



ESTUDIS SINTÈTICS DIRIGITS ALS ALCALOIDES STENINA I SESSILIFOLIAMIDES B I C

TESI DOCTORAL

Javier Alonso Fernández

2012

Dirigida per:

Marta Figueredo i Galimany

Pau Bayón Rueda

Programa de Doctorat en Química

Departament de Química

Facultat de Ciències

Memòria presentada per aspirar al grau
de Doctor per Javier Alonso Fernández

Javier Alonso Fernández

Vist i plau

Dra. Marta Figueredo i Galimany

Dr. Pau Bayón Rueda

Cerdanyola del Vallès, juny de 2012

ÍNDEX

LLISTAT D'ACRÒNIMS	V
ÍNDEX DE FÓRMULES.....	1
1. INTRODUCCIÓ I OBJECTIUS	11
1.1. Introducció	13
1.1.1. Alcaloides d'Stemona	13
1.1.2. Classificació de les estructures.....	14
1.1.3. Activitat biològica.....	15
1.1.4. Precedents sintètics dels alcaloides d'Stemona	15
1.1.5. Alcaloides (-)-stenina i sessilifoliamides B i C.....	18
1.1.6. Precedents sintètics d'stenina	19
1.1.7. Precedents al nostre grup de recerca	25
1.1.8. Precedents sintètics de sessilifoliamida.....	28
1.2. Objectius.....	31
2. RESULTATS I DISCUSSIÓ	33
2A. PRIMERA APROXIMACIÓ: (-)-STENINA A PARTIR D'UNA NITRONA CÍCLICA	35
2A.1. SÍNTESI DE L'ALDEHID 26	36
2A.1.1. Síntesi de la nitrona 21	36
2A.1.2. Síntesi de l'(E)-2-hexendioat de dimetil, 7	36
2A.1.3. Preparació de l'aldehid 26	37
2A.2. INTRODUCCIÓ DE L'ANEL·L DE LACTONA A C8 I ASSAJOS DE CICLACIÓ RADICALÀRIA	40
2A.3. REDUCCIÓ DEL LACTAM A AMINA	44
2A.3.1. Assajos de reducció del lactam 52	44
2A.3.2. Reducció de l'èster 25	45
2A.3.3. Oxidació de l'alcohol 59	46
2A.3.4. Introducció de l'anell de lactona	48
2A.3.5. Assajos de protecció del grup hidroxil en posició 1' de 60	49

2A.4. ASSAJOS DE FORMACIÓ D'UN DERIVAT BROMAT	50
2A.4.1. Desililació de 25	51
2A.4.2. Intent de substitució del grup hidroxil de 62 per brom	52
2A.5. INTENT DE PREPARACIÓ DE 66	53
2A.5.1. Introducció de la cadena d'etil sobre l'aldehid 26 mitjançant una reacció de Wittig.....	53
2A.5.2. Desililació de 65	54
2A.5.3. Assajos de substitució del grup hidroxil a 68 per brom.....	55
2A.6. PREPARACIÓ DE 70 I ASSAJOS D'ADDICIÓ CONJUGADA.....	57
2A.6.1. Reducció de l'ester 65	57
2A.6.2. Oxidació dels alcohols 77 i 78 als corresponents aldehids.....	59
2A.6.3. Estudi de l'addició 1,4 de sililoxifurans a aldehids α,β -insaturats.....	59
2A.6.3.1. Assaig d'addició 1,4 als aldehids 74 i 79	63
2B. SEGONA APROXIMACIÓ: SÍNTESI DIVERGENT STETNINA/SESSILIFOLIAMIDES B I C	69
2B.1. SÍNTESI DELS ALDEHIDS 90 I 92	71
2B.1.1. SÍNTESI DE 90	71
2B.1.1.1. Síntesi de l'acetat d'(<i>S</i>)-2,5-dioxo-1-(pent-4-en-1-il)pirrolidin-3-il, 93	71
2B.1.1.2. Síntesi de l'acetat de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- i (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-etoxi-5-oxo-1-(pent-4-en-1-il) pirrolidin-3-il, <i>trans</i> - 94 i <i>cis</i> - 94	73
2B.1.1.3. Síntesi de l'acetat de (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)- i (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-2-etoxi-5-oxo-1-((<i>E</i>)-6-oxohex-4- en-1-il)pirrolidin-3-il, <i>trans</i> - 95 i <i>cis</i> - 95	73
2B.1.1.4. Síntesi de l'acetat d'(<i>1S</i> ,9 <i>aR</i>)- i (<i>1S</i> ,9 <i>aS</i>)-9-formil-3-oxo-2,3,5,6,7,9 <i>a</i> -hexa- hidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-1-il <i>trans</i> - 90 i <i>cis</i> - 90	74
2B.1.2. SÍNTESI DE 92	77
2B.1.2.1. Síntesi d'1-pent-4-enilpirrolidina-2,5-diona, 104	77
2B.1.2.2. Síntesi de 5-etoxi-1-(pent-4-enil)pirrolidin-2-ona, 105	77
2B.1.2.3. Síntesi d'(<i>E</i>)-6-(2-etoxi-5-oxopirrolidin-1-il)hex-2-enal, 107	78
2B.1.2.4. Síntesi de 3-oxo-2,3,5,6,7,9 <i>a</i> -hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-9- carbaldehid, 92	79

2B.2. ASSAJOS D'INTRODUCCIÓ DE L'ANEL·L DE BUTENOLIDA SOBRE ELS ALDEHIDS 90 I 92	81
2B.2.1. Assaig d'addició de 2 sobre l'aldehyd 90	81
2B.2.2. Assaig d'addició de 2 sobre l'aldehyd 92	82
2B.2.3. Assaig d'addició de 82 sobre l'aldehyd 92	83
2B.2.4. Hidrogenació de l'aldehyd 90	85
2B.2.5. Hidrogenació de l'aldehyd 92	88
2B.2.6. Síntesi de 9-[hidroxi-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)metil]hexahidro-1 <i>H</i> - pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona, 123	89
2B.3. INTRODUCCIÓ DE LA CADENA D'ETIL.....	90
2B.3.1. Síntesi d'(<i>E</i>)-3-(3-oxooctahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-9-il)acrilat de metil, 124 ..	90
2B.3.1.1. Assajos d'introducció de la lactona sobre l'ester 124	91
2B.3.2. Síntesi d'(<i>E</i>)-3-(3-oxooctahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-9-il)acrilaldehyd, 129 i addició del sililoxifuran 82	92
2B.3.3. Introducció de la lactona sobre acetats al·lílics.....	94
2B.3.3.1. Síntesi de diversos acetats al·lílics	95
2B.3.3.1.1. Síntesi de l'acetat d'1-(3-oxooctahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin- 9-il)al·lil, 137	95
2B.3.3.1.2. Síntesi de l'acetat d'1-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo [1,2- <i>a</i>]azepin-9-il)al·lil, 139	96
2B.3.3.1.3. Síntesi de l'acetat d'1-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo [1,2- <i>a</i>]azepin-9-il)propil, 141	97
2B.3.3.2. Assajos de substitució sobre els acetats al·lílics	98
2B.3.3.2.1. Assajos de substitució sobre l'acetat al·lílic 137	98
2B.3.3.2.2. Assajos de substitució sobre l'acetat al·lílic 139	101
2B.3.3.2.3. Assajos de substitució sobre l'acetat al·lílic 141	102
2B.3.4. Síntesi de 9-propionil-5,6,7,9a-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona, 151	103
2B.3.5. Síntesi de l'acetat d'(1 <i>S</i> ,9 <i>aR</i>)-3-oxo-9-propionil-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1 <i>H</i> -	

pirrolo[1,2- <i>a</i>]-azepin-1-il(<i>trans</i> - 154	105
2B.3.5.1. Assaig de reacció de la lactona 2 amb la cetona 154	107
2B.3.6. Síntesi d'(<i>E</i>)-3-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-9-il)- acrilaldehyd, 156	108
2B.3.6.1. Síntesi d'(<i>E</i>)-3-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-9-il)- acrilat de metil, 158	108
2B.3.6.2. Síntesi d'(<i>E</i>)-9-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)-5,6,7,9a-tetrahidro-1 <i>H</i> - pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona, 159	109
2B.3.6.3. Oxidació de l'alcohol 159 amb DMPI per obtenir l'aldehyd 156	109
2B.3.7. Síntesi de l'aldehyd 156 a partir de 92	110
2B.4. SÍNTESI DE 3-(3-OXO-2,3,5,6,7,9a-HEXAHIDRO-1 <i>H</i> -PIRROLO[1,2- <i>a</i>]AZEPIN-9-IL)-3-(5-OXO- 2,5-DIHIDROFURAN-2-IL)PROPANAL, 157	113
2B.4.1. Assajos d'addició 1,4 sobre l'aldehyd 156	113
2B.5. SÍNTESI DE SESSILIFOLIAMIDA C.....	118
2B.5.1. Síntesi de 9-[1-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)propil]-5,6,7,9a-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo [1,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona, 169	118
2B.5.1.1. Síntesi de 9-[2-(1,3-ditiolan-2-il)-1-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)etil]- 5,6,7,9a-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona, 168	118
2B.5.1.2. Reducció de 168	119
2B.5.2. Síntesi de 9-[1-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)propil]hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo[1,2- <i>a</i>]- azepin-3(2 <i>H</i>)-ona, 170	122
2B.5.3. Síntesis de 9-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)propil]hexahidro-1 <i>H</i> -pirrolo- [1,2- <i>a</i>]azepin-3(2 <i>H</i>)-ona, 173 (Sessilifoliamida C i altres estereoisòmers)	123
3. RESUM I CONCLUSIONS	127
4. EXPERIMENTAL SECTION	133
5. BIBLIOGRAFIA	197
6. RECULL D'ESPECTRES	203

LLISTAT D'ACRÒNIMS

AIBN: azobisisobutironitril

BBN: 9-borabíciclo[3.3.1]nonà

CSA: àcid camforsulfònic

DBU: 1,8-diazabíciclo[5.4.0]undec-7-è

DCA: àcid dicloroacètic

DCC: diciclohexilcarbodiimida

DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

DMSO: dimetilsulfòxid

DMTSF: tetrafluoroborat de dimetil(metiltio)sulfonyl

DNBA: àcid 2,4-dinitrobenzoic

EDC: *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida

HMPA: hexametilfosforamida

LDA: diisopropilamidur de liti

HDMS: bis(trimetilsilil)amidur

MCPBA: àcid *m*-cloroperbenzoic

MOM: metoximetilèter

NHS: *N*-hidroxisuccinimida

NMO: *N*-òxid de *N*-metilmorfolina

PPTS: *p*-toluensulfonat de piridini

PTSA: àcid *p*-toluensulfònic

TBAF: fluorur de tetrabutylamoni

TBDMS: *tert*-butildimetilsilil

TFA: àcid trifluoroacètic

TfOH: àcid trifluorometansulfònic

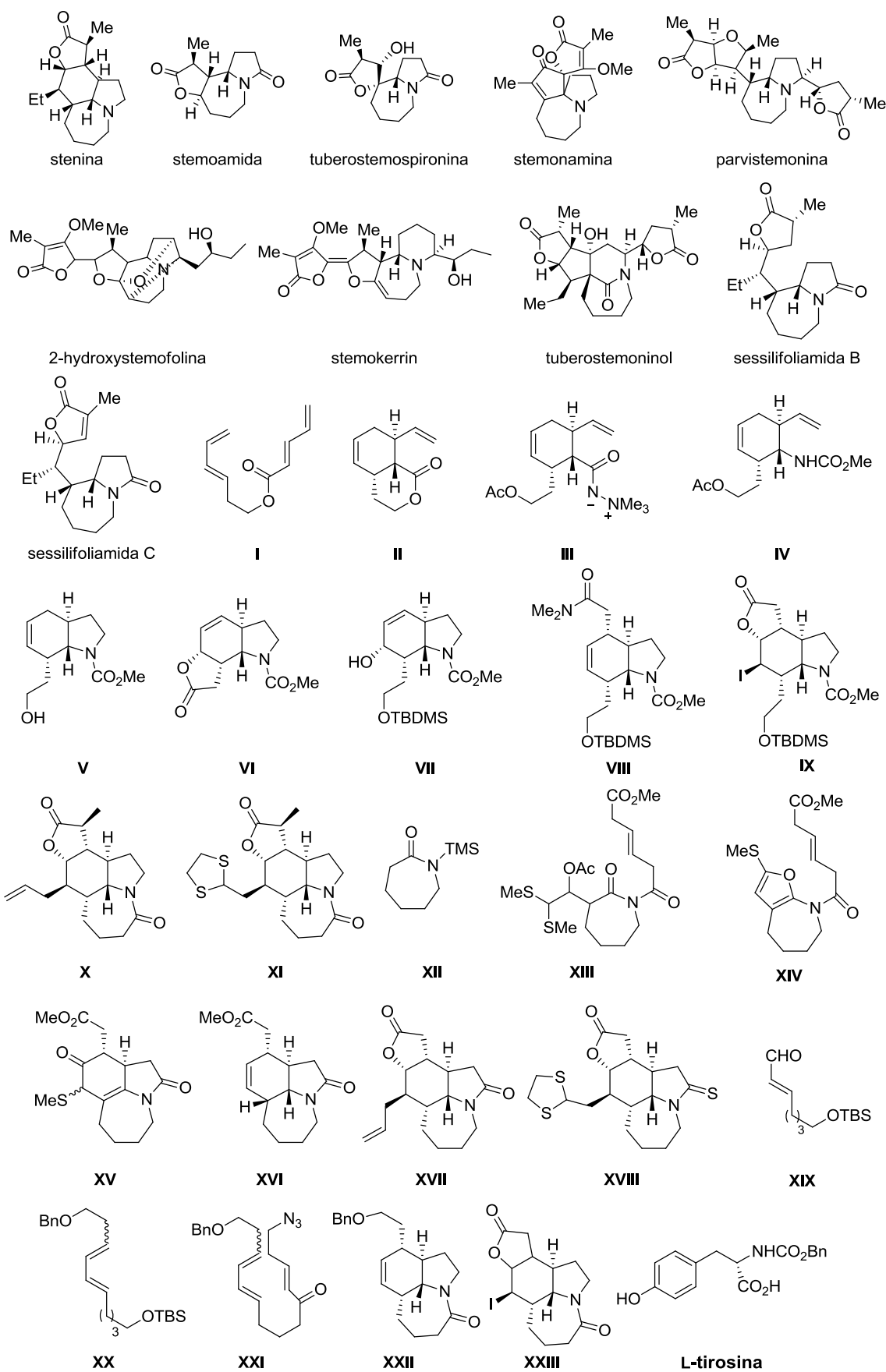
TIPS: triisopropilsilil

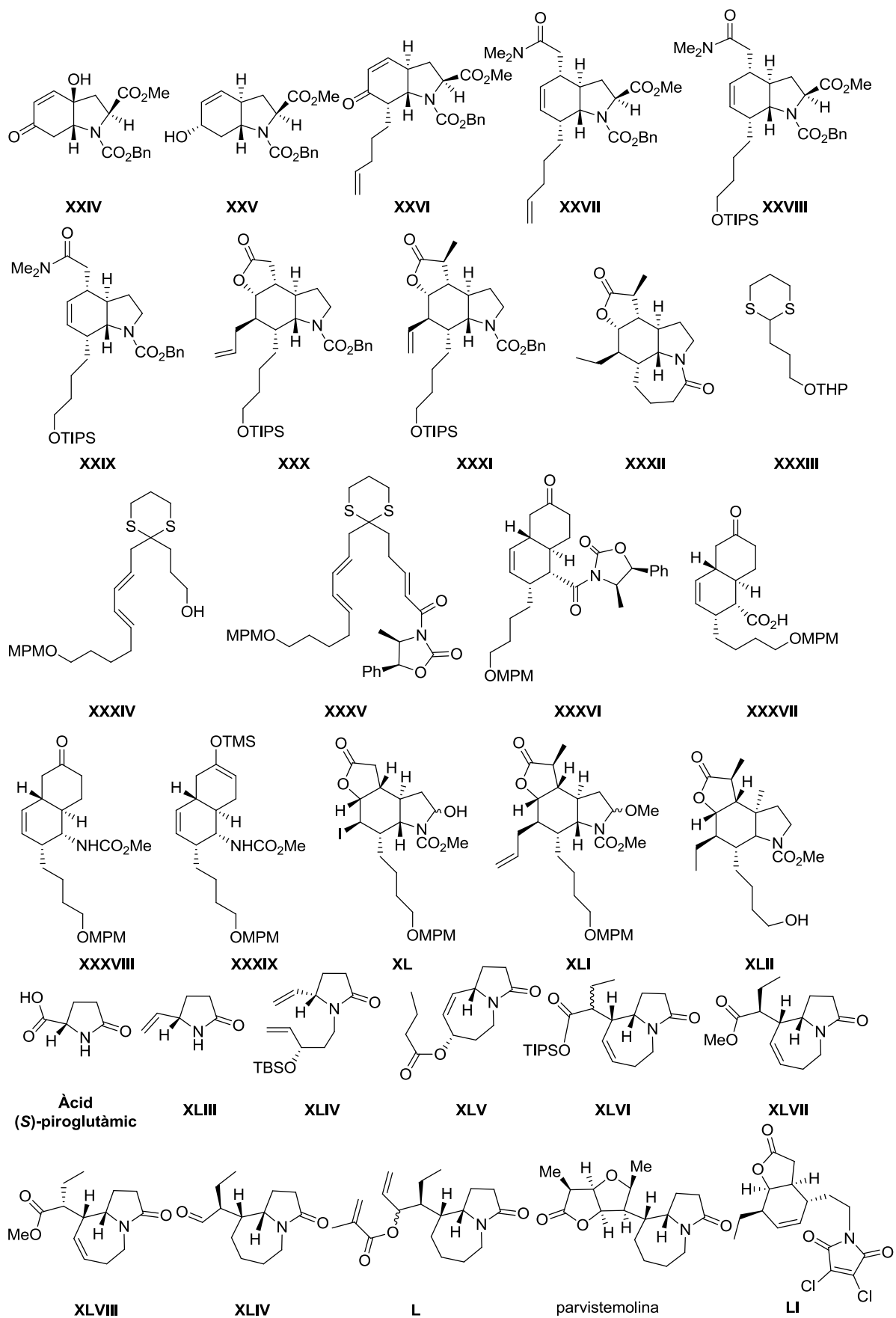
TMS: trimetilsilil

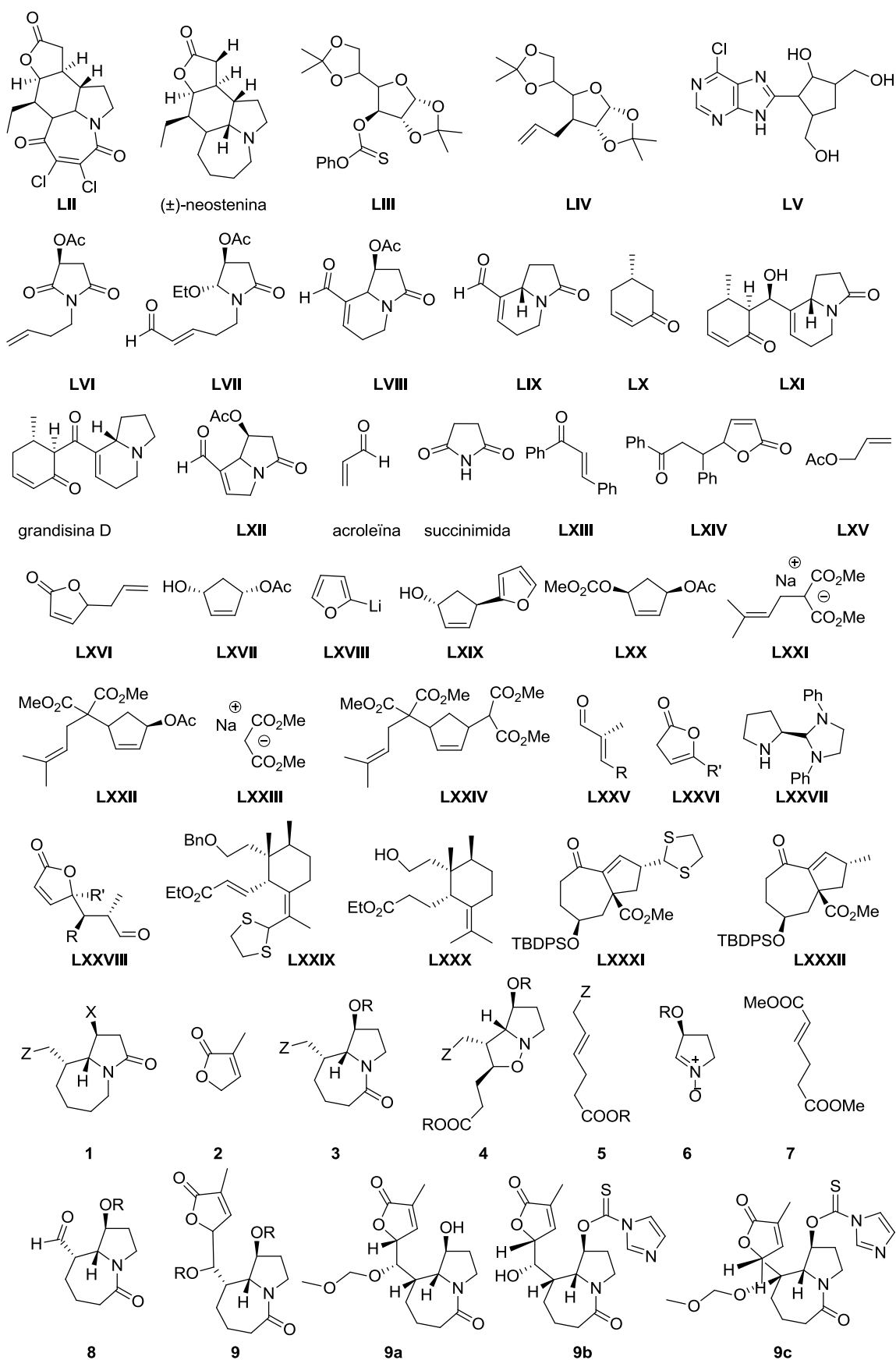
TPAP: perrutenat de tetrapropilamoni

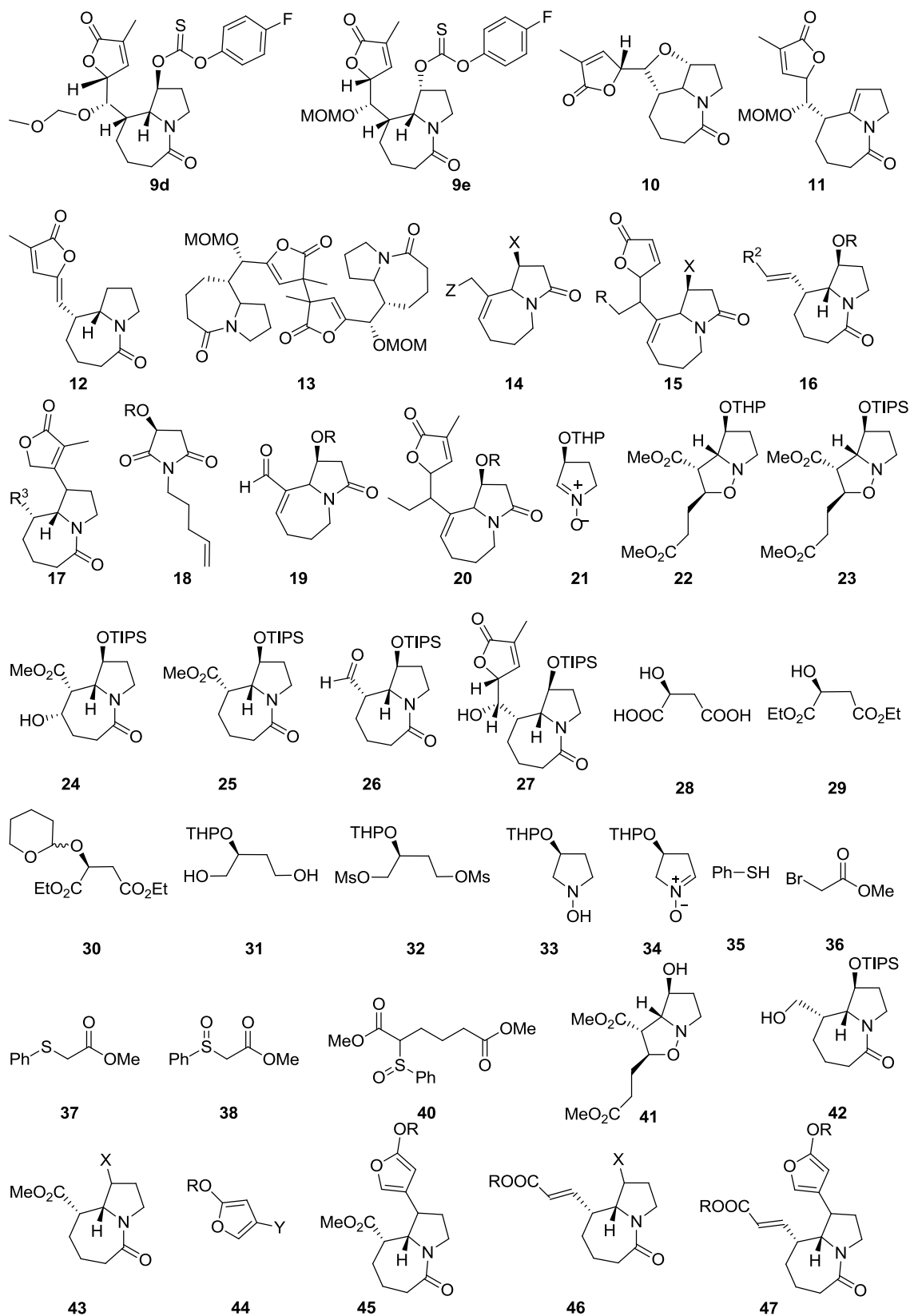
Red-Al: hidrur de bis(2-metoxietoxi)alumini i sodi

