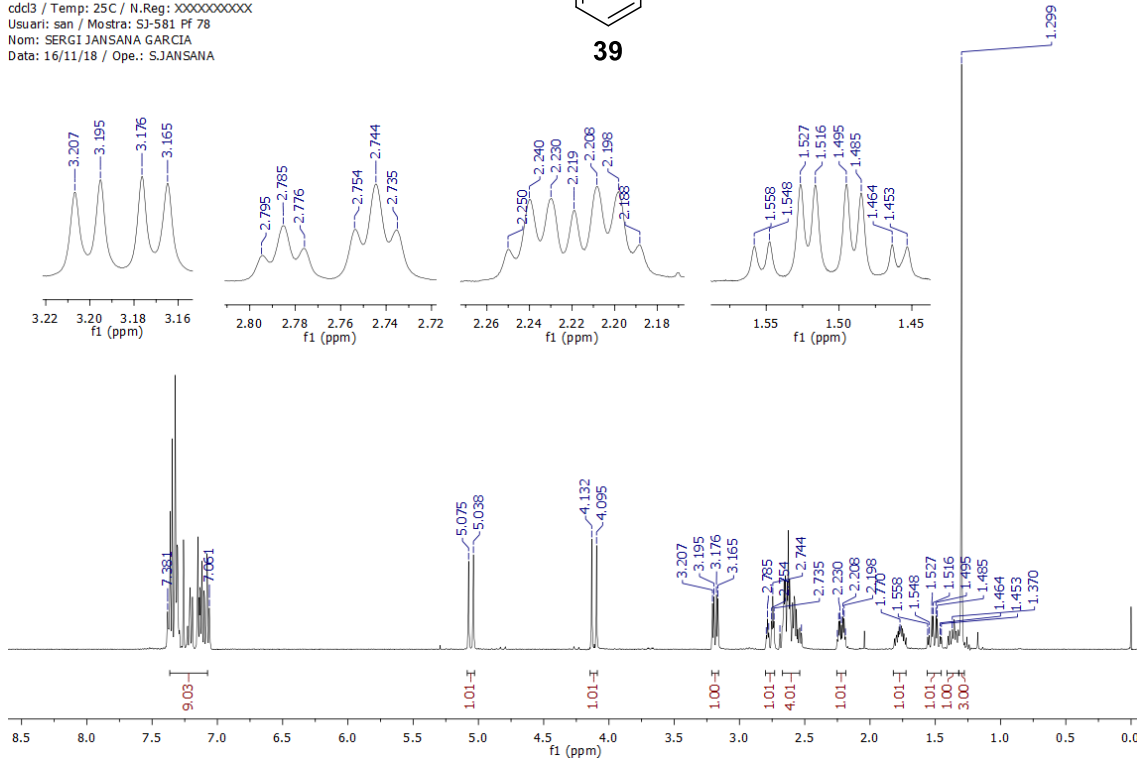
(1*RS*,3a*SR*,9b*RS*)-3-Benzyl-9b-methyl-2-oxo-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1*H*-benzo[*e*]indol-1-yl)propanoic acid (39)

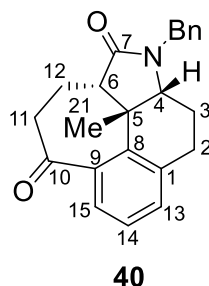
To a solution of alcohol **38** (1.47 g, 4.24 mmol) in acetonitrile (43 mL) were added a pH 7 phosphate buffered solution (29 mL), TEMPO (100 mg, 0.63 mmol, 0.15 equiv), 80% NaClO₂ (959 mg, 8.48 mmol, 80% in weight, 2.0 equiv), and 10% aqueous NaClO (4.10 mL, 5.51 mmol, 1.3 equiv). After stirring at room temperature for 5 h, the reaction mixture was diluted with saturated aqueous Na₂SO₃ (100 mL) and stirred for an additional 10 min. The resulting mixture was acidified with 1 M aqueous HCl (350 mL) and extracted with EtOAc (3 x 350 mL). The organic extracts were washed with brine (2 x 50 mL), dried, concentrated and purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 1:1), affording acid **39** as a white solid (1.44 g, 94%): mp 70-73 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.06 (m, 9H, ArH), 5.05 and 4.11 (2d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.18 (dd, *J* = 12.4, 4.4 Hz, 1H, H-3a), 2.77 (dt, *J* = 16.3, 3.8 Hz, 1H, H-5eq), 2.69-2.53 (m, 4H, H-1, H-5ax and H-2'), 2.22 (dq, *J* = 12.4, 4.0, 1H, H-4eq), 1.77 (m, 1H, H-1') 1.51 (qd, *J* = 12.6, 4.0 Hz, 1H, H-4ax), 1.37 (m, 1H, H-1'), 1.30 (s, 3H, CH₃); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (COOH), 175.9 (C-2), 138.1 (C-9a), 136.1 (C-5a and C_{*ipso*}), 128.8, 128.7, 128.6, 128.3, 127.9, 126.7, and 126.3 (C Ar), 64.8 (C-3a), 52.3 (C-1), 44.7 (CH₂Ph), 42.3 (C-9b), 32.5 (C-2'), 32.2 (CH₃), 27.8 (C-5), 26.9 (C-4 and C-1'). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₆NO₃ 364.1907, found 364.1913.

M400AFF_16112018_SJ-581-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-581 Pf 78
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 16/11/18 / Ope.: S.JANSANA



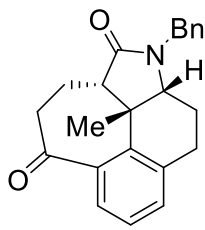
39





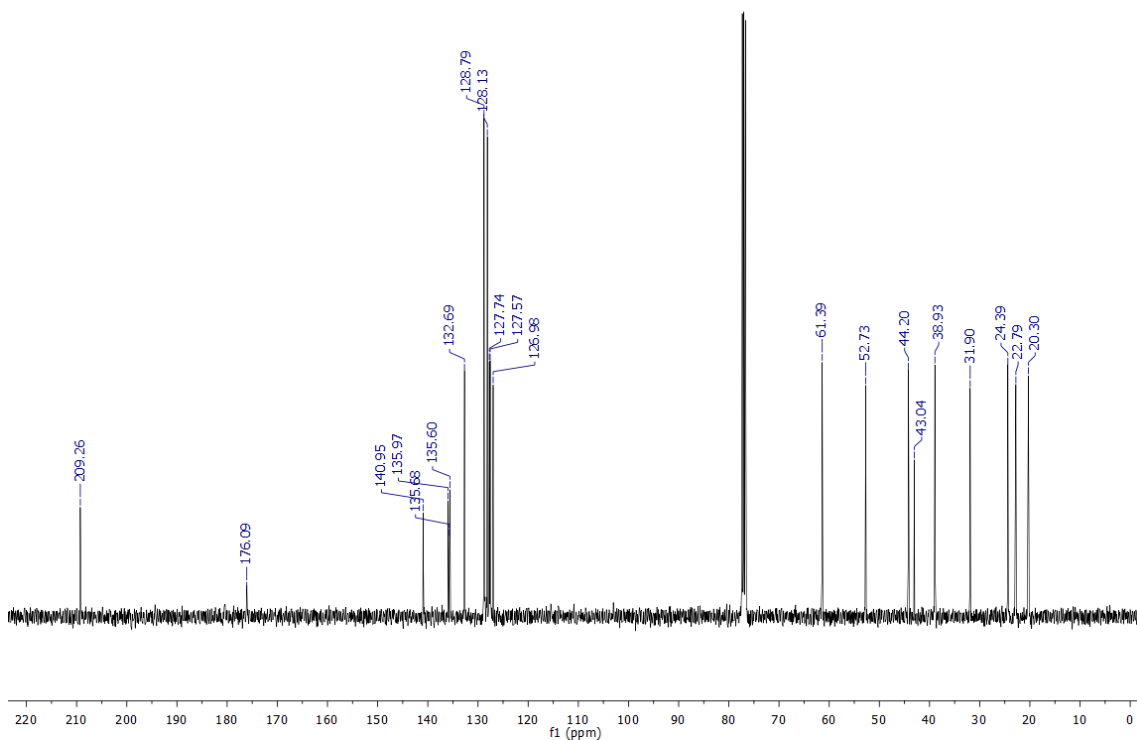
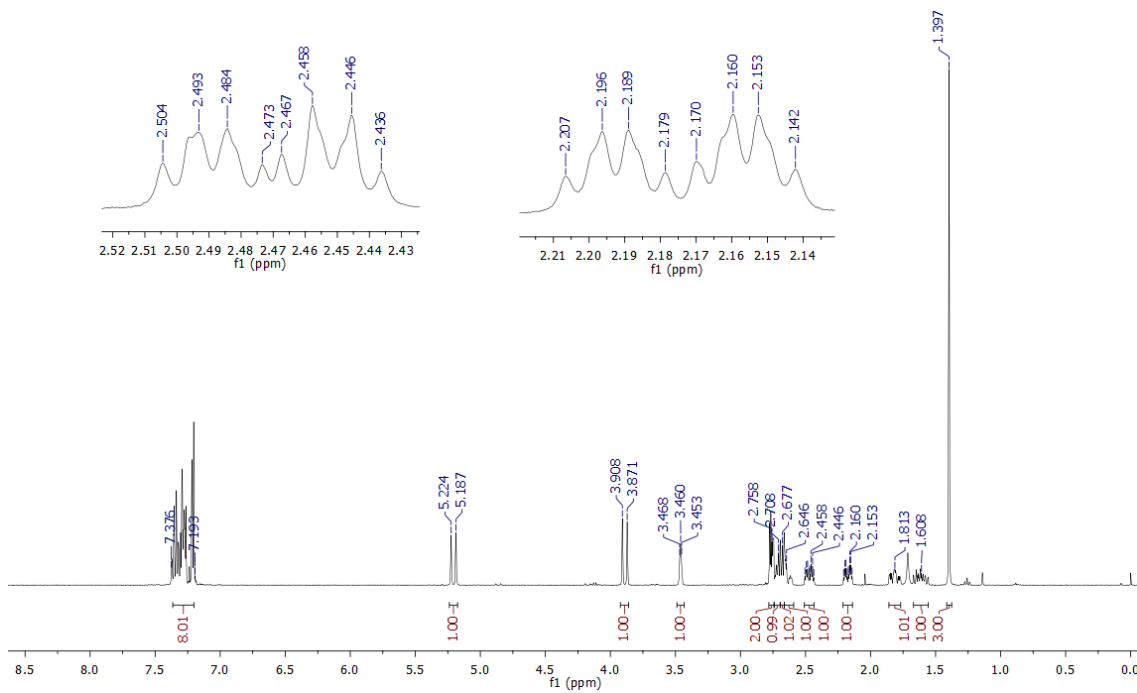
Keto Lactam (40)

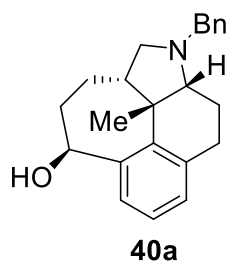
Acid **39** (960 mg, 2.64 mmol) was treated with SOCl_2 (3.75 mL, 51.5 mmol, 19 equiv) and the flask was air-dried after gas evolution. This process was repeated four times. The residue was dissolved in dichloromethane (90 mL) and AlCl_3 (3.87 g, 29 mmol, 11 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at 45 °C for 1 h and concentrated. After chromatography (hexane/EtOAc 1:0 to 0:1) ketone **40** was obtained as a colorless oil (865 mg, 95%); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.38-7.19 (m, 8H, ArH), 5.21 and 3.89 (2d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.46 (br t, $J = 3.0$ Hz, 1 H, H-4), 2.76 (m, 2H, H-11), 2.71 (m, 1H, H-2ax), 2.67 (m, 1H, H-6), 2.64 (ddd, $J = 16.0, 5.0, 2.8$ Hz, H-2eq), 2.47 (dq, $J = 14.8, 4.0$ Hz, 1H, H-12), 2.17 (dq, $J = 14.4, 3.0$, 1H, H-3eq), 1.81 (dddd, $J = 14.5, 13.2, 5.0, 2.5$ Hz, 1H, H-3ax), 1.61 (m, 1H, H-12), 1.40 (s, 3H, H-21); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 209.3 (C-10), 176.1 (C-7), 141.0 (C-8), 136.0 (C_{ipso}), 135.7 (C-9), 135.6 (C-1), 132.7, 128.8, 128.1, 127.7, 127.6, and 127.0 (C Ar), 61.4 (C-4), 52.7 (C-6), 44.2 (CH_2Ph), 43.0 (C-5), 38.9 (C-11), 31.9 (C-21), 24.4 (C-2), 22.8 (C-12), 20.3 (C-3). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 346.1802, found 346.1800.



40

VNMRS400A_20112018_SJ-586_Pf_28-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-586_Pf_28
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 20/11/18 / Ope.: S.JANSANA

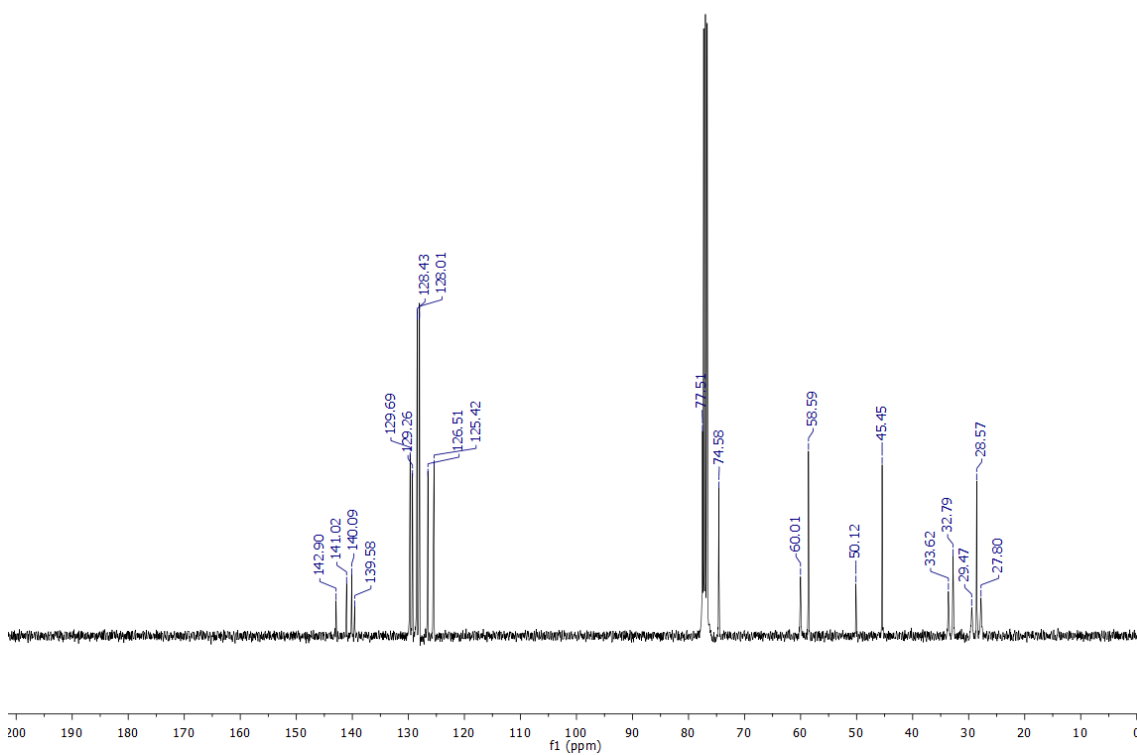
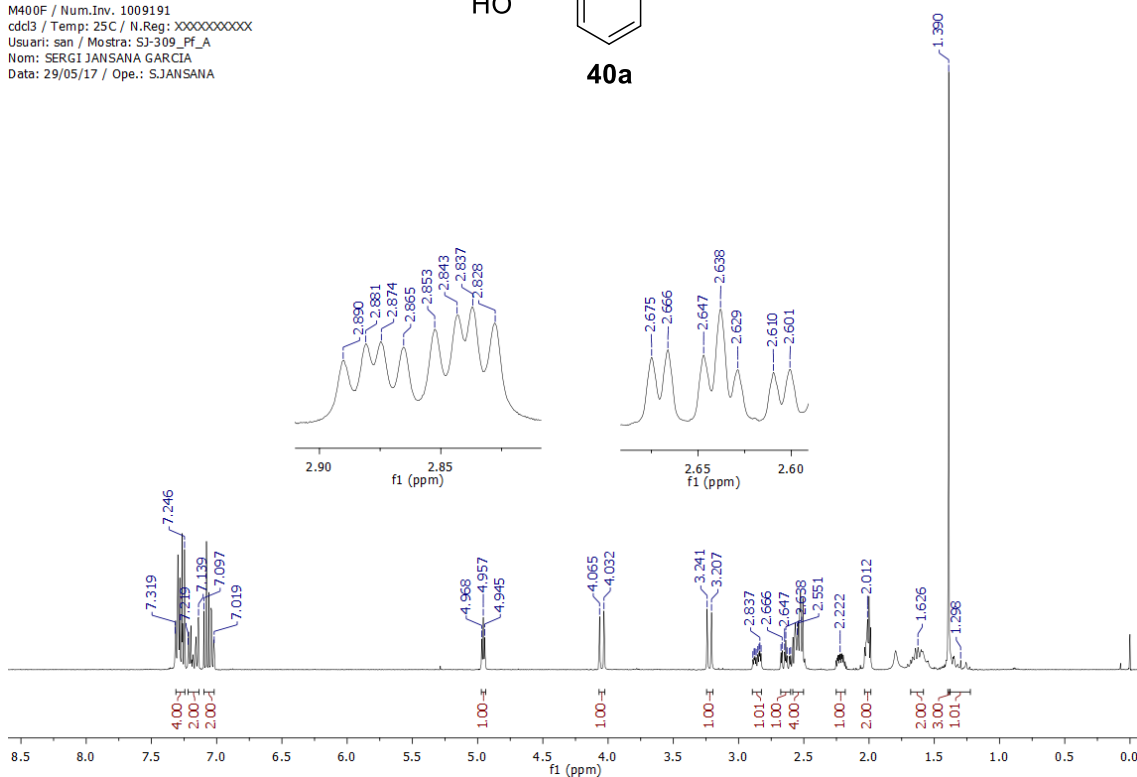
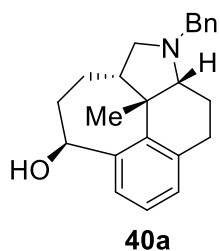


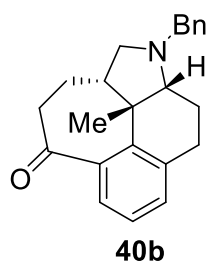


Tetracyclic Amine (**40a**)

A solution of **40** (200 mg, 0.58 mmol, 1.0 equiv) in THF (22 mL) was added dropwise to a LAH suspension (1 M in THF, 2.9 mL, 0.29 mmol, 5.0 equiv) and heated at reflux for 4 h. The mixture was then cooled to room temperature, and the remaining LAH was quenched with NaOH (15% aq solution). The resulting suspension was filtered through celite[®], which was then washed several times with dichloromethane. The filtrate was washed with brine, dried, concentrated and purified by chromatography (Hexane/EtOAc 95:5 to 1:1) gave **40a** (118 mg, 60%) as a colorless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.25 (m, 4H, PhH), 7.22-7.14 and 7.70-7.02 (two m, 2H each, PhH), 4.96 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H, H-10), 4.05 and 3.23 (two d, *J* = 13.2 Hz, 1H each, CH₂Ph), 2.87 (ddd, *J* = 15.2, 5.2, 5.2 Hz, 1H, H-2eq), 2.65 (td, *J* = 15.2, 3.4 Hz, 1H, H-2ax), 2.55 (m, 4H, H-4, H-6 and H-7), 2.22 (m, 1H, H-3), 2.01 (m, 2H, H-11), 1.63 (m, 2H, H-12), 1.39 (s, 3H, H-21), 1.30 (m, 1H, H-3). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 142.9 (C-8), 141.0 (C-9), 140.1 (C-1), 139.6 (*Cipso*), 129.7 (Ph), 129.3 (Ph), 128.4 (Ph), 128.0 (Ph), 126.5 (Ph), 125.4 (Ph), 77.5 (C-10), 74.6 (C-4), 60.0 (C-7), 58.6 (CH₂Ph), 50.1 (C-5), 45.5 (C-6), 33.6 (C-21), 32.8 (C-11), 29.5 (C-12), 28.6 (C-2), 27.8 (C-3). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₃H₂₈NO [M+H]⁺: 334.2165 found: 334.2171.