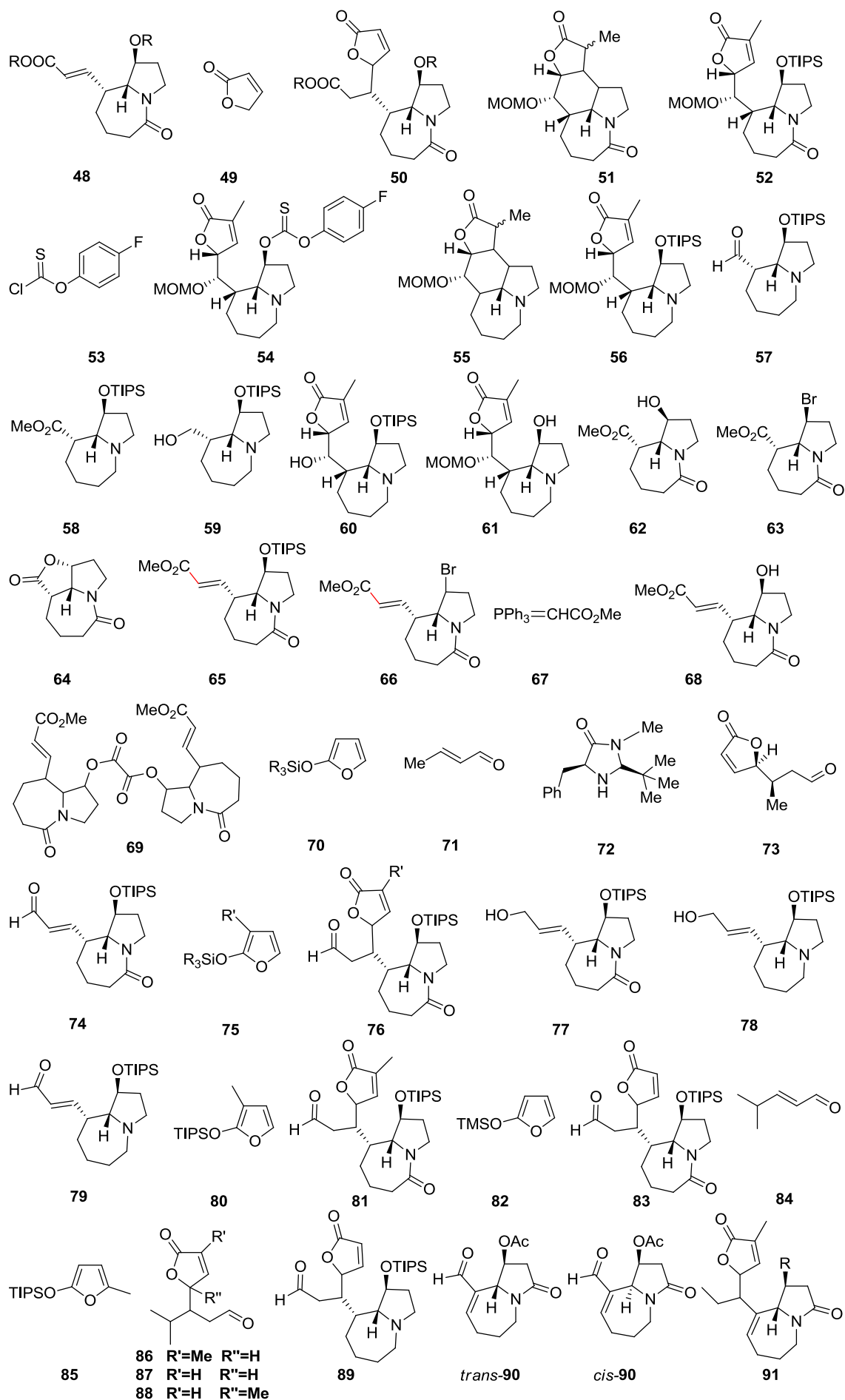
I. Índex de fórmules

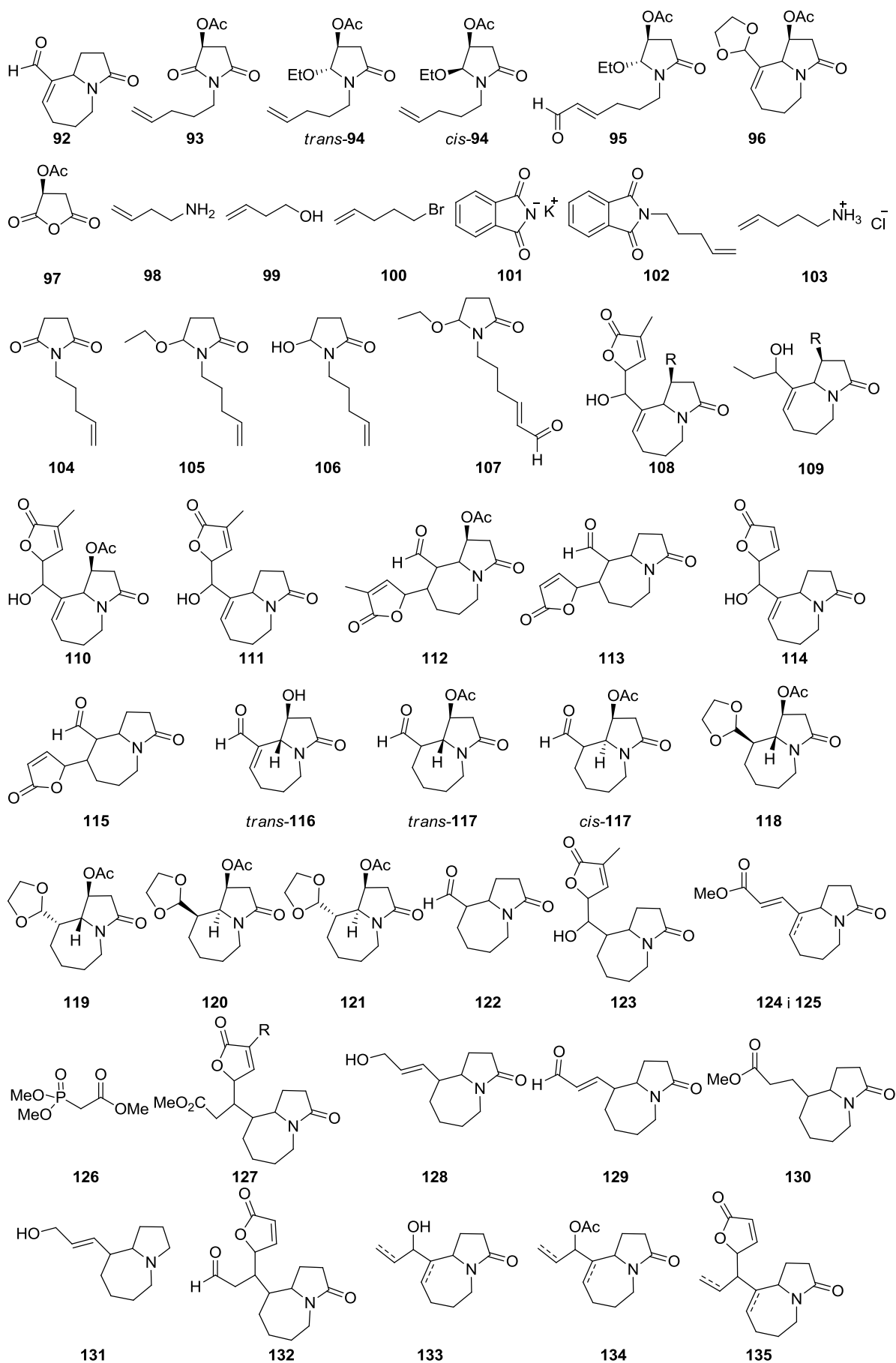


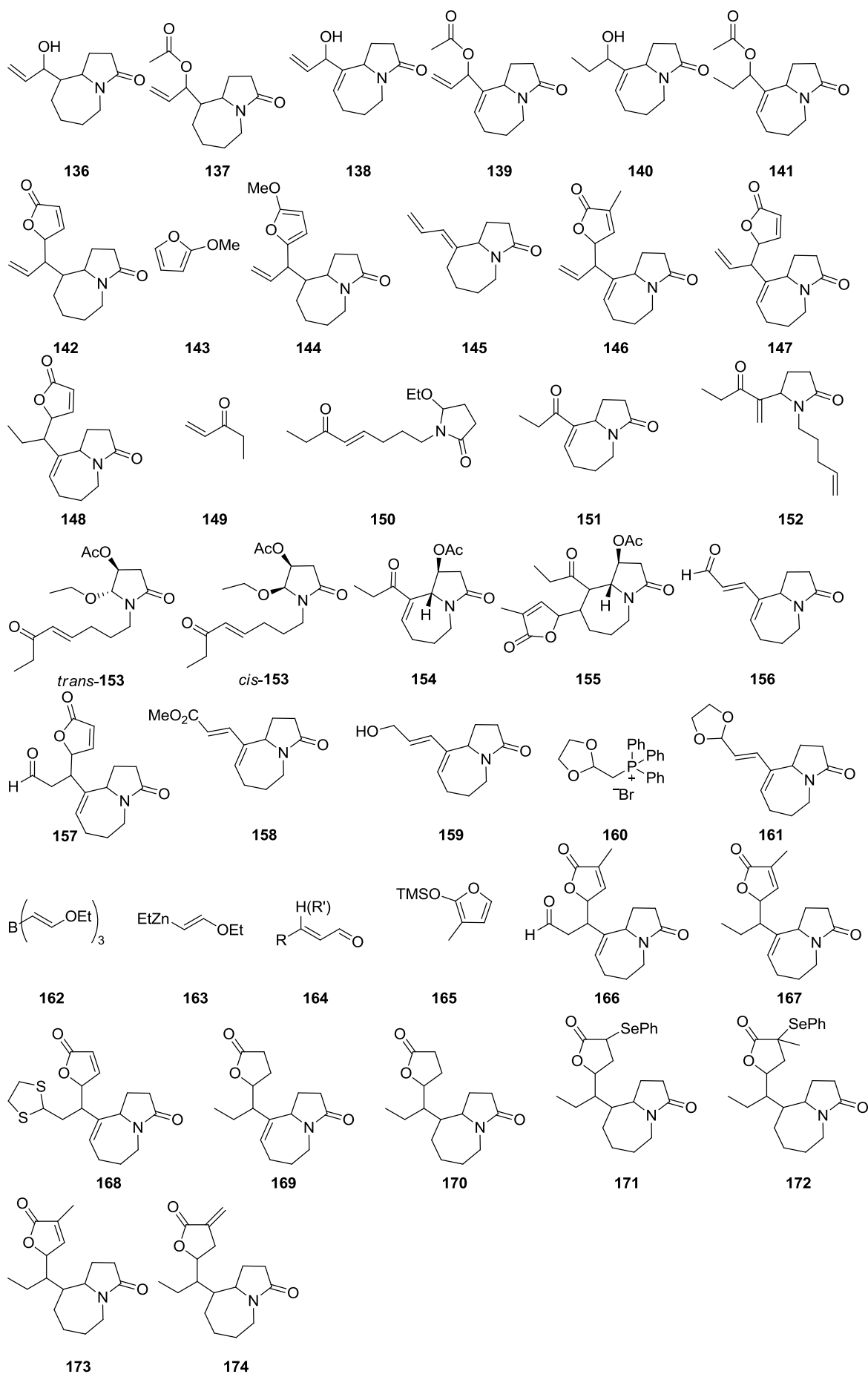












1. Introducció i Objectius

*Stemona sessilifolia**Stemona tuberosa*

1.1. INTRODUCCIÓ

1.1.1. Alcaloides d'*Stemona*

Al llarg de la història, la medicina tradicional ha anat adquirint un important prestigi degut al coneixement que l'ús d'una gran quantitat de plantes resulta eficaç pel tractament de diferents trastorns de la salut. Les diferents activitats biològiques que mostren aquestes plantes han motivat l'interès per aïllar els seus principis actius i desenvolupar així nous fàrmacs. En aquest context, resulta un important repte pels químics aconseguir la síntesi total d'aquests principis actius per tal de contribuir en la seva possible aplicació en la medicina moderna.

Un important exemple n'és la família *Stemonaceae*, que ha estat utilitzada àmpliament en la medicina tradicional de la Xina i el Japó pel tractament de malalties respiratòries, com la bronquitis i la tuberculosi, i contra malalties parasitàries, com la helmintiasis (paràsits intestinals).¹

Aquesta família de plantes es subdivideix en tres gèneres: *Stemona*, que comprèn 34 espècies localitzades a Àsia i Austràlia; *Croomia*, que comprèn tres espècies localitzades a Nord Amèrica i Japó; i *Stichoneuron*, que comprèn dues espècies localitzades a l'oest d'Àsia. De tots ells, el gènere *Stemona* n'és el més representatiu. Dins d'aquest es poden trobar diferents espècies entre les que cal destacar *Stemona japonica*, *Stemona tuberosa* i *Stemona sessilifolia*. De fet, existeixen barreges d'arrels seques d'aquestes espècies, comercialitzades sota el nom de Bai bu, i el seu ús a mode d'infusió és una pràctica molt estesa dins de la medicina oriental.²

Actualment es coneixen al voltant de 100 alcaloides d'*Stemona*, però a la bibliografia existeix un flux continu de noves publicacions descrivint l'aïllament de membres desconeguts de la família. L'elucidació estructural de 30 d'aquests compostos s'ha establert mitjançant difracció de raigs-X, mentre que la de la resta ha estat determinada per estudis de ressonància magnètica

¹ (a) Götz, M.; Edwards, O. E. *Alkaloids*; Manske, R. H. F., Ed.; Academic Press: New York, **1967**; Vol 9, 545-551. (b) Götz, M.; Strunz, G. M. en *Alkaloids*; Wiesner, K., Ed.; MTP International Review of Sciences, Organic Chemistry, Series One; Butterworths: London, **1973**; Vol. 9, 143-160.

² A internet existeixen un elevat nombre de portals on es descriuen l'ús i comercialització de productes que contenen extractes d'aquestes plantes.

nuclear, espectrometria de masses, espectroscòpia IR, derivatització química o mitjançant síntesis totals.³

1.1.2. Classificació de les estructures

Fins al moment, tots els alcaloides d'*Stemona* aïllats són compostos policíclics i la gran majoria es caracteritza per incorporar a la seva estructura un nucli d'1-azabíciclo[5.3.0]deca o, menys freqüentment, un nucli d'1-azabíciclo[5.4.0]undecà (Figura 1), així com un o més anells d' α -metil- γ -butirolactona units al sistema azabíciclic, ja sigui de forma espirànica, fusionada o com a substituent del nucli central. Pilli i col·laboradors els classifiquen en vuit grans grups,^{3a,3d} sis que contenen el nucli d'1-azabíciclo[5.3.0]deca (Stenina, Stemoamida, Tuberostemospironina, Stemonamina, Parvistemonina i Stemofolina), un grup que conté el nucli d'1-azabíciclo[5.4.0]undecà (Stemocurtisina) i un vuitè grup miscel·lani que no presenta un nucli bàsic característic. A la Figura 1 es representa l'anterior classificació amb exemples d'alcaloides significatius de cada grup. A partir de les seves relacions biogenètiques, Greger va suggerir una classificació alternativa en tres tipus d'esquelet,^{3b} distingint les 3 famílies proposades per la cadena carbonada unida al C-9 del nucli azabíciclic.

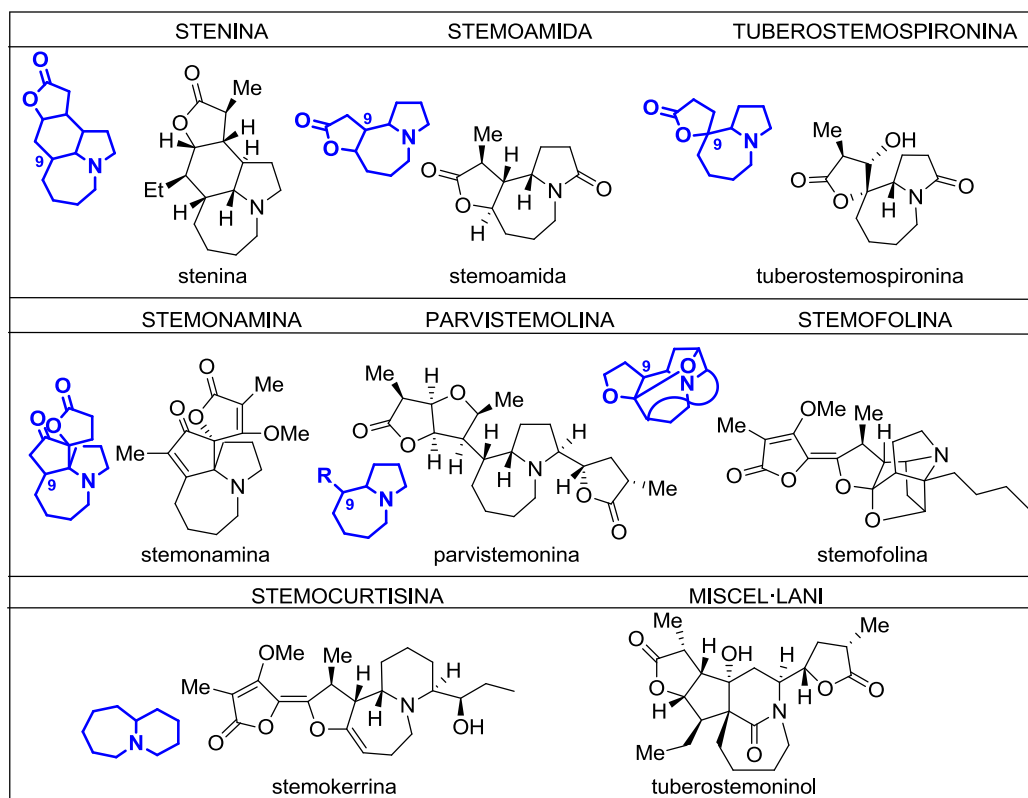


Figura 1: Classificació i exemples d'alcaloides d'*Stemona*.

³ (a) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M. C. F. *The Alkaloids* (Ed.: G. A. Cordell), Elsevier, New York, **2005**, Vol. 62, 77-173. (b) Greger, H.; *Planta Med.* **2006**, 72, 99-113. (c) Alibés, R.; Figueredo, M.; *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2421-2435. (d) Pilli, R. A.; Rosso, G. B.; de Oliveira, M.C.F. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, 27, 1908-1937.

1.1.3. Activitat biològica

Ja en els anys 50, apareix el primer estudi sobre l'activitat medicinal dels extractes de plantes d'aquesta família, en concret de l'activitat antibacteriana front *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*, però resultaren ser poc actius.⁴ Deu anys més tard, es va descriure una important activitat en el tractament de la tos ferina (malaltia infecciosa produïda pel bacteri *Bordetella pertussis*).⁵ Posteriorment, es publicà l'aplicació farmacèutica d'aquests extractes com antimicòtics front diferents malalties de la pell, com la onicomicosis (inflamació de la matriu de l'ungla), la tricofitosis (malaltia del cabell i la pell) i la psoriasis (dermopatia crònica d'origen desconegut), entre altres.⁶

La diversitat d'activitats estudiades es reflexa en l'elevat nombre de patents relacionades amb la utilització d'extractes d'algunes d'aquestes plantes. Així, podem trobar exemples en una àmplia gamma de sectors, com insecticides biodegradables pel control de plagues,⁷ formulació de detergents,⁸ xampús,⁹ repel·lents d'insectes,¹⁰ medicines pel tractament de l'asma¹¹ i la tuberculosi,¹² entre altres.

No obstant, malgrat l'extensa aplicació dels extractes de les fulles i les arrels de les plantes d'*Stemonaceae*, els estudis sobre l'activitat biològica específica dels alcaloides que en són responsables són encara escassos. D'altra banda, de les més de 35 espècies classificades fins el moment, únicament se n'han estudiat 13, la majoria pertanyents al gènere *Stemona*, descobrint-se en elles més de 70 alcaloides diferents.

1.1.4. Precedents sintètics dels alcaloides d'*Stemona*

La complexa estructura que presenten els alcaloides d'*Stemona* ha estimulat als químics sintètics a dissenyar diferents rutes que permetin aconseguir algun d'aquests compostos. Fins al moment, s'ha publicat un nombre significatiu de treballs relacionats amb el propòsit de

⁴ (a) Gaw, H. Z.; Wang, H. P. *Science* **1949**, *110*, 11-12. (b) Yang, H.-C.; Chang, H.-H.; Weng, T.-C. *J. Formosan Med. Assoc.* **1953**, *52*, 109-112.

⁵ Wang, K. W.; Wu, J. S. *Zhong Erke Z* **1960**, *11*, 143.

⁶ Huang, Y.; Xie, S.; Zhang, Y. *Zhongcaoyao* **2001**, *32*, 127-128.

⁷ (a) Liren, Z.; Yuebin, Z. CN 1054349 A 19910911. (b) Changan, W.; Zhaoming, W.; Na, L.; Xueling, R.; Bangai, Z. CN 1120890 A 19960424. (c) Jinfeng, G. CN 1176742 A 19980325. (d) Maoxuan, L.; Guangyu, Y. CN 1308871 A 20010822.

⁸ Ahaoli, C. CN 1129733 A 19960828.

⁹ (a) Xianliang, H. CN 1247893 A 20000322. (b) Xianliang, H. CN 1280176 A 20010117. (c) Xianliang, H. CN 280174 A 20010117. (d) Minqui, D.; Jihua, X.; Chengjing, W. CN 1301533 A 20010704.

¹⁰ (a) Chunxu, C. CN 1094105 A 19941026. (b) Shuili, X. CN 1186604 A 19980708.

¹¹ Hongfen, L. WO 2002078723 A1 20021010.

¹² Junrui, M. CN 1265315 A 20000906.

sintetitzar aquests alcaloides¹³ i s'han completat 38 síntesis totals,¹⁴⁻³⁵ de las quals 19 han arribat a l'alcaloide objectiu en forma homoquiral o amb elevada puresa enantiomèrica. Amb tot, actualment tan sols s'ha aconseguit sintetitzar 17 dels més de 100 alcaloides d'*Stemona* coneguts.

¹³ Aproximacions sintètiques:

(a) Xiang, L.; Kozikowski, A. P.; *Synlett* **1990**, 279-281. (b) Wipf, P.; Kim, Y. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5477-5480. (c) Beddoes, R. L.; Davies, M. P. H.; Thomas, E. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 538-540. (d) Martin, S. F.; Corbett, J. W. *Synthesis* **1992**, 55-57. (e) Morimoto, Y.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 5773-5776. (f) Morimoto, Y.; Iwahashi, M. *Synlett* **1995**, 1221-1222. (g) Wipf, P.; Goldstein, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 739-742. (h) Martin, S. F.; Bur, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7641-7644. (i) Rigby, J. H.; Laurent, S.; Cavezza, A.; Heeg, M. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5587-5591. (j) Wipf, P.; Li, W. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4576-4577. (k) Pearson, W. H.; Hutta, D. A.; Fang, W.-K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8326-8332. (l) Jung, S. H.; Lee, J. E.; Joo, H. J.; Kim, S. H.; Koh, H. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2000**, 21, 159-160. (m) Pearson, W. H.; Walavalkar, R. *Tetrahedron* **2001**, 57, 5081-5089. (n) Hinmnan, M. M.; Heathcock, C. H. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7751-7756. (o) Velázquez, F.; Olivo, H. F. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3175-3178. (p) Booker-Milburn, K. I.; Hirst, P.; Charamant, J. P. H.; Taylor, L. H. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1642-1644. (q) Lindsay, K. B.; Pyne, S. G. *Synlett* **2004**, 779-782. (r) Cid, P.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Soria, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4215-4233. (s) Roberts, E.; Samçon, J. P.; Sweeney, J. B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2075-2078. (t) Alibés, R.; Blanco, P.; Casas, E.; Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E.; Álvarez-Larena, A. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3157-3167. (u) Gu, P.; Zhao, Y. -M.; Tu, Y. Q.; Ma, Y.; Zhang, F. *Org. Lett.* **2006**, 8, 5271-5273. (v) Antoline, J. E.; Hsung, R. P.; Huang, J.; Song, Z.; Li, G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1275-1278. (w) Zhu, L.; Lauchli, R.; Loo, M.; Shea, K. J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2269-2271. (x) Frankowski, K. J.; Neuenswander, B.; Aubé, J. *J. Comb. Chem.* **2008**, 10, 721-725. (y) Yaji, K.; Shindo, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5469-5472. (z) Burrell, A.; Watson, L.; Martin, N. G.; Oram, N.; Coldham, I. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 4530-4532. (aa) Dietz, J.; Martin, S. F. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2048-2050. (ab) Bates, R. W.; Sridhar, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 12, 5026-5035.

¹⁴⁻³⁵ Síntesis totals:

¹⁴ **(+)-Croomina:** (a) Williams, D. R.; Brown, D. L.; Benbow, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1923-1925. (b) Martin, S. F.; Barr, K. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 3299-3300. (c) Martin, S. F.; Barr, K. J.; Smith, D. W.; Bur, S. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6990-6997.

¹⁵ **(±)-Stenina:** (a) Chen, C. Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6236-6240. (b) Chen, C.Y.; Hart, D. J. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3840-3849. (c) Ginn, J. D.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 1515-1517. (d) Golden, J. E.; Aubé, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 4316-4318. (e) Zeng, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 15712-15713.

¹⁶ **(-)-Stenina:** (a) Wipf, P.; Kim, Y.; Goldstein, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11106-11112. (b) Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Nishida, K.; Hayashi, Y.; Shirahama, H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 904-906. (c) Morimoto, Y.; Iwahashi, M.; Kinoshita, T.; Nishida, K. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 4107-4116.

¹⁷ **(±)-Stemoamida:** (a) Kohno, Y.; Narasaka, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, 69, 2063-2070. (b) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3409-3410. (c) Jacobi, P. A.; Lee, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4295-4303. (d) Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 9528-9531. (e) Honda, T.; Matsukawa, T.; Takahashi, K. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 673-675.

¹⁸ **(-)-Stemoamida:** (a) Williams, D. R.; Reddy, J. P.; Amato, G. S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6417-6420. (b) Kinoshita, A.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8356-8357. (c) Kinoshita, A.; Mori, M. *Heterocycles* **1997**, 46, 287-299. (d) mireu ref. 17c. (e) Gurjar, M. K.; Reddy, D. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 295-298. (f) Sibi, M. P.; Subramanian, T. *Synlett* **2004**, 1211-1214. (g) Olivo, H. F.; Tovar-Miranda, R.; Barragán, E. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3287-3290. (h) Torssell, S.; Wanngren, E.; Somfai, P.; *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 4246-4249.

¹⁹ **(+)-Stemoamida:** Bogliotti, N.; Dalko, P. I.; Cossy, J. *Synlett*, **2006**, 2664-2666.

²⁰ **(-)-9,10-epi-Stemoamida:** Khim, S.-K.; Schultz, A. G.; *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 7734-7736.

²¹ **(±)-9,10-epi-Stemoamida:** mireu ref. 17d.

²² **(±)-Isostemofolina:** Kende, A. S.; Smalley, Jr T. L.; Huang, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 7431-7432.

²³ **(±)-Stemonamida i (±)-isostemonamida:** (a) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Org. Lett.* **2001**, 3, 2505-2508. (b) Kende, A. S.; Hernando, J. I. M.; Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, 58, 61-74. (c) Taniguchi, T.; Tanabe, O.; Muraoka, O.; Ishibashi, H. *Org. Lett.* **2008**, 10, 197-199. (d) Taniguchi, T.; Ishibashi, H. *Tetrahedron* **2008**, 64, 8773-8779. (e) Chen, Z. -H.; Zhang, Y.; Chen, Z.; Tu, Y.; Zhang, F. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 1836-1838.

²⁴ **(-)-Stemospironina:** Williams, D. R.; Fromhold, M. G.; Earley, J. D. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2721-2724.

En les aproximacions sintètiques descrites, per a la formació del sistema d'1-azabíciclo[5.3.0]decà, generalment s'utilitzen reaccions de ciclació de pirrolidines o azepines 2-substituídes i convenientment funcionalitzades (Figura 2a). També s'han descrit altres metodologies com la utilització de reaccions de metàtesi intramolecular d'olefines, o l'aplicació d'una reacció tipus Diels-Alder seguida de retro-Diels-Alder que permet, a més, la construcció simultània de l'anell de lactona fusionat present en alguns alcaloides. L'estudi en detall dels treballs publicats revela un cert paral·lelisme entre les aproximacions desenvolupades pels diferents grups. D'aquesta manera s'observa com els treballs més recents, tot i que han modificat les metodologies sintètiques per millorar l'eficiència i selectivitat, es basen en les mateixes estratègies retrosintètiques.

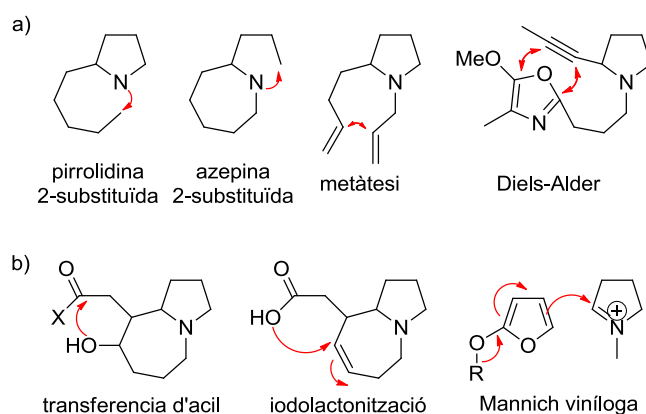


Figura 2: Estratègies utilitzades per a la construcció del sistema azabíciclic i les lactones.

²⁵ **(-)-Tuberostemonina:** (a) Wipf, P.; Rector, S. R.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14848-14849. (b) Wipf, P.; Spencer, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 225-235.

²⁶ **(-)-Stemonina:** Williams, D. R.; Shamim, K.; Reddy, J. P.; Amato, G. S.; Shaw, S. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3361-3364.

²⁷ **(±)-Didehidrostemonofolina (asparagamina A) i (±)-isodidehidrostemonofolina:** Brüggemann, M.; McDonald, A. I.; Overman, L. E.; Rosen, M. D.; Schwink, L.; Scott, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 15284-15285.

²⁸ **(-)-Didehidrotuberostemonina:** mireu ref 25b.

²⁹ **(±)-Neostenina:** (a) Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. I. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6497-6505. (b) Frankowski, K. J.; Golden, J. E.; Zeng, Y.; Lei, Y.; Aubé, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6018-6024.

³⁰ **(±)-Stemonamina i (±)-isostemonamina:** (a) mireu ref 23d. (b) Zhao, Y.-M.; Gu, P.; Tu, Y.-Q.; Fan, C.-A.; Zhang, Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1763-1766. (c) Zhao, Y.-M.; Gu, P.; Zhang, H.-J.; Zhang, Q.-W.; Fan, C.-A.; Tu, Y.-Q.; Young-Qiang; Zhang, F.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3211-3213.

³¹ **(±)-Cephalotaxina:** mireu ref. 30c.

³² **Oxistemofolina i metoxistemofolina:** Sastraruji, K.; Pyne, S. G.; Ung, A. T.; Jatisatienr, A.; Lie, W. *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 935-941.

³³ **(-)-Sessilifoliàmida C i (-)-8-epi-stemoamida:** Hoye, A. T.; Wipf, P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2634-2637.