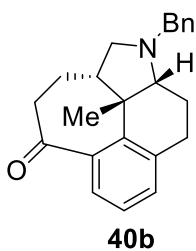
M400AFF_29052017_SJ-309_Pf_A-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-309_Pf_A
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 29/05/17 / Ope.: S.JANSANA



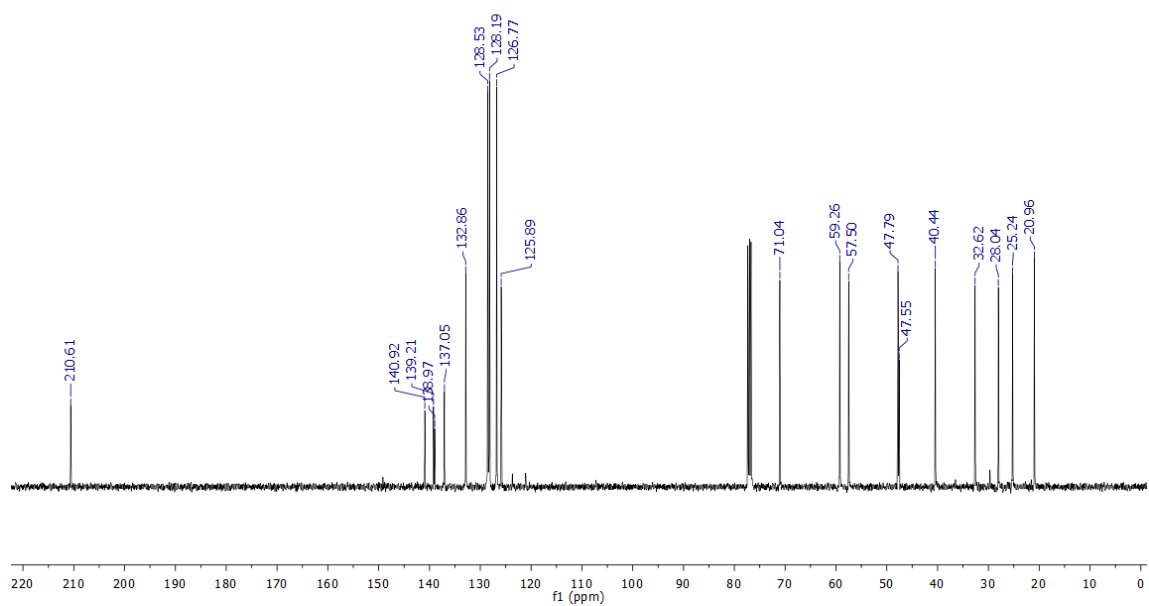
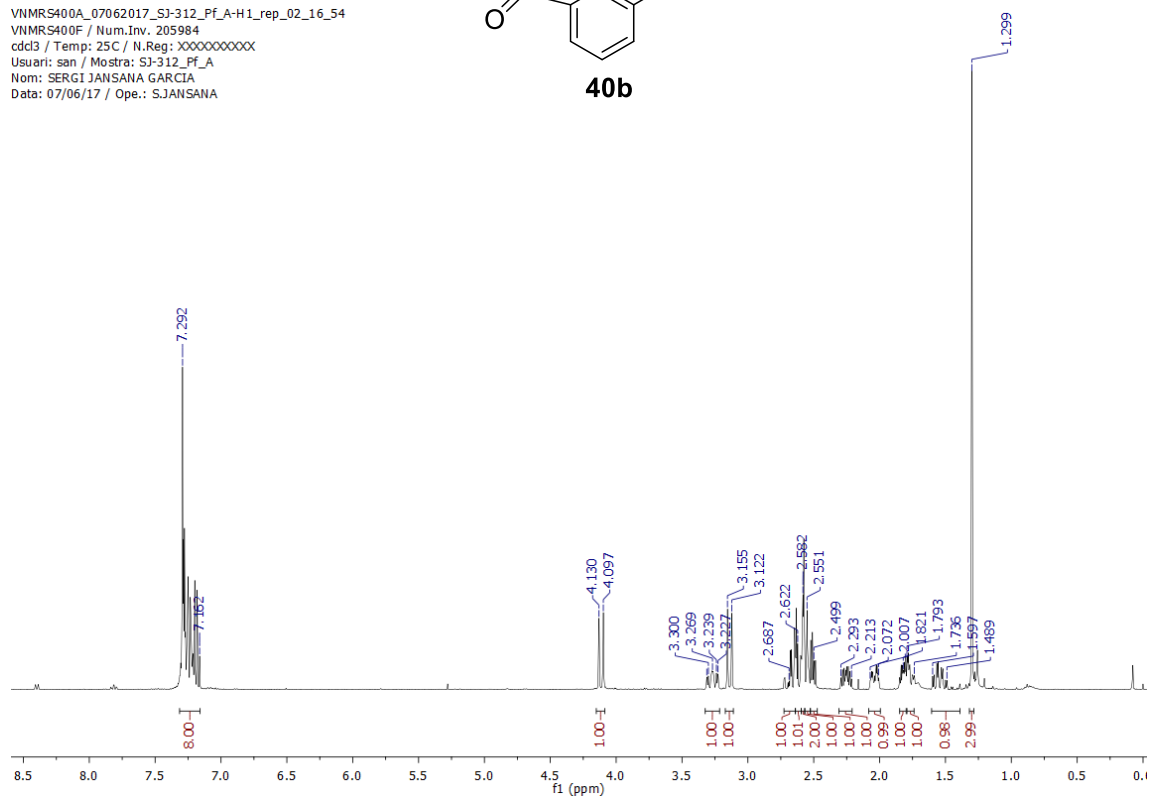


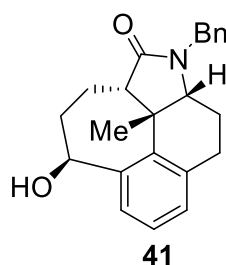
Amine (**40b**)

To a mixture of **40a** (165 mg, 0.49 mmol, 1.0 equiv), DMAP (3.63 mg, 0.03 mmol, 0.06 equiv), bpy (2.32 mg, 0.01 mmol, 0.03 equiv), AZADO (2.26 mg, 0.01 mmol, 0.03 equiv) and CuCl (1.47 mg, 0.01 mmol, 0.03 equiv) was added acetonitrile (2.5 mL) at room temperature. The mixture was stirred at the same temperature under air atmosphere (open) for 2 h. The reaction was quenched with sat. NaHCO₃ aq. (2 mL) and 20% Na₂S₂O₃ aq. (2 mL) and the mixture was stirred vigorously at room temperature for 5 min. The mixture was extracted with CHCl₃ (3 times). The organic layer was dried and concentrated to afford **40b** (164 mg, quantitative) as a yellow oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.29-7.16 (m, 8H, PhH), 4.11 and 3.14 (two d, *J* = 13.2 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.27 (br td, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H, H-2ax), 2.69 and 2.62 (two m, 1H each, H-11), 2.58 (m, 2H, H-7), 2.55 (m, 1H, H-4), 2.50 (m, 1H, H-2eq), 2.29-2.21 (m, 1H, H-6), 2.07-2.01 (m, 1H, H-3), 1.82 and 1.60-1.49 (two m, 1H each, H-12), 1.79-1.74 (m, 1H, H-3), 1.30 (s, 3H, H-21). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 210.6 (C-10), 140.9 (C-8), 139.2 (C-9), 139.0 (C-1), 137.1 (*Cipso*), 132.9 (Ph), 128.5 (2 Ph), 128.2 (Ph), 126.8 (Ph), 125.9 (Ph), 71.0 (C-4), 59.3 (C-7), 57.5 (CH₂Ph), 47.8 (C-6), 47.6 (C-5), 40.4 (C-11), 32.6 (C-21), 28.0 (C-12), 25.2 (C-2), 21.0 (C-3). HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₃H₂₆NO [M+H]⁺: 332.2009 found: 332.2003.



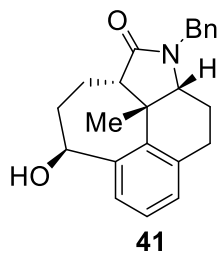
VNMRS400A_07062017_SJ-312_Pf_A-H1_rep_02_16_54
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-312_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 07/06/17 / Ope.: SJANSANA



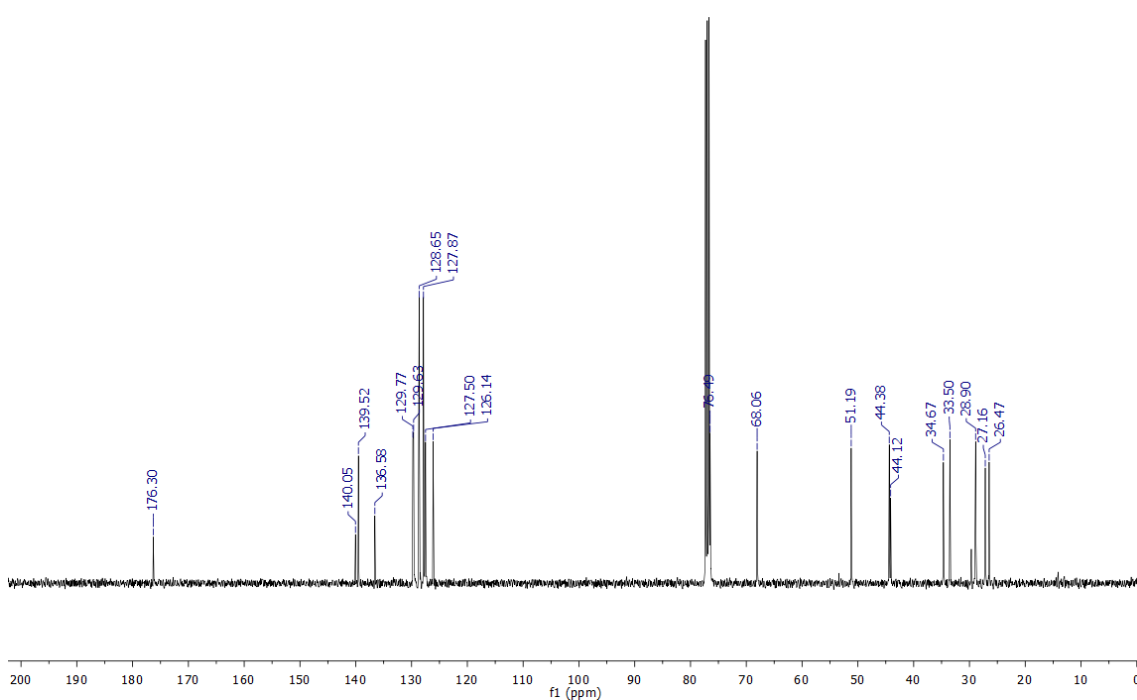
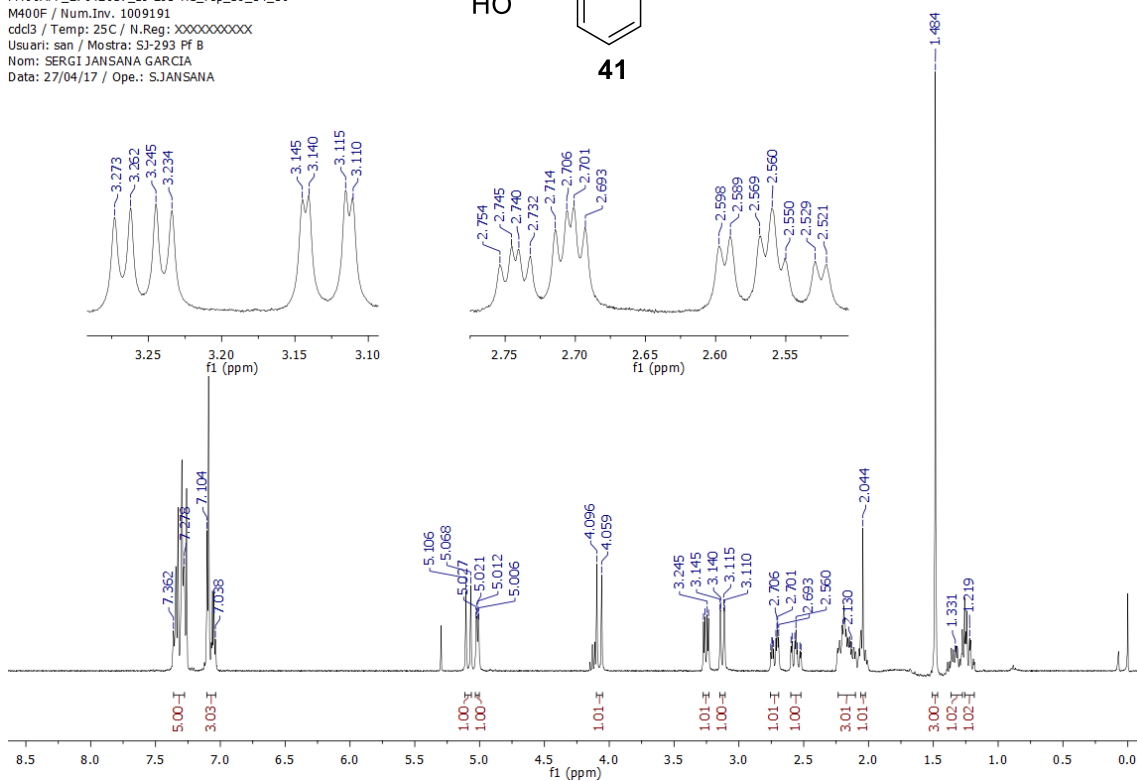


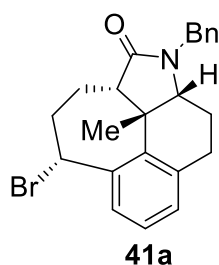
Tetracyclic alcohol (**41**)

To a solution of ketone **40** (1 g, 2.89 mmol) in MeOH (25 mL) was added NaBH₄ (548 mg, 14.47 mmol, 5.0 equiv) at 0 °C and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction was quenched with 1 N HCl, concentrated and extracted with EtOAc (3 x 25 mL). The organic extracts were washed with brine (2 x 25 mL), dried and concentrated to afford alcohol **41** (943 mg, 94%) as a colorless solid, enough pure to be used in the next step without purification. An analytical sample was purified (hexane to hexane/EtOAc 1:3): mp 117-119 °C; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.28 (m, 5H, ArH), 7.10-7.04 (m, 3H, ArH), 5.09 and 4.08 (2d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 5.02 (dd, *J* = 6.0, 2.4 Hz, 1H, H-10), 3.25 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.13 (dd, *J* = 11.8, 1.8 Hz, 1H, H-6), 2.72 (ddd, *J* = 15.6, 5.3, 3.6 Hz, 1H, H-2eq), 2.56 (ddd, *J* = 15.6, 11.2, 3.6 Hz, 1H, H-2ax), 2.24-2.10 (m, 3H, H-3eq, H-11 and H-12), 2.04 (m, 1H, H-11), 1.48 (s, 3H, H-21), 1.33 (m, 1H, H-12), 1.22 (qd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H, H-3ax); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.3 (C-7), 140.1 (C-8), 139.5 (C-9 and C-1), 136.6 (*Cipso*), 129.8, 129.6, 128.7, 127.9, 127.5, and 126.1 (Ar), 76.5 (C-10), 68.1 (C-4), 51.2 (C-6), 44.4 (C-5), 44.1 (CH₂Ph), 34.7 (C-21), 33.5 (C-11), 28.9 (C-2), 27.2 (C-3), 26.5 (C-12). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₆NO₂ 348.1958, found 348.1955.



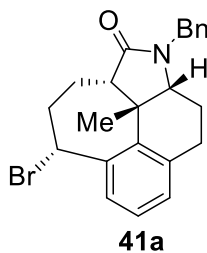
M400AFF_27042017_SJ-293-H1_rep_19_34_30
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-293 Pf B
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 27/04/17 / Ope.: S.JANSANA



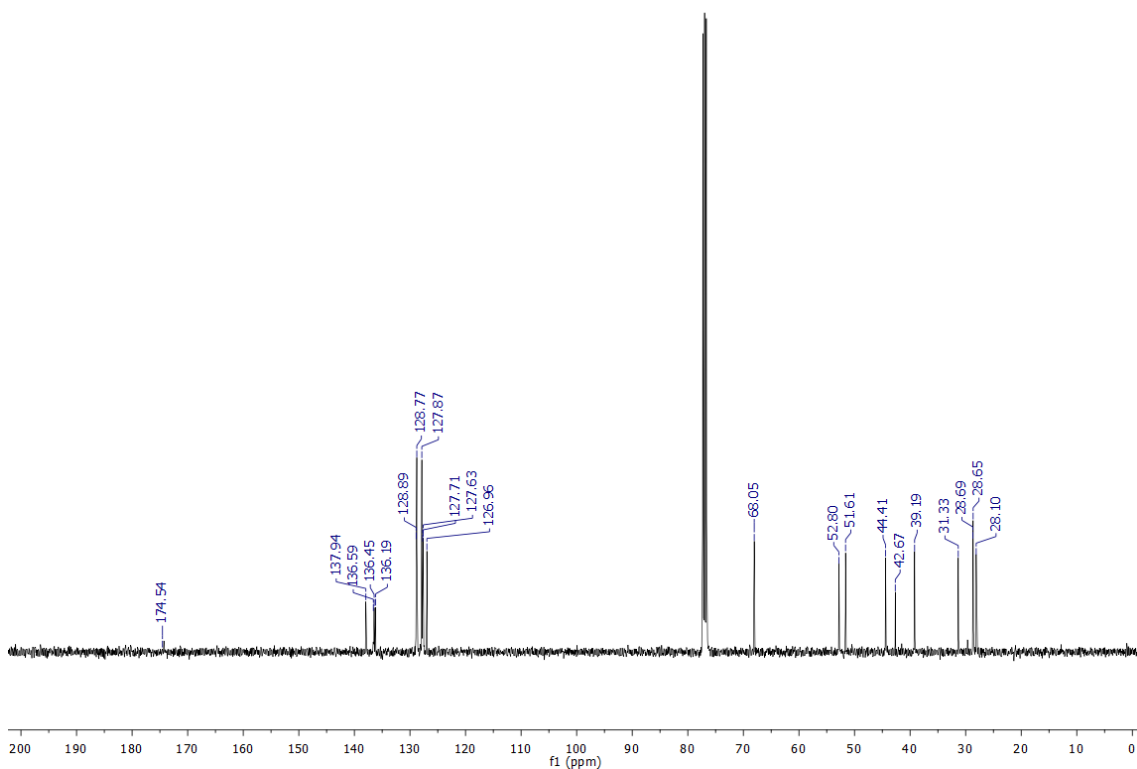
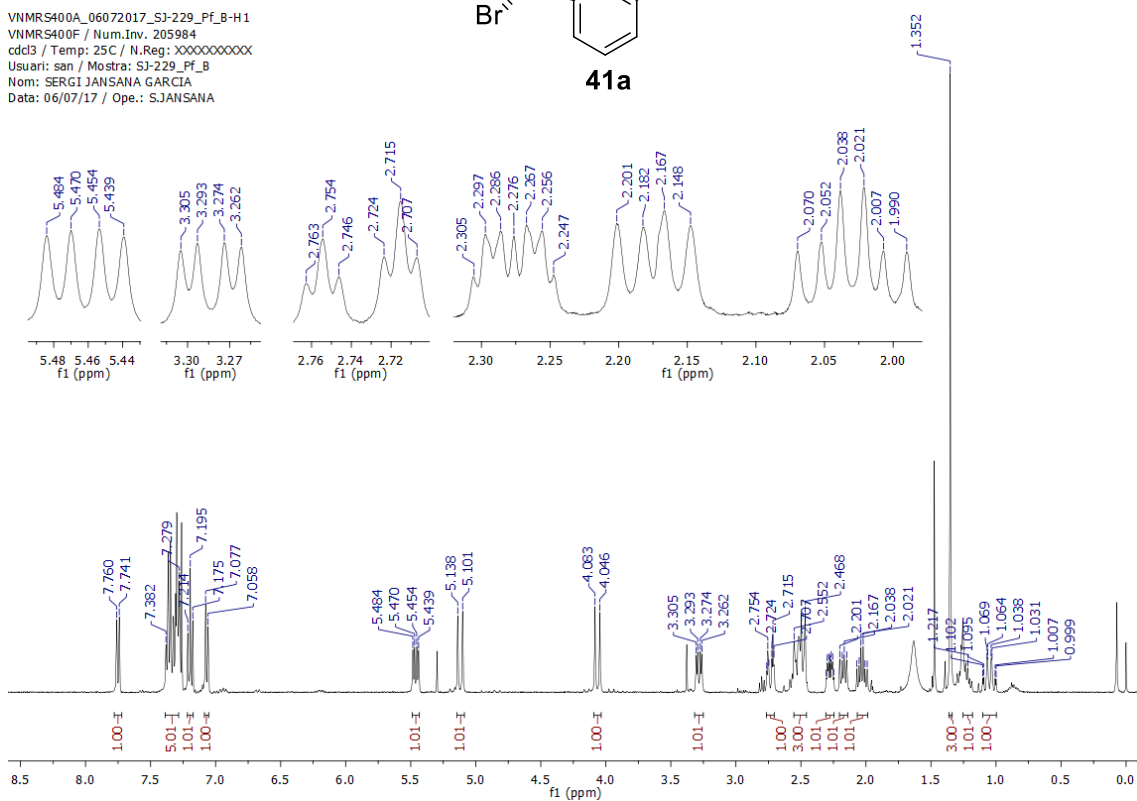


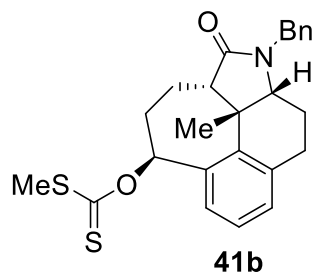
Tetracyclic bromide (41a)

To a cold solution of **41** (50 mg, 0.14 mmol) and PPh₃ (76 mg, 0.29 mmol, 2.0 equiv) in dry dichloromethane (2 mL) was added a solution of CBr₄ (96 mg, 0.29 mmol, 2.0 equiv) in dry dichloromethane (1 mL). The reaction mixture was stirred for 1 h at 0 °C and 18 h at room temperature. The solvent was evaporated and the residue was purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 1:1) to afford bromide **41a** as a colorless oil (32 mg, 54%). The elimination product **42** (see below) was also obtained in 22% yield. Data for **41a**: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.76 and 7.06 (2d, *J* = 7.6 Hz, 1H each, ArH), 7.38-7.28 (m, 5H, ArH), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 5.46 (dd, *J* = 12.2, 5.8 Hz, 1H, H-10), 5.12 and 4.06 (2d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.28 (dd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H, H-4), 2.73 (dt, *J* = 15.6, 3.6 Hz, 1H, H-2eq), 2.55-2.47 (m, 3H, H-11, H-6 and H-2ax), 2.28 (dq, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H, H-3eq), 2.17 (br dd, *J* = 13.6, 7.6, 1H, H-12), 2.03 (td, *J* = 12.2, 7.6 Hz, 1H, H-11), 1.35 (s, 3H, H-21), 1.22 (m, 1H, H-12), 1.05 (qd, *J* = 12.4, 4.8 Hz, 1H, H-3ax); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.5 (C-7), 137.9 (C-8), 136.6 (C-9), 136.5 (C-1), 136.2 (C_{ipso}), 128.9, 128.8, 127.9, 127.7, 127.6, and 127.0 (C Ar), 68.1 (C-4), 52.8 (C-6), 51.6 (C-10), 44.4 (CH₂Ph), 42.7 (C-5), 39.2 (C-11), 31.3 (C-21), 28.7 (C-3 and C-2), 28.1 (C-12). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₅BrNO 410.1114, found 410.1109.