³⁴ **(±)-Maistemone:** mireu ref 23e

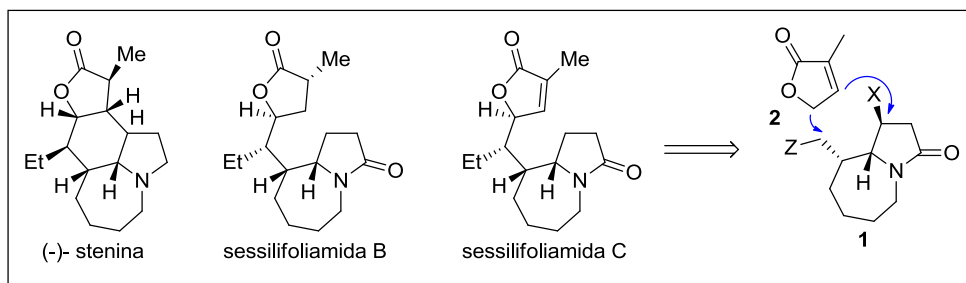
³⁵ **Stemonidine** (Estructura proposada): Sánchez-Izquierdo, F.; Blanco, P.; Busqué, F.; Alibés, R.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Parella, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1769-1772.

D'altra banda, les lactones generalment es formen mitjançant processos estàndard de transferència d'acil intramolecular, per reaccions d'addició a olefines del tipus iodolactonització, o, en un cas, mitjançant una reacció del tipus Mannich viníloga d'un sililoxifurà (Figura 2b).

Degut a l'elevada complexitat estructural dels alcaloides d'*Stemona*, les síntesis descrites fins al moment són en la seva majoria llargues i molt complexes, per això es continua treballant amb l'objectiu de millorar-les.

1.1.5. Alcaloides (-)-stenina i sessilifoliamides B i C

Els alcaloides (-)-stenina, sessilifoliamida B i sessilifoliamida C (Esquema 1), segons la classificació realitzada per Pilli i col·laboradors,^{3a} es troben en grups diferents; la (-)-stenina dona nom al seu grup, mentre que les dues sessilifoliamides pertanyen al grup Parvistemolina.



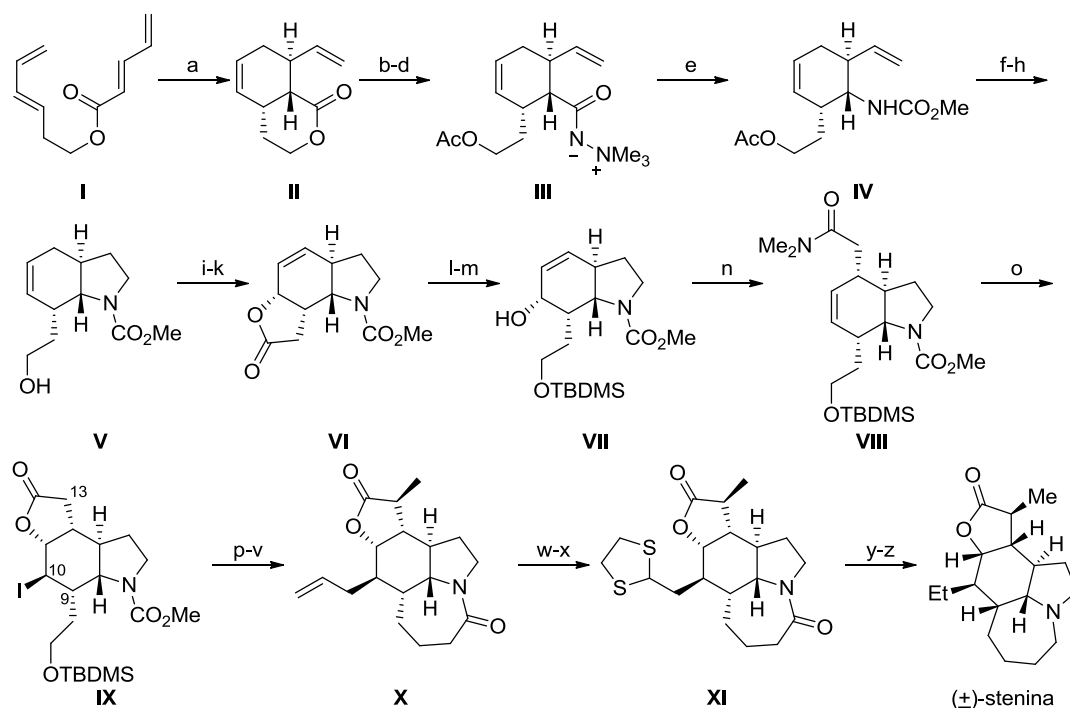
Esquema 1: Estructures de (-)-stenina i sessilifoliamides B i C.

Els tres alcaloides es diferencien principalment en que l'stenina és un sistema tetracíclic amb els 4 anells fusionats i, en canvi, les sessilifoliamides B i C presenten 2 anells fusionats i un tercer anell de furanona unit al sistema bicíclic a través d'un àtom de carboni; a més, les sessilifoliamides contenen un anell de pirrolidona en lloc de pirrolidina. Malgrat tot, els tres alcaloides estan constituïts pel mateix nombre d'àtoms de carboni i tenen la mateixa concatenació, excepte que l'stenina presenta un enllaç C-C addicional que dona lloc a l'anell de ciclohexà que no és present a les sessilifoliamides. D'acord amb la classificació de Greger,^{3b} on els tres alcaloides es troben englobats en la mateixa família, cal pensar que podrien tenir un mateix origen biogenètic. Aquest fet, unit a les similituds estructurals esmentades, ens va fer proposar un intermediari comú **1** del qual podrien procedir els tres alcaloides. A partir d'aquest intermediari, introduint la butenolida **2**, i realitzant les transformacions adients per tal de convertir el substituent Z en una cadena d'etil, es podrien assolir ambdues sessilifoliamides, B i C. Per altra banda, a partir d'aquí, si es formés un nou enllaç C-C entre l'anell de butenolida i l'anell de pirrolidona, es podria arribar a l'stenina.

1.1.6. Precedents sintètics d'*stenina*

En el cas concret de l'alcaloide *stenina*, fins al moment s'han dut a terme cinc síntesis totals, de les quals tres condueixen al racemat i les altres dues accedeixen a l'alcaloide en forma enantiopura.

La primera síntesi fou descrita per Chen i Hart al 1990, amb un total de 25 etapes i un rendiment global del 5%, per arribar a l'alcaloide en forma racèmica (Esquema 2).^{15a,b}



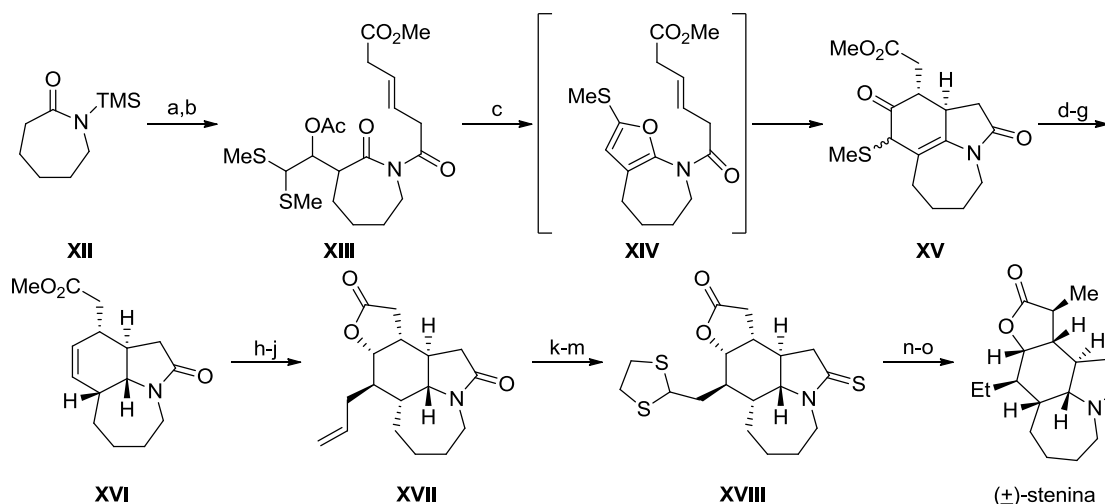
Reactius i condicions: (a) Et_2AlCl , CHCl_3 , 80 °C (67%); (b) H_2NNH_2 , H_2O , MeOH , reflux (87%); (c) MeI , K_2CO_3 , MeOH , reflux (100%); (d) AcCl , 0 °C $\rightarrow$ t.a. (100%); (e) mesitilè, reflux; després MeOH , reflux (94%); (f) 9-BBN, THF, 0 °C $\rightarrow$ t.a.; després $\text{NaBO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, H_2O , t.a. (95%); (g) MsCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , 0 °C $\rightarrow$ t.a. (100%); (h) MeLi , THF, -78 °C $\rightarrow$ t.a. (83%); (i) reactiu de Jones, acetona, 0 °C (83%); (j) I_2 , THF- Et_2O , NaHCO_3 , 0 °C $\rightarrow$ t.a. (95%); (k) DBU, toluè, reflux (98%); (l) 2-metilpropan-2-ol, MeOH , NaBH_4 , 50 °C (100%); (m) TBDMSCl , Et_3N , CH_2Cl_2 , DMAP, t.a. (97%); (n) $\text{MeC(OMe)}_2\text{NMe}_2$, xilens, reflux (93%); (o) I_2 , THF, H_2O , t.a. (75%); (p) $\text{CH}_2\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$, AIBN, benzè, reflux (83%); (q) LDA, MeI , THF, HMPA, -78 °C (87%); (r) DMSO , $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , -78 °C, després Et_3N (99%); (s) $\text{Ph}_3\text{P=CHCO}_2\text{Et}$, CHCl_3 , reflux (91%); (t) Red-Al, CuBr , THF, butan-2-ol, -78 °C $\rightarrow$ -20 °C (85%); (u) Me_3SiCl , CHCl_3 , t.a. (94%); (v) mesitilè, reflux (91%); (w) OsO_4 (cat.), NaIO_4 , THF, H_2O , t.a. (84%); (x) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $\text{SiO}_2\text{-SOCl}_2$, CH_2Cl_2 , t.a. (100%); (y) $(p\text{-MeOC}_6\text{H}_4\text{PS}_2)_2$, CH_2Cl_2 , t.a. (100%); (z) W-2 Ni-Raney, EtOH , reflux (80%).

Esquema 2. Síntesi de (+)-*stenina* per Chen i Hart (1990).^{15a,b}

La seqüència sintètica s'inicia amb una cicloadició de Diels-Alder intramolecular del tetraè **I**, que proporciona un únic diastereoisòmer. A continuació, es realitzen les transformacions necessàries sobre el bicicle **II** obtingut per generar l'intermedi **III**, que es el substrat necessari per realitzar una transposició de Curtius i accedir d'aquesta manera al carbamat **IV**, sobre el qual es

realitza una reacció d'hidroboració, seguida d'oxidació, del doble enllaç exocíclic. Aleshores, la mesilació de l'alcohol resultant i posterior tractament del mesilat amb MeLi produeix el tancament de l'anell de pirrolidina i, alhora, la desprotecció del grup hidroxil emmascarat en forma d'acetat, arribant així al derivat **V**. L'oxidació de l'alcohol fins a àcid, seguida d'una reacció de iodolactonització i una deshidrohalogenació porten a l'intermedi **VI**, on s'efectua una obertura reductiva sobre l'anell de lactona i es silila l'alcohol resultant, arribant d'aquesta manera al bicicle **VII**. Aquest intermedi es sotmet a una transposició de Claisen-Eschenmoser per generar **VIII**, que, després d'una reacció de iodolactonització, permet arribar a l'intermedi avançat **IX**, que ja conté tres dels quatre anells presents en l'alcaloide. L'al·lilació en la posició 10 d'aquest derivat, metilació a la posició 13 i, a continuació, extensió de la cadena lateral en la posició 9, seguida de la formació del lactam, condueixen al derivat **X**, que conté tots els anells de l'esquelet de l'stenina. L'oxidació de Johnson-Lemieux del grup al·lil i posterior reacció de l'aldehid resultant amb 1,2-etanoditiol permeten l'accés al tioacetal **XI**. Després de tractar el lactam amb el reactiu de Lawesson i posterior dessulfuració amb Ni-Raney, es completa la síntesi d'stenina en forma racèmica.

No trobem una altra síntesi d'stenina racèmica fins l'any 2002, en aquest cas descrita per Padwa i col·laboradors. Aquesta nova seqüència consta de 16 passos, amb un rendiment global del 2.1% (Esquema 3).^{15c}

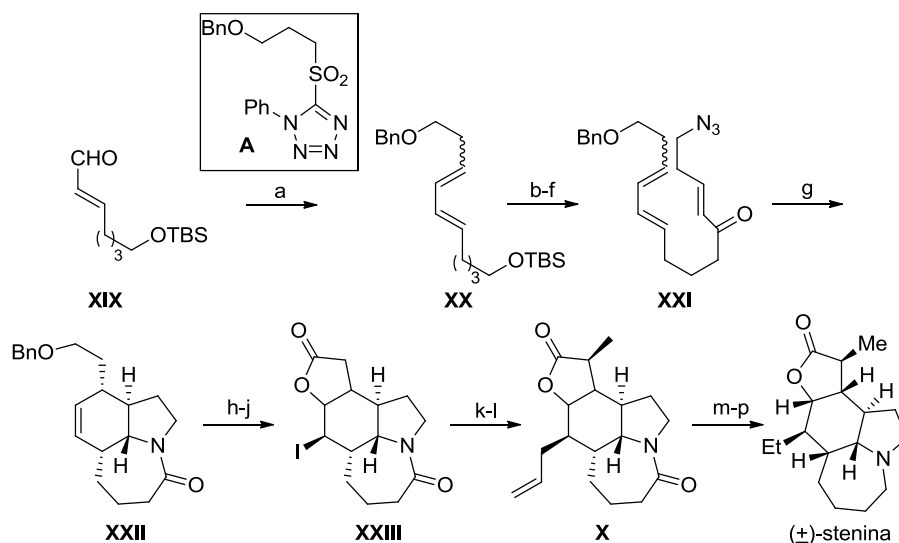


Reactius i condicions: (a) LDA, (MeS)₂CHCHO, THF, -78 °C; després, Ac₂O, -78 °C → t.a. (80%); (b) MeO₂CCH₂CH=CH-CH₂COCl, MS 4 Å, CH₂Cl₂, t.a. (85%); (c) DMTSF, CH₃CN, -40 °C (80%); (d) Ni-Raney W-2, EtOH, t.a. (95%); (e) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0 °C (77%); (f) H₂, [Ir(cod)pir(PCy₃)]PF₆, CH₂Cl₂, t.a. (80 %); (g) MsCl, NEt₃, CH₂Cl₂, 0 °C; després, DBU, toluè, reflux (64%); (h) LiOH, THF, MeOH, 0 °C; després, portar a pH 4 ; (i) I₂, CH₃CN, 0 °C (59%, 2 passos); (j) CH₂CHCH₂SnBu₃, AIBN, benzè, reflux (59%); (k) OsO₄, NaIO₄, THF, H₂O, t.a.; (l) HSCH₂CH₂SH, BF₃·Et₂O, CH₂Cl₂, -15 °C (50%, 2 passos); (m) reactiu de Lawesson, CH₂Cl₂, t.a. (77%); (n) Ni-Raney W-2, EtOH, reflux (93%); (o) LDA, HMPA, MeI, THF, -78 °C (65%).

Esquema 3. Síntesi de (±)-stenina per Padwa i col·laboradors (2002).^{15c}

S'ha de destacar que aquesta és l'única aproximació en la que l'anell d'azepina està present des de l'inici de la síntesi, ja que en la resta de rutes aquest anell es forma en els darrers estadis. Un dels passos clau d'aquesta síntesi és una reacció de cicloadició de Diels-Alder intramolecular, que permet la formació del derivat **XV**, que ja posseeix tres dels quatre anells necessaris. Per accedir a aquest intermedi, es parteix de l' ϵ -caprolactam **XII** i es derivatitza convenientment a **XIII**, precursor de l'amidofurà **XIV**, que evoluciona de manera espontània cap a l'adducte de Diels-Alder **XV**. A continuació, l'eliminació del grup tiometil per desulfuració amb Ni-Raney, posterior reducció en condicions de Luche i, finalment, hidrogenació del doble enllaç mitjançant el catalitzador de Crabtree i ulterior deshidratació condueixen al derivat **XVI**. La hidròlisi del grup èster, seguida d'una reacció de iodolactonització, permet la formació de la lactona i, per tant, es completa l'estructura de quatre anells presents en l'alcaloide. El substituent etil de l'anell de ciclohexà s'introdueix seguint una metodologia idèntica que en la síntesi anterior de Chen i Hart.

Al mateix any 2002, Aubé i col·laboradors descriuen una síntesi formal de (+)-stenina en 12 etapes i un rendiment global del 12% (Esquema 4).^{15d}



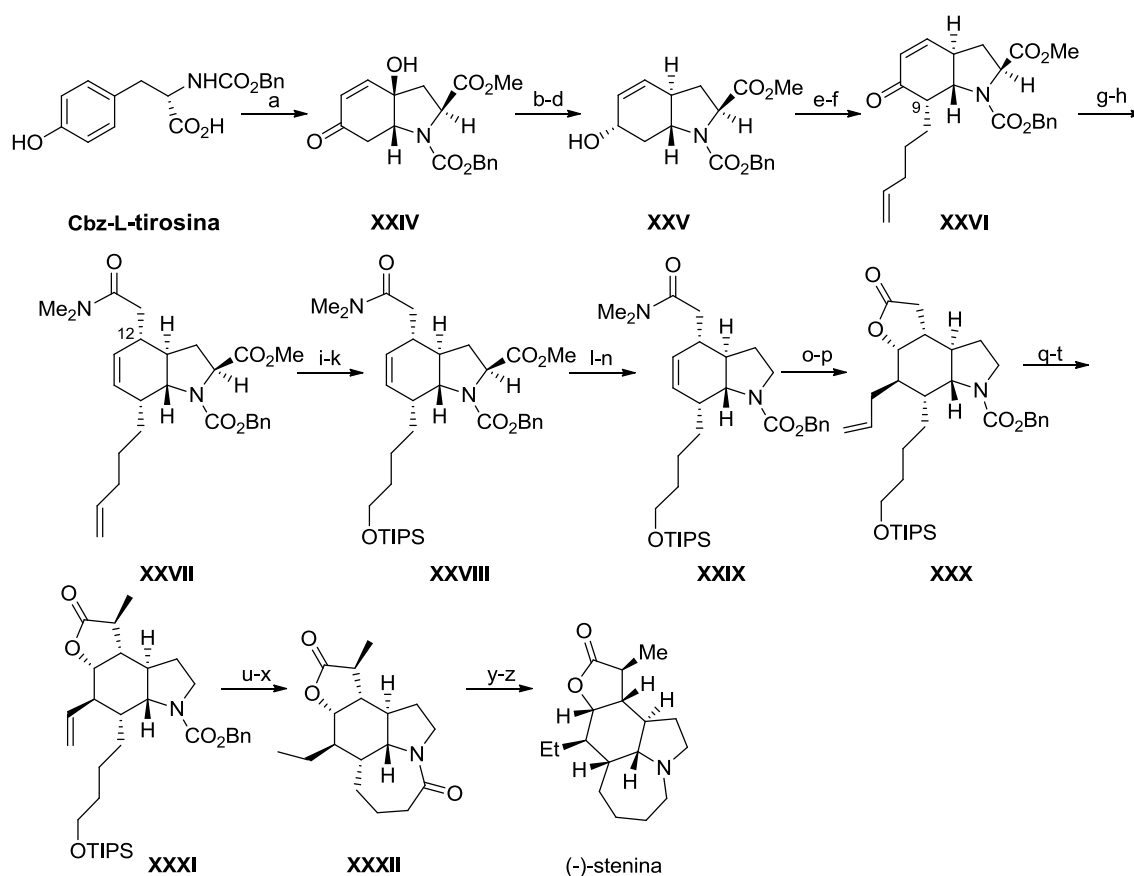
Reactius i condicions: (a) **(A)**, LiHMDS, THF, -78 °C → t.a. (90%); (b) PPTS, EtOH, t.a. (95%); (c) (COCl)₂, DMSO, CH₂Cl₂, -78 °C; després, NEt₃, -78 °C → t.a. (99%); (d) [(MeO)₂P(O)CH₂Li], BuLi, THF, -78 °C → 0 °C (92%); (e) TPAP, NMO, MS 4 Å, CH₂Cl₂, t.a. (75%); (f) Ba(OH)₂·8H₂O, N₃CH₂CH₂CHO, THF, H₂O, t.a. (85%); (g) MeAlCl₂, CH₂Cl₂, reflux (43%); (h) Na, NH₃, THF, -78 °C (99%); (i) CrO₃, H₂SO₄, acetona, 0 °C → t.a.; (j) I₂, NaHCO₃, THF, Et₂O, 0 °C → t.a. (80%, 2 passos); (k) CH₂CHCH₂SnBu₃, AIBN, benzè, reflux (93%); (l) LiHMDS, MeI, THF, -78 °C (77%); (m-p) síntesi de Chen i Hart.^{15a,b}

Esquema 4. Síntesi de (+)-stenina per Aubé i col·laboradors (2002).^{15d}

La seva estratègia sintètica combina una reacció de Diels-Alder i una transposició d'Schmidt, ambdues intramoleculars, que permeten formar tres dels quatre anells presents en

l'alcaloide sense aïllar cap intermedi (etapa g). La síntesi del precursor **XXI**, necessari per dur a terme aquesta transformació en cadena, s'inicia amb una olefinació de Julia entre l'aldehid **XIX** i una sulfona convenientment funcionalitzada (**A**). El trencament de l'èter silíc de l'intermedi **XX**, seguida d'una oxidació de Swern, proporciona un aldehid que es fa reaccionar amb dimetoxifosfonometilur de liti. S'obté d'aquesta manera un β -hidroxifosfonat que s'oxida per generar el corresponent β -oxofosfonat. El qual se sotmet a una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons amb 3-azidopropanal per donar el precursor **XXI**. Tot seguit, en presència de MeAlCl_2 s'aconsegueix la reacció dominó Diels-Alder/Schmidt que condueix al tricicle **XXII**. Per a la construcció de l'anell de butirolactona s'utilitza una reacció de iodolactonització, de la mateixa manera que en las síntesis anteriors. També emprant metodologies paral·leles a les descrites en les esmentades síntesis, s'introdueix el grup al·lil i es metila la lactona, de manera que s'accedeix a l'intermedi **X**, i es completa d'aquesta manera la síntesi formal de ($\pm$)-stenina.

La primera síntesi enantioselectiva de (-)-stenina es va publicar l'any 1995, fruit del treball de Wipf i col·laboradors. La ruta dissenyada consta d'un total de 26 passos i proporciona l'alcaloide objectiu amb un rendiment global de l'1% (Esquema 5).^{16a}



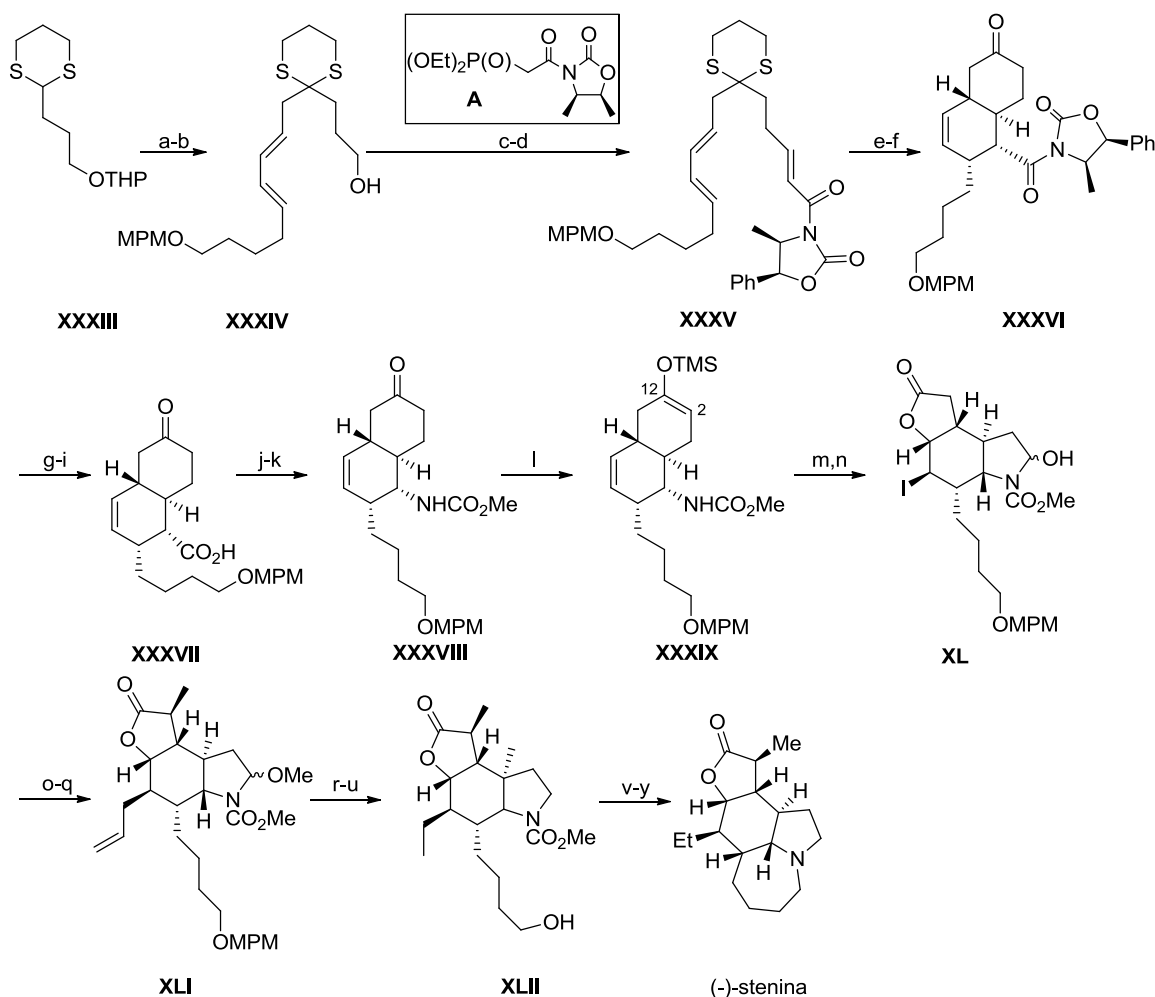
Reactius i condicions: (a) $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, MeOH, NaHCO_3 , 23 °C (54%); (b) Bz_2O , CH_2Cl_2 , piridina, DMAP, reflux (90%); (c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, THF, t.a. (99%); (d) $\text{Pd}(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$, THF, Bu_3P , HCO_2H , Et_3N , 60 °C (68%); (e) TPAP (cat.), NMO, CH_2Cl_2 , MS 4 Å, 0 °C $\rightarrow$ t.a. (90%); (f) KHMDS, toluè, -80 °C; després, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_3\text{OTf}$, THF, -60 °C (51%); (g)

NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, THF, MeOH, 40 °C (91%); (h) MeC(OMe)₂NMe₂, xilens, reflux (85%); (i) AD-mix-β, *tert*-BuOOH, H₂O, 5 °C; després, *tert*-BuOH, H₂O, NaIO₄, t.a. (82%); (j) NaBH₄, THF, MeOH (93%); (k) TIPSCl, imidazole, 4-DMAP (cat.), CH₂Cl₂, t.a. (100%); (l) LiOH, THF, MeOH, H₂O, 40 °C (90%); (m) PhOP(O)Cl₂, C₆H₅SeH, Et₃N, THF, 0 °C → 22 °C; (n) nBu₃SnH, AIBN (cat.), xilens, 130 °C (79%, 2 passos); (o) I₂, THF, pH 5.5, 21 °C (85%); (p) CH₂CHCH₂SnBu₃, AIBN (cat.), 80 °C (90%); (q) LDA, THF, HMPA, MeI, -78 °C (87%); (r) OsO₄ (cat.), NaIO₄, THF, H₂O, *tert*-BuOH, 0 °C → 21 °C; (s) NaBH₄, THF, MeOH, -40 °C (63%, 2 passos); (t) *o*-(NO₂)PhSeCN, nBu₃P, THF, 0 °C; després, H₂O₂, THF, 21 °C (87%); (u) HF, CH₃CN 0 °C; (v) reactiu de Dess-Martin, CH₂Cl₂, 21 °C; després, THF, 2-metilbut-2-en, NaClO₂, Na₂HPO₄ ac., 0 °C; (w) H₂, Pd(OH)₂/C, MeOH, 21 °C; (x) C₆F₅P(O)Ph₂, CH₂Cl₂, 21 °C (71%, 4 passos); (y) (*p*-MeOC₆H₄PS₂)₂, CH₂Cl₂, 21 °C (93%); (z) Ni-Raney, EtOH, 21 °C (78%).

Esquema 5. Síntesis de (-)-stenina per Wipf i col·laboradors (1995).^{16a}

La seqüència sintètica s'inicia amb la preparació de l'esquelet bicíclic **XXV** a través de l'oxidació de la Cbz-L-tirosina, que actua com a font de quiralitat. Aleshores l'esterificació de l'alcohol al·lílic en forma de benzoat, reducció de Luche del grup carbonil de l'enona i posterior substitució nucleòfila del grup benzoat per un hidrur mitjançant la metodologia de Tsuji-Trost genera l'alcohol al·lílic **XXV**. En aquest bicicle s'oxida l'alcohol a cetona per poder introduir la cadena lateral en la posició 9 a través de l'alquilació del corresponent enolat, de manera que s'arriba al derivat **XXVI**. Novament, es recupera el grup hidroxil a partir de la cetona, per obtenir l'alcohol al·lílic necessari per dur a terme una transposició de Claisen-Eschenmoser i introduir d'aquesta manera la cadena lateral d'acetamida en la posició 12. El derivat **XXVII** obtingut es sotmet a una reacció de dihidroxilació regioselectiva, seguida d'una ruptura oxidativa del corresponent diol, reducció amb NaBH₄ i posterior protecció del grup hidroxil, arribant d'aquesta manera al derivat **XXVIII**. La descarboxilació reductiva d'aquest compost porta a l'intermedi **XXIX**, que es sotmet a una reacció de iodolactonització, seguida d'una al·lilació radicalària estereoselectiva, per donar lloc al tricicle **XXX**. La metilació de l'anell de lactona i posterior conversió del grup al·lil a vinil, condueixen al derivat **XXXI**. El tancament de l'anell d'azepina s'inicia amb la desililació de **XXXI**, seguida de l'oxidació de l'alcohol a àcid. La hidrogenació del carbat i posterior tractament amb el reactiu C₆F₅P(O)Ph₂ condueixen al lactam **XXXII**, la desoxigenació del qual produeix l'stenina.

Un any més tard, apareix a la bibliografia una segona síntesi enantioselectiva de (-)-stenina, l'última coneguda fins al moment. Aquesta nova ruta, dissenyada per Morimoto i col·laboradors, consta d'un total de 24 passos i proporciona un rendiment global de l'1.8% (Esquema 6).^{16b,c}



Reactius i condicions: (a) $n\text{BuLi}$, THF, $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$; després, $(E,E)\text{-MPMO}(\text{CH}_2)_4\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{Cl}$, HMPA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$; (b) PTSA, H_2O , MeOH, THF, t.a. (68%, 2 passos); (c) pir-SO_3 , DMSO, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (85%); (d) **A**, Et_3N , LiCl, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (90%); (e) Me_2AlCl , CH_2Cl_2 , $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ (85%); (f) AgNO_3 , *N*-clorosuccinimida, $\text{CH}_3\text{CN}-\text{H}_2\text{O}$, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (80%); (g) LiSEt , THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (91%); (h) Et_3SiH , 10% Pd/C, acetona, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (100%); (i) NaClO_2 , NaH_2PO_4 , 2-metilbut-2-en, *t*-BuOH, H_2O , $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$ (100%); (j) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{N}_3$, DMF, Et_3N , $60\text{ }^{\circ}\text{C}$; (k) MeOH, CuCl (cat.), t.a. (82%, 2 passos); (l) TMSCl, NaI, CH_3CN , Et_3N , $50\text{ }^{\circ}\text{C}$; (m) MCPBA, hexà, CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{t.a.}$; (n) H_5IO_6 , THF, H_2O , t.a.; després, I_2 , NaHCO_3 , t.a. (50%, 3 passos); (o) CSA, $\text{CH}(\text{OMe})_3$, MeOH, CH_2Cl_2 , t.a. (90%); (p) $\text{CH}_2=\text{CHCH}_2\text{SnBu}_3$, AIBN (cat.), toluè, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ (80%); (q) LDA, THF, HMPA, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$; després, MeI, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (73%); (r) Et_3SiH , $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_3CN , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (82%); (s) OsO_4 (cat.), NaIO_4 , THF, H_2O , t.a. (75%); (t) $\text{HSCH}_2\text{CH}_2\text{SH}$, $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$, CH_2Cl_2 , $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ (81%); (u) Ni-Raney W2, EtOH, reflux (85%); (v) MsCl, Et_3N , CH_2Cl_2 , $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (88%); (w) NaI, acetona, reflux (98%); (x) TMSI, CH_2Cl_2 , t.a.; (y) CH_3CN , reflux (70%, 2 passos).

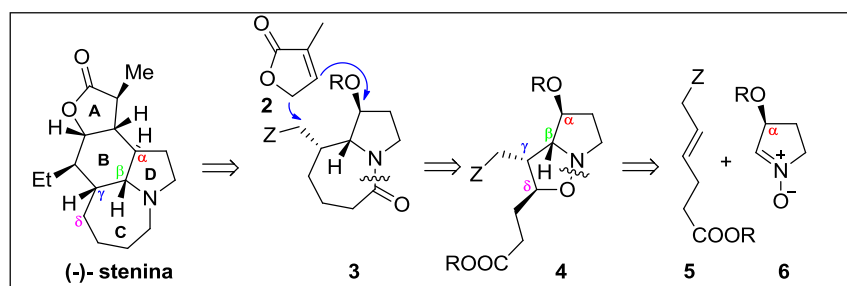
Esquema 6. Síntesis de (-)-stenina per Morimoto i col·laboradors (1996).^{16b,c}

De la mateixa manera que en les síntesis racèmiques anteriorment descrites, també en aquest cas un dels passos clau és una ciclació de Diels-Alder intramolecular, amb la novetat que ara el substrat **XXXV** conté l'oxazolidina d'Evans, que actua com auxiliar quiral. Aquest substrat **XXXV** s'obté a partir del tioacetal **XXXIII**, per alquilació amb la cadena lateral que conté el diè i posterior introducció de l'oxazolidina d'Evans al formar el dienòfil. La cicloaddició i posterior hidròlisi del tioacetal condueixen a un únic isòmer bicíclic **XXXVI**. Després de l'eliminació de

l'auxiliar quiral i la transformació de l'àcid resultant en el corresponent carbamat mitjançant una transposició de Curtius, s'obté l'intermedi **XXXVIII**. A partir de la cetona present en **XXXVIII** s'aconsegueix la formació regioselectiva de l'èter d'enol silílic **XXXIX**, que es tracta consecutivament amb àcid *m*-cloroperbenzòic i àcid ortoperiòdic provocant el trencament de l'enllaç 2-12 per generar l'àcid carboxílic que se sotmet *in situ* a una iodolactonització, de manera que s'obté el derivat tricíclic **XL**. La protecció de l'aminal, posterior al·lilació de Hart i metilació de la lactona porta a l'intermedi **XLI**. La reducció dels grups acetal i *p*-metoxibenzil èter, seguit de la conversió del grup al·lil en etil, condueix al derivat **XLII**. La substitució del grup hidroxil per iode, i posterior trencament del carbamat, permet la ciclació per formar l'anell d'azepina i completar d'aquesta manera la síntesi de (-)-stenina.

1.1.7. Precedents al nostre grup de recerca

Al nostre grup d'investigació, es va iniciar fa alguns anys un projecte dirigit a la síntesi d'alcaloides d'*Stemona*, fent servir com a pas clau per a la construcció de l'esquelet d'1-azabiclo[5.3.0]decà una reacció de cicloaddició 1,3-dipolar entre un *N*-òxid de pirrolina i un sintó C₆ convenientment funcionalitzat. En el cas concret de la (-)-stenina, l'anàlisi retrosintètica que es va proposar es mostra en l'Esquema 7.



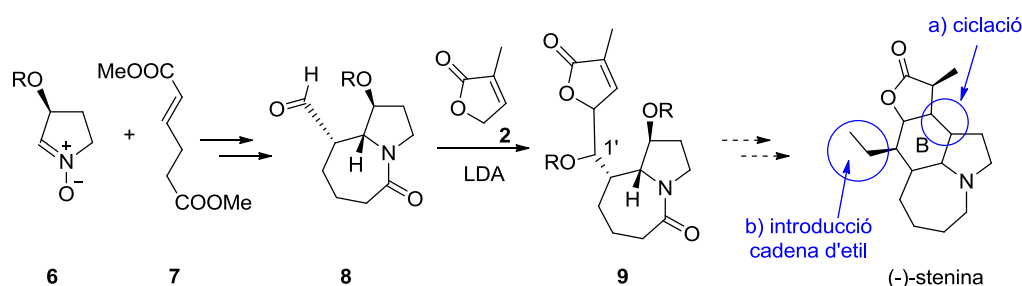
Esquema 7: Anàlisi retrosintètica proposada per a (-)-stenina.

L'intermedi azabíclic **3** (anells **C** i **D**) podria generar-se a partir de la isoxazolidina **4** per trencament reductiu de l'enllaç N-O i posterior ciclació. Aquesta isoxazolidina provindria d'una reacció de cicloaddició 1,3-dipolar entre una olefina convenientment substituïda **5** i una nitrona enantiopura cíclica **6**. L'intermedi **3** podria permetre la introducció de l'anell de γ-lactona **A** a partir d'una butenolida comercial **2** per formació dels dos enllaços C-C necessaris per tancar l'anell de sis membres **B** present en l'esquelet característic d'aquest subgrup, completant-se d'aquesta manera els quatre anells (**A**, **B**, **C** i **D**) de (-)-stenina.

S'ha de destacar que l'assequibilitat de la nitrona cíclica **6** en forma enantiopura resulta un dels punts essencials d'aquesta aproximació, ja que els seu centre estereogènic α actua com a inductor d'asimetria en aquesta síntesi enantioselectiva de l'alcaloide. A la reacció de cicloaddició

es creen tres centres estereogènics addicionals, β , γ i δ , dels quals β i γ han de romandre inalterats al llarg de tota la síntesi. Serà per tant molt important aconseguir una bona diastereoselectivitat en la formació de la isoxazolidina **4** i accedir a aquesta de forma òptimament pura.

A la bibliografia existeix un gran nombre de síntesis de nitrones homoquirals;³⁶ en concret, per a la síntesi d'una nitrona com **6** ens vàrem fixar en els treballs de Brandi i col·laboradors,^{36t} ja que desenvolupen la síntesi de nitrones homoquirals amb aquesta estructura. A partir d'una d'aquestes nitrones, en el nostre grup d'investigació, en el moment de l'inici de la present tesi, s'havia aconseguit preparar l'intermedi **8** i unir l'anell de butenolida a aquest lactam, obtenint així l'intermedi **9** amb tres dels quatre anells del producte natural (Esquema 8).³⁷



Esquema 8: Preparació de **9** i pla sintètic cap a (-)-stenina.

³⁶ Nitrones enantiomèricament pures:

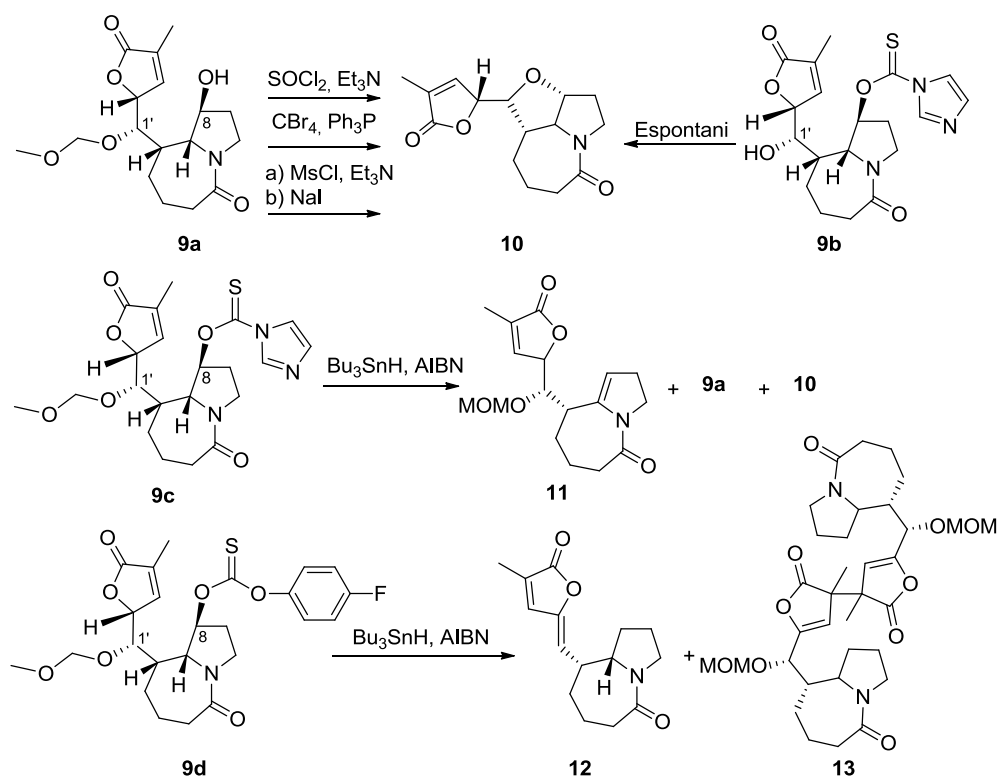
(a) Golik, J.; Wong, H.; Krishnan, B.; Vyas, D. M.; Doyle, T. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1851-1854. (b) Ballini, R.; Marcantoni, E.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1316-1318. (c) Oppolzer, W.; Bochet, C. G.; Merifield, E. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7015-7018. (d) Cicchi, S.; Goti, A.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4743-4748. (e) de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Chem. Commun.* **1995**, 2097-2098. (f) Ishikawa, T.; Tajima, Y.; Fukui, M.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 1863-1864. (g) Hall, A.; Meldrum, K. P.; Therond, P. R.; Wightman, R. H. *Synlett* **1997**, 123-125. (h) Closa, M.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1031-1037. (i) Merino, P.; Franco, S.; Merchan, F. L.; Tejero, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 3489-3496. (j) Goti, A.; Cicchi, S.; Fedi, V.; Nannelli, L.; Brandi, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3119-3125. (k) Closa, M.; Wightman, R. H. *Synth. Commun.* **1998**, 28, 3443. (l) Murahashi, S.-I.; Ohtake, H.; Imada, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2765-2766. (m) Cicchi, S.; Nunes, Jr., J.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 419-421. (n) Goti, A.; Cacciarini, M.; Cardona, F.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2853-2856. (o) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Gumina, G.; Rescifina, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Romeo, G.; Romeo, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9321-9327. (p) Carda, M.; Portolés, R.; Murga, J.; Uriel, S.; Marco, J. A.; Domingo, L. R.; Zaragoza, R. J.; Röper, H. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7000-7009. (q) Cordero, F. M.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2475-2477. (r) Cicchi, S.; Marradi, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 6503-6505. (s) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Gallagher, T.; Milán, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 437-445. (t) Cordero, F. M.; Pisaneschi, F.; Gensini, M.; Goti, A.; Brandi, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 12, 1941-1951. (u) Alibés, R.; Blanco, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Álvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 523-525. (v) Gella, C.; Ferrer, E.; Alibés, R.; Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 6365-6367. (w) Brandi, A.; Cardona, F.; Cicchi, S.; Cordero, F.; Goti, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 7808-7821.

³⁷ Eva Casas, *Tesi Doctoral*, Universitat Autònoma de Barcelona, **2005**.

Va ser a partir d'aquest punt de la síntesi on es van detectar dos importants dificultats en el desenvolupament de la mateixa:

a) Ciclació amb formació de l'anell **B** de sis membres (Esquema 9):

Es van realitzar diferents assajos de ciclació radicalària, encaminats a la formació de l'anell de ciclohexà, **B**, sobre intermedis del tipus **9**, sense que en cap dels casos s'obtingués el producte esperat. Es va poder observar com les reaccions assajades donaven lloc a processos competitiu d' S_N2 intramolecular o d'eliminació, per formar el tetrahidrofuran **10** o els alquens **11** i **12**, respectivament. També es va detectar la formació d'un dímer **13**.



Esquema 9: Intents de ciclació radicalària d'intermedis **9**.

La formació de productes com **11**, **12** i **13** sembla indicar que s'ha generat el radical en la posició C_8 . No obstant, probablement problemes associats a l'orientació dels substituents fan que altres processos competitiu predominin sobre la inserció d'aquest radical en l'enllaç π C-C de la furanona que donaria lloc a la ciclació desitjada amb formació de l'anell **B**.

b) Introducció de la cadena d'etil en la posició $\text{C}_{1'}$:

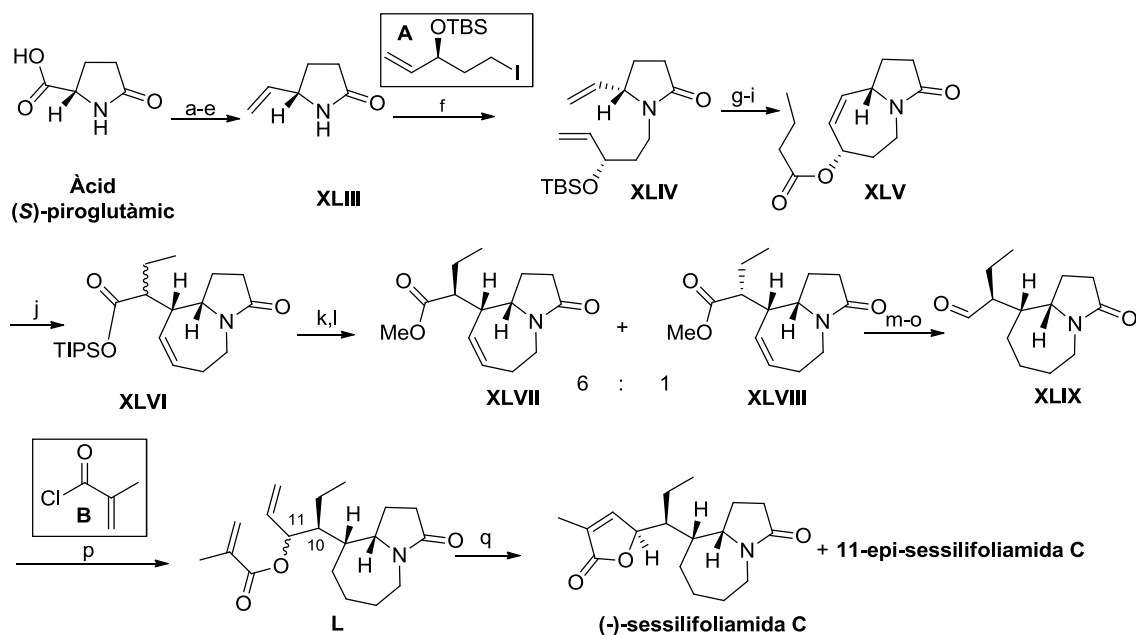
Per altre banda, també es va estudiar la introducció del grup etil en $\text{C}_{1'}$ en alguns intermedis del tipus **9**, que mai va donar resultats fructífers, mostrant que aquesta posició està probablement molt impedita estèricament. D'aquest fet, es pot concloure que potser la introducció de la cadena de dos carbonis en aquesta posició hauria de dur-se a terme amb anterioritat a la inserció de l'anell de furanona.

A la vista d'aquestes dificultats, es podria:

- Investigar altres opcions en l'etapa de ciclació radicalària.
- Realitzar l'homologació de la cadena en posició C_{1'} abans de l'acoblament amb la furanona mitjançant una reacció d'olefinació de Wittig, el que proporcionaria una estabilitat addicional que l'alcohol o els seus derivats protegits sembla ser que no atorguen.

1.1.8. Precedents sintètics de sessilifoliamida

Com ja s'ha indicat anteriorment, els alcaloides *sessilifoliamida B* i *sessilifoliamida C* pertanyen a la família Parvistemolina (Figura 1 i Esquema 1) i cal destacar que, en el moment d'iniciar el nostre treball i des de que van ser aïllats l'any 2003 de les arrels de la planta *Stemona sessilifolia*,³⁸ no havien estat encara sintetitzats. Tanmateix, durant la redacció de la present memòria, Wipf i col·laboradors van publicar la primera síntesi de (-)-sessilifoliamida C, en 21 passos i un rendiment global del 3.6% (Esquema 10).³³



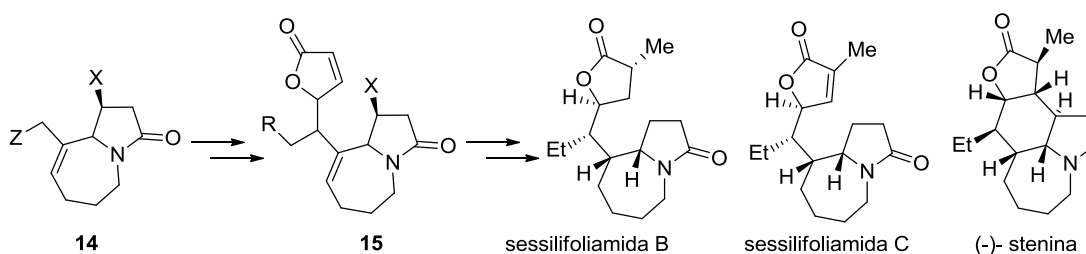
Reactius i condicions: (a) DCC, EtSH, DMAP, CH₂Cl₂/DMF (71%); (b) Boc₂O, DMAP, MeCN (83%); (c) Pd/C (5 mol %), Et₃SiH (3 eq), acetona; (d) MePPh₃Br, *t*-BuOK, THF, t.a. (96%, 2 passos); (e) TFA (5 eq.), CH₂Cl₂ (95%); (f) A (1.1 eq), Bu₄NHSO₄, NaOH, H₂O, toluè, t.a. (75%); (g) catal. Grubbs 2ona generació (5 mol %), CH₂Cl₂, 40 °C (91%); (h) PTSA, MeOH (98%); (i) àcid butíric, EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂ (92%); (j) LiHMDS, TIPSCl, THF/HMPA, -78 °C; i després xilens (140 °C); (k) TBAF, THF; (l) TMSCHN₂, benzè/MeOH (dr= 6:1) (51%, 4 passos); (m) Pd/C, H₂, MeOH (99%); (n) LiBH₄, THF (58-71%); (o) (COCl)₂, DMSO, NEt₃, CH₂Cl₂ (89%); (p) CH₂CHMgBr, THF, (-78 °C a 0 °C); després B, (dr= 2:1) (59%); (q) catal. Grubbs 2ona generació (3 x 10% mol), CH₂Cl₂, 40 °C, (84%).

Esquema 10: Síntesi de (-)-sessilifoliamide per Wipf i col·laboradors (2011).³³

³⁸ Kakuta, D.; Hitotsuyanagi, Y.; Matsuura, N.; Fukaya, H.; Takeya, K.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 7779-7786.

Aquesta síntesi parteix de l'àcid (S)-piroglutàmic, el qual es transforma en tioèster, es protegeix el nitrogen en forma de carbamat de *tert*-butil (BOC) i llavors es duu a terme una reducció de Fukuyama, que rendeix l'aldehid corresponent. Ràpidament, l'aldehid es sotmet a una olefinació de Wittig, seguit de la desprotecció del nitrogen per donar, finalment, el compost **XLIII**. Tot seguit, es prepara per alquilació del lactam **XLIII** amb el iodur **A**, el diè **LXIV**, el qual dóna lloc a la formació de l'anell d'azepina per mitjà d'una metàtesi de tancament d'anell; continuant amb la desililació i posterior esterificació amb àcid butíric, per obtenir l'èster **XLV**. L'enolització amb LiHMDS seguit d'atrapament de l'enolat amb TIPSCI genera el derivat que, mitjançant una transposició d'Ireland-Claisen, introdueix el carboni metí C10 típic de les sessilifoliamides, generant d'aquesta manera el compost **XLVI**. El tractament posterior amb TBAF, seguit del trimitilsilil diazometà, dóna lloc als corresponents èsters metílics **XLVII** i **XLVIII**. L'èster **XLVII** s'hidrogena, seguit de reducció amb LiBH₄ i posterior oxidació en condicions de Swern per generar l'aldehid **XLIX**. La reacció de l'aldehid amb bromur de vinil magnesi genera l'alcòxid al·lílic que s'acila *in situ* amb clorur de metacrilòil, **B**, per generar **L**. Finalment, una metàtesi de tancament d'anell forma l'anell de butenolida assolint-se com a isòmer majoritari la (-)-sessilifoliamida C.

Com ja s'ha comentat anteriorment, l'estructura de les dues sessilifoliamides és molt similar a la d'stenina, ja que contenen el mateix nombre de carbonis en el seu esquelet tot i que consten de tres anells en lloc dels quatre anells fusionats de l'stenina (Figura 3). Una altra diferència destacable és que les dues sessilifoliamides contenen un grup amida en lloc del grup amina de l'stenina. Degut a les similituds estructurals dels tres alcaloides i degut a les dificultats que presenta l'aproximació a stenina basada en l'ús d'una nitrona cíclica, en la segona part del nostre treball, ens vam proposar estudiar una nova ruta sintètica encaminada a assolir els tres alcaloides des d'intermedis comuns (Esquema 11).

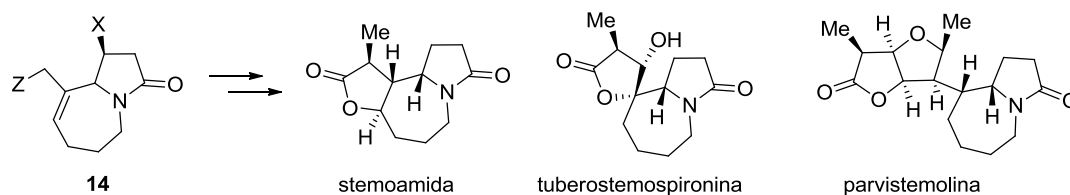


Esquema 11: Ruta sintètica per abordar la síntesi dels tres alcaloides.

En la nova aproximació, a partir d'un compost **14**, que presenta un anell de pirrolidona, s'hauria d'introduir la cadena d'etil i l'anell de butenolida, per arribar a un intermedi del tipus **15**, que amb poques transformacions podria portar a les dues sessilifoliamides. Una posterior ciclació

per generar l'anell de sis membres i una reducció de l'amida a amina conduirien, al seu torn, a l'stenina. Tanmateix, el fet de tenir el grup carbonil en l'anell de pirrolidina, proporciona una geometria diferent en els compostos de tipus **15** respecte als de tipus **9**, que, eventualment, podria afavorir la ciclació radicalària.

Per altra banda, aquest nou compost **14**, amb estructura de lactam, podria ser un precursor adequat d'altres alcaloides d'stemona (Esquema 12).

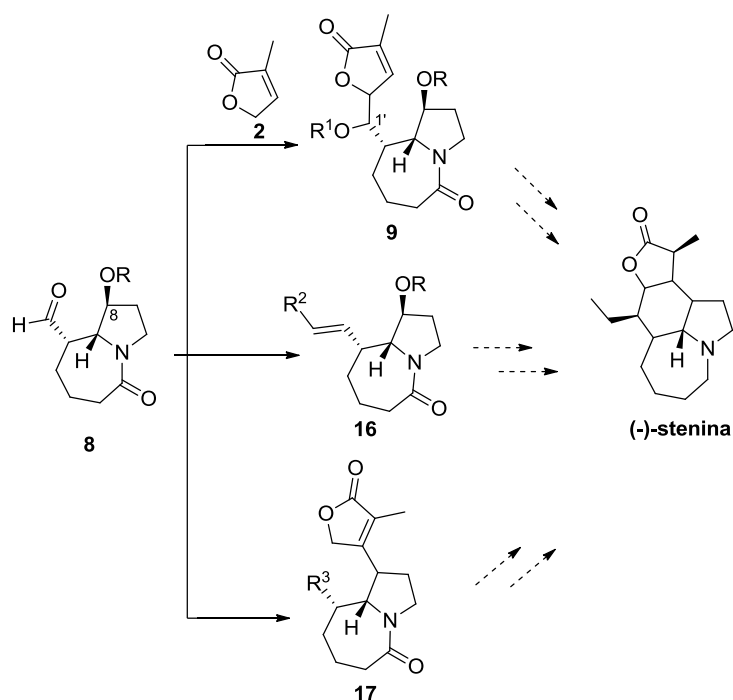


Esquema 12: El lactam **14** com a precursor d'altres alcaloides d'Stemona.