VNMRS400A_06072017_SJ-229_Pf_B-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-229_Pf_B
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 06/07/17 / Op.: SJANSANA

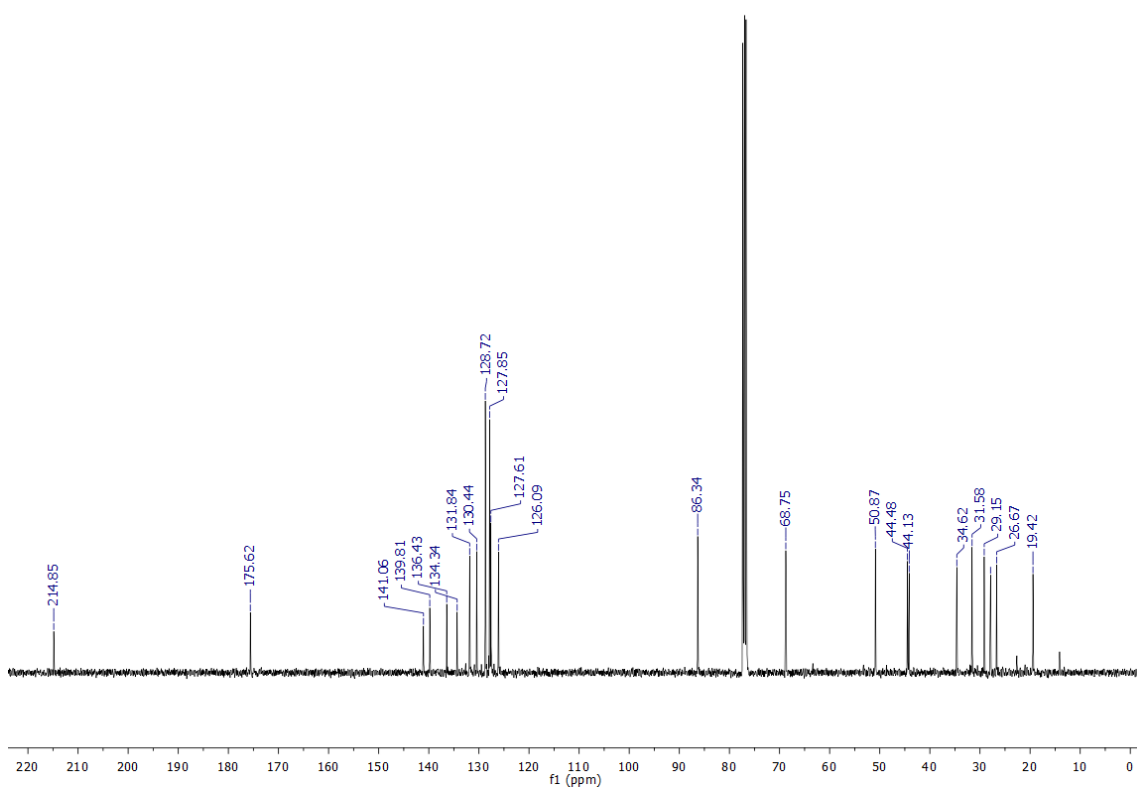
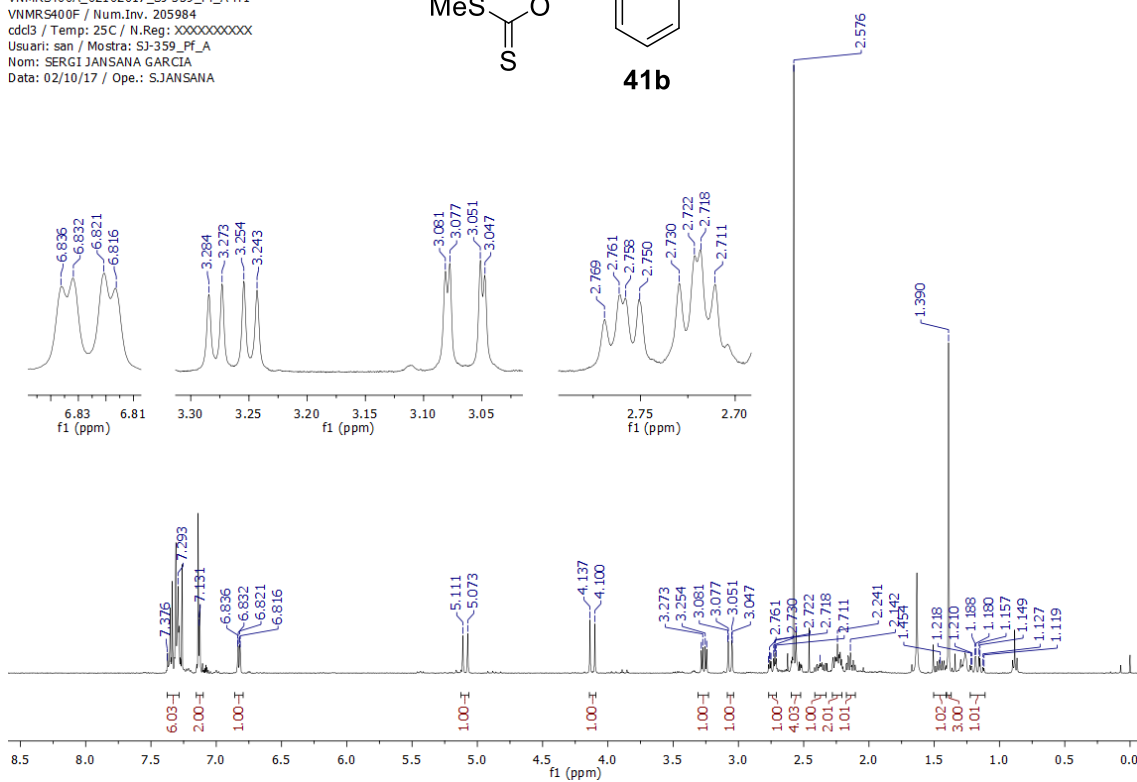
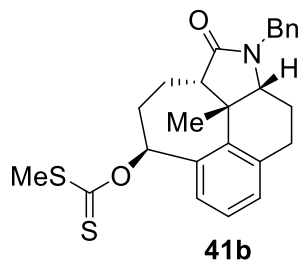


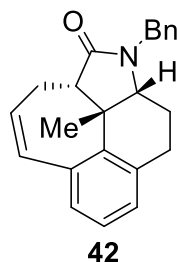


Xanthate (**41b**)

CS₂ (66 μ L, 1.1 mmol, 17 equiv) and NaH (50-72% dispersion in mineral oil, 22 mg, 0.5 mmol, 8.0 equiv) were successively added to a solution of **41** (23 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv) in THF (1 mL) at room temperature. After the reaction mixture was stirred for 1.5 h, MeI (87 μ L, 1.39 mmol) was added. The resulting mixture was stirred for 1 h at room temperature. The reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl (0.5 mL) at 0 °C and extracted with EtOAc (3 x 5 mL). The organics were washed with brine (5 mL), dried, concentrated and purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 1:1) to afford xanthate **41b** as a colorless oil (27 mg, 94%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (m, 6H, ArH), 7.13 (m, 2H, ArH), 6.83 (dd, J = 6.2, 1.8 Hz, 1H, H-10), 5.09 and 4.12 (2d, J = 15.2 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.26 (dd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H, H-4), 3.07 (dd, J = 12.0, 1.6 Hz, 1H, H-6), 2.74 (dt, J = 16.0, 3.2 Hz, 1H, H-2), 2.58 (m, 4H, H-2 and CH₃), 2.37 (dddd, J = 15.6, 11.6, 6.2, 4.2 Hz, 1H, H-11), 2.24 (m, 2H, H-12 and H-3eq), 2.14 (dtd, J = 15.6, 6.2, 1.8 Hz, 1H, H-11), 1.45 (m, 1H, H-12), 1.39 (s, 3H, H-21), 1.17 (qd, J = 12.0, 4.4 Hz, 1H, H-3ax); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 214.9 (C=S), 175.6 (C-7), 141.1 (C-8), 139.8 (C-1), 136.4 (C_{ipso}), 134.3 (C-9), 131.8, 130.4, 128.7, 127.9, 127.6, and 126.1 (C Ar), 86.3 (C-10), 68.8 (C-4), 50.9 (C-6), 44.5 (C-5), 44.1 (CH₂Ph), 34.6 (C-21), 31.6 (C-11), 29.2 (C-2), 27.9 (C-3), 26.7 (C-12), 19.4 (CH₃). HRMS (ESI) m/z : [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₈NO₂S₂ 438.1556, found 438.1554.

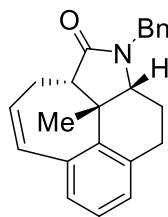
VNMRS400A_02102017_SJ-359_Pf_A-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-359_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 02/10/17 / Ope.: S.JANSANA



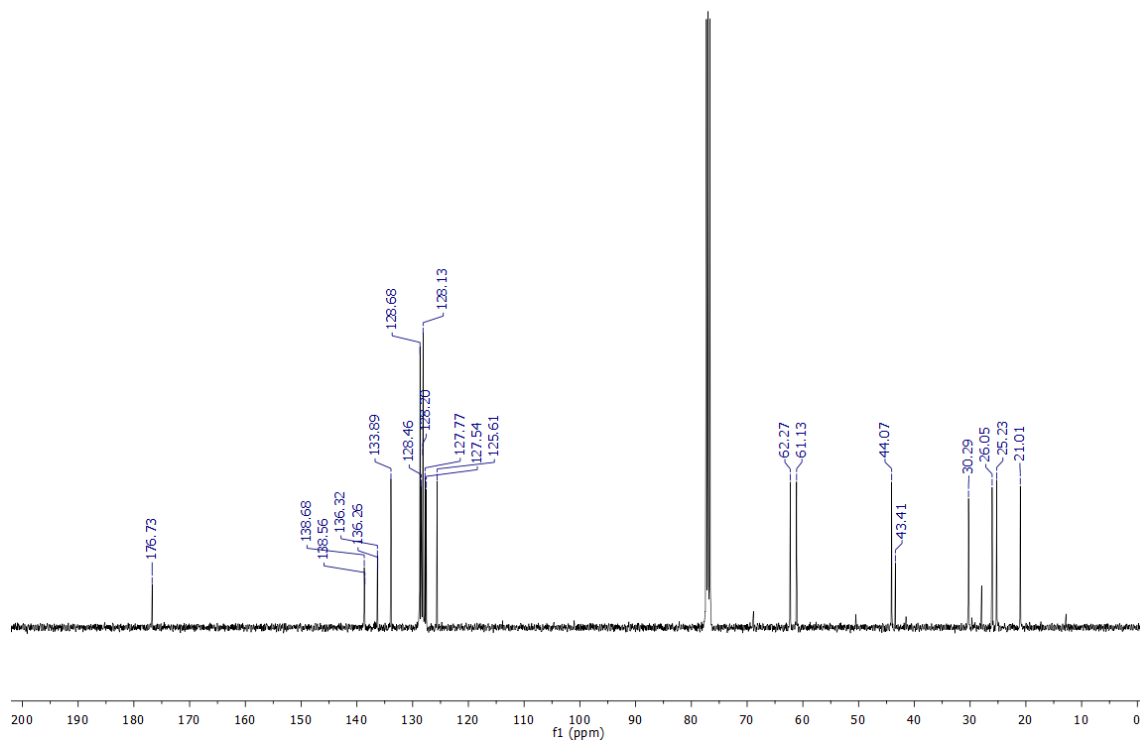
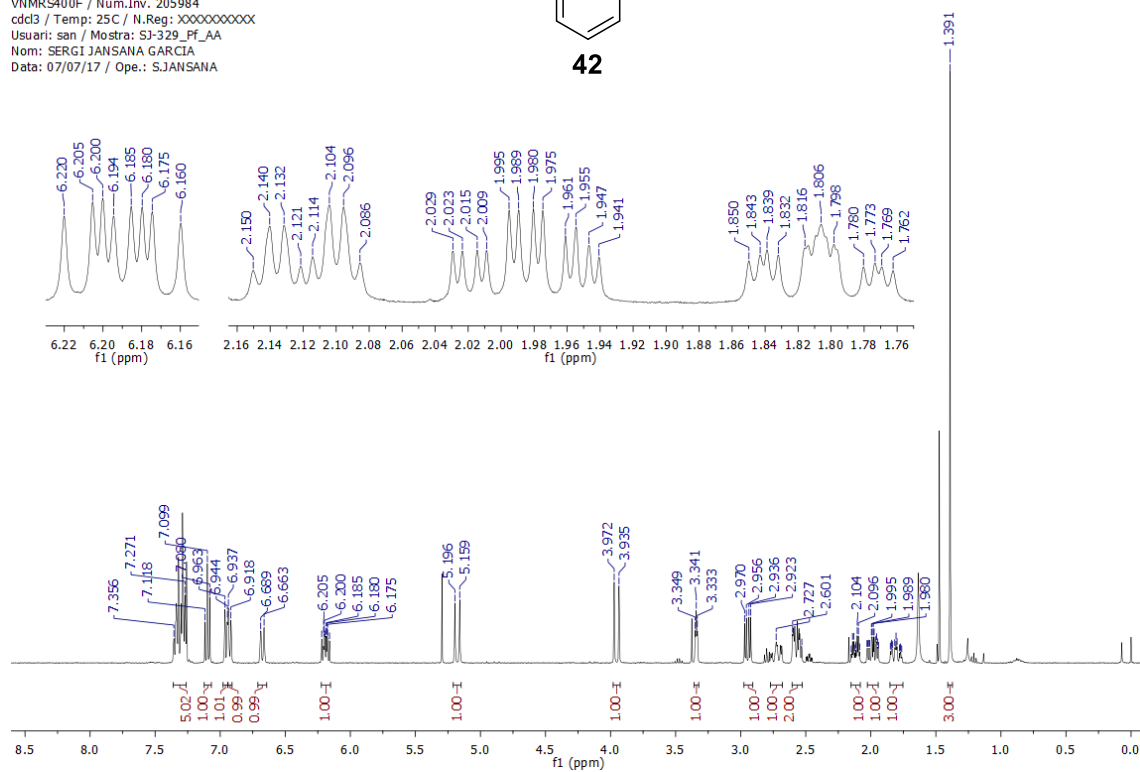


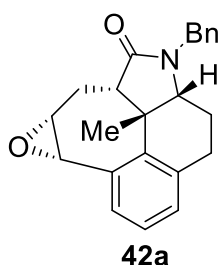
Tetracyclic alkene (**42**)

To a solution of alcohol **41** (842 mg, 2.42 mmol, 1.0 equiv) in 1,2-dichloroethane (11 mL) was added InCl_3 (161 mg, 0.73 mmol, 0.3 equiv) and the mixture was stirred at 80 °C for 4 h. The reaction was quenched with NaHCO_3 aqueous solution (25 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 25 mL). The organic extracts were dried, concentrated, and purified by chromatography (hexane to EtOAc) to give alkene **42** as a colorless oil (575 mg, 70%, over 2 steps): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.36-7.27 (m, 5H, ArH), 7.10 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.95 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 6.67 (br d, $J = 10.2$ Hz, 1H, H-10), 6.19 (ddd, $J = 10.2, 8.0, 5.7$ Hz, 1H, H-11), 5.18 and 3.95 (2d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.34 (t, $J = 3.2$ Hz, 1H, H-4), 2.95 (dd, $J = 13.4, 5.7$ Hz, 1H, H-6), 2.73 (m, 1H, H-2), 2.60-2.53 (m, 2H, H-2 and H-12), 2.12 (dq, $J = 14.4, 3.2$ Hz, 1H, H-3eq), 1.98 (tdd, $J = 13.4, 5.7, 2.4$ Hz, 1H, H-12), 1.81 (tdd, $J = 14.4, 3.2, 3.2$ Hz, 1H, H-3ax), 1.39 (s, 3H, H-21); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.7 (C-7), 138.7 (C-8), 138.6 (C-9), 136.3 (C_{ipso} and C-1), 133.9 (C-10), 128.7, 128.5, 128.2, 128.1, 127.8, 127.5, and 125.6 (C Ar), 62.3 (C-4), 61.1 (C-6), 44.1 (CH_2Ph), 43.4 (C-5), 30.3 (C-21), 26.1 (C-12), 25.2 (C-2), 21.0 (C-3). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}$ 330.1852, found 330.1853.



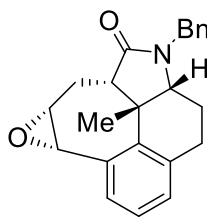
VNMR5400A_07072017_SJ-329_FF_AA-H1
 VNMR5400F / Num.Inv. 205984
 cdc13 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-329_FF_AA
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 07/07/17 / Ope.: S.JANSANA





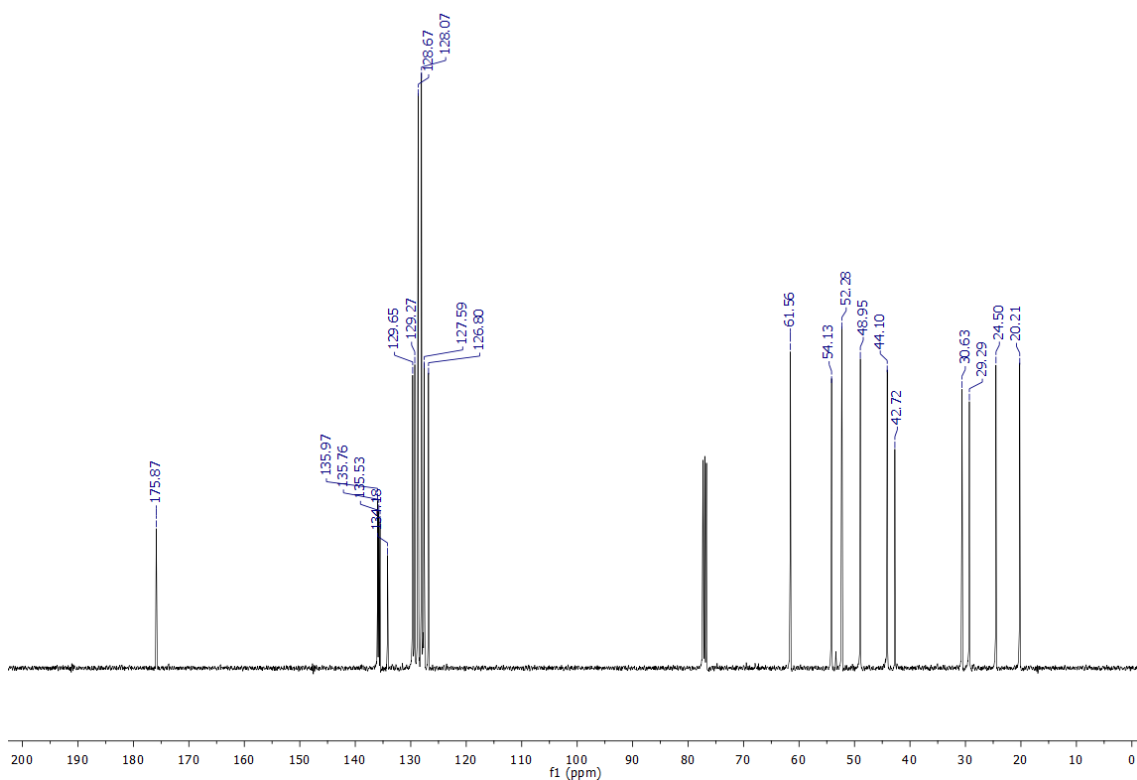
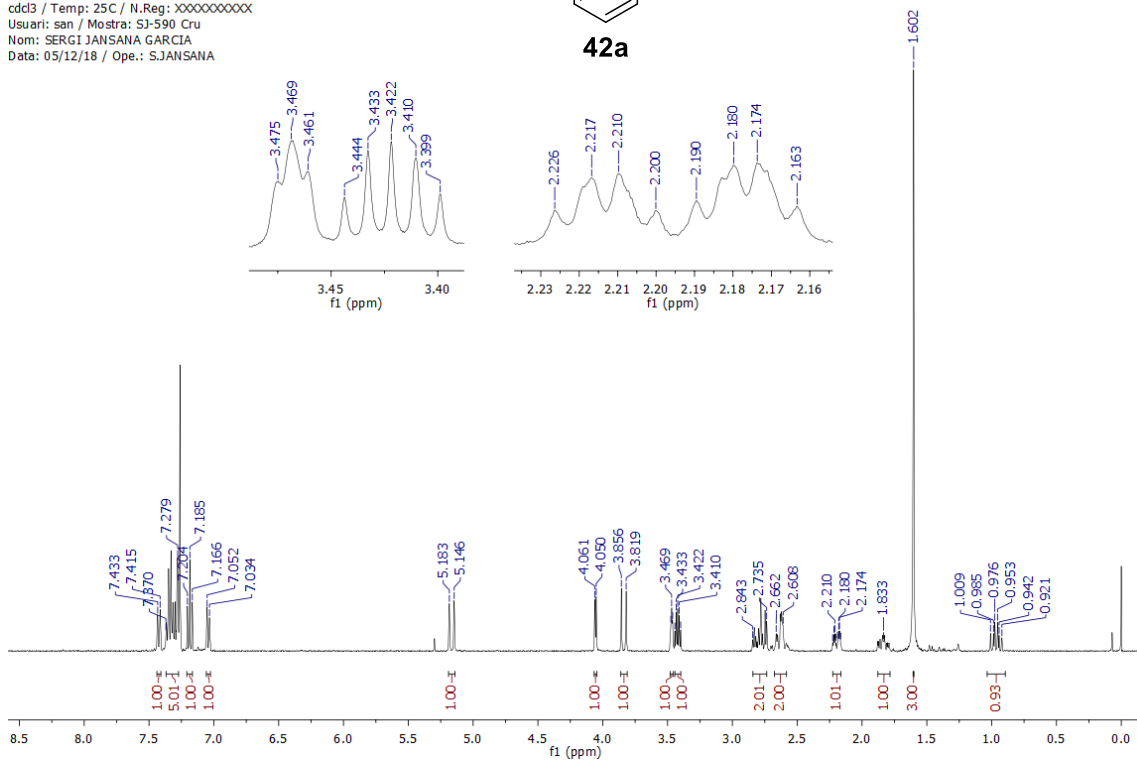
Epoxide (42a)

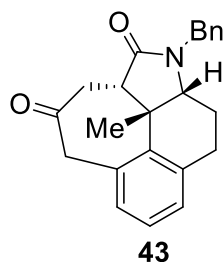
To a solution of alkene **42** (510 mg, 1.55 mmol) in dichloromethane (27 mL) was added *m*-CPBA (535 mg, 3.10 mmol, 2.0 equiv) and the mixture was stirred overnight at 40 °C. An aqueous 0.4 M Na₂S₂O₃ in 1 N NaHCO₃ solution (30 mL) was added and stirred at room temperature for 30 min. The mixture was extracted with EtOAc (3 x 20 mL) and the organics were washed with brine (2 x 10 mL), dried and concentrated to afford the corresponding epoxide **42a** as a white oil, enough pure to be used in the next step without purification: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.41 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.37-7.28 (m, 5H, ArH), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 7.03 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, ArH), 5.15 and 3.83 (2d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 4.06 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H, H-10), 3.47 (br t, *J* = 3.0 Hz, 1H, H-4), 3.42 (ddd, *J* = 8.4, 4.4, 4.4 Hz, 1H, H-11), 2.84-2.73 (m, 2H, H-12 and H-6), 2.66-2.61 (m, 2H, H-2), 2.19 (dq, *J* = 14.6, 3.0 Hz, 1H, H-3eq), 1.83 (dddd, *J* = 14.6, 13.0, 5.8, 3.0 Hz, 1H, H-3ax), 1.60 (s, 3H, H-21), 0.96 (td, *J* = 13.0, 8.4 Hz, 1H, H-12); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.9 (C-7), 136.0 (C_{ipso}), 135.8 (C-8), 135.5 (C-9), 134.2 (C-1), 129.7, 129.3, 128.7, 128.1, 127.6, and 126.8 (C Ar), 61.6 (C-4), 54.1 (C-10), 52.3 (C-11), 49.0 (C-6), 44.1 (CH₂Ph), 42.7 (C-5), 30.6 (C-21), 29.3 (C-12), 24.5 (C-2), 20.2 (C-3). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₃H₂₄NO₂ 346.1802, found 346.1805.



42a

M400AFF_05122018_SJ-590-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-590 Cru
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 05/12/18 / Ope.: S.JANSANA

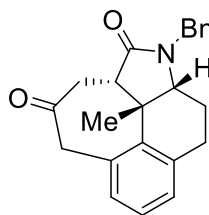




β -Ketone (**43**)

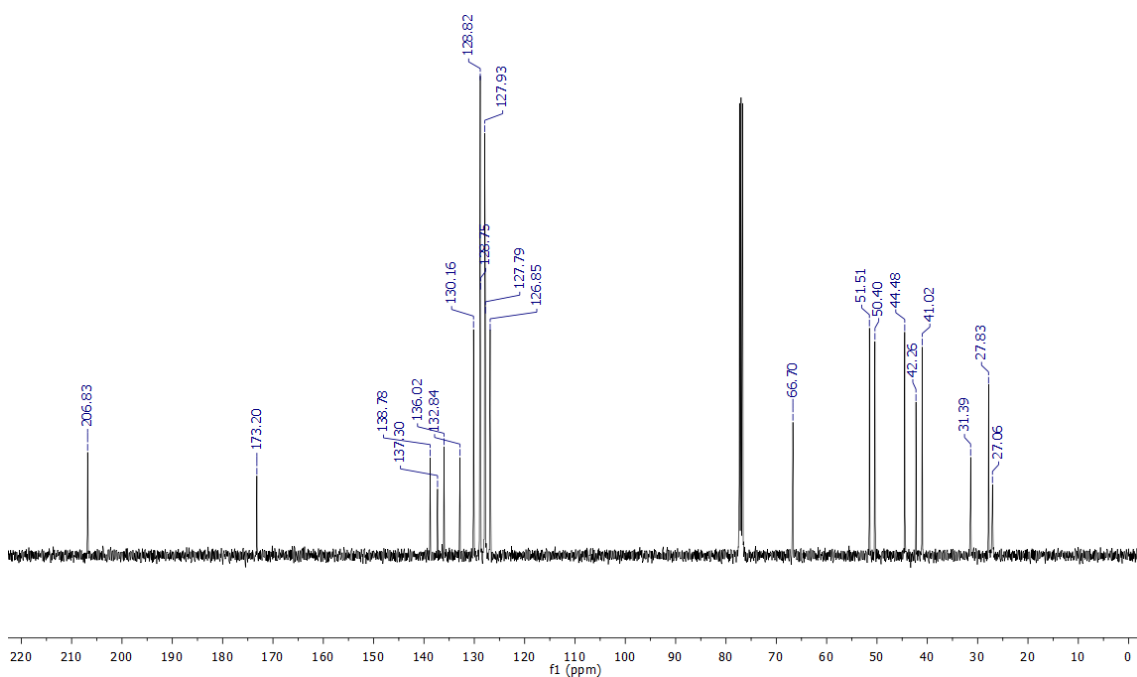
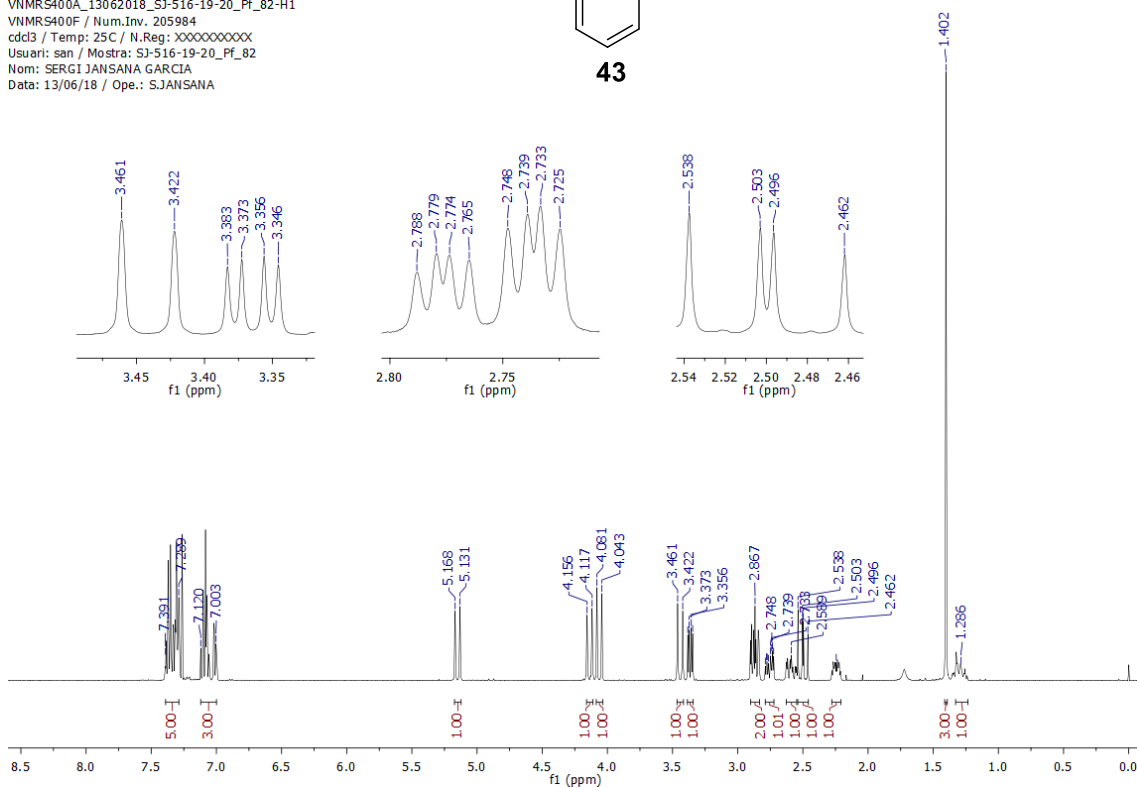
The above epoxide **42a** (505 mg, 1.46 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in benzene (9 mL) and ZnI_2 was added (233 mg, 0.73 mmol, 0.5 equiv). The mixture was stirred at 80 °C for 1 h, cooled to room temperature and washed with water. The organic phase was dried, concentrated, and purified by chromatography (hexane to EtOAc) to give ketone **43** as a pale yellow oil (432 mg, 81% over two steps): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.39-7.29 (m, 5H, ArH), 7.12-7.00 (m, 3H, ArH), 5.15 and 4.06 (2d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 4.13 and 3.44 (2d, $J = 15.6$ Hz, 1H each, H-10), 3.36 (dd, $J = 10.8, 4.4$ Hz, 1H, H-4), 2.87 (m, 2H, H-12 and H-6), 2.76 (ddd, $J = 16.4, 6.0, 3.4$ Hz, 1H, H-2eq), 2.59 (ddd, $J = 16.4, 11.7, 3.1$ Hz, 1H, H-2ax), 2.51 (dd, $J = 16.4, 13.8$ Hz, 1H, H-12), 2.24 (m, 1H, H-3), 1.40 (s, 3H, H-21), 1.28 (m, 1H, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 206.8 (C-11), 173.2 (C-7), 138.8 (C-8), 137.3 (C-1), 136.0 (C_{ipso}), 132.8 (C-9), 130.2, 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, and 126.9 (C Ar), 66.7 (C-4), 51.5 (C-6), 50.4 (C-10), 44.5 (CH_2Ph), 42.3 (C-5), 41.0 (C-12), 31.4 (C-21), 27.8 (C-2), 27.1 (C-3). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{NO}_2$ 346.1802, found 346.1804.

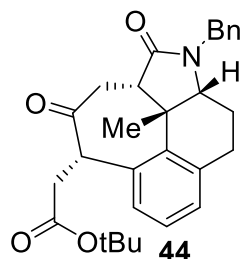
When the transformation of ketone **40** to isomeric ketone **43** was carried out without purification of the intermediate, the overall yield for the four steps was 54%.



43

VNMR5400A_13062018_SJ-516-19-20_Pf_82-H1
 VNMR5400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-516-19-20_Pf_82
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 13/06/18 / Ope.: S.JANSANA



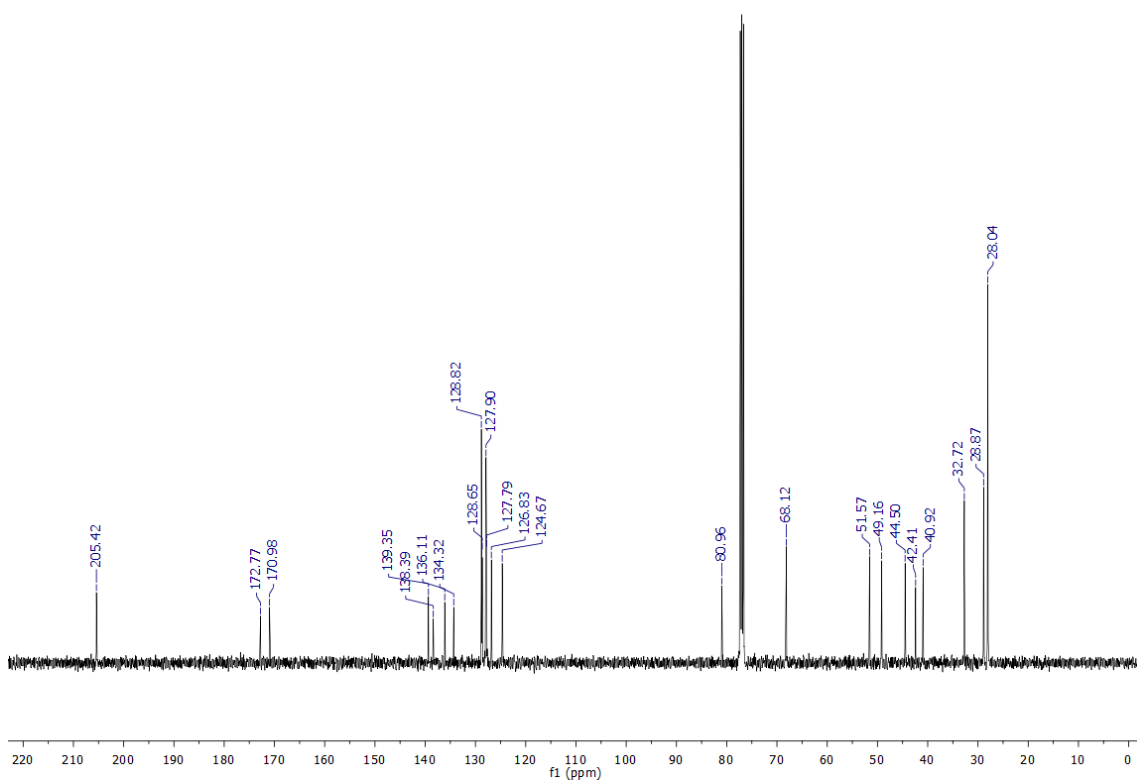
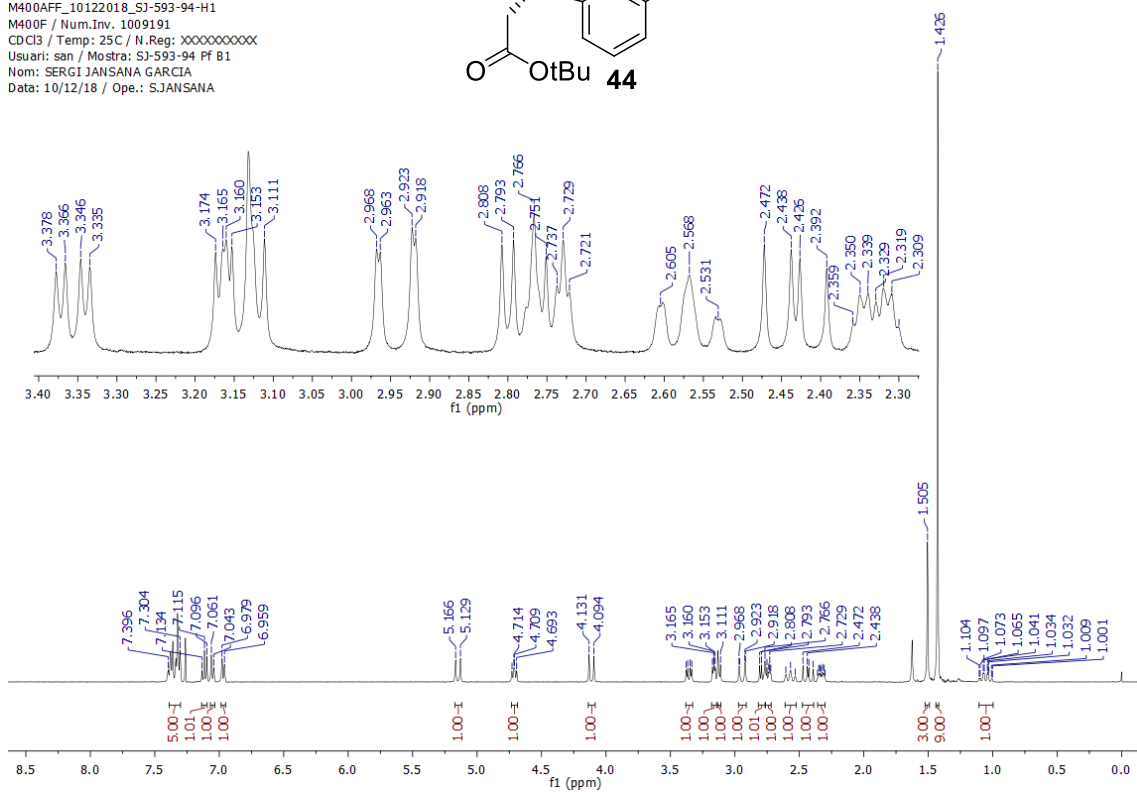
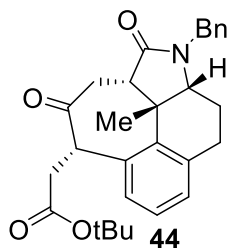


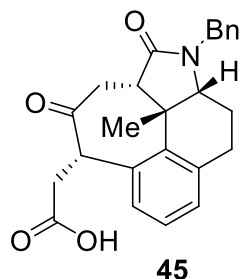
Ester (44)

To a solution of ketone **43** (110 mg, 0.32 mmol, 1.0 equiv) in THF (2 mL) was added LHMDS (1 M in THF, 0.4 mL, 0.38 mmol, 1.2 equiv) dropwise at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$. After 30 min of stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *tert*-butyl iodoacetate (58 μL , 0.38 mmol, 1.2 equiv) was added dropwise and the reaction was allowed to reach room temperature over 4 h. The reaction was quenched with a saturated solution of NH_4Cl (2 mL) and extracted with EtOAc (3 x 10 mL). The organic extracts were washed with brine (2 x 5 mL), dried, concentrated and purified by chromatography (hexane to hexane/EtOAc 1:1), affording ester **44** as a pale colorless oil (64 mg, 83%, brsm 91%; dr 3:1): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.30 (m, 5H, ArH), 7.11 (br t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.05 and 6.97 (two br d, $J = 7.6$ Hz, 1H each, ArH), 5.15 and 4.11 (2d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 4.71 (dd, $J = 8.4, 6.0$ Hz, 1H, H-10), 3.36 (dd, $J = 12.4, 4.6$ Hz, 1H, H-4), 3.16 (dd, $J = 5.6, 3.6$ Hz, 1H, H-6), 3.12 (m, 1H, H-1'), 2.94 (dd, $J = 18.2, 2.2$ Hz, 1H, H-12), 2.78 (dd, $J = 16.6, 6.0$ Hz, 1H, H-1'), 2.76 (dt, $J = 14.8, 3.0$ Hz, 1H, H-2eq), 2.56 (br td, $J = 14.8, 3.0$ Hz, 1H, H-2ax), 2.43 (dd, $J = 18.2, 13.8$ Hz, 1H, H-12), 2.33 (dq, $J = 12.4, 3.0$ Hz, 1H, H-3eq), 1.51 (s, 3H, H-21), 1.43 (s, 9H, $t\text{Bu}$), 1.05 (qd, $J = 12.4, 4.6$ Hz, 1H, H-3ax); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4 (C-11), 172.8 (C-7), 171.0 (CO), 139.4 (C-8), 138.4 (C-1), 136.1 (C_{ipso}), 134.3 (C-9), 128.8, 128.7, 127.9, 127.8, 126.8, and 124.7 (C Ar), 81.0 (C), 68.1 (C-4), 51.6 (C-6), 49.2 (C-10), 44.5 (CH_2Ph), 42.4 (C-5), 40.9 (C-12), 32.7 (C-21 and C-1'), 28.9 (C-3 and C-2), 28.0 (CH_3). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{NO}_4$ 460.2482, found 460.2480.