1.2. OBJECTIUS

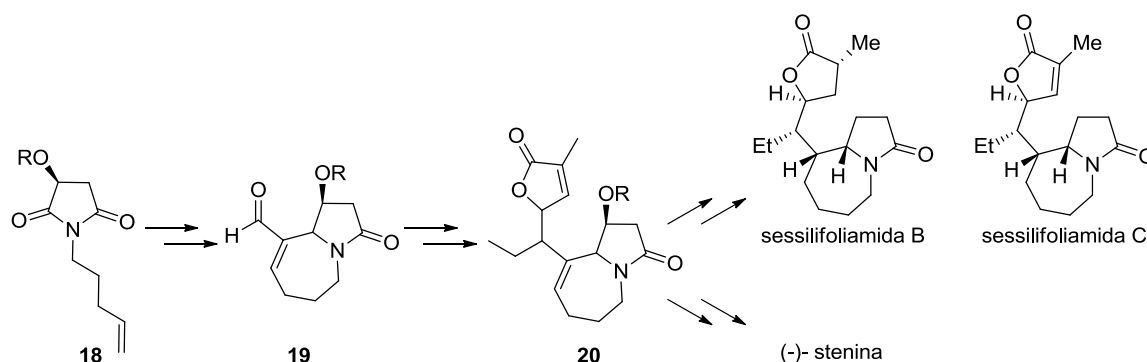
A la vista del fins aquí exposat, els objectius plantejats per la present Tesi, varen ser:

- 1) Reproduint la metodologia prèviament desenvolupada en el nostre grup d'investigació,³⁷ arribar a intermedis de tipus **9** i, en aquest punt, assajar reaccions radicalàries alternatives a les estudiades en l'anterior treball, per tal de generar l'anell ciclohexànic de l'alcaloide (-)-stenina. A més, estudiar altres possibilitats com la introducció de la cadena d'etil prèviament a la inserció de l'anell de butenolida o la inserció d'aquest anell en el C₈ de l'anell d'azepina (Esquema 13).



Esquema 13: Alternatives sintètiques per arribar a (-)-stenina.

- 2) Desenvolupar una nova metodologia per tal d'arribar als alcaloides, sessilifoliàmida B i sessilifoliàmida C, que posteriorment pogués ser també aplicada a la síntesi d'stenina (Esquema 14).



Esquema 14: Alternativa sintètica per arribar als tres alcaloides a través de l'intermedi comú **20**.

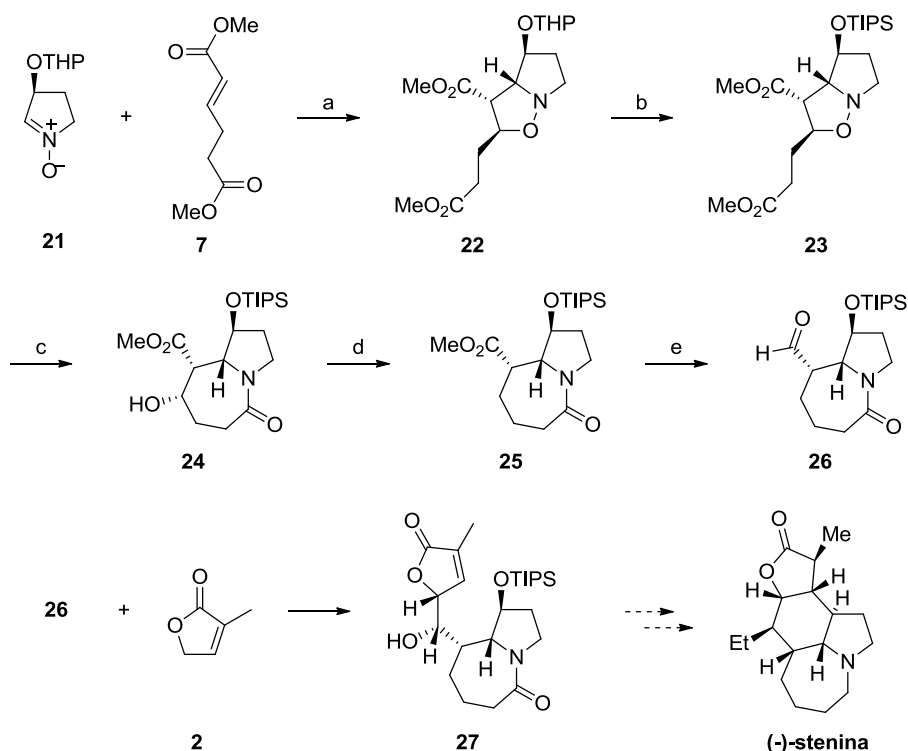
2. Resultats i Discussió

***Primera aproximació: (-)-stenina a partir
d'una nitrona cíclica***

*Stemona sessilifolia**Stemonaceae*

2A. PRIMERA APROXIMACIÓ: (-)-STENINA A PARTIR D'UNA NITRONA CÍCLICA

En el moment d'iniciar la present tesi doctoral, en el nostre grup d'investigació, la Dra. Eva Casas ja havia estat treballant en la síntesi de (-)-stenina, tal i com ja s'ha comentat en la introducció. Tenint en compte els seus resultats, el primer que ens vàrem proposar va ser reproduir la ruta sintètica realitzada anteriorment, millorant-la en el cas que fos possible i arribar a intermedis avançats com l'aldehid **26** (Esquema 15), a partir del qual es podria procedir a realitzar modificacions funcionals o estratègiques per tal d'avançar en la síntesi.



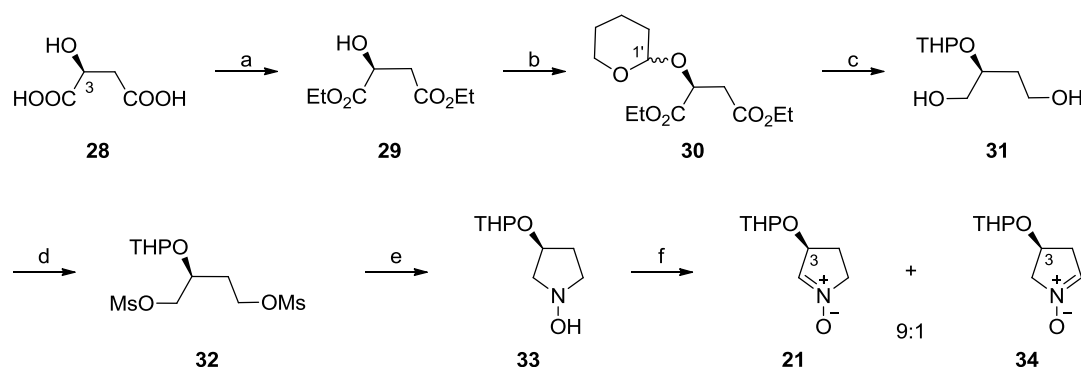
Reactius: (a) toluè, reflux (71%); (b) *p*-TsOH, MeOH, reflux; després, TIPS-OTf, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a. (80%); (c) H₂, Pd/C, AcOH, AcOEt, t.a.; després, toluè, reflux (85%); (d) TCDI, THF, t.a.; després, Bu₃SnH, AIBN, toluè, reflux (72%); (e) LiBH₄, Et₂O, t.a.; després, DMPI, CH₂Cl₂, t.a. (64%); (f) **2**, LDA, THF, -78 °C (80%).

Esquema 15: Esquema sintètic cap a (-)-stenina.

2A.1. SÍNTESI DE L'ALDEHID 26

2A.1.1. Síntesi de la nitrona 21

Per reproduir la seqüència de l'Esquema 15, en primer lloc es va preparar la nitrona **21** (Esquema 16), modificant la síntesi descrita per Brandi i col·laboradors,^{36t} per millorar els resultats precedents. Així, es va partir de l'àcid L-màlic, **28**, en comptes del malat de dimetil. Per altre banda, també es varen modificar les condicions en la protecció del grup hidroxil en forma de dihidropirà (DHP), realitzant la reacció amb catàlisi àcida de *p*-toluensulfonat de piridini (PPTS) en lloc de la resina àcida Amberlyst 15.



Reactius: (a) *p*-TSOH, EtOH, toluè, reflux (88%); (b) DHP, PPTS, CH₂Cl₂, t.a. (97%); (c) LiAlH₄, Et₂O, reflux a t.a. (83%); (d) MsCl, Et₃N, CH₂Cl₂, t.a. (93%); (e) Hidroxilamina, Et₃N, CH₂Cl₂, reflux (76%); (f) HgO, CH₂Cl₂, t.a. (70%).

Esquema 16: Obtenció de la nitrona **21** de forma enantiopura.

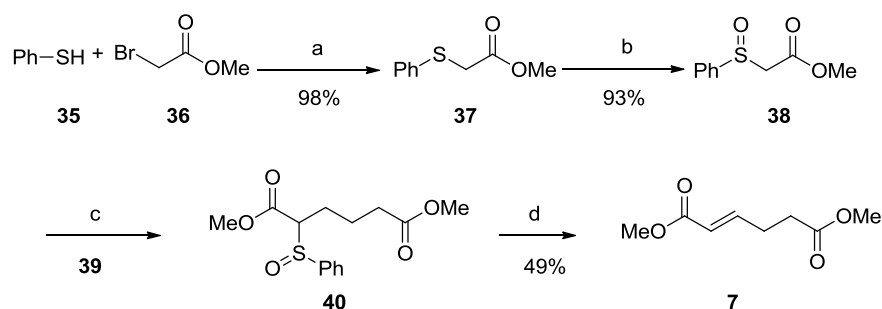
D'aquesta manera, partint de l'àcid L-màlic, **28**, es van esterificar els dos grups àcid i posteriorment es va protegir el grup hidroxil de **29** amb dihidropirà (DHP), generant així dos diastereoisòmers **30** degut al nou centre estereogènic 1'. A continuació, es varen reduir els dos èsters etílics amb LiAlH₄ i el diol corresponent **31** es va dimesilar amb clorur de mesil en presència de Et₃N en el si de CH₂Cl₂. Finalment, es va sintetitzar la hidroxipirrolidina **33** per doble substitució nucleòfila amb hidroxilamina, oxidant-se posteriorment amb HgO groc, rendint una barreja de les dues nitrones regioisomèriques **21** i **34** en una relació 9:1, respectivament.

D'aquesta manera, es va completar la síntesi de la nitrona **21**, com a barreja de dos diastereoisòmers, ambdós amb configuració *S* al centre estereogènic de la posició 3. Aquesta seqüència s'ha realitzat a escala multigram amb un rendiment global del 35%.

2A.1.2. Síntesi de l'(E)-2-hexendioat de dimetil, **7**

A continuació es va dur a terme l'obtenció, també a escala multigram, de l'olefina **7**, que s'empraria com a dipolaròfil a la reacció de cicloadició 1,3-dipolar amb la nitrona **21** (veure Esquema 15).

Per obtenir l'olefina **7**, es parteix del sulfòxid **38**, que és comercial, però que en aquesta Tesi es va preparar per reacció de tiofenol, **35**, amb bromoacetat de metil, **36** (Esquema 17)³⁹ i posterior oxidació amb NaIO₄.⁴⁰ A continuació, el sulfòxid **38** es va fer reaccionar amb hidrur sòdic, per formar el corresponent anió, el qual es va alquilar amb 4-bromobutenoat de metil, **39**, per rendir el sulfòxid **40** que no es va aïllar. Finalment, la reacció de piròlisi d'aquest compost a reflux de DME va conduir a l'olefina **7**, amb un 45% de rendiment global.



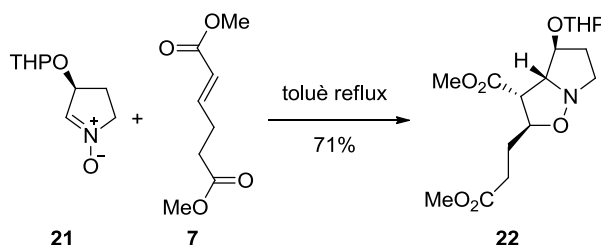
Reactius: (a) Et₃N, toluè, t.a. (98%); (b) NaIO₄, H₂O, MeOH, t.a. (93%); (c) NaH, HMPA, DME, t.a.; després, 4-bromobutenoat de metil, **39**, t.a. (d) DME, reflux (49% per c i d).

Esquema 17: Obtenció de (*E*)-2-hexenodioat de dimetil, **7**.

2A.1.3. Preparació de l'aldehyd **26**

La nitrona **21** i l'olefina **7** es fan reaccionar donant lloc a la isoxazolidina **22** mitjançant una cicloaddició 1,3-dipolar (Esquema 18). La regioquímica del cicloadducte obtingut està d'acord amb la interacció dominant en l'estat de transició segons la teoria dels orbitals frontera, quan el dipol és una nitrona i el dipolaròfil una olefina pobre en electrons.

Pel que fa a l'estereoselectivitat, com és previsible per una cicloaddició d'un *N*-òxid de pirrolina a una olefina 1,2-disubstituida i conjugada de configuració *E*, s'obté preferentment la isoxazolidina *endo*.⁴¹ A més a més, el substituent de l'anell en la nitrona afavoreix l'aproximació per la cara contrària, resultant en una diastereoselectivitat facial completa en *anti*.



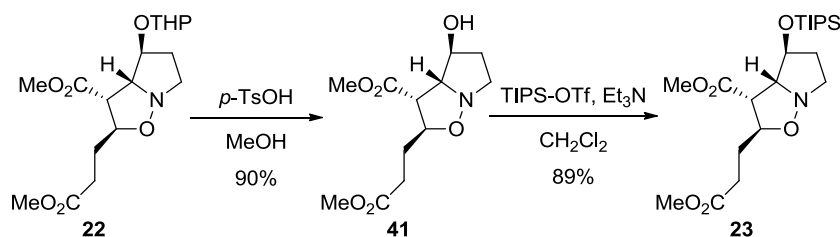
Esquema 18: Cicloaddició 1,3-dipolar entre la nitrona **21** i l'olefina **7**.

³⁹ Miura, K.; Fujisawa, N.; Saito, H.; Wang, D.; Hosomi, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2591-2594.

⁴⁰ Raghavan, S.; Reddy, S. R.; Tony, K.A.; Kumar, C. N.; Varma, A. K.; Nangia, A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5838-5841.

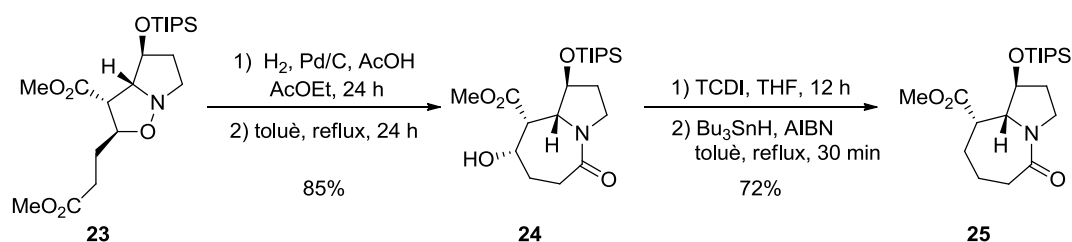
⁴¹ Alonso-Perarnau, D.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Soria, A. *Tetrahedron* **1993**, 49, 4267-4274.

La hidròlisi de l'acetal de l'isoxazolidina **22** es va dur a terme amb èxit per escalfament a reflux de metanol durant una nit en presència d'àcid *p*-toluensulfònic, obtenint-se l'alcohol **41** amb un rendiment del 90% (Esquema 19). La hidròlisi de l'acetal comporta la pèrdua del centre estereogènic corresponent, per tant la isoxazolidina **41** s'obté com un únic estereoisòmer. A continuació es va procedir a la protecció de l'alcohol **41** en forma de triisopropilsilil èter, un grup robust i compatible amb les successives transformacions que es preveien realitzar, obtenint-se **23** amb un rendiment del 89%.



Esquema 19: Canvi del grup protector sobre la isoxazolidina **22**.

Per obtenir el lactam **25** es redueix l'enllaç nitrogen-oxigen de l'anell d'isoxazolidina per hidrogenació a pressió atmosfèrica, i, a continuació, es du a terme una reacció de transferència d'acil des del grup èster terminal al nitrogen de l'anell de pirrolidina, formant d'aquesta manera l'anell d'azepinona **24** (Esquema 20). En aquest punt es realitza una desoxigenació mitjançant la metodologia de Barton-McCombie,⁴² consistent en la conversió de l'alcohol en un tiocarbamat i posterior reducció radicalària per tractament amb hidrur de tributilestany en presència d'AIBN com a iniciador.

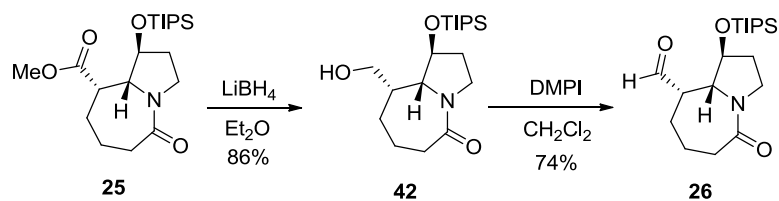


Esquema 20: Obtenció del lactam **25**.

La reducció del grup èster de **25** es va dur a terme en una seqüència de dos passos, primer la reducció al corresponent alcohol i posteriorment la oxidació d'aquest a aldehyd. Així, la reacció de reducció del grup èster de **25** a l'alcohol **42** es va efectuar emprant com agent reductor hidrur de bor i liti (LiBH₄) en el si d'èter anhidre (Esquema 21), i la posterior oxidació a aldehyd emprant el periodinà de Dess-Martin (DMP). Després de 2 h de reacció a temperatura ambient en el si de CH₂Cl₂, es va obtenir l'aldehyd **26** amb un 74% de rendiment. Aquest aldehyd

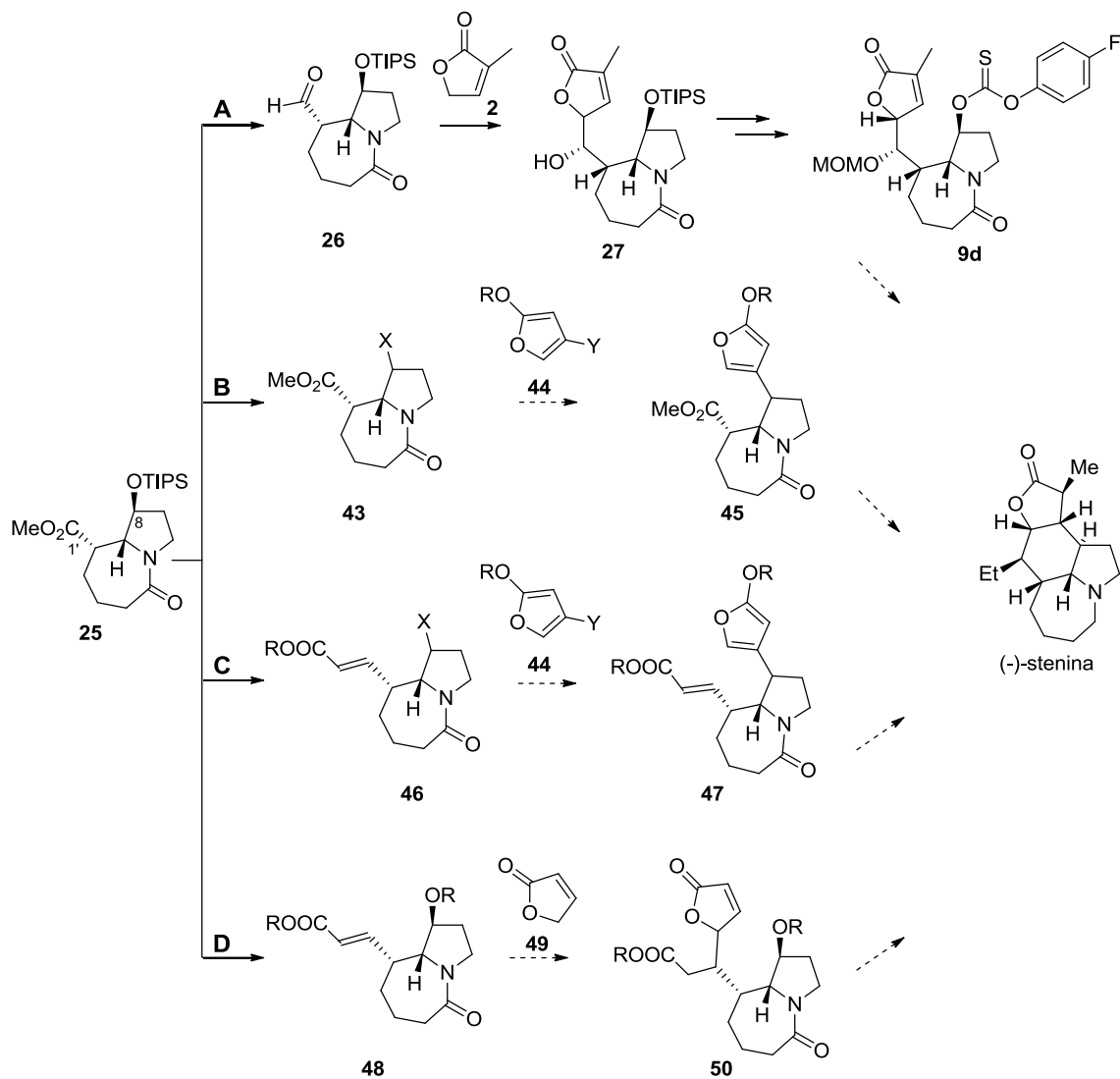
⁴² (a) Barton, D. H. R.; McCombie, S. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1574-1585. (b) Barton, D. H. R.; Dorchak, J.; Jaszberenyi, J. C. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7435-7446.

no és gaire estable, de manera que és convenient fer-lo reaccionar ràpidament i no emmagatzemar-lo durant dies.



Esquema 21: Reducció de l'èster **25** a l'aldehid **26**.

L'èster **25** i l'aldehid **26** presenten ja dos dels 4 anells de l'alcaloide final. Aquests intermedis, a la vegada, gràcies als seus grups funcionals, permeten escollir entre un ampli ventall de possibilitats per continuar la síntesi (Esquema 22).



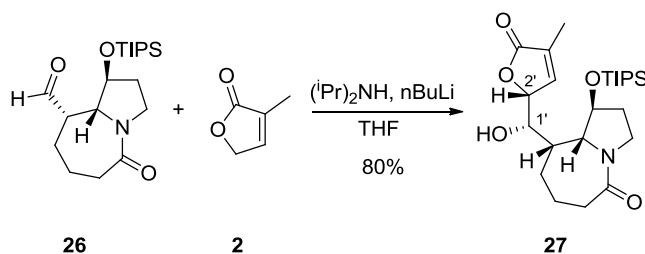
Esquema 22: Alternatives sintètiques per arribar a (-)-stenina

- Una possibilitat seria reproduir la síntesi duta a terme per la Dra. Eva Casas i un cop arribats a l'intermedi més avançat, **9d**, realitzar assajos de ciclació radicalària modificant les condicions emprades en el treball precedent (alternativa **A** de l'Esquema 22).
- Una segona opció seria intentar introduir l'anell de butenolida en la posició 8 de l'anell d'azepina i posteriorment assajar la ciclació (alternativa **B** de l'Esquema 22).
- Una altra possibilitat seria introduir la cadena d'etil prèviament a la formació dels dos darrers anells del sistema (alternatives **C** i **D** de l'Esquema 22).

Inicialment, es va decidir aprofitar l'experiència aportada per la Dra. Eva Casas durant la seva tesi doctoral i ens vàrem plantejar la síntesi de l'intermedi **9d**.

2A.2. INTRODUCCIÓ DE L'ANEL·L DE LACTONA A C8 I ASSAJOS DE CICLACIÓ RADICALÀRIA

Sobre l'aldehid **26**, es va procedir a la introducció de l'anell de butenolida seguint el protocol posat a punt prèviament en el grup, és a dir, per addició del litiat de la butenolida comercial **2**, generat per reacció amb LDA generat *in situ*, a l'aldehid **26**. Aquesta reacció va produir exclusivament l'alcohol **27** amb un 80% de rendiment (Esquema 23).



Esquema 23: Reacció aldòlica viníloga entre l'aldehíd **26** i la lactona **2**.

Sorprenentment, dels quatre possibles isòmers que caldria esperar d'aquesta reacció, en la que es generen dos nous centres estereogènics en les posicions 1' i 2', tan sols se'n va obtenir un, el que suposa que la reacció és totalment diastereoselectiva. Cal destacar en aquest punt que els centres estereogènics en les posicions 2', 6 i 7 de **27** presenten la mateixa configuració que l'alcaloide objectiu (Figura 3), mentre que el grup hidroxil en la posició 1' es troba en la orientació oposada al grup etil de l'alcaloide.

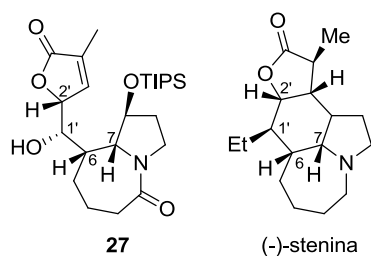
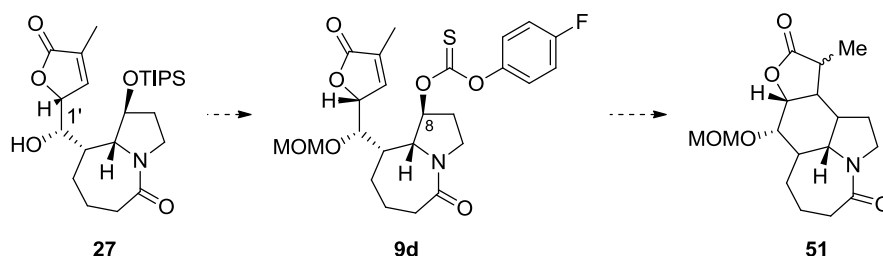


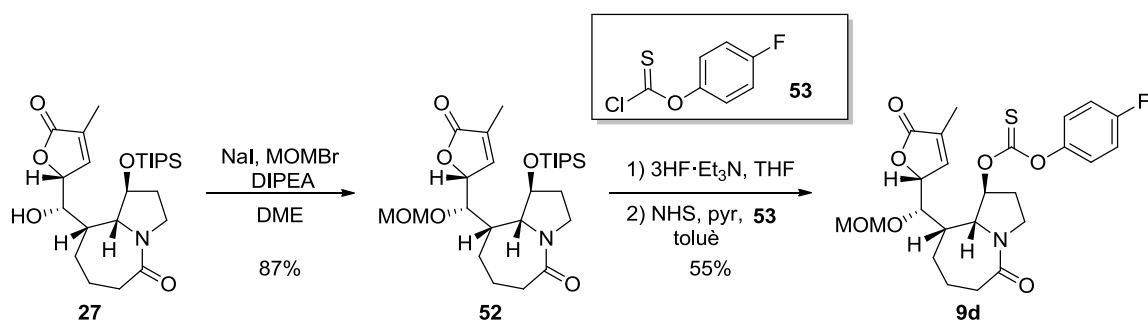
Figura 3: Comparació dels centres estereogènics en **27** i (-)-stenina.

A partir de **27**, es va procedir a reproduir la síntesi de la Dra. Eva Casas per preparar el tiocarbamat **9d**, precursor del radical que s'ha de generar a la posició 8 i que, per inserció intramolecular en el doble enllaç de l'anell de butenolida, donaria lloc a l'anell de 6 baules de l'alcaloide objectiu (Esquema 24).



Esquema 24: Seqüència dissenyada a partir de **27** per aconseguir la formació de l'anell de ciclohexà.

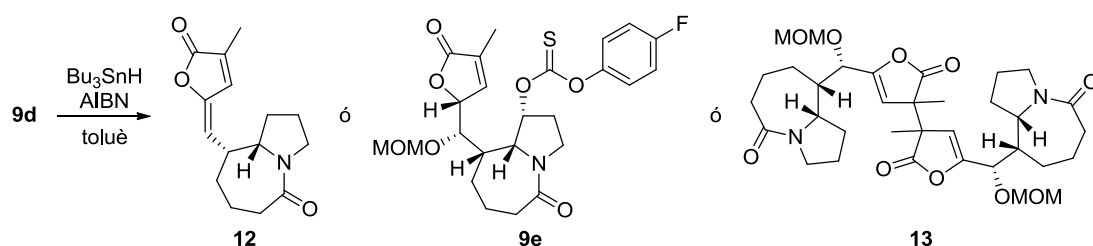
Abans d'activar la posició 8 es va procedir a protegir l'alcohol en posició 1' per evitar reaccions de substitució o eliminació. D'aquesta manera, es va protegir el grup hidroxil en forma de metoximetilèter (MOM), a través de la reacció amb el iodur de MOM, format *in situ* amb MOMCl i NaI, obtenint-se el derivat protegit **52** amb un 87% de rendiment (Esquema 25).



Esquema 25: Preparació del compost **9d** a partir de l'alcohol **27**.