Parte Experimental

M400AFF_10122018_SJ-593-94-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-593-94 PF B1
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 10/12/18 / Ope.: S.JANSANA

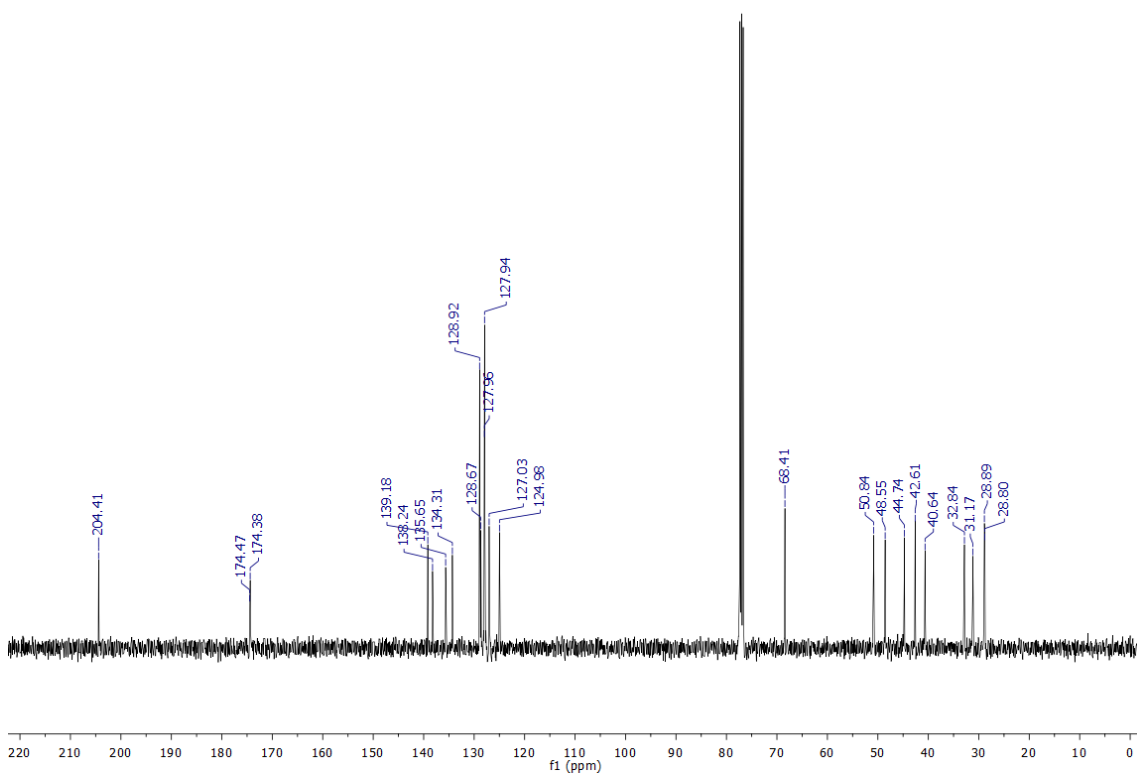
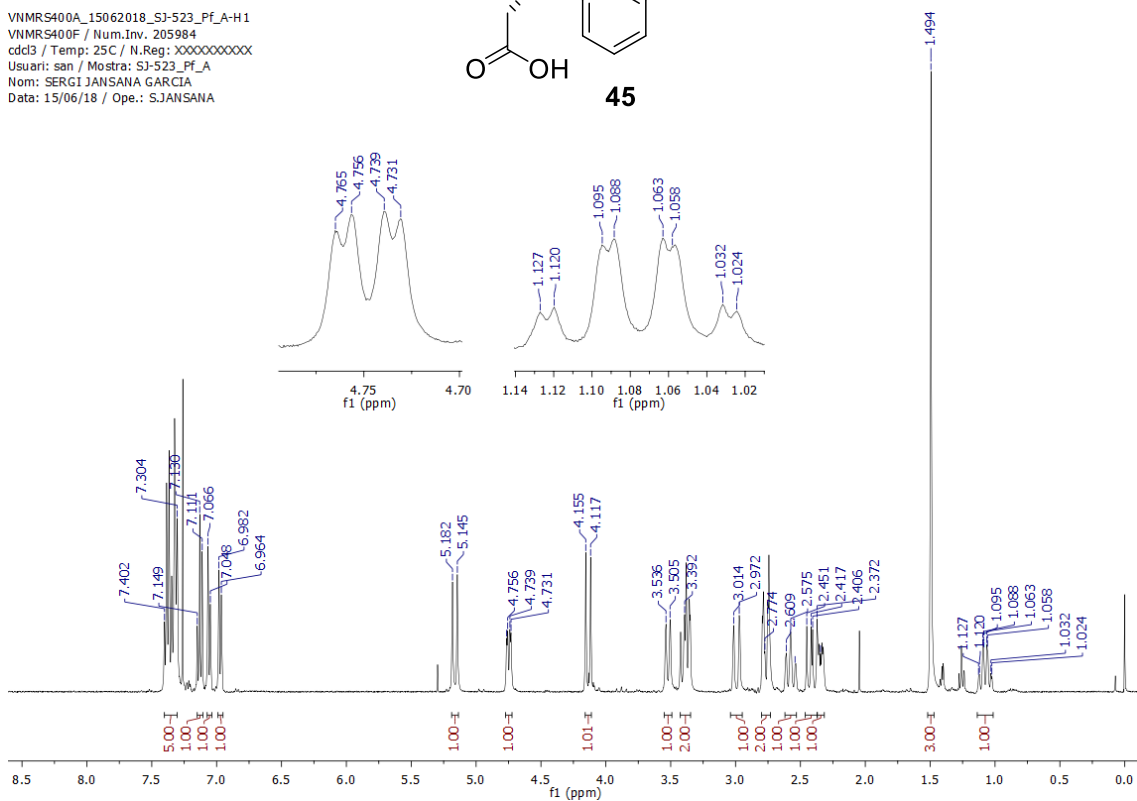
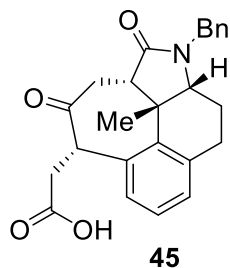


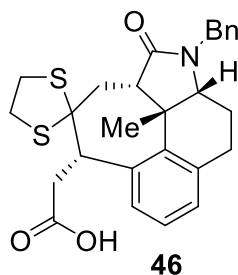


Acid (45)

A mixture of ketoester **44** (144 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv) and dichloromethane:trifluoroacetic acid (1:1) (4 mL) was stirred at room temperature for 30 min. After solvent evaporation and purification by chromatography (Hexane/EtOAc 1:0 to 0:1) acid **45** was obtained as an amorphous white solid (116 mg, 93%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.40-7.30 (m, 5H, PhH), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, PhH), 7.06 and 6.97 (two d, $J = 7.6$ Hz, 1H each, PhH), 5.16 and 4.13 (two d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 4.75 (dd, $J = 10.4, 3.2$ Hz, 1H, H-10), 3.52 (br d, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-6), 3.39 (m, 2H, H α H-10 or CH_2COOH and H-4), 2.99 (br d, $J = 18.0$ Hz, 1H, H-12), 2.77 (m, 2H, H-2eq and H α H-10 or CH_2COOH), 2.58 (br t, $J = 12.8$ Hz, 1H, H-2ax), 2.41 (dd, $J = 18.0, 12.4$ Hz, 1H, H-12), 2.34 (m, 1H, H-3eq), 1.49 (s, 3H, H-21), 1.09 (qd, $J = 12.8, 2.8$ Hz, 1H, H-3ax). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 204.4 (C-11), 174.5 (C=O), 174.4 (C-7), 139.2 (C-8), 138.2 (C-1), 135.7 (C_{ipso}), 134.3 (C-9), 128.9 (Ph), 128.7 (Ph), 128.0 (Ph), 127.9 (Ph), 127.0 (Ph), 125.0 (Ph), 68.4 (C-4), 50.8 (C-6), 48.6 (C-10), 44.7 (CH_2Ph), 42.6 (C-5), 40.6 (C-12), 32.8 (C-21), 31.2 (CH_2 or C α H-10), 28.9 (C-2), 28.8 (C-3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 404.1856 found: 404.1866.

VNMRS400A_15062018_SJ-523_Pf_A-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdd3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-523_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 15/06/18 / Ope.: S.JANSANA

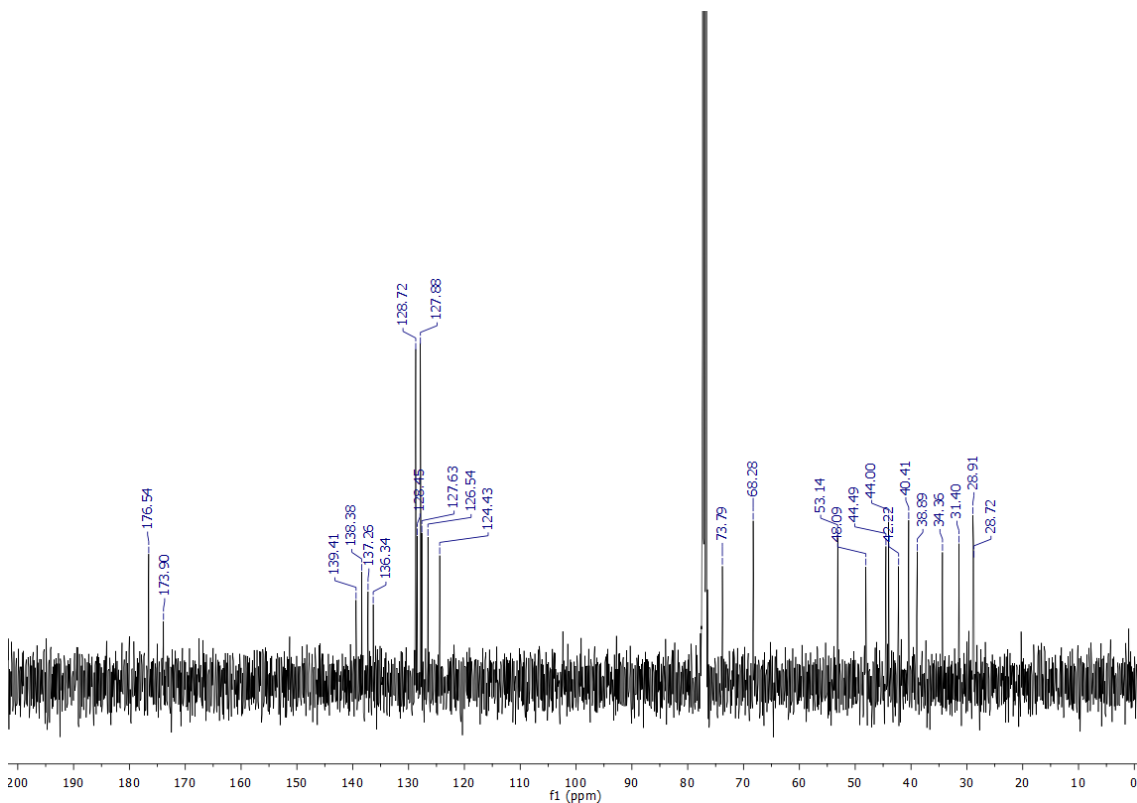
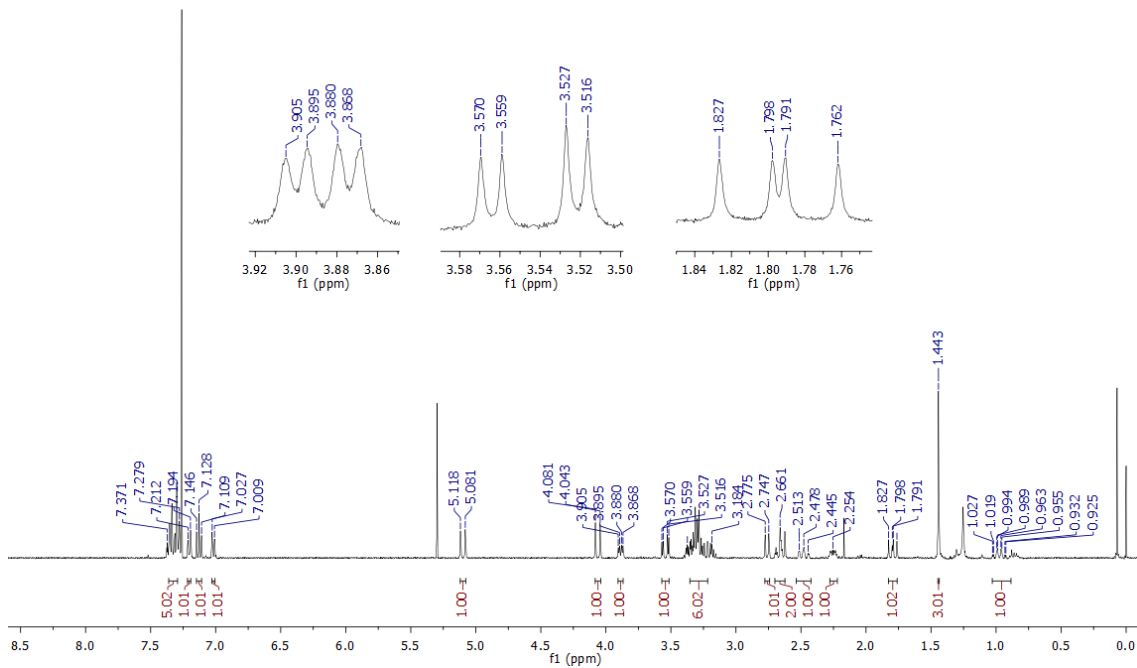
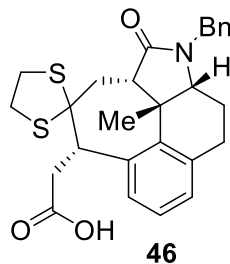


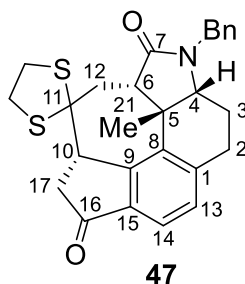


Thioacetal (46)

A mixture of **45** (70 mg, 0.17 mmol, 1.0 equiv), 1,2-ethanedithiol (36 μ L, 0.43 mmol, 2.5 equiv), and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (64 μ L, 0.52 mmol, 3.0 equiv) in dry dichloromethane (5 mL) was stirred at room temperature for 24 h. The reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (5 mL) and extracted with dichloromethane (3x10 mL). The combined organic layers were washed with brine (2x5 mL), dried, concentrated and purified by chromatography (Hexane/EtOAc, 1:0 to 0:1) to afford acid **46** as an amorphous white solid (76 mg, 92%). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.37-7.28 (m, 5H, PhH), 7.20 and 7.02 (two br d, $J = 7.6$ Hz, 1H each, PhH), 7.13 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, PhH), 5.10 and 4.06 (two d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.89 (dd, $J = 10.4, 4.4$ Hz, 1H, H-10), 3.54 (dd, $J = 17.2, 4.4$ Hz, 1H, H α H-10 or CH_2COOH), 3.37-3.18 (m, 6H, H α H-10 or CH_2COOH , H-4 and $(\text{CH}_2\text{S})_2$), 2.76 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, H-6), 2.66 (m, 2H, H-12 and H-2eq), 2.48 (br t, $J = 13.0$ Hz, 1H, H-2ax), 2.25 (m, 1H, H-3eq), 1.79 (dd, $J = 14.4, 11.2$ Hz, 1H, H-12), 1.44 (s, 3H, H-21), 0.93 (qd, $J = 13.0, 2.8$ Hz, 1H, H-3ax). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.5 (C=O), 173.9 (C-7), 139.4 (C-8), 138.4 (C-1), 137.3 (C-9), 136.3 (*Cipso*), 128.7 (Ph), 128.5 (Ph), 127.9 (Ph), 127.6 (Ph), 126.5 (Ph), 124.4 (Ph), 73.8 (C-11), 68.3 (C-4), 53.1 (C-6), 48.1 (C-12), 44.5 (CH_2Ph), 44.0 (C-10), 42.2 (C-5), 40.4 and 38.9 (CH_2S)₂, 34.4 (C α H-10), 31.4 (C-21), 28.9 (C-2), 28.7 (C-3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{NO}_3\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 480.1662 found: 480.1672.

VNMRS400A_26072018_SJ-544_Pf_A-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-544_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 26/07/18 / Ope.: S.JANSANA

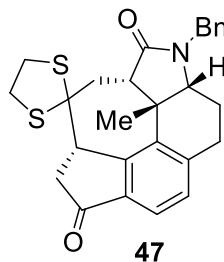




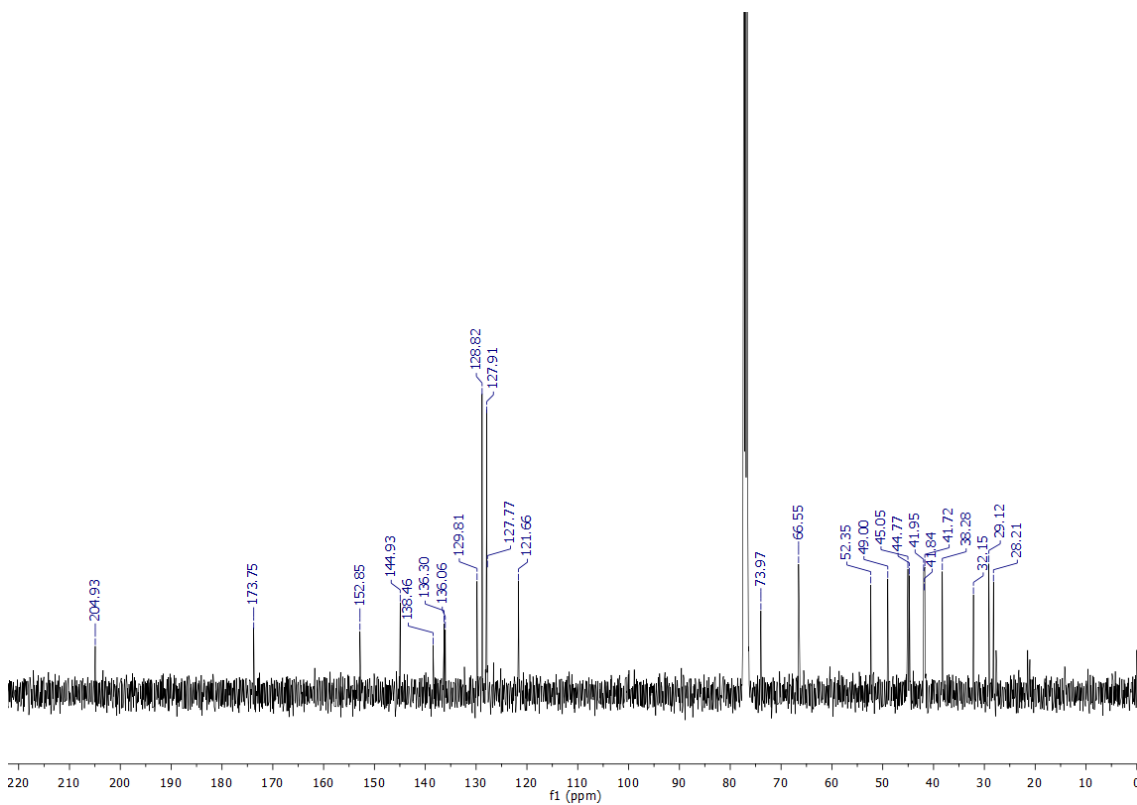
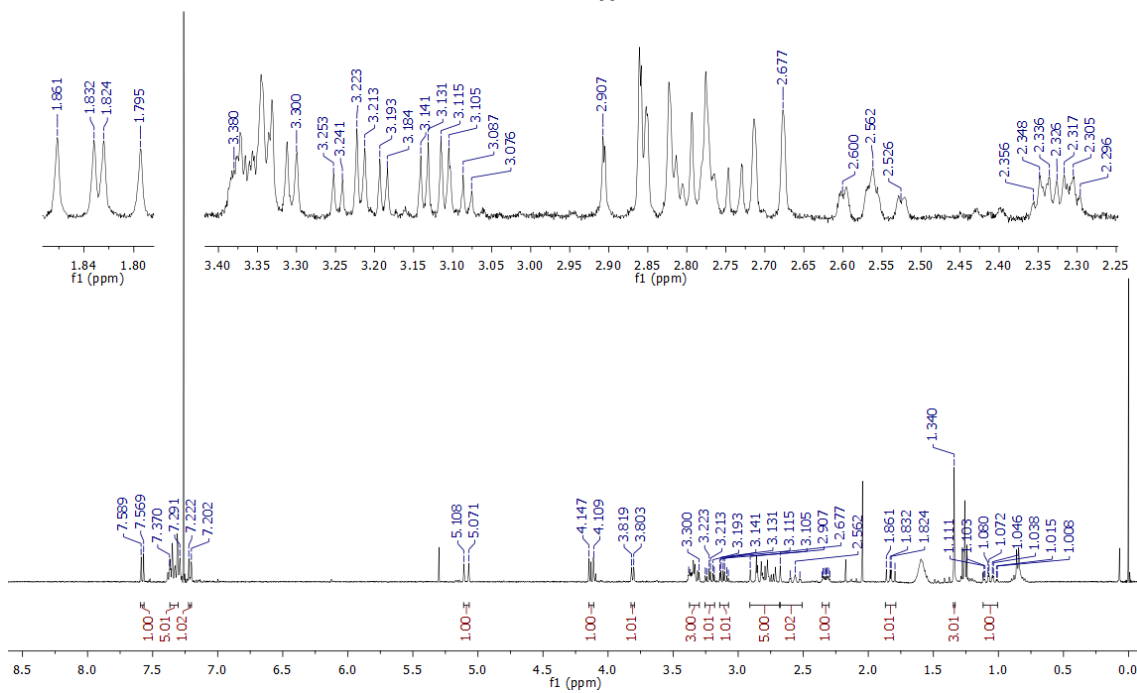
Pentacyclic derivative (47)

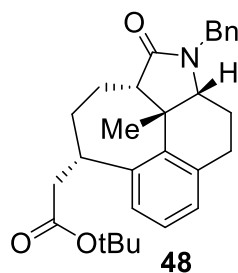
A solution acid **46** (38 mg, 0.08 mmol, 1.0 equiv) in dichloromethane (3 mL) was treated with SOCl_2 (0.03 mL, 0.4 mmol, 5.0 equiv) and the mixture was stirred at room temperature for 30 min. The mixture was concentrated and then dissolved in methylene chloride (3 mL) and AlCl_3 (32 mg, 0.24 mmol, 3.0 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at 45 °C for 1 h and then concentrated. After chromatography (Hexane/EtOAc, 0.95:0.05 to 0:1) ketone **47** was isolated as a yellowish oil (10 mg, 28%, brsm = 47% over 2 steps). ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-14), 7.37-7.29 (m, 5H, PhH), 7.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-13), 5.09 and 4.12 (two d, $J = 15.2$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.81 (br d, $J = 6.4$ Hz, 1H, H-10), 3.38-3.30 (m, 3H, $(\text{CH}_2\text{S})_2$ and H-4), 3.22 (td, $J = 12.0, 4.0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_2\text{S})_2$), 3.11 (ddd, $J = 16.0, 12.0, 4.0$ Hz, 1H, $(\text{CH}_2\text{S})_2$), 2.91-2.68 (m, 5H, CH_2 -17, H-12, H-6 and H-2), 2.56 (br t, $J = 12.4$ Hz, 1H, H-2), 2.33 (dq, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H, H-3eq), 1.83 (dd, $J = 14.8, 11.6$ Hz, 1H, H-12), 1.34 (s, 3H, H-21), 1.06 (qd, $J = 12.4, 4.0$ Hz, 1H, H-3ax). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 204.9 (C-16), 173.8 (C-7), 152.9 (C-9), 144.9 (C-1), 138.5 (C-15), 136.3 (C_{ipso}), 136.1 (C-8), 129.8 (C-13), 128.8 (Ph), 127.9 (Ph), 127.8 (Ph), 121.7 (C-14), 74.0 (C-11), 66.6 (C-4), 52.4 (C-6), 49.0 (C-12), 45.1 (C-10), 44.8 (CH_2Ph), 42.0 (C-5), 41.8 (C-17), 41.7 and 38.3 (CH_2S)₂, 32.2 (C-21), 29.1 (C-2), 28.2 (C-3). HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 462.1556 found: 462.1556.