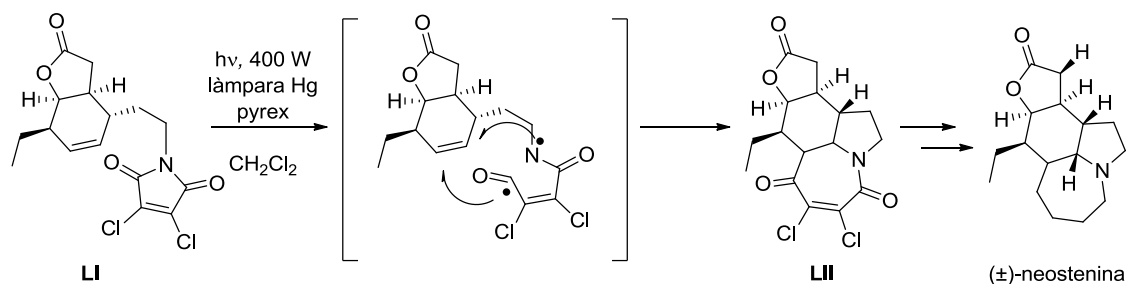
La desililació en presència d'un grup MOMO en **52** es va portar a terme emprant el complex de trietilamina i fluorur d'hidrogen (3HF·Et₃N). L'alcohol lliure es va tractar amb el clorotioformat **53**, en presència d'*N*-hidroxisuccinimida (NHS) i piridina, obtenint-se el compost **9d** amb un 55% de rendiment.

Anteriorment en el nostre grup s'havia assajat la desoxigenació de Barton-McCombie per tal de generar un radical en la posició 8. En realitzar diferents experiments de reacció de **9d** amb Bu_3SnH i AIBN, modificant l'ordre d'addició dels reactius i el temps de reacció, no es va obtenir el compost d'inserció desitjat, però es van aïllar compostos que sí posaven de manifest que es generava el radical en la posició 8. En un dels casos, aquest radical, no va col·lapsar amb el doble enllaç de l'anell de lactona, sinó que va abstrure el protó en posició 2', per donar lloc a la olefina **12** (Esquema 26). En un altre cas, va tenir lloc l'epimerització del centre en posició 8, donant lloc al tiocarbamat **9e**. Per últim, es va formar un dímer, **13**, a través d'un enllaç entre els carbonis d'ambdós monòmers.



Esquema 26: Assajos de la reacció de Barton-McCombie sobre **9d**.

A la vista d'aquests resultats, en aquest treball ens vàrem plantejar assajar una altra manera de generar l'enllaç objectiu. Booker-Milburn i col·laboradors va sintetitzar la ($\pm$)-neostenina fent servir com a pas clau una reacció de fotocicloaddició [5+2] intramolecular d'una maleimida a una olefina (Esquema 27).⁴³



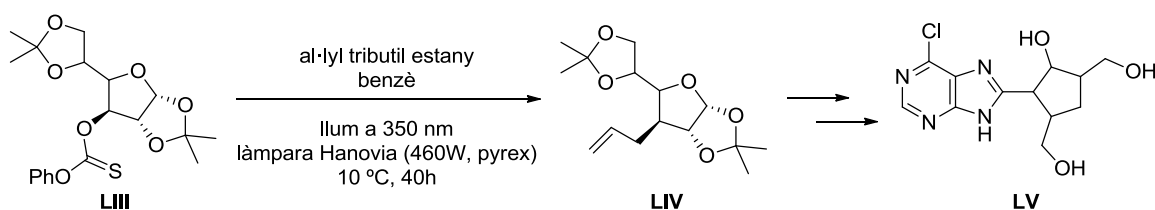
Esquema 27: Exemple d'al·lilació mitjançant una reacció fotoquímica.

Tot i que la reacció no procedeix exactament de la mateixa manera que la ciclació radicalària que volem realitzar, el fet que els radicals generats col·lapsin amb el doble enllaç de l'anell de ciclohexè, ens va motivar per assajar la fotocicloaddició amb el nostre substrat. El substrat **9d** es va dissoldre en acetonitril juntament amb un 10% de benzofenona com a fotosensibilitzador; el filtre que es va emprar fou de pyrex i la temperatura de -20°C . Al cap de

⁴³ Lainchbury, M. D.; Medley, M. I.; Taylor, P. M.; Hirst, P.; Dohle, W.; Booker-Milburn, K. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 6497-6505.

10 h de reacció, es va analitzar la barreja de reacció, observant-se la desaparició del material de partida. No obstant, tot i que no es va poder aïllar cap producte pur, a l'espectre de ^1H -RMN del producte s'observaven els senyals corresponents al grup fluorofeniltioformiat i l'absència dels senyals del grup MOM; això ens va fer pensar que potser aquestes condicions no eren compatibles amb el nostre substrat.

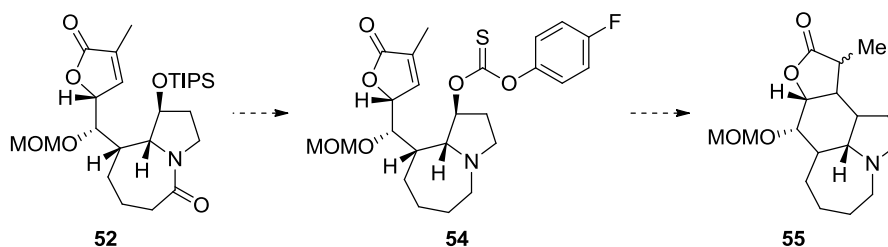
Mandal i col·laboradors han estudiat reaccions fotoquímiques en presència de derivats d'estany per a la síntesi de carbanucleòsids.⁴⁴ En els seus treballs, introdueixen cadenes al·líiques per substitució de tiocarbonats mitjançant al·lil tributilestany (Esquema 28).



Esquema 28: Exemple d'al·lilació mitjançant una reacció fotoquímica.

Aquests experiments ens van portar a assajar una reacció entre **9d** i Bu_3SnH , amb activació fotoquímica en lloc d'addicionar AIBN al medi de reacció. En aquest experiment, es va augmentar la temperatura de la reacció fins als 10 °C per tal de forçar el trencament entre el C8 i l'O. Al cap de 12 h de reacció, no quedava material de partida, però només es van observar productes de descomposició.

A la vista d'aquests resultats, i tenint en compte que el grup carbonil de l'anell d'azepina no està present a l'stenina, vàrem pensar realitzar els assajos de ciclació radicalària sobre l'amina lliure en lloc del lactam. El canvi d'hibridació de l'àtom de nitrogen podria influir en la geometria del sistema, apropant el radical generat en el C8 i el doble enllaç de l'anell de butenolida (Esquema 29).



Esquema 29: Seqüència alternativa per aconseguir la formació de l'anell de ciclohexà a través de l'amina.

⁴⁴ a) Roy, B. G.; Maity, J. K.; Drew, M. G.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8821-8825. b) Roy, B. G.; Jana, P. K.; Achari, B.; Mandal, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 1563-1566.

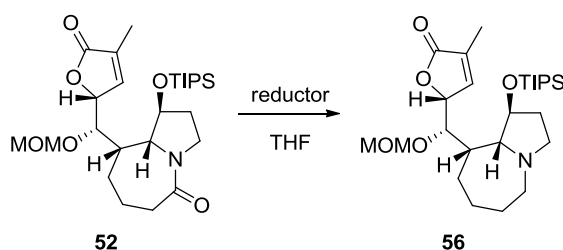
Degut a la reactivitat mostrada pel compost **9d** es va decidir partir del compost **52** que encara conté l'oxigen en el C8 protegit en forma d'èter silílic, per a realitzar els assajos de reducció del lactam.

2A.3. REDUCCIÓ DEL LACTAM A AMINA

2A.3.1. Assajos de reducció del lactam **52**

Per tal de dur a terme la reducció del grup amida a amina en presència d'un èster i un doble enllaç conjugat existeixen diversos precedents a la bibliografia.⁴⁵ En el nostre grup d'investigació, el Dr David González va estudiar la reducció d'una amida a amina terciària en presència d'un èster i de dobles enllaços conjugats, en intermedis dirigits a les síntesis de (-)-norsecurinina i securinina.⁴⁶ Per arribar a (-)-norsecurinina es va preparar l'amina terciària per reducció del lactam corresponent amb hidrur d'alumini (AlH_3), mentre que, en la síntesi de securinina, els millors resultats van tenir lloc emprant el complex borà en THF ($\text{BH}_3\cdot\text{THF}$) com agent reductor.

Amb aquests precedents, es va passar a assajar la reducció del lactam **52** reproduint les condicions desenvolupades prèviament en el nostre grup (Esquema 30). Així, el lactam **52** es va fer reaccionar amb AlH_3 (1M), preparat *in situ*,⁴⁷ en el si de THF a 0 °C. Es van realitzar experiments a diferents temps de reacció, des de 5 min fins a 1 h, i en tots els casos es va recuperar el lactam de partida inalterat.



Esquema 30: Assaig de reducció emprant AlH_3 i $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ com agents reductors.

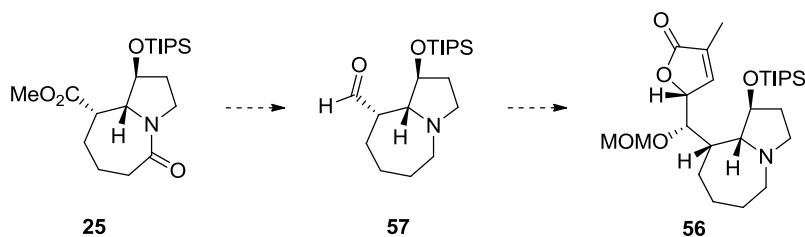
A la vista d'aquests resultats, es va decidir utilitzar el reactiu $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$ com agent reductor. En aquest cas, 5 equivalents de l'hidrur en el si de THF a 0 °C, durant 45 min, va rendir només productes de descomposició.

⁴⁵ (a) Dupont, C.; Guénard, D.; Tchertanov, L.; Thoret, S.; Guéritte, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, 7, 2961-2969. (b) Kornet, M. J.; Thio, P. A.; Tan, S. I. *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 3637-3639.

⁴⁶ González-Gálvez, D.; García-García, E.; Alibés, R.; Bayón, P.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J. *J. Org. Chem.* **2009**, 34, 6199-6211.

⁴⁷ Giraud, L.; Huber, V.; Jenny, T. *Tetrahedron*, **1998**, 54, 11899-11906.

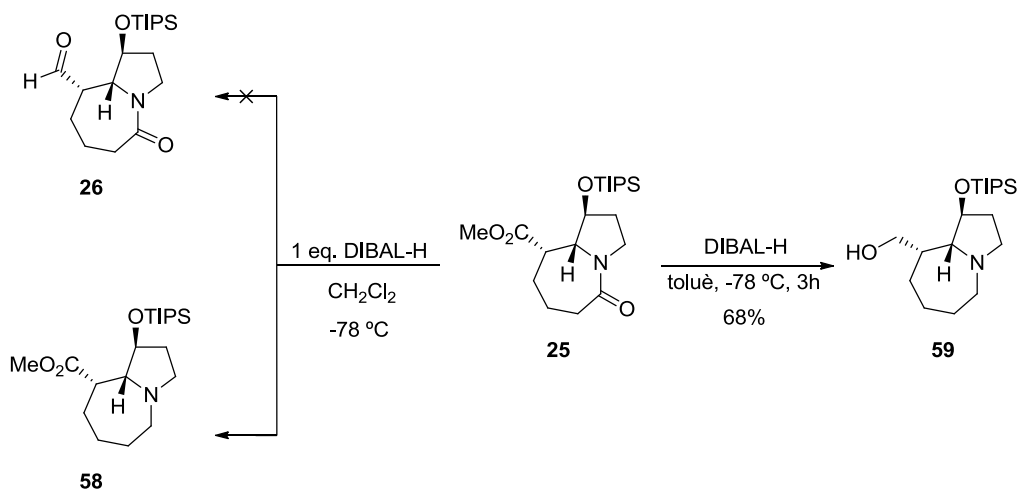
Com a alternativa, i abans d'estudiar altres metodologies, es va decidir generar l'amina terciària prèviament a la introducció de l'anell de butenolida, és a dir, a partir de l'èster **25** (Esquema 31).



Esquema 31: Seqüència dissenyada a partir de l'èster **25** per formar l'anell de ciclohexà.

2A.3.2. Reducció de l'èster **25**

Durant el treball realitzat per la Dra. Eva Casas, en el moment d'estudiar la reducció de l'èster **25** a l'aldehid **26** (Esquema 21), un dels primers experiments que es van realitzar va ser la reducció amb un equivalent d'hidrur d'isobutilalumini (DIBAL-H), obtenint-se l'aminoèster corresponent, **58**, fet que posava de manifest que el grup amida es reduïa abans que l'èster en les condicions assajades (Esquema 32). Considerant aquest precedent, es va procedir a estudiar la reducció del lactam a amina amb DIBAL-H, augmentant el nombre d'equivalents d'agent reductor, per reduir al mateix temps el grup èster.



Esquema 32: Reducció de l'èster **25**.

Aquests experiments es van realitzar emprant des de 3 fins a un màxim de 6 equivalents de DIBAL-H en el si de CH_2Cl_2 , a temperatures que oscil·laven des de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ fins a temperatura ambient.⁴⁸ Pel que fa als temps de reacció, es van assajar des de les 2 h fins a les 24 h de reacció.

⁴⁸ Yamazaki, N.; Atobe, M.; Kibayashi, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 5029-5032.

Aquests experiments no van donar els resultats esperats; a baixa temperatura la reacció no avançava i en augmentar la temperatura s'observaven productes de descomposició. L'obtenció de l'amino alcohol només es va aconseguir al canviar el dissolvent. En el si de toluè, per l'addició de 6 equivalents de DIBAL-H, a -78 °C es va aïllar un producte que es va identificar com l'alcohol **59** amb un 68% de rendiment.

La formació de l'alcohol **59** es va poder confirmar per ^1H -RMN (Figura 4), tant per la desaparició del singlet corresponent a l'èster metílic com per l'aparició dels senyals dels dos protons α -hidroxílics, en forma de doble doblet a δ 3.91 i de doble triplet a δ 3.50. Per altra banda, la reducció del grup amida a amina es va poder confirmar per l'aparició de dos nous senyals a δ 3.04 i 2.71, corresponents als protons α -nitrogen.

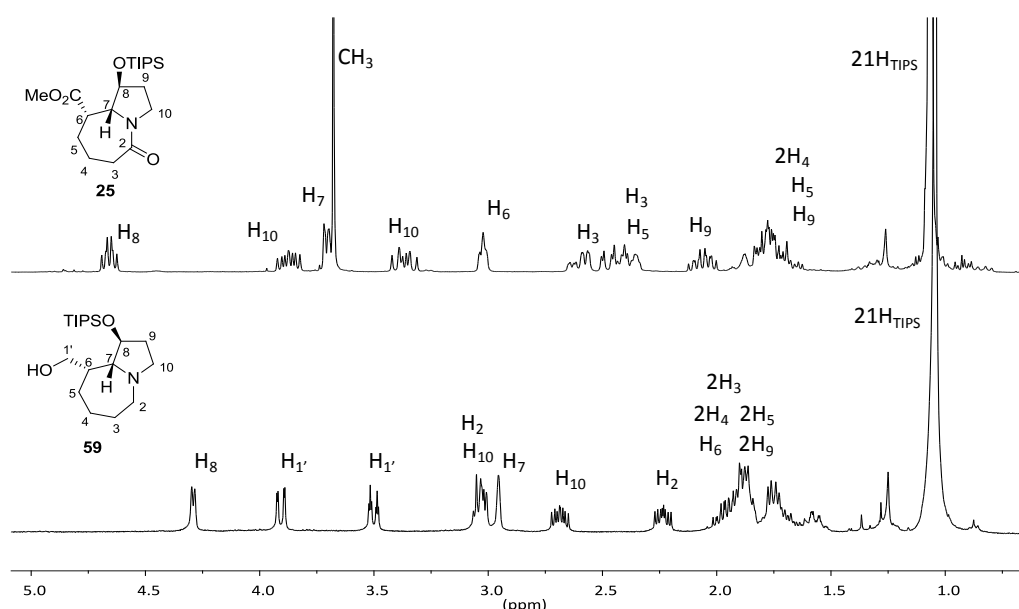


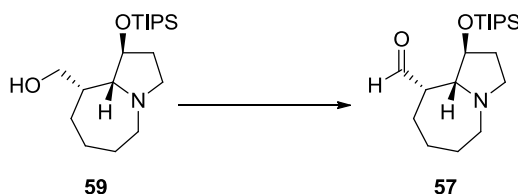
Figura 4: Comparació dels espectres de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'èster **25** i l'alcohol **59**.

Per arribar a l'aldehid **57** necessari per dur a terme la reacció aldòlica amb la lactona cal oxidar l'alcohol **59**.

2A.3.3. Oxidació de l'alcohol **59**

El procediment d'oxidació de l'alcohol a aldehid ha de ser compatible amb la presència del grup amina terciària (Esquema 33). A la bibliografia existeixen diversos exemples per generar aldehids a partir d'alcohols en presència d'amines terciàries.⁴⁹ Es va realitzar un estudi amb diferents agents oxidants i condicions (Taula 1).

⁴⁹ (a) Gazak, R.; Kren, V.; Sedmera, P.; Passarella, D.; Novotna, M.; Danieli, B. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10466-10447. (b) Zou, M.-F.; Cao, J.; Kopajtic, T.; Desai, R. I.; Katz, J. L.; Newman, A. H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6391-6399. (c) Biel, M.; Deck, P.; Giannis, A.; Waldmann, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4121-43. (d) Dess, D. B.; Martin, J. C. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156. (e) Appell, R. B.; Duguid, R. J. *Org. Process Res. Dev.* **2000**, *4*, 172-174.

Esquema 33: Oxidació de l'alcohol **59**.Taula 1: Assajos d'oxidació de l'alcohol **59** en CH₂Cl₂.

Experiment	Reactius	T	Temps	Conversió
1	DMPI	Temp. amb.	20 min	-
2	HCl·EtOH, DMPI	Temp. amb.	Una nit	5% (Barreja diast.)
3	TFA, DMPI	-78 °C	30 min	100% (Barreja diast.)
4	TFAA, DMSO	-78 °C	30 min	100% (Barreja diast.)
5	(ClCO) ₂ , DMSO	-78 °C	180 min	100% (Un diast.)

Inicialment es va procedir a assajar l'oxidació amb el reactiu de Dess-Martin en diclorometà (experiment 1).^{49c} En aquestes condicions, analitzant l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció, no es va observar la formació de l'aldehid, i si, en canvi, la formació de l'*N*-òxid. Per evitar aquest fet, es va protegir l'amina en forma del seu corresponent clorhidrat (experiment 2) reproduint el protocol descrit per Jacobi i col·laboradors en la síntesi de norsecurinina.⁵⁰ En aquest assaig, un cop format el clorhidrat, es va addicionar el reactiu de Dess-Martin en el si de CH₂Cl₂. L'anàlisi de ¹H-RMN del cru de reacció mostrà una baixa conversió de l'alcohol **59** en barreja d'aldehids. La conversió va ser completa en realitzar l'oxidació en presència d'àcid trifluoroacètic (experiment 3),^{49d} però tanmateix s'obtingué una barreja d'aldehids, possiblement degut a l'epimerització de la posició α-carbonílica en el medi de reacció en condicions àcides.

A la vista d'aquests resultats, ens vàrem plantejar el canvi d'agent oxidant a dimetilsulfòxid (DMSO). En l'experiment 4 l'activació del DMSO es va dur a terme amb anhidrid trifluoroacètic.^{49e} En aquest experiment es va observar la total conversió cap a l'aldehid, però l'anàlisi per ¹H-RMN del producte va mostrar novament senyals desdoblades, corresponents als dos epímers en el C6.

Finalment, es va decidir assajar l'oxidació de Swern clàssica,^{49b} (experiment 5). El tractament de l'alcohol **59** amb clorur d'oxalil i DMSO en el si de CH₂Cl₂ i a -78 °C durant tres hores va permetre aïllar un únic producte majoritari, identificat com **57** amb un 94% de rendiment.

⁵⁰ Jacobi, P. A.; Blum, C. A.; DeSimone, R. W.; Udodong, U. E. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5384-5392.

A l'espectre de ^1H -RMN del cru de reacció (Figura 5) es pot observar l'aparició d'un doblet a δ 9.74 corresponent a el senyal d'aldehid i la desaparició dels dos protons α -hidroxílics.

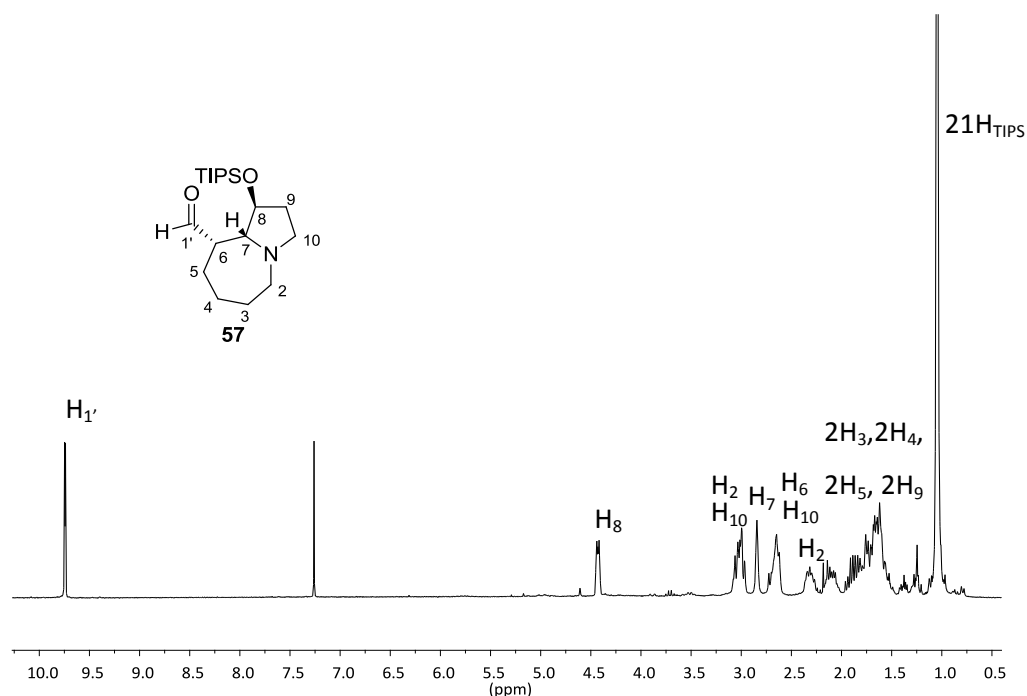
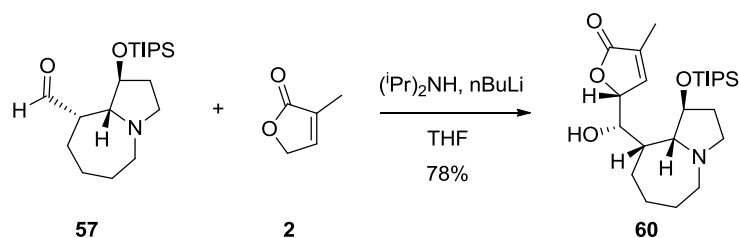


Figura 5: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'aldehid **57**.

Aquest aldehid no és gaire estable, de manera que és convenient fer-lo reaccionar ràpidament. De fet, no es va poder purificar totalment, ja que epimeritza en contacte amb el gel de sílice.

2A.3.4. Introducció de l'anell de lactona

Un cop sintetitzat l'aldehid **57** es va procedir a assajar la introducció de l'anell de furanona mitjançant una reacció aldòlica viníloga, seguint el mateix protocol descrit anteriorment pel cas de l'aldehid **26**, és a dir, preparant el derivat litiat de la butenolida comercial **2** amb LDA generat *in situ* i fent-lo reaccionar amb l'aldehid **57** en el si de THF. Es aquestes condicions es va obtenir el producte tricíclic **60** amb un 78% de rendiment com a únic diastereoisòmer (Esquema 34).



Esquema 34: Reacció aldòlica viníloga entre l'aldehid **57** i la lactona **2**.

De la mateixa manera que en el cas del lactam **27**, dels quatre possibles isòmers que es podrien formar, tan sols es va obtenir un. Per tal d'explicar la diastereoselectivitat mostrada a les reaccions del derivat litiat de la furanona **2** amb els aldehids **26** i **57**, ens vam basar en el model de Felkin-Ahn, que prediu la formació preferencial d'un diastereoisòmer en base a les menors interaccions estèriques del nucleòfil (en aquest cas, el litiat de la lactona **2**) amb els substituents de la posició α del grup carbonil (Figura 6).

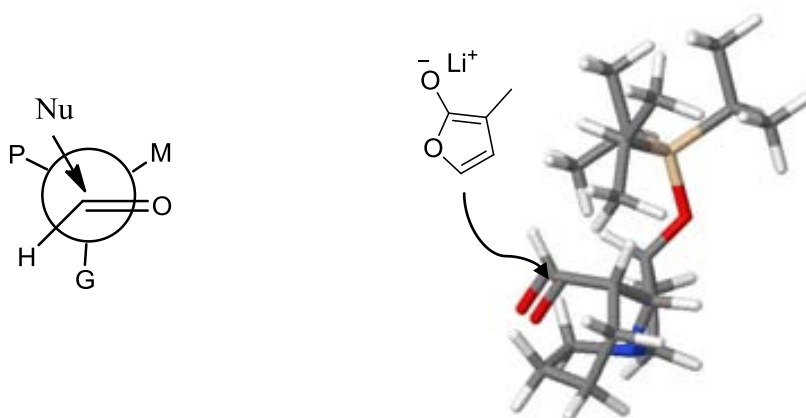
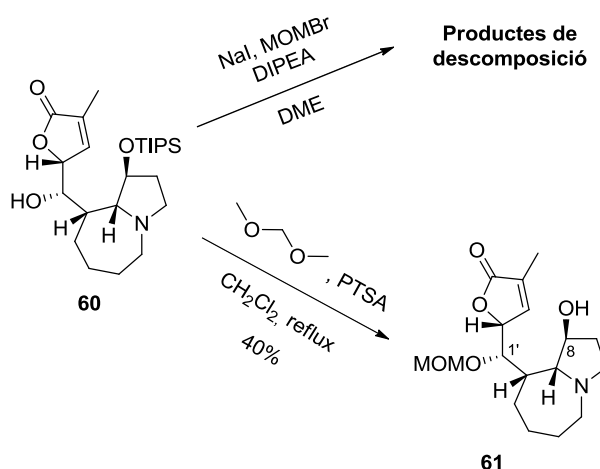


Figura 6: En la part esquerra de la figura es mostra l'atac d'un nucleòfil segons el model de Felkin-Ahn. En la figura de la dreta, es mostra l'atac del litiat de la lactona **2** sobre l'aldehid **57**.

2A.3.5. Assajos de protecció del grup hidroxil en posició 1' de **60**

Com en el cas dels compostos lactàmics, en aquest punt ens vàrem plantejat la protecció del grup hidroxil en posició 1' abans d'activar la posició 8 per tal de dur a terme la reacció de ciclació radicalària. Amb aquest propòsit, es va assajar la protecció de l'hidroxil amb el grup metoximetil reproduint les mateixes condicions de reacció que en el cas de l'amida **27** (Esquema 35), però en aquest cas només es van obtenir productes de descomposició.



Esquema 35: Assaig de protecció de l'alcohol **60**.

Meltzer i col·laboradors descriuen la protecció d'un grup hidroxil secundari en presència d'una amina terciària,⁵¹ per reacció amb dimetoximetà i àcid *p*-toluensulfònic en el si de CH₂Cl₂. En aplicar aquestes condicions de reacció a l'alcohol **60**, passada una nit a reflux de CH₂Cl₂, es va aïllar un nou producte, identificat com el compost **61**, amb un 40% de rendiment. L'obtenció de **61**, on el grup hidroxil de la posició 1' està protegit en forma de metoximetilèter i l'alcohol de la posició 8 es troba lliure, cobreix dues etapes de la ruta sintètica, ja que la desililació s'havia de dur a terme previ a l'activació necessària per formar el radical a C8. Malauradament, aquest producte no va resultar estable.

En aquest punt, considerant el baix rendiment d'obtenció i la inestabilitat de **61**, es va decidir invertir l'ordre de la formació dels enllaços carboni-carboni per construir l'anell de ciclohexà a partir dels mateixos precursors. Per això era necessari preparar un intermedi idoni per poder enllaçar l'anell de lactona, aprofitant la funcionalització a C8.

2A.4. ASSAJOS DE FORMACIÓ D'UN DERIVAT BROMAT

Per invertir l'ordre de la formació dels enllaços carboni-carboni per formar l'anell de ciclohexà calia preparar un intermedi que permetés addicionar la furanona per la cara convexa (superior) del bicicle, aprofitant la funcionalització a C8.