Parte Experimental



VNMRS400A_06102018_SJ-566_Pf_B-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-566_Pf_B
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 06/10/18 / Ope.: S.JANSANA

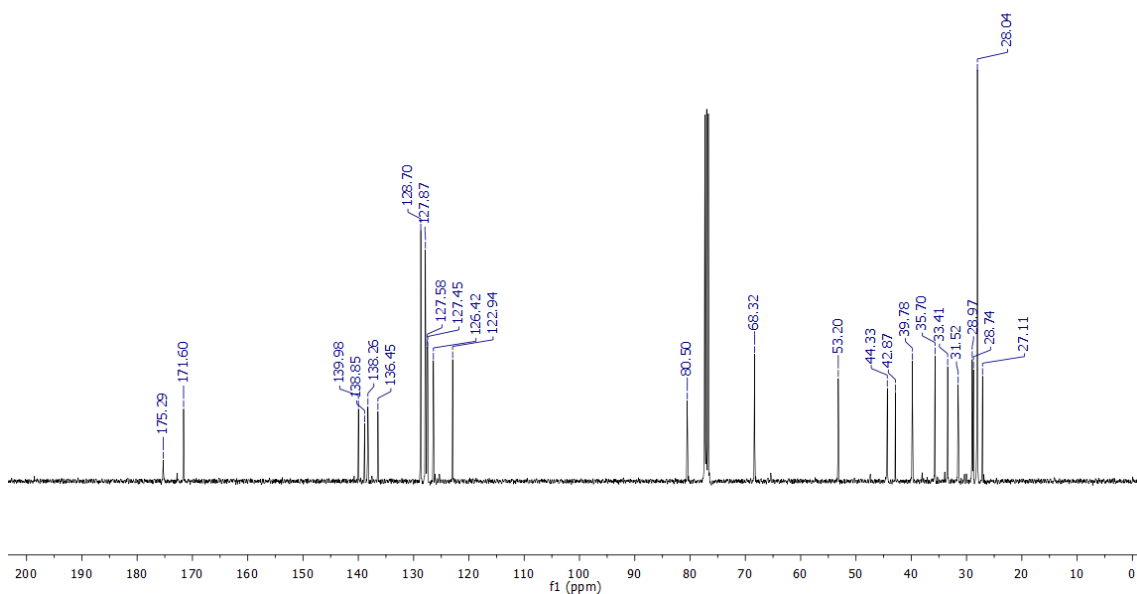
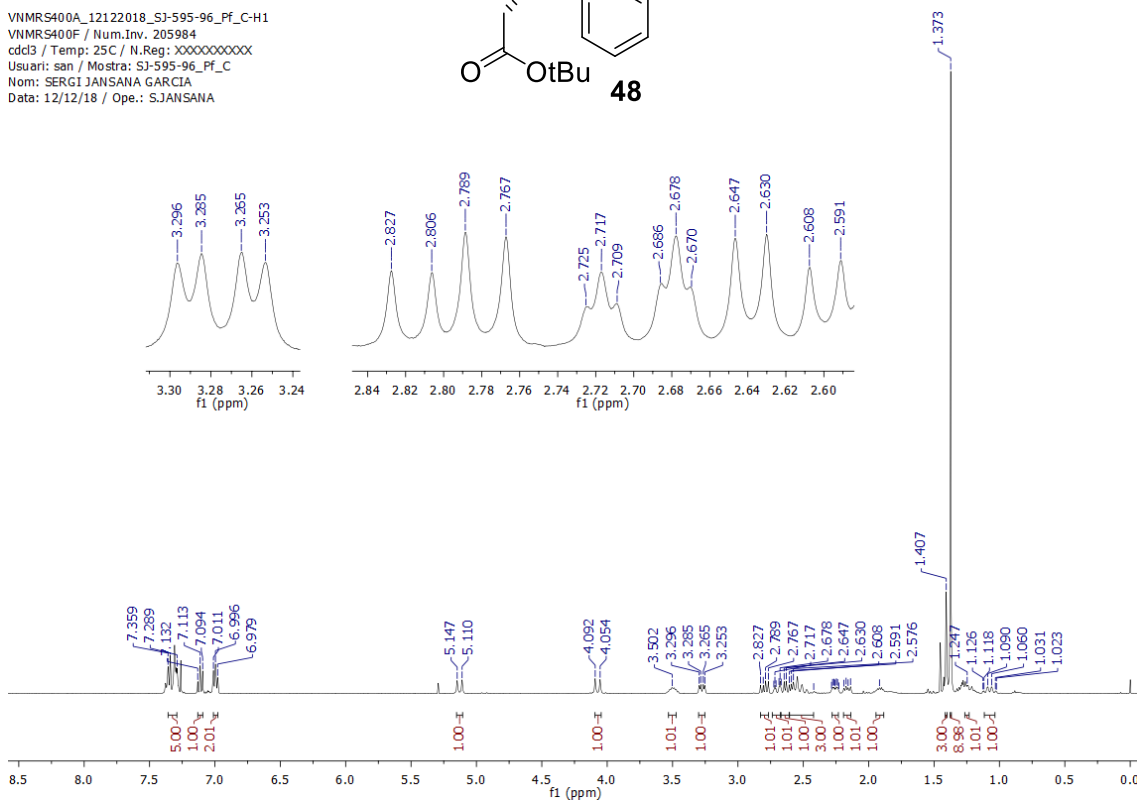
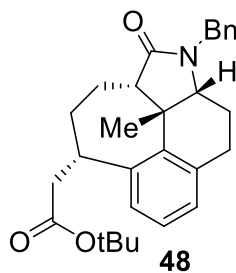


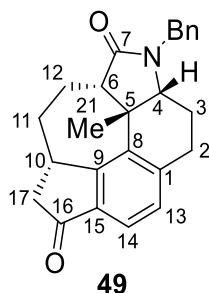


Ester (48)

To a solution of keto ester **44** (160 mg, 0.35 mmol) in ethanol (3 mL) was added tosylhydrazine (85 mg, 0.45 mmol, 1.3 equiv) and the mixture was stirred at room temperature in a sealed tube overnight. The solvent was evaporated, the residue was dissolved in a mixture of THF/H₂O (4:1, 8 mL) and NaBH₄ (53 mg, 1.4 mmol, 4.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at 66 °C for 3 h and diluted in water and *n*-pentane. The aqueous layer was extracted three times with *n*-pentane (3 × 10 mL) and the combined organic layers were washed successively with sat. NaHCO₃, 1 N HCl and brine. The organic phase was dried, concentrated and purified by chromatography (hexane/EtOAc 95:5 to EtOAc), affording ester **48** as a yellowish oil (196 mg, 5:1 mixture of epimers 97% over two steps): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36-7.29 (m, 5H, ArH), 7.11 and 7.00 (2br t, *J* = 7.6 Hz, 1H each, ArH), 5.13 and 4.07 (2d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.50 (m, 1H, H-10), 3.27 (dd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.80 (dd, *J* = 15.6, 8.4 Hz, 1H, H-1'), 2.70 (dt, *J* = 15.6, 4.0 Hz, 1H, H-2eq), 2.61 (dd, *J* = 15.6, 6.6 Hz, 1H, H-1'), 2.58-2.42 (m, 3H, H-12, H-6 and H-2), 2.26 (br dq, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H, H-3eq), 2.17 (br dd, *J* = 13.4, 7.0 Hz, 1H, H-12), 1.92 (m, 1H, H-11), 1.41 (s, 3H, H-21), 1.37 (s, 9H, ^tBu), 1.25 (m, 1H, H-11), 1.07 (qd, *J* = 12.4, 4.0 Hz, 1H, H-3ax); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 175.3 (C-7), 171.6 (CO), 140.0 (C-8), 138.9 (C-1), 138.3 (C-9), 136.5 (C_{ipso}), 128.7, 127.9, 127.6, 127.6, 126.4, and 122.9 (C Ar), 80.5 (C), 68.3 (C-4), 53.2 (C-6), 44.3 (CH₂Ph), 42.9 (C-5), 39.8 (C-1'), 35.7 (C-10), 33.4 (C-11), 31.5 (C-21), 29.0 (C-2), 28.7 (C-3), 28.0 (CH₃), 27.1 (C-12). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₉H₃₆NO₃ 446.2690, found 446.2685.

VNMRS400A_12122018_SJ-595-96_Pf_C-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-595-96_Pf_C
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 12/12/18 / Ope.: S.JANSANA



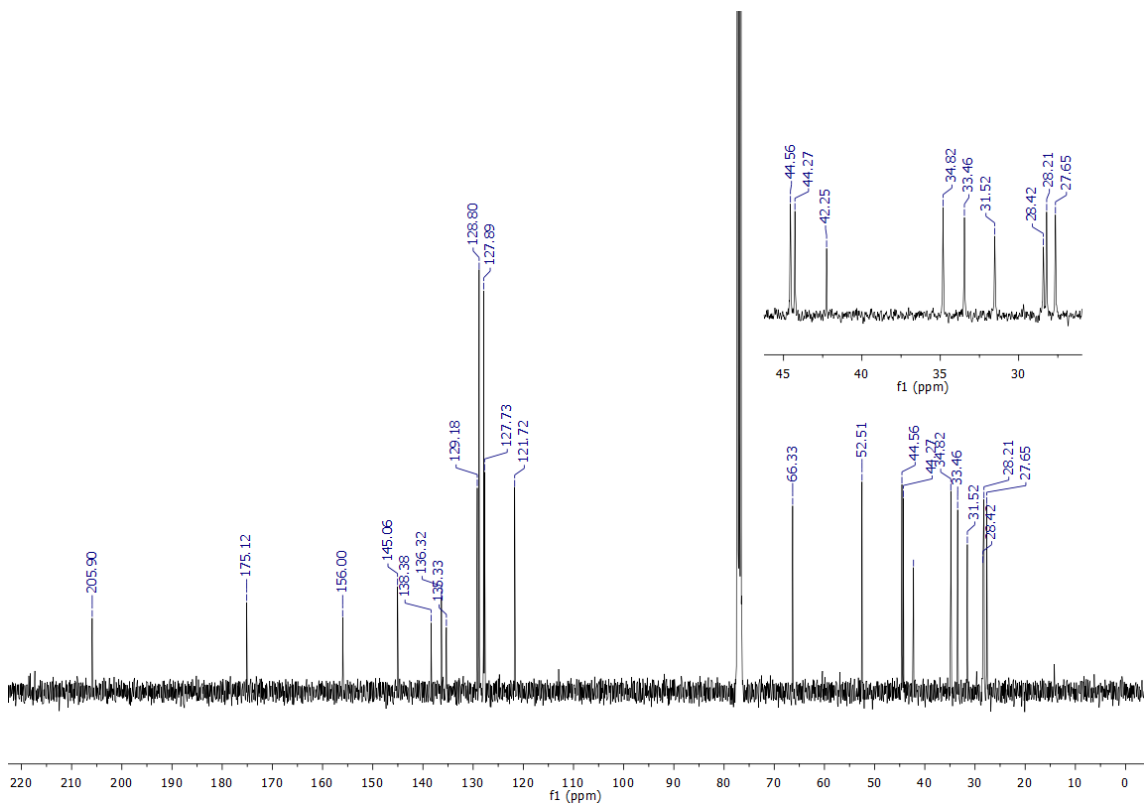
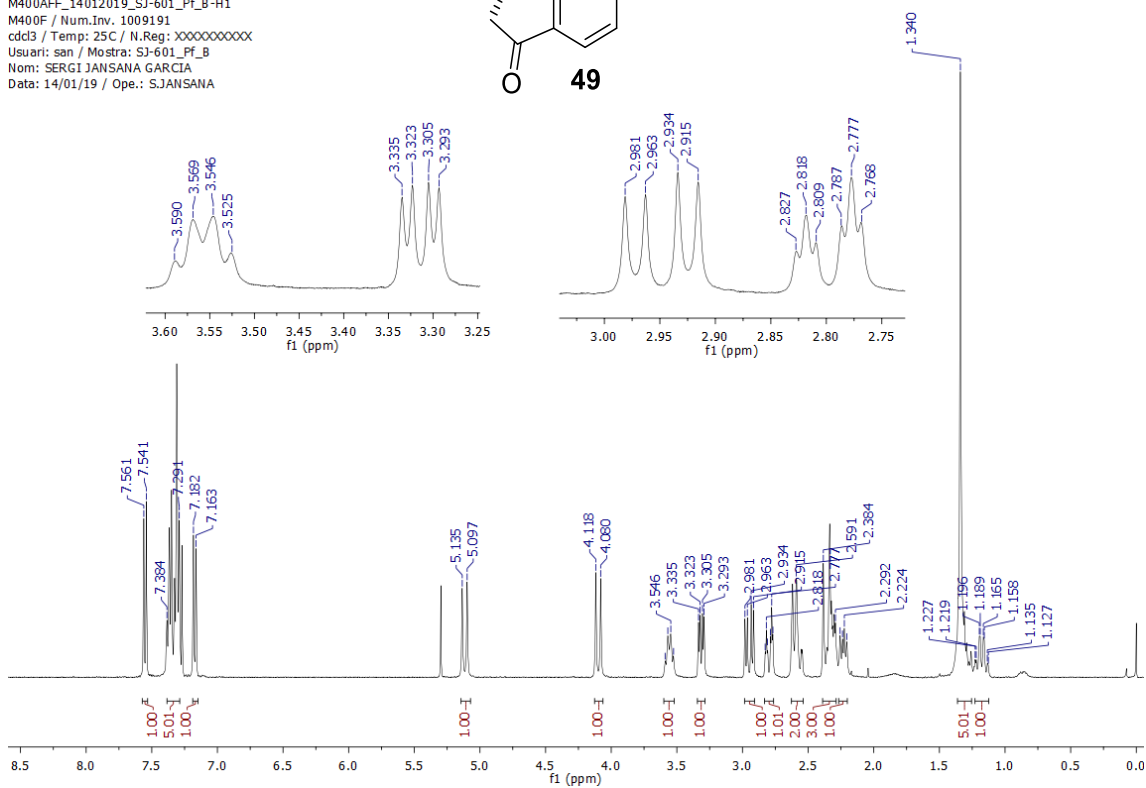
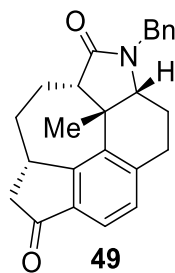


Pentacyclic keto lactam (**49**)

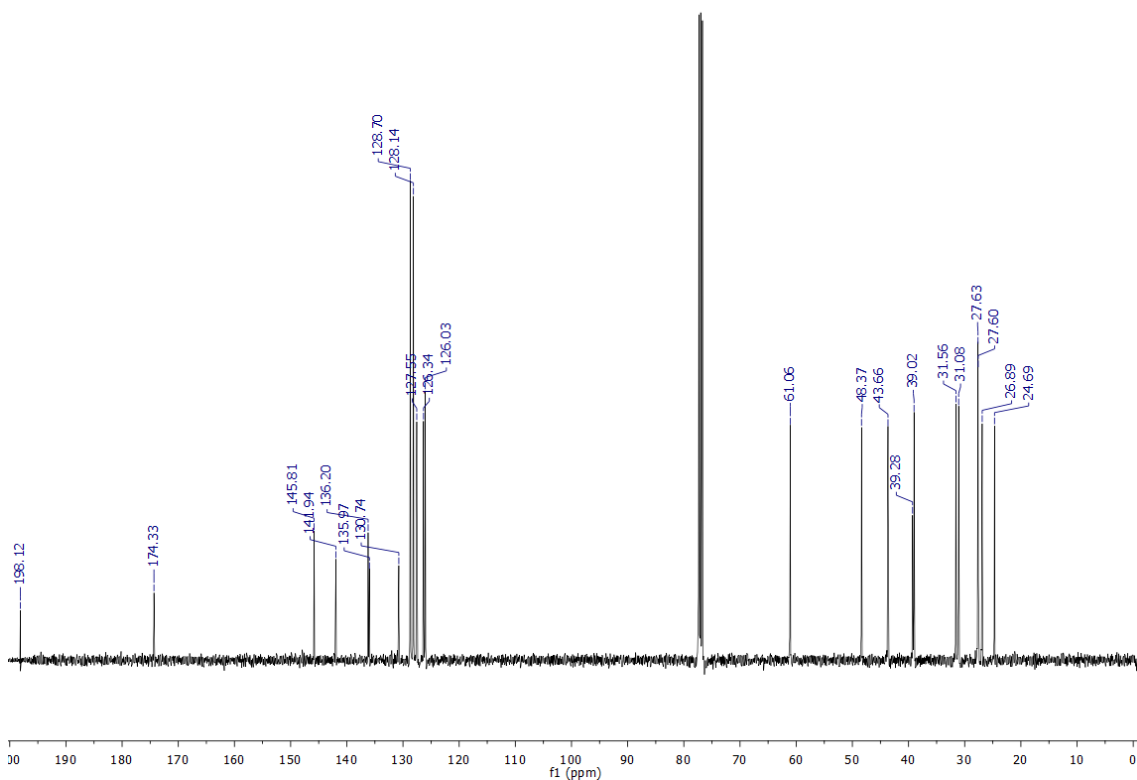
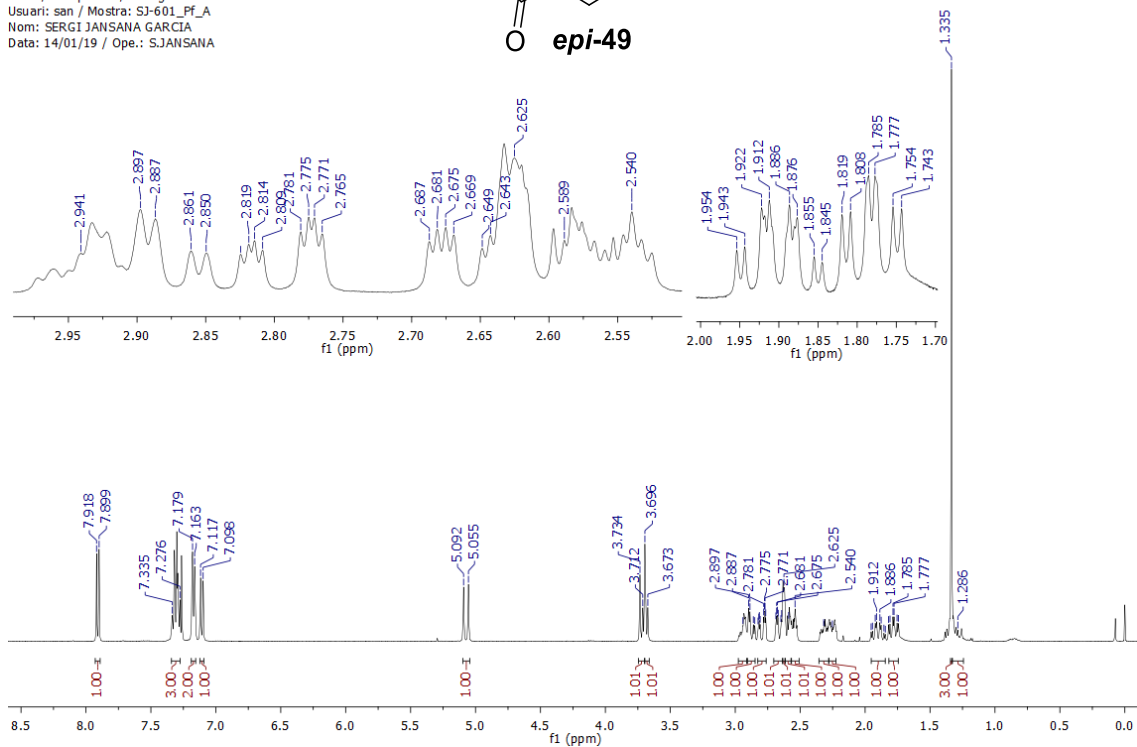
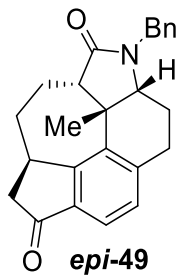
Ester **48** (135 mg, 0.030 mmol, 5:1 mixture of epimers at C-10) was dissolved in a mixture of dichloromethane:trifluoroacetic acid (1:1, 9 mL) and stirred for 45 min at room temperature. After removal of the solvent the residue was dissolved in dichloromethane (4 mL) and SOCl_2 (0.11 mL, 1.51 mmol, 5.0 equiv) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, concentrated, dissolved in dichloromethane (8 mL), and AlCl_3 (202 mg, 1.51 mmol, 5.0 equiv) was added in one portion. The resulting mixture was stirred at 45 °C for 1 h and then concentrated. The residue was purified by chromatography (hexane/EtOAc 9:1 to EtOAc). The first eluate gave minor amounts of *epi-49* (13 mg, 10%) and pentacyclic ketone **49** was subsequently eluted as an oil (112 mg, 86% over three steps). Data for **49**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.55 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 7.38-7.29 (m, 5H, ArH), 7.17 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 5.12 and 4.11 (2d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.55 (br q, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-10), 3.31 (dd, $J = 12.0$, 4.6 Hz, 1H, H-4), 2.95 (dd, $J = 19.0$, 8.0 Hz, 1H, H-17), 2.80 (dt, $J = 16.0$, 3.6 Hz, 1H, H-2eq), 2.59 (m, 2H, H-6 and H-2ax), 2.38-2.29 (m, 3H, H-17, H-11 and H-3eq), 2.22 (br dd, $J = 13.0$, 7.4 Hz, 1H, H-12), 1.34 (s, 3H, H-21), 1.38-1.21 (m, 2H, H-12 and H-11), 1.17 (qd, $J = 12.0$, 3.6 Hz, 1H, H-3ax); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.9 (C-16), 175.1 (C-7), 156.0 (C-9), 145.1 (C-1), 138.4 (C-15), 136.3 (*Cipso*), 135.3 (C-8), 129.2 (C-13), 128.8, 127.9, and 127.7 (Ph), 121.7 (C-14), 66.3 (C-4), 52.5 (C-6), 44.6 (CH_2Ph), 44.3 (C-17), 42.3 (C-5), 34.8 (C-10), 33.5 (C-11), 31.5 (C-21), 28.4 (C-3), 28.2 (C-2), 27.7 (C-12). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 372.1958, found 372.1960. Data for *epi-49*: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.91 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-14), 7.34-7.28 (m, 3H, ArH), 7.18 (br d, $J = 7.6$ Hz, 2H, ArH), 7.11 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, H-13), 5.08 and 3.70 (2d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 3.69 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H, H-4), 2.94 (m, 1H, H-10), 2.87

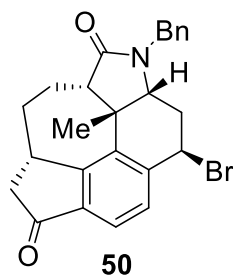
(br td, $J = 14.8, 4.4$ Hz, 1H, H-2ax), 2.80 (br ddd, $J = 17.4, 4.1, 2.4$ Hz, 1H, H-17), 2.66 (ddd, $J = 14.8, 4.8, 2.4$ Hz, 1H, H-2eq), 2.62 (m, 1H, H-6), 2.59 (m, 1H, H-17), 2.54 (m, 1H, H-12), 2.32 (m, 1H, H-3), 2.25 (m, 1H, H-11), 1.90 (ddd, $J = 13.8, 12.6, 4.4, 1.4$ Hz, 1H, H-11), 1.78 (dddd, $J = 12.6, 12.6, 12.6, 4.8$ Hz, 1H, H-12), 1.34 (s, 3H, H-21), 1.29 (m, 1H, H-3); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 198.1 (C-16), 174.3 (C-7), 145.8 (C-9), 141.9 (C-1), 136.2 (C-15), 136.0 (*Cipso*), 130.7 (C-8), 128.7, 128.1, and 127.6 (C Ar), 126.3 (C-14), 126.0 (C-13), 61.1 (C-4), 48.4 (C-6), 43.7 (CH_2Ph), 39.3 (C-5), 39.0 (C-17), 31.6 (C-10), 31.1 (C-11), 27.6 (C-2 and C-21), 26.9 (C-3), 24.7 (C-12). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{NO}_2$ 372.1958, found 372.1963.

M400AFF_14012019_S3-601_Pf_B-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S3-601_Pf_B
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 14/01/19 / Ope.: S.JANSANA



VNMRS400A_14012019_SJ-601_Pf_A-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdc3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-601_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 14/01/19 / Ope.: S.JANSANA

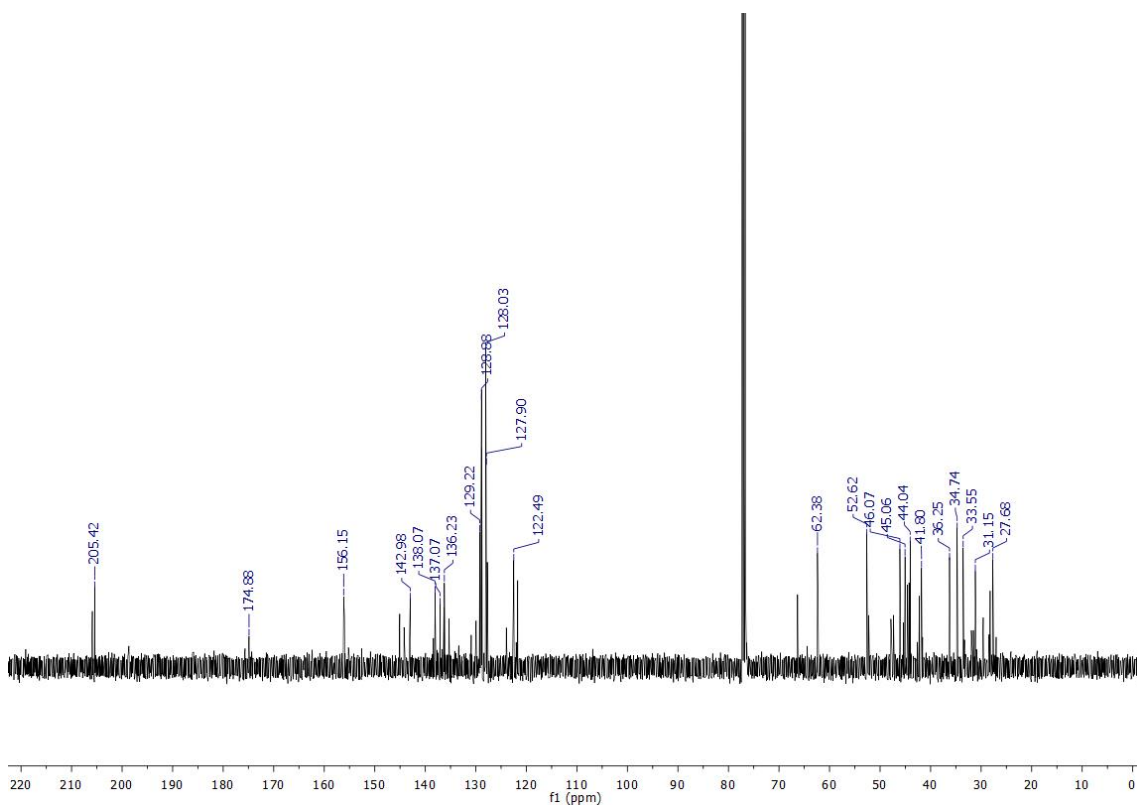
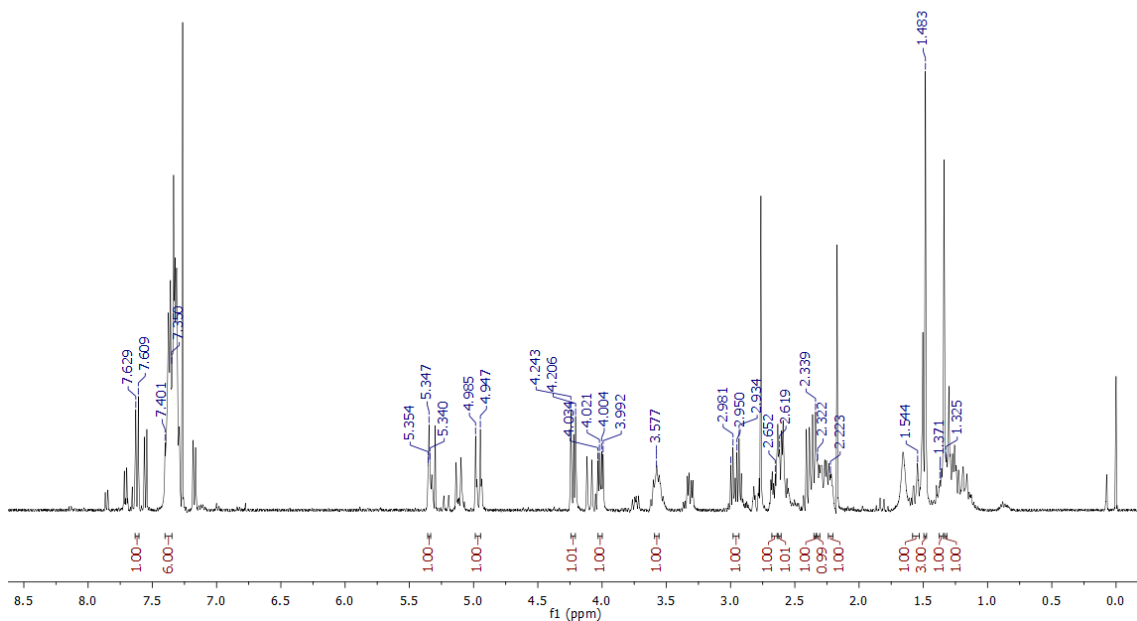
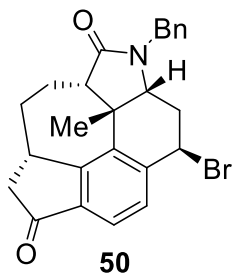


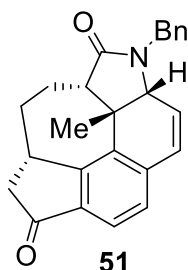


Bromide (50)

A mixture of ketone **49** (42 mg, 0.15 mmol), NBS (29 mg, 0.16 mmol, 1.1 equiv) and AIBN (7 mg, 0.04 mmol, 0.3 equiv) in benzene (6 mL) was refluxed for 3 h and then cooled to room temperature. The reaction mixture was extracted with EtOAc (3 x 5 mL) and the organic extracts were dried, concentrated, and purified by chromatography (Hexane/EtOAc 95:5 to 1:1) to afford bromide **50** as a pale brownish oil (14 mg, 28%, dr 5:1): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, H-14), 7.40-7.35 (m, 6H, ArH and H-13), 5.35 (br t, $J = 2.8$ Hz, 1H, H-2), 4.97 and 4.24 (2d, $J = 14.8$ Hz, 1H each, CH_2Ph), 4.02 (dd, $J = 11.8, 4.6$ Hz, 1H, H-4), 3.58 (m, 1H, H-10), 2.97 (dd, $J = 19.0, 7.4$ Hz, 1H, H-17), 2.65 (m, 1H, H-3), 2.62 (m, 1H, H-6), 2.34 (m, 1H, H-11), 2.32 (m, 1H, H-17), 2.22 (m, 1H, H-12), 1.54 (m, 1H, H-3), 1.48 (s, 1H, H-21), 1.37 (m, 1H, H-12), 1.32 (m, 1H, H-11); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.4 (C-16), 174.9 (C-7), 156.2 (C-9), 143.0 (C-1), 138.1 (C-15), 137.1 (C-8), 136.2 (C_{ipso}), 129.2 (C-13), 128.9, 128.0, and 127.9 (C Ar), 122.5 (C-14), 62.4 (C-4), 52.6 (C-6), 46.1 (C-2), 45.1 (CH_2Ph), 44.0 (C-17), 41.8 (C-5), 36.3 (C-3), 34.7 (C-10), 33.6 (C-11), 31.2 (C-21), 27.7 (C-12). HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{25}\text{BrNO}_2$ 450.1063, found 450.1055.

M400AQ_01022019_SJ-610-H1
M400Q / Num.Inv. AF/004285
cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-610 Pf E
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 31/01/19 / Ope.: S.JANSANA

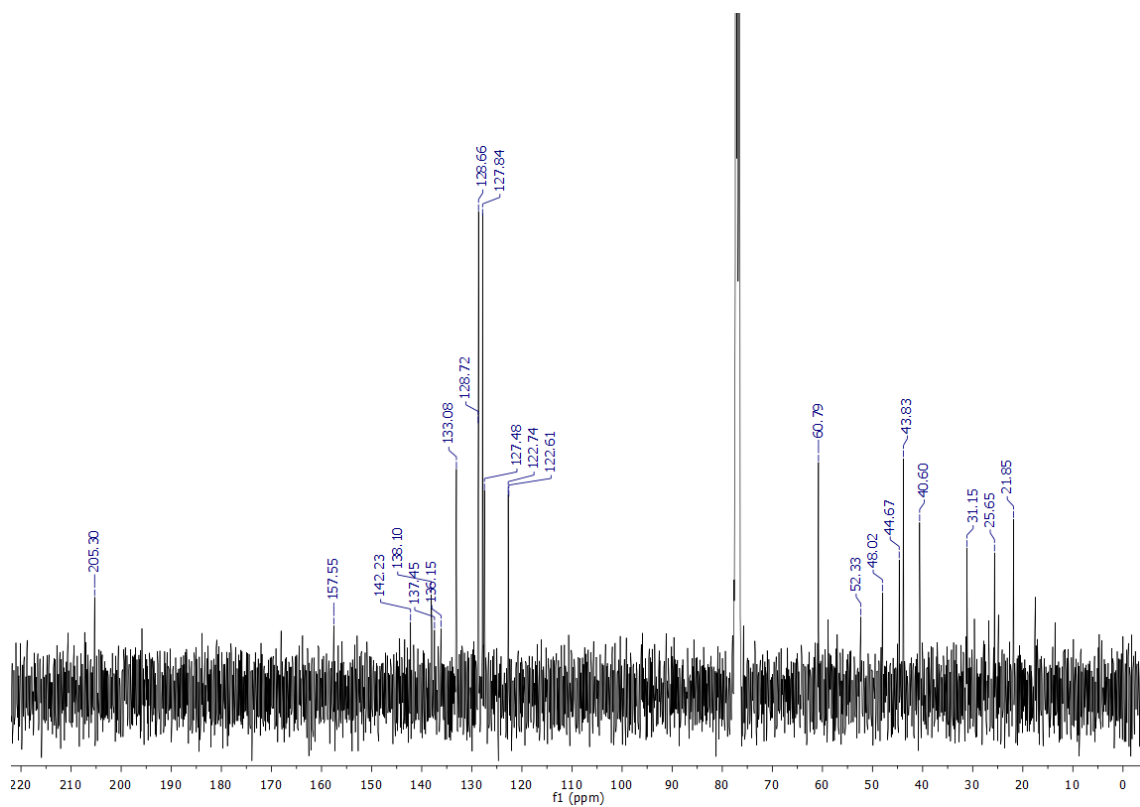
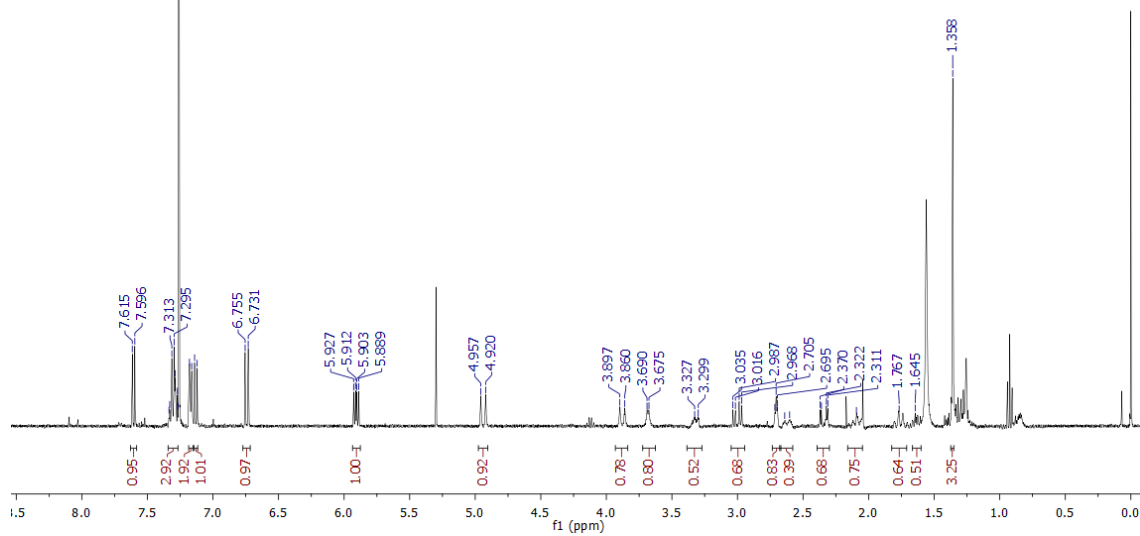
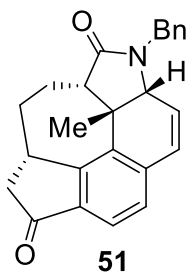


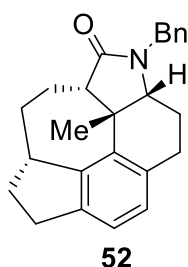


Alkene (51)

Bromide **50** (8 mg, 0.02 mmol) was dissolved in benzene (0.3 mL). Allyltributyltin (11 μ L, 0.04 mmol, 2.4 equiv) and AIBN (1 mg, 4×10^{-3} mmol, 0.2 equiv) were added and the mixture was refluxed for 1 h in a sealed tube. The solution was cooled to room temperature, followed by addition of DBU (6 μ L, 0.04 mmol, 2 equiv). After solvent evaporation and purification by chromatography (Hexane/EtOAc 9:1 to 1:1) alkene **51** was obtained as a colorless oil (5 mg, 84%): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33-7.27 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.13 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 9.6, 5.8$ Hz, 1H), 4.94 and 3.88 (two d, $J = 14.8$ Hz, 1H each), 3.68 (m, 1H), 3.31 (m, 1H), 3.00 (dd, $J = 19.2, 7.6$ Hz, 1H), 2.70 (br t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.34 (dd, $J = 19.2, 4.4$ Hz, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.77 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 205.3, 157.6, 142.2, 138.1, 137.5, 136.2, 133.1, 128.7, 128.7, 127.8, 127.5, 122.7, 122.6, 60.8, 52.3, 48.0, 44.7, 43.8, 40.6, 31.2, 25.7, 21.9.

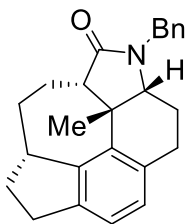
VNMRS400A_12022019_SJ-615_Pf_A-H1
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: JOOOOOOOOXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-615_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 12/02/19 / Ope.: S.JANSANA





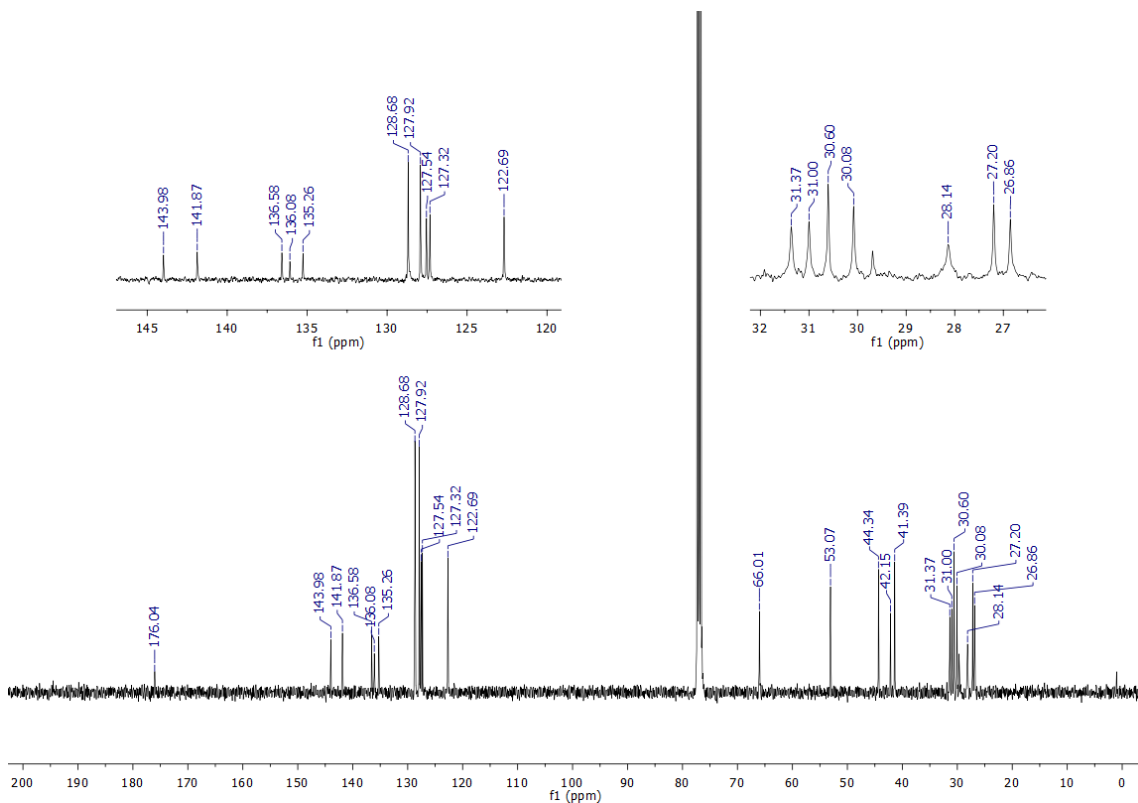
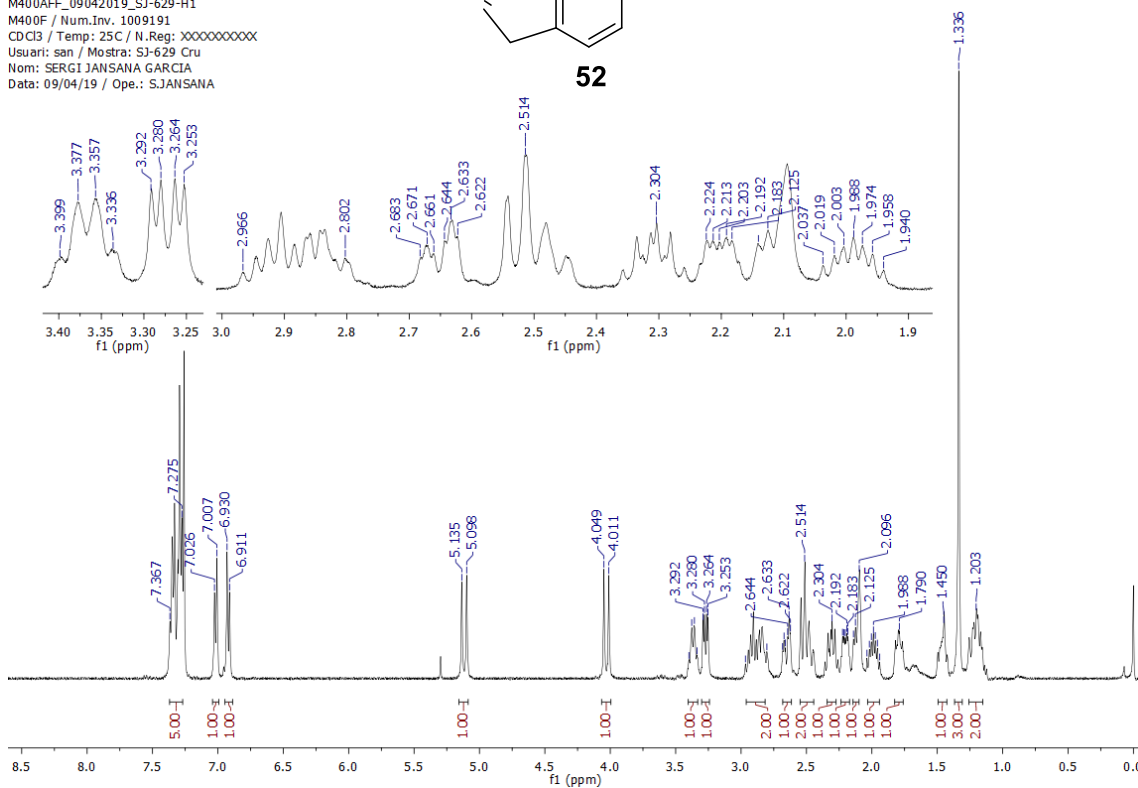
Pentacyclic lactam (**52**)

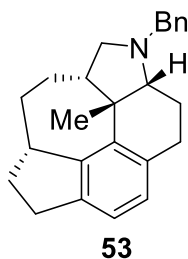
To a solution of ketone **49** (65 mg, 0.17 mmol) in MeOH (8 mL) and acetic acid (0.8 mL) was added Pd/C 10% (93 mg). The reaction was stirred overnight at room temperature under a H₂ atmosphere (1 atm). The mixture was filtered on a celite[®] pad and concentrated to give lactam **52** as a colorless oil (56 mg, 90%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.37-7.28 (m, 5H, PhH), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-14), 6.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-13), 5.12 and 4.04 (2d, *J* = 14.8 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.36 (br q, *J* = 8.0 Hz, 1H, H-10), 3.28 (br dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H, H-4), 2.97-2.80 (m, 2H, H-16), 2.65 (br dt, *J* = 15.4, 4.0 Hz, 1H, H-2eq), 2.51 (m, 2H, H-6 and H-2ax), 2.31 (m, 1H, H-17), 2.20 (m, 1H, H-3), 2.11 (m, 1H, H-12), 1.99 (dddd, *J* = 13.5, 13.5, 7.2, 7.2, 1H, H-11), 1.79 (m, 1H, H-17), 1.45 (m, 1H, H-11), 1.34 (s, 3H, H-21), 1.20 (m, 2H, H-12 and H-3); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 176.0 (C-7), 144.0 (C-9), 141.9 (C-1), 136.6 (C-15), 136.1 (*Cipso*), 135.3 (C-8), 128.7, 127.9, and 127.5 (C Ar), 127.3 (C-13), 122.7 (C-14), 66.0 (C-4), 53.1 (C-6), 44.3 (CH₂Ph), 42.2 (C-5), 41.4 (C-10), 31.4 (C-17), 31.0 (C-21), 30.6 (C-16), 30.1 (C-11), 28.1 (C-3), 27.2 (C-2), 26.9 (C-12). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₂₈NO 358.2165, found 358.2171.