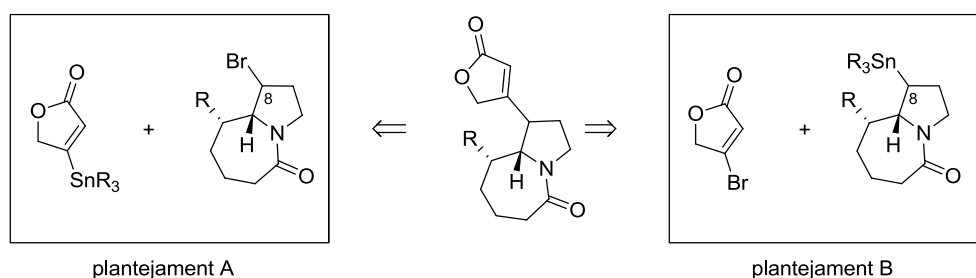
A la bibliografia hi ha nombrosos exemples de reaccions de formació d'enllaços carboni-carboni que podrien aplicar-se als nostres intermedis. Entre les metodologies més utilitzades es troben els acoblaments de Heck, Stille, Suzuki, Sonogashira o Negishi.

En el moment de decidir quina de totes elles seria la més apropiada, es va procedir a una revisió dels requeriments de les funcionalitzacions dels fragments participants i condicions de reacció en cada cas. Finalment, es va optar per assajar un acoblament de tipus Stille ja que:

- a) Sintèticament seria el que requeriria menys etapes.
- b) A diferència d'altres, no es dur a terme en condicions de pH bàsic, fet que podria induir epimeritzacions no desitjades.

Si ens centrem en la reacció d'Stille, és necessari que un dels fragments estigui funcionalitzat com un grup trialkilestannat i l'altre amb un halògen. Per tant, aquest pas sintètic es podria plantejar de dues maneres (Esquema 36).

⁵¹ Meltzer, P. C.; Wang, B.; Chen, Z.; Blundell, P.; Jayaraman, M.; González, M. D.; George, C.; Madras, B. K. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 2619–2635.



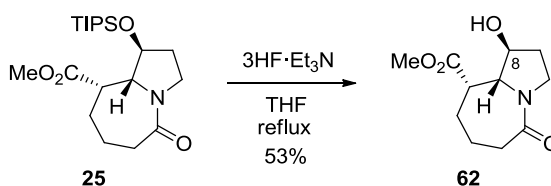
Esquema 36: Dos plantejaments de la reacció d'acoblament d'Stille aplicats als nostres intermedis.

Per preparar el derivat d'estany de **25** en posició C8 de l'anell d'1-azabicledecà, s'hauria de fer servir un excés d'alquil·liti i això podria presentar problemes d'epimerització en centres relativament àcids del lactam **25**. Per aquest motiu vam descartar el plantejament **B** i optar per l'**A**. El fet que no es trobaven exemples descrits de reaccions d'Stille per halurs d'alquil secundaris, i l'aparent accessibilitat dels fragments de partida, feien molt interessant l'assaig d'aquesta reacció.

Ens vam plantejar la funcionalització de la posició C8 en forma de bromur, el que suposa la hidròlisi de l'èter silílic i la posterior substitució del grup hidroxil d'aquest per brom.

2A.4.1. Desililació de **25**

Per dur a terme la desprotecció de l'alcohol es van assajar variis mètodes, tots ells utilitzats anteriorment al nostre grup d'investigació en molècules similars. La desprotecció amb TBAF en el si de THF va portar a l'alcohol **62** amb només un 35% de rendiment. El tractament de **25** amb $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ a reflux de THF durant 3 h va donar un rendiment lleugerament superior (Esquema 37). També es va provar la desprotecció amb àcid trifluoromentansulfònic en el si de CH_2Cl_2 , però en 5 min de reacció no es va obtenir l'alcohol desitjat i tampoc es va recuperar el substrat de partida.



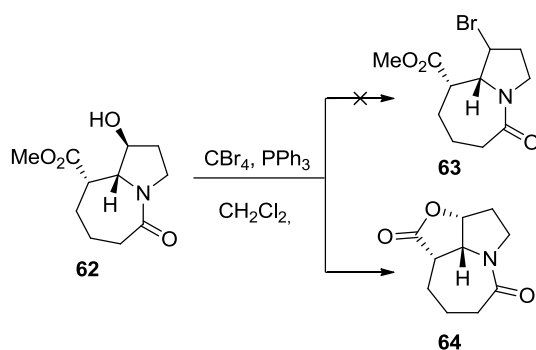
Esquema 37: Desprotecció del grup hidroxil en el lactam **25**.

La dada més significativa dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN de **62** és la desaparició del singlet ample a δ 1.01 corresponent als 21 protons del grup TIPS. A més, també s'ha de destacar que el protó H8 s'ha desplaçat cap a camps lleugerament més alts respecte al lactam protegit **25** (de δ 4.61 a 4.52).

Tot i que el rendiment de la desililació de **25** hauria de millorar-se, en aquest moment es va decidir prosseguir amb l'alcohol obtingut per assajar la següent transformació.

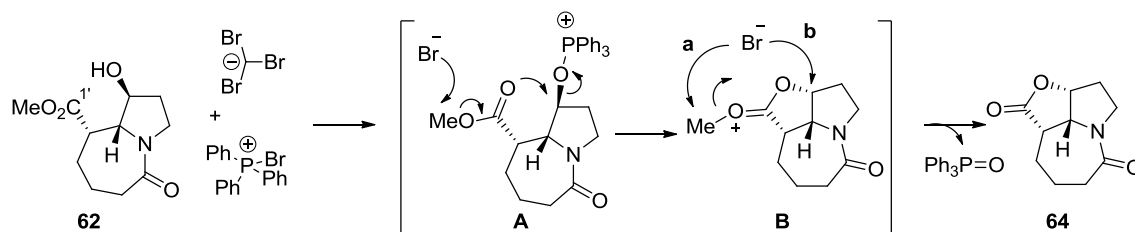
2A.4.2. Intent de substitució del grup hidroxil de **62** per brom

Inicialment es va assajar la substitució del grup hidroxil per un àtom de brom seguint la metodologia clàssica⁵² en que l'alcohol **62** es tracta amb tetrabromur de carboni i trifenilfosfina en el si de CH₂Cl₂ a 0 °C. Al cap de 2 h, i després d'eliminar l'òxid de trifenilfosfina, es va aïllar un producte amb un 20% de rendiment, que es va identificar com la lactona **64**, producte d'una substitució intramolecular (Esquema 38).



Esquema 38: Assaig de substitució del grup hidroxil de **62** per brom.

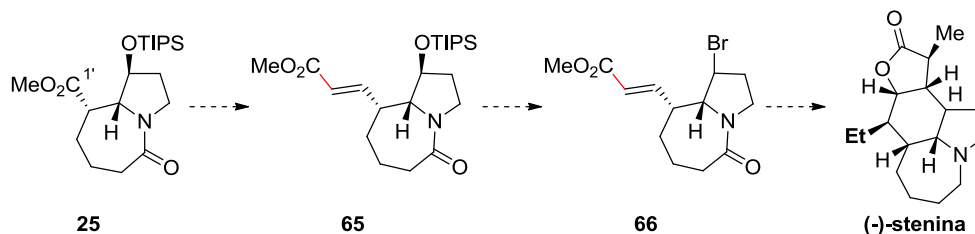
L'estructura del compost **64** es va elucidar mitjançant RMN. Amb l'ajuda dels experiments bidimensionals COSY, correlació ¹H/¹³C, HMQC i NOESY, es van poder assignar tots els senyals de l'espectre i determinar l'estereoquímica del compost. Una possible interpretació mecanística per a la formació de **64** seria a través d'un intermedi on l'enllaç C8-O es veuria activat pel catíon fosfoni (estructura **A**, Esquema 39), generant el tricicle **B**. El grup metoxi de **B** patiria l'atac de l'anió bromur (**a**), en lloc de l'obertura de l'acetal esperada mitjançant l'atac de l'anió bromur (**b**), el qual hagués donat lloc a l'èster **63**, amb retenció de configuració a C8 (resultat de dues inversions consecutives).



Esquema 39: Mecanisme proposat per a la formació de **64**.

⁵² Koskinen, A. P.; Helaja, J.; Kumpulainen, E. T.; Koivisto, J.; Mansikkamäki, H.; Rissanen, K. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6447-6453.

Per evitar aquesta via competitiva vam creure convenient procedir a la introducció de la cadena d'etil en la posició 1' prèviament a la introducció de l'àtom de brom a C8, suprimint d'aquesta forma la possibilitat de reacció de ciclació. Per tal de fer-ho, era necessari reduir el grup èster a aldehyd i posteriorment realitzar una reacció de tipus Wittig (Esquema 40).

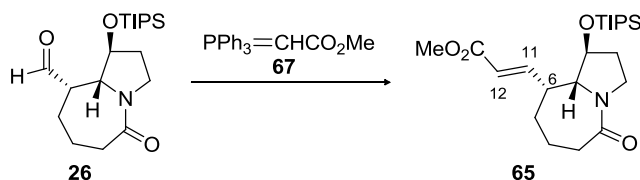


Esquema 40: Replantejament de la seqüència a (-)-stenina a través de l'intermedi 65.

2A.5. INTENT DE PREPARACIÓ DE 66

2A.5.1. Introducció de la cadena d'etil sobre l'aldehyd 26 mitjançant una reacció de Wittig

En primer lloc, es va fer reaccionar l'aldehyd **26** amb el fosforà **67**, prèviament sintetitzat,⁵³ mitjançant una reacció de Wittig, obtenint-se l'èster α,β -insaturat **65** (Esquema 41). Aquest fragment de dos àtoms de carboni s'incorpora com a precursor de la cadena etílica de l'alcaloide objectiu (C12-C13).



Esquema 41: Reacció de Wittig de l'aldehyd **26** amb el fosforà **67**.

Per evitar treballar amb barreja d'isòmers, es va realitzar un estudi per tal d'aconseguir la millor diastereoselectivitat possible. Es varen realitzar diferents assajos amb la col·laboració del Dr. Sergio Rodríguez, dels quals els resultats més significatius es resumeixen a la Taula 2.

Taula 2: Optimització de la reacció de Wittig.

Experiment	Dissolvent/T	Conversió	Rendiment	E/Z
1	AcOEt/temp.amb.	77%	68%	1: -
2	Tolueno/reflux	100%	72%	3:2
3	AcOEt/reflux	100%	87%	21:1

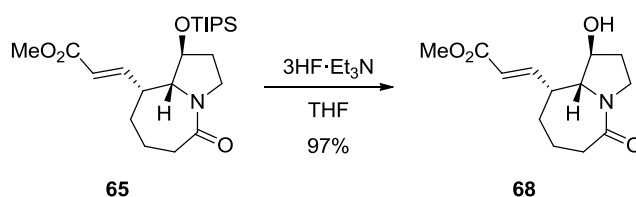
⁵³ Boers, R., B.; Pazos Randulfe, Y.; van der Haas, H.; van Rossum-Baan, M.; Lugtenburg, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 2094-2108.

En el si d'AcOEt a temperatura ambient es va obtenir una total estereoselectivitat *E* però en els espectres de ^1H -RMN dels crus de reacció s'observava aldehyd de partida residual i en cap cas es va aconseguir la completa conversió. A reflux de toluè⁵⁴ s'obtenia una bona conversió, però l'estereoselectivitat era baixa. Finalment, en AcOEt a reflux durant una nit, es va obtenir un 87% de rendiment de l'estereoisòmer *E*. A l'espectre de ^1H -RMN del cru de reacció es pot observar una relació 21/1 entre els isòmers *E/Z*, per integració dels senyals corresponents als protons H11 i H12 de cada isòmer.

La caracterització de l'isòmer *E* **65** es va completar amb la interpretació dels seus espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN. Els senyals olefínics a δ 6.90 i 5.87 corroboren la presència de l'èster α,β -insaturat. Igualment, a l'espectre de ^{13}C -RMN destaquen els nous senyals a δ 146.7 i 124.2 corresponents als C olefínics α i β , respectivament. La configuració *E* es va corroborar amb el valor de les constants d'acoblament. Així, el compost **65** presenta un doble doblet i un doblet a 6.95 i 5.92 ppm respectivament amb una $J_{12,11} \sim 15.7$ Hz, pròpia de protons olefínics en *trans*, mentre que l'isòmer minoritari *Z*, presenta un doble doblet a 6.25 ppm corresponent a H11 amb $J_{11,12} \sim 11.6$ Hz i $J_{11,6} \sim 10.2$ Hz.

2A.5.2. Desililació de **65**

La desprotecció de **65** es va dur a terme amb $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ i a reflux de THF durant 3 h obtenint-se **68** amb un 97% de rendiment (Esquema 42). A l'espectre de ^1H -RMN de **68** es va observar la desaparició del singlet ample a δ 1.04 ppm corresponent al grup TIPS i un desplaçament del senyal de H8 cap a camps lleugerament més alts respecte a l'alcohol protegit **65** (de δ 4.10 a 4.05).

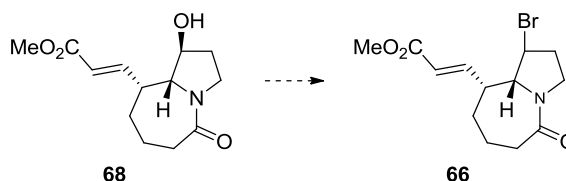


Esquema 42: Desililació de **65**.

⁵⁴ Aggarwal, V. K.; Eames, J.; de las Heras, M. A.; McIntyre, S.; Warren, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 4456-4461.

2A.5.3. Assajos de substitució del grup hidroxil a **68** per brom

A partir de l'èster **68** vam passar a assajar la preparació del bromur **66** (Esquema 43 i Taula 3), intermedi adient per estudiar l'acoblament amb la lactona **2**.



Esquema 43: Substitució del grup hidroxil per brom a **68**.

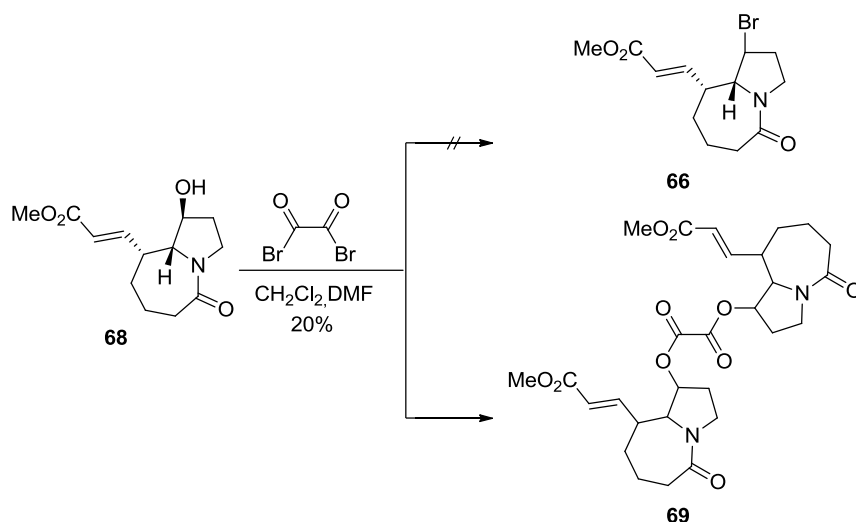
Taula 3: Assajos de substitució del grup hidroxil a **68** per brom

Experiment	Reactius	Dissolvent/T
1	CBr ₄ , PPh ₃	CH ₂ Cl ₂ /25 °C
2	Br ₂ SO	CH ₂ Cl ₂ /-22 °C
3	BrCO-COBr	CH ₂ Cl ₂ -DMF/0 °C

Inicialment es van assajar les condicions habituals per tractament de **68** amb CBr₄ i PPh₃ en CH₂Cl₂ a temperatura ambient (experiment 1).⁵² Malgrat que per ¹H-RMN es va poder observar la presència d'un nou producte, aquest no es va aconseguir aïllar mai, probablement degut a la gran quantitat d'òxid trifenilfosfina present. A la reacció amb bromur de tionil⁵⁵ en el si de CH₂Cl₂ a -22 °C (experiment 2), es va recuperar l'alcohol **68** inalterat. En darrer lloc, es va assajar la reacció de substitució amb bromur d'oxalil⁵⁶ en el si de DMF/CH₂Cl₂ (1/23) a 0 °C (experiment 3). En aquest cas, l'anàlisi del cru de reacció va mostrar la formació d'un nou producte. A l'espectre de ¹H-RMN s'ha de destacar que el senyal d'H8 s'ha desplaçat a camps més baixos respecte al compost **68**, de δ 4.10 a δ 5.01. Igualment, pel que fa a l'espectre de ¹³C-RMN, el C8 s'ha desplaçat a camps més baixos, de δ 76.3 a **68** cap a δ 83.0. D'altra banda, en alguns intents de purificació del nou producte per cromatografia en gel de sílice, es va recuperar l'alcohol de partida **68**, el que ens va fer pensar que probablement no es tractés del derivat bromat **66** sinó d'un producte que pogués revertir a l'alcohol en medi àcid. Van ser els resultats d'espectrometria de masses, que van permetre assignar l'estructura del dímer **69** al compost format (Esquema 44).

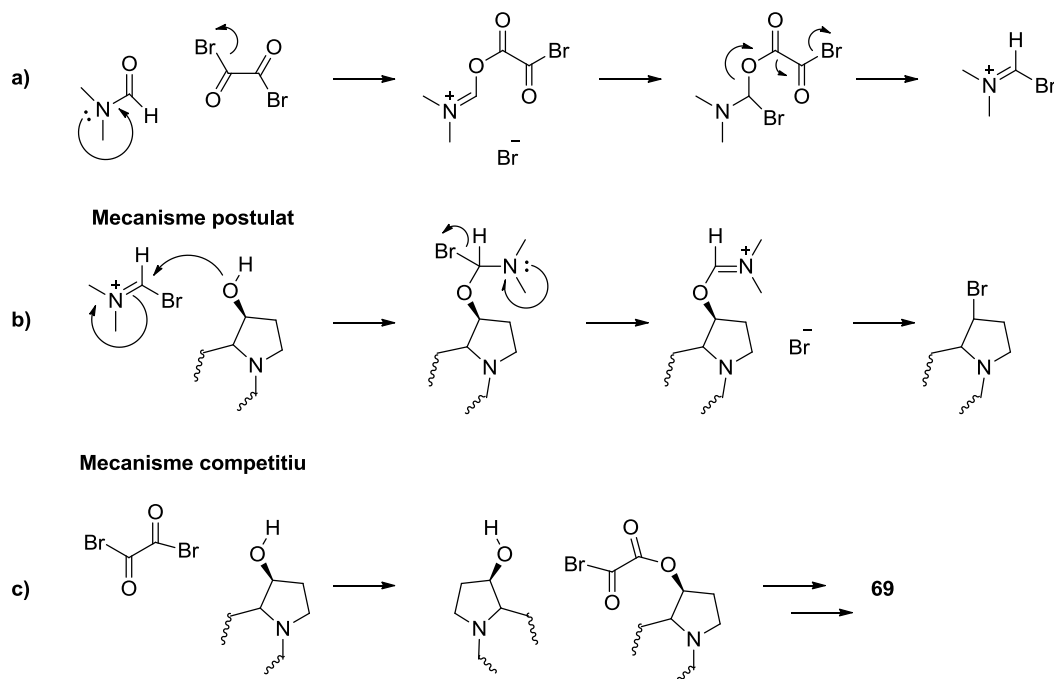
⁵⁵ Chorki, F.; Grellepois, F.; Crousse, B.; Hoang, V. D.; Hung, N. V.; Bonnet-Delpon, D.; Bégué, J. P. *Org. Lett.* **2002**, 4, 757-759.

⁵⁶ Jas, G. *Synthesis*, **1991**, 11, 965-966.



Esquema 44: Reacció del bromur d'oxalil amb l'hidroxil **68**.

S'accepta que la reacció de substitució d'OH per Br està catalitzada per la dimetilformamida (DMF) que reacciona amb el bromur d'oxalil en un primer lloc per generar un intermedi bromoimini (Esquema 45, camí **a**). Aquest catió és el que hauria de reaccionar amb l'alcohol **68**, per generar el bromur desitjat **66** a través del camí **b**, probablement amb inversió de configuració. La formació de **69** s'explica a través d'un procés competitiu de transferència d'acil des de l'alcohol que, a jutjar pels resultats, resulta ser més ràpid.

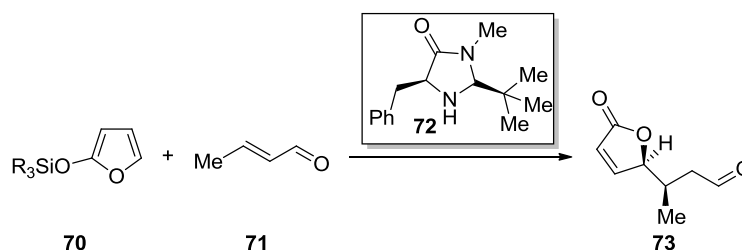


Esquema 45: Mecanisme proposat per la reacció del bromur d'oxalil amb l'alcohol **68**.

Així doncs, la introducció de la cadena d'èster α,β -insaturat ha proporcionat estabilitat addicional al sistema, però els intents de substitució del grup hidroxil per brom han resultat infructuosos.

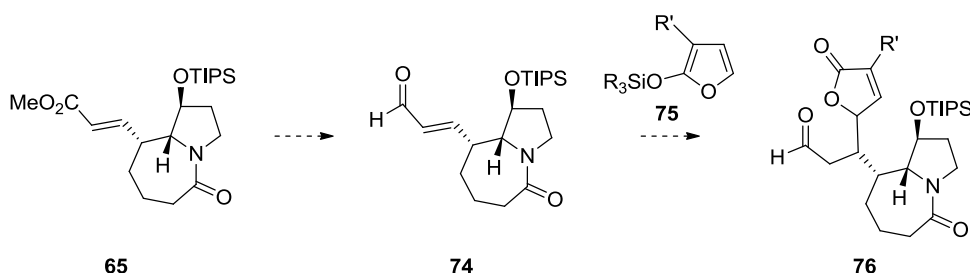
2A.6. PREPARACIÓ DE 70 I ASSAJOS D'ADDICIÓ CONJUGADA

A la vista de les dificultats trobades, es va decidir variar l'estratègia. Un treball de l'any 2003 de MacMillan i col·laboradors on s'addicionen anells de sililoxifurà sobre aldehids α,β -insaturats (Esquema 46) va cridar la nostra atenció.⁵⁷ En aquest treball s'estudia la reacció de Mukaiyama-Michael amb diferents sililoxifurans sobre aldehids α,β -insaturats.



Esquema 46: Addició 1,4 organocatalitzada entre un sililoxifuran i un al·ldehid α,β -insaturat.

Els bons resultats descrits per MacMillan ens van motivar per reduir l'èster α,β -insaturat **65** a l'al·ldehid corresponent, per tal d'assajar l'addició d'un sililoxifuran adequat. A priori, aquesta reacció ens permetria obtenir compostos del tipus **76**, on tindríem tres dels quatre anells de l'stenina a més de la cadena d'etil, i on poder assajar la formació de l'anell de ciclohexà (Esquema 47).



Esquema 47: Alternativa sintètica basada en l'addició 1,4 d'un sililoxifuran.

2A.6.1. Reducció de l'èster 65

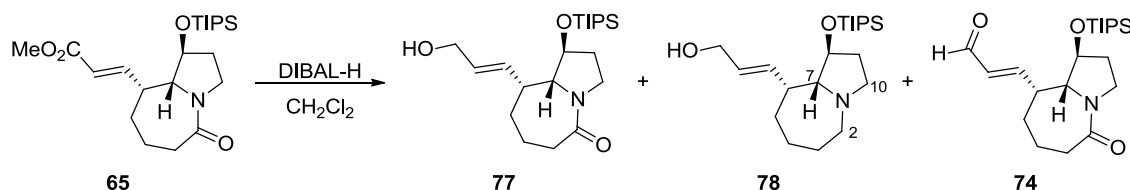
Per dur a terme la reducció de l'èster **65** a al·ldehid es van assajar tres agents reductors: LiBH_4 , LiAlH_4 i DIBAL-H (Taula 4).

Taula 4: Experiments realitzats per reduir l'èster **65**.

Experiment	Reductor	Equivalents	Dissolvent	T	Conversió	Rendiment aïllat 77/78/74
1	DIBAL-H	2	CH_2Cl_2	-78 °C	100%	33% / 11% / 6%
2	LiBH_4	4	Et_2O	temp. amb.	100%	40% / - / -
3	LiAlH_4	1.5	THF	temp. amb.	60%	28% / 2% / -
4	DIBAL-H	4	CH_2Cl_2	-78 °C	100%	24% / 50% / -

⁵⁷ Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1192-1194.

El primer experiment que vàrem dur a terme, va ser utilitzant DIBAL-H. Tot i que anteriorment havíem comprovat que, en el cas de l'èster **25**, es reduïa el grup amida a amina abans no ho feia el grup èster, vàrem raonar que a **65** el grup èster estava més allunyat del nucli azabíciclic i, per tant, seria més accessible. El tractament amb dos equivalents de DIBAL-H en el si de CH_2Cl_2 , a -78°C durant dues hores, va consumir totalment l'èster **65**. L'anàlisi per ^1H -RMN va mostrar una barreja de l'aldehid d'interès **74**, l'hidroxilactam **77** i la hidroxiamina **78** (Esquema 48).



Esquema 48: Reducció de l'èster **65** a l'hidroxilactam **77**, la hidroxiamina **78** i l'aldehid **74**.

A la vista d'aquests resultats, i per tal d'evitar la reducció del lactam a amina, es va decidir reduir el grup èster a alcohol amb LiBH_4 i, posteriorment, oxidar l'alcohol a aldehid com en el cas anterior de l'èster **25**. Quatre equivalents d'agent reductor en el si d' Et_2O a temperatura ambient durant una nit (experiment 2) van consumir totalment l'èster **65** rendint l'alcohol **77** junt amb altres productes de descomposició.

A continuació es va assajar el LiAlH_4 com agent reductor en el si de THF a temperatura ambient durant una nit (experiment 3). En aquest cas, la conversió no va ser total, quedant un 40% d'èster sense reaccionar i obtenint-se un 30% de rendiment d'una barreja d'alcohol **77** i hidroxiamina **78**.

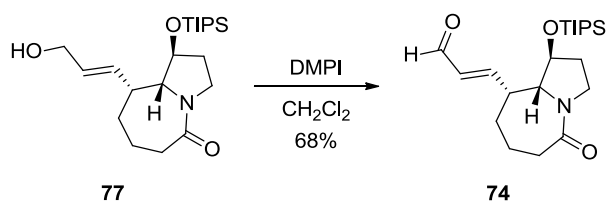
Considerant que l'amina **78** podia ser un intermedi igualment útil per prosseguir amb la seqüència cap a l'alcaloide objectiu, es va retornar al DIBAL-H que havia proporcionat la reacció més neta. La reducció amb 4 equivalents a -78°C (experiment 4) va donar una barreja d'alcohols **77** i **78**, amb un 74% de rendiment global, que es van poder separar i caracteritzar.

L'anàlisi per ^1H -RMN de **77** va evidenciar la desaparició del singlet corresponent a l'èster metílic i l'aparició d'un doblet a δ 4.12 corresponent al grup hidroximetil. Pel que fa a l'alcohol **78**, a més a més de les anteriors modificacions, s'observen nous senyals al voltant de δ 3 corresponents als protons α -nitrogen H2, i també el desplaçament a camps més alts dels protons H7 i H10 i, a l'espectre de ^{13}C -RMN, la desaparició del senyal del grup carbonil del lactam.

Abans d'assajar altres reduccions alternatives es va decidir prosseguir la seqüència amb ambdós alcohols.

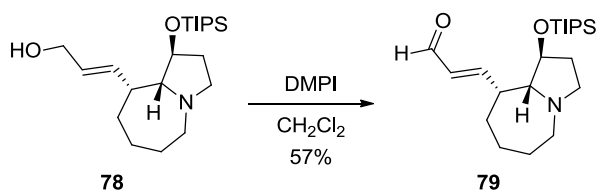
2A.6.2. Oxidació dels alcohols 77 i 78 als corresponents aldehids

Per tal de dur a terme l'oxidació de l'alcohol **77**, es va emprar el reactiu de Dess-Martin (DMPI) en el si de CH_2Cl_2 a temperatura ambient durant dues hores, obtenint-se l'aldehid **74** amb un 68% de rendiment (Esquema 49). La seva formació es va confirmar mitjançant l'anàlisi per ^1H -RMN amb l'aparició d'un doblet a δ 9.53 corresponent al protó de l'aldehid en lloc dels dos protons α -hidroxílics i, pel que fa a l'anàlisi per ^{13}C -RMN, l'aparició d'un nou senyal a δ 193.3 corresponent al carbonil de l'aldehid. Aquest aldehid descomposa amb facilitat i s'ha de fer reaccionar ràpidament.