52

M400AFF_09042019_S3-629-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: S3-629 Cru
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 09/04/19 / Ope.: S.JANSANA

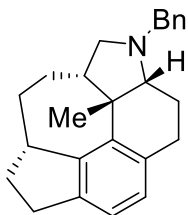




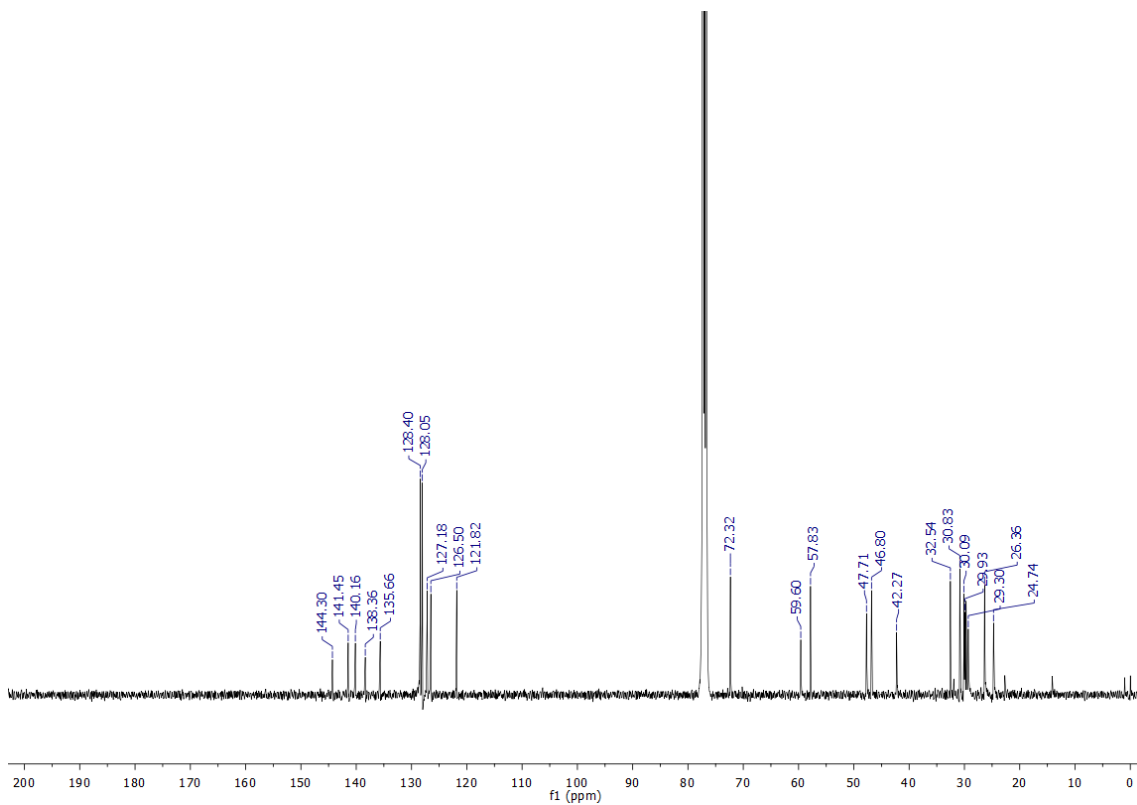
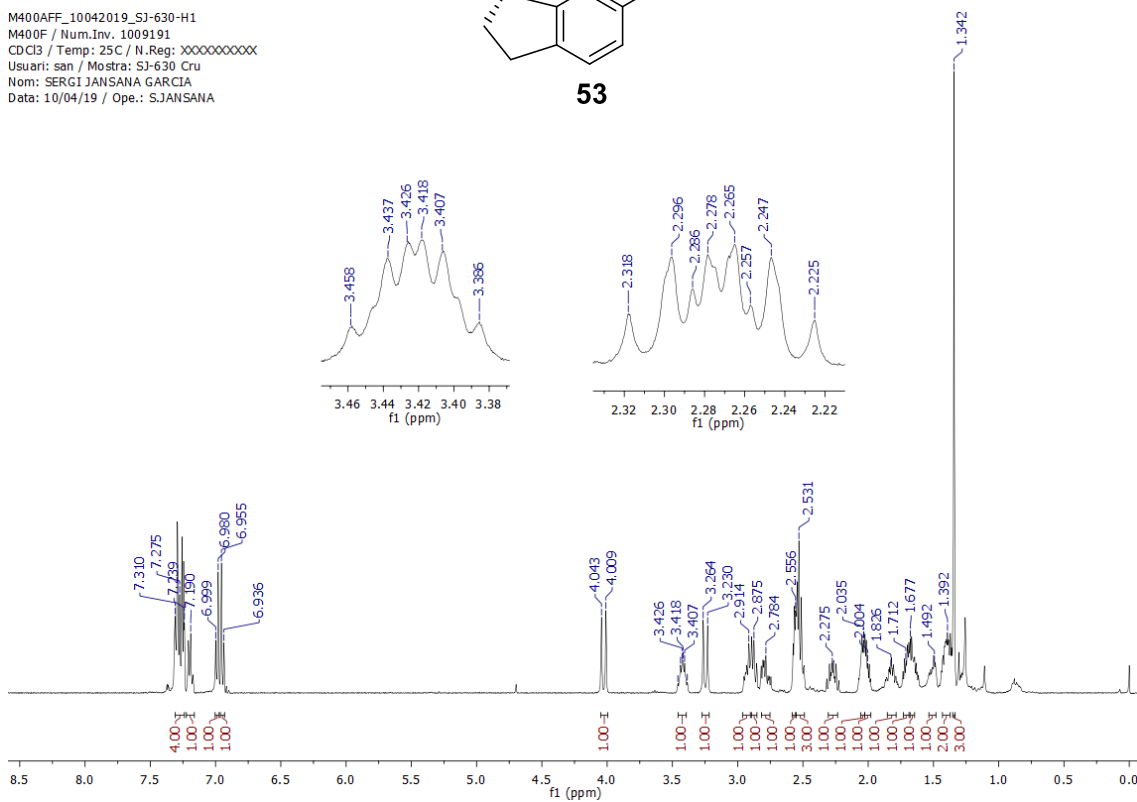
(7*RS*,7*aRS*,8*RS*,10*aRS*)-12-Benzyl-7*a*-methyl-1,2,5,6,7,7*a*,8,9,10,10*a*-decahydro-7,8-(epiminomethano)naphtho[2,1,8-*cde*]azulene (53)

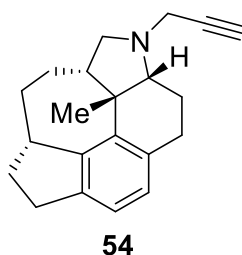
To a solution of lactam **52** (56 mg, 0.16 mmol) in ether (7 mL) was added LiAlH₄ (59 mg, 1.57 mmol, 10 equiv) and the mixture was stirred for 24 h at 40 °C. The reaction was quenched with Na₂SO₄·10H₂O (700 mg), stirred for 10 min, filtered and washed several times with ether. The ethereal layers were dried and concentrated to afford amine **53** as a colorless oil (47 mg, 89%): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.28 (m, 3H, ArH), 7.24 -7.19 (m, 1H, ArH), 6.99 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-14), 6.95 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-13), 4.03 and 3.25 (2d, *J* = 13.2 Hz, 1H each, CH₂Ph), 3.42 (dddd, *J* = 13.0, 13.0, 8.0, 8.0 Hz, 1H, H-10), 2.92 (m, 1H, H-2), 2.88 and 2.79 (2m, 1H each, H-16), 2.56 (m, 1H, H-4), 2.53 (m, 3H, H-2 and 7-CH₂), 2.27 (dddd, *J* = 13.0, 8.0, 8.0, 7.2 Hz, 1H, H-17), 2.04 (m, 1H, H-6), 2.00 (m, 1H, H-3), 1.83 (m, 1H, H-11), 1.71 (m, 1H, H-17), 1.68 (m, 1H, H-3), 1.49 (m, 1H, H-11), 1.39 (m, 2H, CH₂-12), 1.34 (s, 3H, H-21); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.3 (C-9), 141.5 (C-1), 140.2 (C_{ipso}), 138.4 (C-15), 135.7 (C-8), 128.4 (Ph), 128.1 (Ph), 127.2 (C-13), 126.5 (Ph), 121.8 (C-14), 72.3 (C-4), 59.6 (C-7), 57.8 (CH₂Ph), 47.7 (C-5), 46.8 (C-6), 42.3 (C-10), 32.5 (C-17), 30.8 (C-16), 30.1 (C-11), 29.9 (C-12), 29.3 (C-21), 26.4 (C-2), 24.7 (C-3). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₅H₃₀N 344.2373, found 344.2373.

M400AFF_10042019_SJ-630-H1
M400F / Num.Inv. 1009191
CDCl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXXXX
Usuari: san / Mostra: SJ-630 Cru
Nom: SERGI JANSANA GARCIA
Data: 10/04/19 / Ope.: S.JANSANA



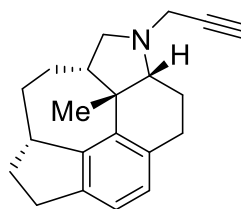
53





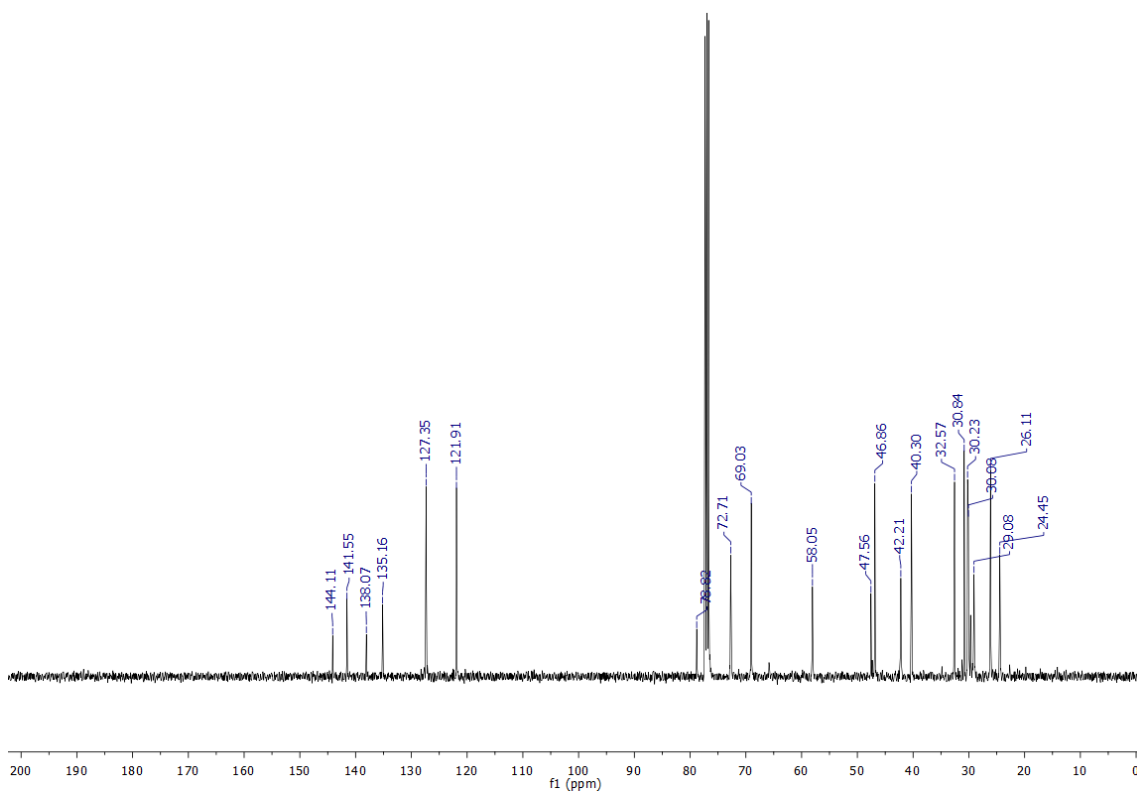
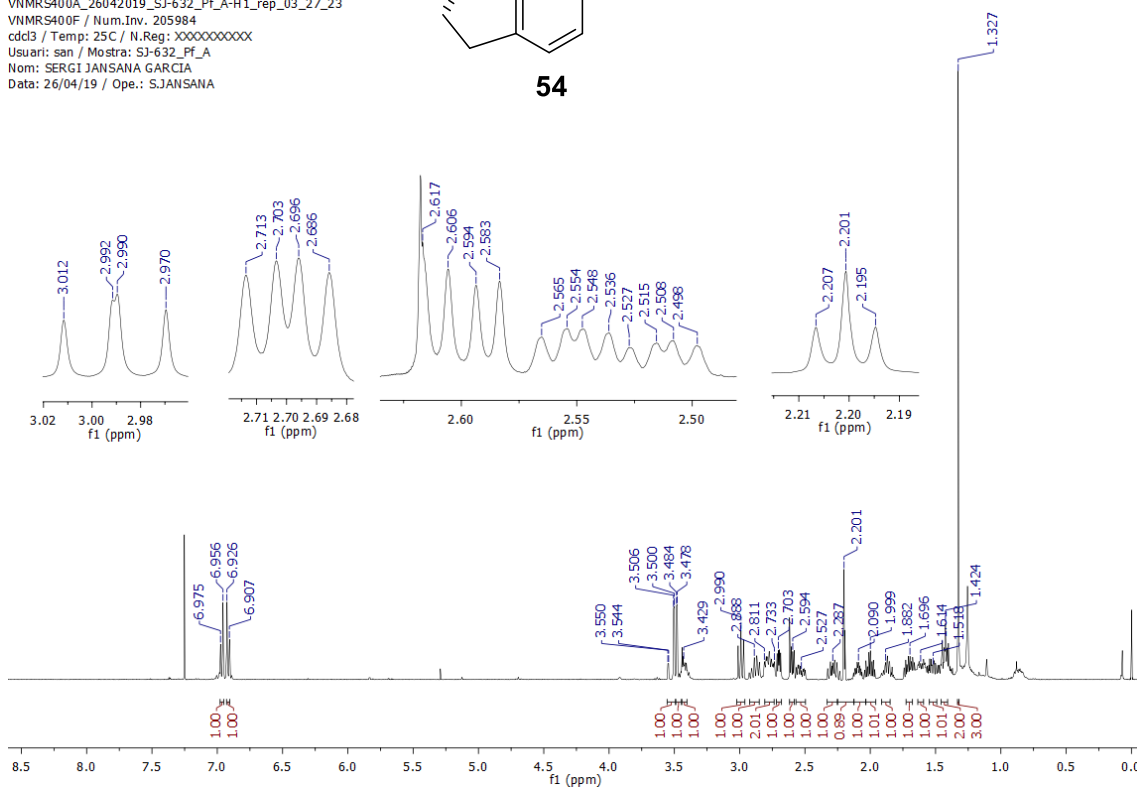
Amine (54)

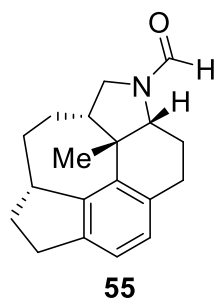
Amine **53** (47 mg, 0.14 mmol, 1.0 equiv) was dissolved in MeOH (1.5 mL), and Pd/C 10% (29 mg) was added. The resulting suspension was stirred under H₂ atmosphere (1 atm) at room temperature. After 24 h, the reaction mixture was filtered through celite[®] pad and concentrated to afford the corresponding secondary amine as a brown oil (30 mg, 0.12 mmol). To a solution of the above secondary amine in acetonitrile (0.6 mL) was added K₂CO₃ (33 mg, 0.24 mmol, 2.0 equiv) and propargyl bromide (80% in toluene, 20 μ l, 0.18 mmol, 1.5 equiv). The reaction mixture was stirred 22 h at room temperature, quenched with water and extracted with EtOAc (3 \times 10 mL). The combined organics were washed with brine, filtered, concentrated and purified by chromatography (CH₂Cl₂/MeOH 1:0 to 9:1) to afford amine **54** as a brownish oil (22 mg, 65% over 2 steps): ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.96 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-14), 6.92 (br d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H-13), 3.51 and 3.48 (2 dd, *J* = 15.4, 2.4 Hz, 1H each, NCH₂), 3.43 (m, 1H, H-10), 2.99 (dd, *J* = 9.0, 8.0 Hz, 1H, H-7), 2.89 (m, 1H, H-16), 2.81-2.73 (m, 2H, H-2 and H-16), 2.70 (dd, *J* = 6.8, 4.0 Hz, 1H, H-4), 2.59 (dd, *J* = 9.0, 4.4 Hz, 1H, H-7), 2.53 (ddd, *J* = 11.6, 6.8, 4.4 Hz, 1H, H-2), 2.28 (m, 1H, H-17), 2.20 (t, *J* = 2.4 Hz, \equiv CH), 2.09 (m, 1H, H-6), 2.00 (m, 1H, H-3), 1.88 (m, 1H, H-11), 1.70 (m, 1H, H-17), 1.61 (m, 1H, H-12), 1.52 (m, 1H, H-3), 1.42 (m, 2H, H-11 and H-12), 1.33 (s, 3H, H-21); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 144.1 (C-9), 141.6 (C-1), 138.1 (C-15), 135.2 (C-8), 127.4 (C-13), 121.9 (C-14), 78.8 (C \equiv CH), 72.7 (CH \equiv C), 69.0 (C-4), 58.1 (C-7), 47.6 (C-5), 46.9 (C-6), 42.2 (C-10), 40.3 (CH₂-C \equiv), 32.6 (C-17), 30.8 (C-16), 30.2 (C-11), 30.1 (C-12), 29.1 (C-21), 26.1 (C-2), 24.5 (C-3). HRMS (ESI) *m/z*: [M+H]⁺ calcd for C₂₁H₂₆N 292.206, found 292.2061.



54

VNMRS400A_26042019_SJ-632_Pf_A-H1_rep_03_27_23
 VNMRS400F / Num.Inv. 205984
 cdcl3 / Temp: 25C / N.Reg: XXXXXXXXXX
 Usuari: san / Mostra: SJ-632_Pf_A
 Nom: SERGI JANSANA GARCIA
 Data: 26/04/19 / Ope.: S.JANSANA





Formamide (55)

To a refluxing solution of amine **54** (22 mg, 0.08 mmol) in *tert*-butanol (12 mL) was added AIBN (25 mg, 0.15 mmol, 2.0 equiv) and thiophenol (16 μ L, 0.15 mmol, 2.0 equiv) in toluene (1 mL) over 20 h via syringe pump. Once the addition was complete, the reaction was kept at reflux for 2 h, cooled to room temperature, and concentrated. The residue was purified by chromatography ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1:0 to 9:1): ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (s, 1H), 7.02 (br d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.90 (br d, $J = 7.6$ Hz), 3.94 (m, 1H), 3.60 (dd, $J = 8.8, 7.4$ Hz, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.18 and 1.16 (2s, 3H, two rotamers); HRMS (ESI) m/z : $[\text{M}+\text{H}]^+$ calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{NO}$ 282.1852, found 282.1853.