Esquema 49: Oxidació de l'alcohol **77** a l'aldehid **74**.

Per a l'oxidació de l'alcohol **78** es van emprar les mateixes condicions que per l'alcohol **77**, obtenint-se l'aldehid **79** amb un 57% de rendiment (Esquema 50).

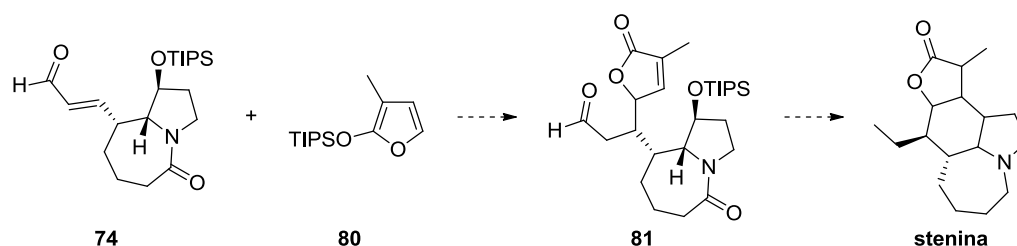


Esquema 50: Oxidació de l'alcohol **78** a l'aldehid **79**.

Cal remarcar que, a diferència del que s'observà en l'oxidació de l'aminoalcohol **59** en les mateixes condicions, en aquest cas no s'observa producte d'oxidació de l'amina. L'anàlisi per ^1H -RMN va confirmar la formació de l'aldehid **79**, per l'aparició d'un doblet corresponent al protó de l'aldehid a δ 9.53 i la desaparició dels dos protons α -hidroxílics, mentre que a l'espectre de ^{13}C -RMN apareix un nou senyal a δ 194.3.

2A.6.3. Estudi de l'addició 1,4 de sililoxifurans a aldehids α,β -insaturats

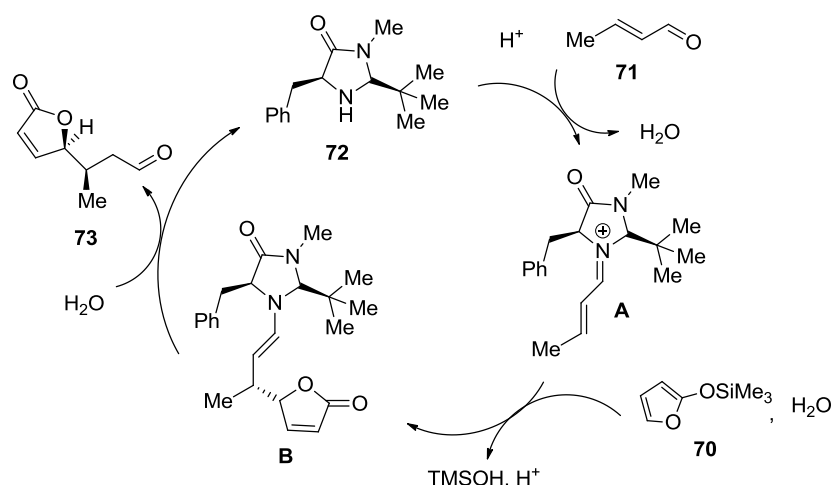
Un cop sintetitzat l'aldehid **74**, ens trobàvem en disposició d'assajar l'addició 1,4. Aquests experiments són importants, perquè si la reacció amb l'aldehid **74** tingués lloc, obtindríem un compost amb tots els carbonis de l'stenina (Esquema 51).



Esquema 51: Esquema sintètic des de l'aldehid **74** cap a l'stenina.

Abans de realitzar els assajos d'addició conjugada emprant els nostres substrats, degut al seu valor afegit i per tal de familiaritzar-nos amb la reacció, es va decidir realitzar un estudi previ per tal de veure la influència d'alguns dels factors i intentar reproduir els resultats descrits per MacMillan en el seu treball.⁵⁷

El grup del MacMillan ha preparat diferents imidazolidinones quirals que ha emprat en diverses reaccions organocatalítiques.⁵⁸ Segons el mecanisme proposat per MacMillan (Esquema 52), el catalitzador **72** regula l'atac del sililoxifuran per una de les cares de l'ió imini α,β -insaturat **A** degut a la imposició estèrica proporcionada per part del catalitzador.

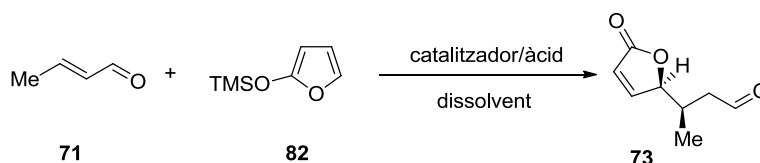


Esquema 52: Mecanisme proposat per MacMillan per l'addició 1,4 de sililoxifurans a aldehids α,β -insaturats.

A favor de la hipòtesi de que l'aigua reacciona en el cicle catalític per donar $(\text{TMS})_2\text{O}$, els rendiments milloraven considerablement addicionant un segon equivalent d'aigua com additiu pròtic. Per altre banda, es mostraren una millor inducció d'asimetria i eficiència quan s'utilitzava l'amina **72** com a 1,2-dinitrobenzoat.

⁵⁸ (a) Mangion, I. K.; Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *41*, 6722-6724. (b) Huang, Y.; Walji, A. M.; Larsen, C. H.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15051-15053. (c) Chen, Y. K.; Yoshida, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9328-9329. (d) Jang, H.-Y.; Hong, J.-B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7004-7005. (e) Borths, C. J.; Carrera, D. E.; MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6746-6753.

Inicialment vàrem treballar amb crotonaldehyd, **71**, i el trimetilsililoxifuran **82** com a nucleòfil (Esquema 53). Cal destacar que, en el treball de MacMillan, tots els experiments es realitzaven amb un excés d'aldehyd respecte del furan (3/1). En el nostre cas, no ens podíem permetre emprar 3 equivalents de l'aldehyd **74** o **79**, tant pel seu valor afegit com per la dificultat de la seva recuperació ja que és poc estable, així que ens interessava buscar una relació favorable a les nostres necessitats. Es va estudiar l'efecte del catalitzador, de l'aigua, la relació molar entre l'aldehyd i el furan i la temperatura (Taula 5).



Esquema 53: Addició 1,4 del sililoxifuran **82** a l'aldehyd **71**.

En aquests experiments l'àcid que es va fer servir va ser l'àcid dicloroacètic (DCA). Per calcular la conversió de les reaccions es varen dur a terme l'anàlisi de ^1H -RMN i en cap cas vàrem determinar els excessos diastereomèrics ni enantiomèrics. Tenint en compte que els intermedis **74** i **79** amb els que, més endavant, s'haurien d'aplicar les condicions de reacció més adients d'acord amb aquest estudi previ, són compostos quirals enantiopurs, vàrem creure interessant assajar com a organocatalitzador també la pirrolidina, ja que en les condicions de Mukaiyama-Michael amb els nostres intermedis el control de la estereoselectivitat podria ser basat en el substrat.

Taula 5: Estudi de l'addició 1,4 de l'aldehyd **71** i al sililoxifuran **82**.

Experiment	71/82	Catalitzador	Àcid	H ₂ O	Temps de reacció	Temperatura	Conversió*
1**	3/1	72	DCA	5eq.	7 h	-50 °C	87%***
2	1/2	72	DCA	5eq.	7 h	-50 °C	60%
3	3/1	Pirrolidina	DCA	5eq.	7 h	-50 °C	10%
4	1/3	Pirrolidina	DCA	1eq.	7 h	-78 °C→t.a.	0%
5	1/1	Pirrolidina	DCA	1eq.	7 h	0 °C→t.a.	27%
6	1/2	L-prolinol	DCA	5eq.	7 h	-50 °C	0%
7	1/2	L-prolina	DCA	5eq.	7 h	-50 °C	0%

*Els crús de reacció no s'han purificat. Les conversions estan expressades en funció de l'aldehyd consumit segons anàlisi per ^1H -RMN. ** Aquest experiment és el descrit a l'article de MacMillan. *** Rendiment de producte aïllat.

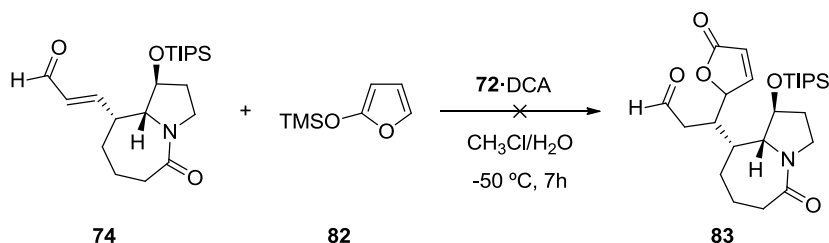
Com ja s'ha comentat anteriorment, MacMillan i col·laboradors treballen amb una relació 3 a 1 favorable a l'aldehyd **71** respecte al sililoxifuran **82**, emprant la sal del catalitzador amb l'àcid

dicloroacètic (DCA) i 5 equivalents d'aigua en el si de CHCl_3 i a $-50\text{ }^\circ\text{C}$. Els autors descriuen un 87% de rendiment (experiment 1). En primer lloc, es va decidir invertir la relació entre l'aldehid **71** i el sililoxifuran **82** mantenint els altres factors inalterats (experiment 2), obtenint-se un 60% de conversió al producte d'addició **73**.

A continuació es varen fer els assajos amb pirrolidina com a organocatalitzador (experiment 3-5). En l'experiment 3, on es van mantenir la resta de paràmetres com en el treball de referència, es va observar només un 10% de conversió. Per altra banda, modificant altres factors com el nombre d'equivalents d'aigua, la relació molar entre l'aldehid **71** i el sililoxifuran **82** i la temperatura de reacció (experiment 4 i 5), es va obtenir una conversió del 27% (experiment 5).

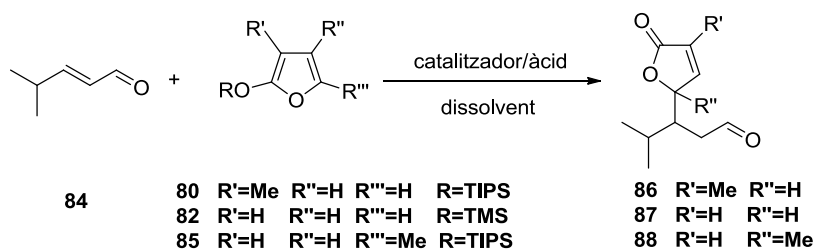
En els experiments on la temperatura de la reacció evolucionava fins a temperatura ambient, s'observava furanona en el l'espectre del cru de reacció. Realitzant un experiment de referència sense l'aldehid **71** i a temperatura ambient, s'observà que el sililoxifuran **82** s'hidrolitzava totalment a la furanona corresponent. També es va assajar la reacció emprant L-prolinol i L-prolina com a catalitzadors (experiment 6 i 7), però l'aldehid va romandre inalterat.

A la vista dels resultats d'aquest estudi previ, es va assajar l'addició 1,4 sobre el nostre substrat en les condicions de l'experiment 2 (Esquema 54).



Esquema 54: Addició del sililoxifuran **82** a l'aldehid **74**.

Després de 7 h a $-50\text{ }^\circ\text{C}$, es va recuperar l'aldehid **74** inalterat junt amb la furanona procedent de la hidròlisi del sililoxifuran. Una possible explicació és el major impediment estèric que presenta l'aldehid **74** comparat amb el crotonaldehyd. Per això, ens vàrem proposar realitzar un nou estudi utilitzant com a model l'(*E*)-4-metil-2-pental, **84**, i els sililoxifurans **80**, **82** i **85** com a nucleòfils (Esquema 55, Taula 6).



Esquema 55: Addició 1,4 dels sililoxifurans **80**, **82** i **85** a l'aldehid **84**.

Taula 6: Reacció d'addició dels sililoxifurans **80**, **82** i **85** a l'aldehid **84**.

Experiment	Furan	84/furan	Catalitzador	Àcid	Temps de reacció	H ₂ O	T ^a	Conversió [*]
1 ^{**}	85	3/1	72	DNBA	30 h	2eq	-20 °C	80% ^{***}
2	82	3/1	72	DNBA	30 h	2eq	-20 °C	50%
3	82	1/3	72	DNBA	30 h	1eq	-20 °C	0%
4	82	1/2	72	DNBA	30 h	2eq	-20 °C	100%
5	80	1/2	72	DCA	72 h	2eq	-20 °C	60%
6	80	1/2	Pirrolidina	DCA	36 h	2eq	-20 °C	60%

^{*} Els crús de reacció no s'han purificat. Les conversions estan expressades en funció de l'aldehid consumit, segons anàlisi per ¹H-RMN. ^{**} Aquest experiment és el descrit a l'article de MacMillan i col·laboradors, on treballen amb el trimetil-(5-metilfuran-2-iloxi)silà, **85**. ^{***} Rendiment de producte aïllat.

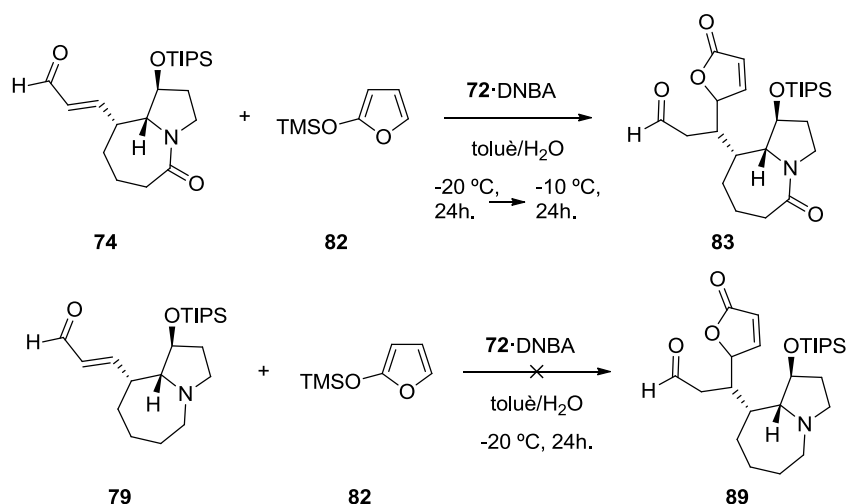
El primer experiment és el descrit per MacMillan i col·laboradors,⁵⁷ amb una relació 3/1 favorable a l'aldehid **84** respecte el furan **85**, amb la sal del catalitzador **72** amb l'àcid 2,4-dinitrobenzoic (DNBA) i 2 equivalents d'aigua en el si de toluè a -20 °C durant 30 h, en el que obtenen un 80% de rendiment. Cal comentar que en aquest experiment, respecte a l'anterior (experiment 1, Taula 5), que en aquest cas s'utilitza toluè com a dissolvent.

En els 3 següents experiments (experiments 2-4) es van assajar les mateixes condicions que en l'experiment 1, modificant el sililoxifuran i variant la relació molar d'aquest amb l'aldehid **84**. En l'experiment 2, es va obtenir un 50% de conversió al treballar amb una relació molar 3/1 entre l'aldehid i el furan. Per contra, si s'inverteix aquesta relació i addicionant només 1 equivalent d'aigua (experiment 3) la conversió és nul·la. Els millors resultats es van trobar en treballar amb dos equivalents d'aigua i una relació molar 1 : 2, obtenint-se l'aldehid **86** amb una conversió total (experiment 4).

Es va assajar també l'addició de Mukaiyama-Michael amb el sililoxifuran **80**, prèviament preparat, ja que volíem estudiar l'efecte del grup metil i l'estabilitat relativa dels derivats protegits com a TMS front de TIPS (experiments 5 i 6). Tant utilitzant el catalitzador de MacMillan **72** com la pirrolidina, la conversió va ser 60%.

2A.6.3.1. Assaig d'addició 1,4 als aldehids **74 i **79****

Observant els resultats de la Taula 6, l'experiment 4 és el més interessant, ja que la conversió és total i la relació molar entre els reactius es favorable als nostres interessos. Per això varem aplicar aquestes condicions als aldehids **74** i **79**, emprant dos equivalents d'aigua, un 20% d'àcid 2,4-dinitrobenzoic, un 20% del catalitzador de MacMillan **72**, toluè com a dissolvent i a -20 °C (Esquema 56).



Esquema 56: Addició entre l'aldehyd **74** i el sililoxifuran **82** i entre l'aldehyd **79** i el sililoxifuran **82**.

Es varen realitzar en paral·lel les dues reaccions d'addició del furan **82** als aldehyds **74** i **79**. El seguiment per capa fina va mostrar que a les 24h de reacció en el cas de l'aldehyd **74** apareixia un nou producte. Per tal d'afavorir aquesta formació, s'augmentà la temperatura fins $-10\text{ }^\circ\text{C}$ i es deixà reaccionar durant 24h més. L'anàlisi per ^1H -RMN del cru de reacció mostrà l'aldehyd **74** barrejat amb un nou producte (aprox. un 15%). L'aldehyd **74** es va recuperar parcialment i es va aconseguir aïllar el nou producte com a barreja de diastereoisòmers, on hi havia un de majoritari (Figura 7). Els senyals significatius a l'espectre de ^1H -RMN del producte d'addició **83** són el d'aldehyd $\text{H}_{3''}$ a 9.72 ppm i els dels protons olefínics de la lactona al voltant de 7.3 i 6.3 ppm.

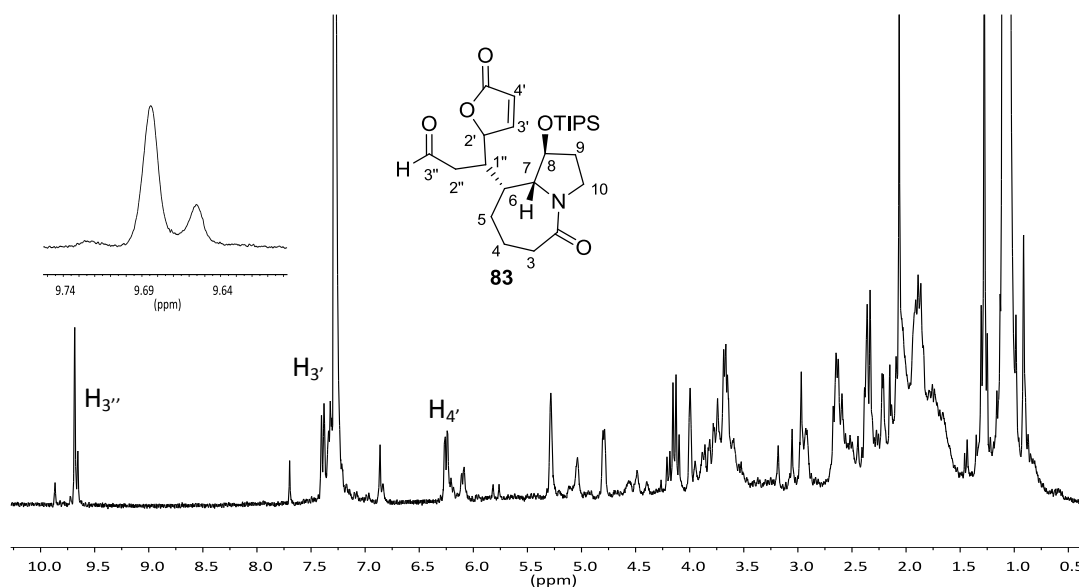


Figura 7: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'adducte **83**.

Pel que fa a l'aldehyd **79**, el seguiment per capa fina no mostrà la formació de cap nou producte i en l'anàlisi per ^1H -RMN del cru de reacció transcorregudes 24 h, es va observar només

el material de partida i productes de descomposició. Es pot pensar que el grup amina terciària, interacciona amb l'àcid i interfereix d'alguna manera en el cicle catalític, al evitar la formació de la sal **72**·DNBA.

Malgrat haver aconseguit l'addició 1,4 entre l'aldehid **74** i el sililoxifuran **82**, la baixa conversió, la poca estabilitat dels adductes i la manca de diastereoselectivitat, ens van fer abandonar aquesta ruta per arribar a l'stenina. D'altra banda, l'aparició d'un treball de Tamura i col·laboradors⁵⁹ on es descrivia la síntesi total de l'alcaloide grandisina D, passant per intermedis similars als nostres, i sintèticament més assequibles, aconsellaren el replantejament de l'estratègia.

⁵⁹ (a) Kurasaki, H.; Okamoto, I.; Morita, N.; Tamura, O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1179-1181. (b) Kurasaki, H.; Okamoto, I.; Morita, N.; Tamura, O. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 12754-12763.

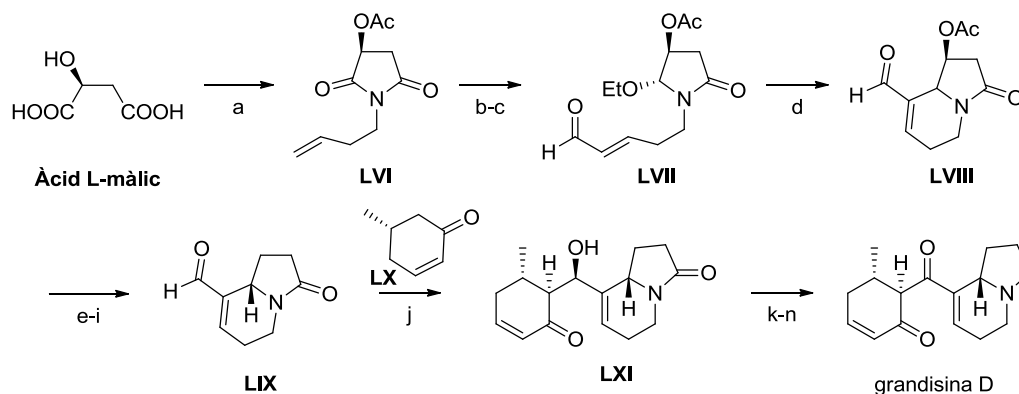
2. Resultats i Discussió

***Segona aproximació: Síntesi divergent
stenina/sessilifoliamides B i C***

2B. SEGONA APROXIMACIÓ: SÍNTESI DIVERGENT STENINA/ SESSILIFOLIAMIDES B I C

Com s'ha descrit al primer capítol, ens vàrem trobar amb diversos problemes a l'hora d'avançar en la síntesi d'stenina seguint l'estratègia inicialment plantejada. El principal inconvenient, que ja va sorgir en la tesi de la Dra. Eva Casas, era l'impossibilitat de dur a terme la ciclació radicalària per formar l'anell de ciclohexà de l'alcaloide. En aquesta tesi, treballant amb els mateixos lactams i amb els seus anàlegs amb amina terciària, tampoc es van obtenir resultats positius.

Com hem avançat a l'apartat anterior, la publicació de la síntesi de l'alcaloide Grandisina D de Tamura i col·laboradors (Esquema 57)⁵⁹ va suposar un punt d'inflexió en el nostre treball. Aquesta síntesi presenta certes similituds amb la nostra anterior proposta, ja que en ambdós casos s'utilitza com a font de quiralitat l'àcid L-màlic. Nosaltres preparàvem la nitrona enantiopura **21**, mentre que en aquesta síntesi es prepara la pirrolidona enantiopura **LVI**. Una de les etapes clau és la reacció de Morita-Baylis-Hillman (MBH) intramolecular per generar l'anell de tetrahidropiridina (**LVII**→**LVIII**). La grandisina D no presenta cap substituent en l'anell de pirrolidina del sistema azabíclic. El grup acetat, provinent de l'àcid màlic, que ha actuat com a inductor quiral en la reacció de MBH, és eliminat més tard mitjançant la desoxigenació de Barton-MacCombie (**LVIII**→**LIX**).



Reactius: (a) AcCl, reflux; i després 4-amino-1-butè hidrocloreur, CH₂Cl₂, 0 °C → t.a., (90%); (b) NaBH₄, EtOH, -5 °C; i després H₂SO₄, EtOH, -52 °C → t.a., (84%); (c) acroleïna, Grubbs-Hoveyda (2ona generació), CH₂Cl₂, t.a. (84%); (d) Me₂S, TfOH, CH₃CN, -35 °C → t.a., (67%; *trans* : *cis* = 96:4); (e) etilenglicol, *p*-TsOH, benzè, reflux (88% *trans*, 8% *cis*); (f) NaOEt, EtOH, t.a., (70%); (g) DMAP, clorotioformiat de fenil, CH₂Cl₂, reflux, (rendiment quantitatiu); (h) Bu₃SnH, AIBN, benzè, reflux, (94%); (i) *p*-TsOH, acetona, H₂O, reflux, (97%); (j) (5)-5-metilciclohexenona (**E**), ⁱPr₂NEt, *n*Bu₂BOTf, CH₂Cl₂, -78 °C → t.a., (rendiment quantitatiu); (k) Dess-Martin, CH₂Cl₂, t.a., (88%); (l) PhSH, MeOH, HClO₄, t.a., (94%); (m) Reactiu de Lawesson, toluè-CH₂Cl₂, 65 °C, (81%); (n) Me₃OBf₄, CH₃CN, t.a.; i després NaBH₃CN, MeOH, t.a., (63%).

Esquema 57: Síntesi de grandisina D partint de l'àcid L-màlic.⁵⁹

En el treball de Tamura i col·laboradors, a més a més de l'intermedi **LVII** també es preparen els anàlegs pirrolínic **LXII**, i azeplínic **90** (Figura 8). La similitud estructural entre l'aldehid **90** i l'intermedi **26**, preparat per nosaltres, és prou notable com per reconsiderar el plantejament de l'estratègia inicialment prevista. Tenint en compte a més a més que a **90** el grup carbonil del lactam és a l'anell de cinc baules en lloc del de set, la geometria del sistema azabíclic pot veure's modificada de forma que algunes de les reaccions anteriorment frustrades poguessin ara ser més favorables.

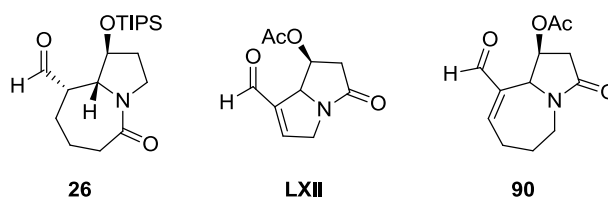
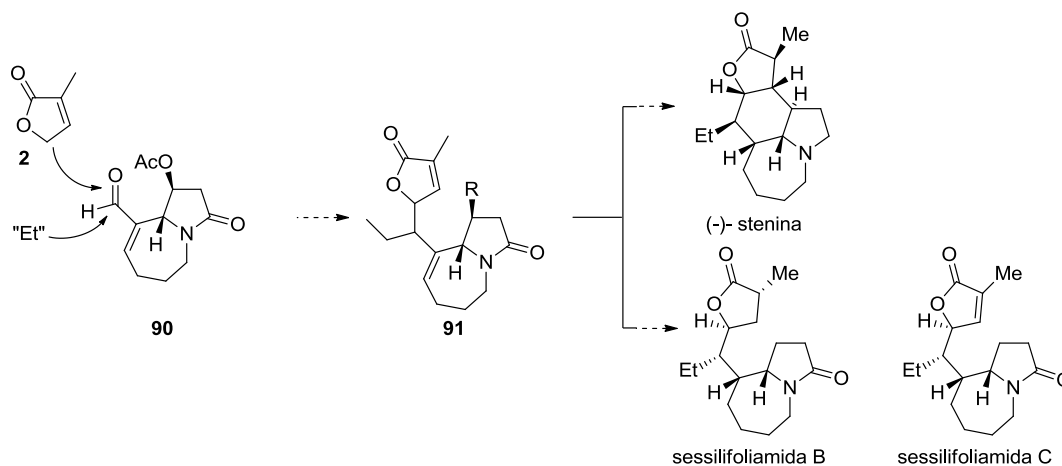


Figura 8: Aldehids **26**, **LXII** i **90**.

D'altra banda, pel fet de tenir el grup carbonil a l'anell de pirrolidona, l'aldehid **90** podia ser també un intermedi adequat per la síntesi d'altres alcaloides d'*Stemona* com sessilifoliamida B i sessilifoliamida C,³⁸ que en aquell moment encara no havien estat sintetitzats (Esquema 58). Per a la síntesi de les sessilifoliamides caldria enllaçar un grup etil i un anell de furanona en la posició de l'aldehid i, en el cas d'*stenina*, seria necessari a més a més, tancar l'anell de ciclohexà.



Esquema 58: L'aldehid **90** com a precursor dels alcaloides objectiu.

Com es pot observar a l'Esquema 58, les dues sessilifoliamides no tenen cap substituent en l'anell de pirrolidona, per tant, com en el cas de la grandisina D, s'hauria d'eliminar el grup acetat en algun moment de la seqüència. En canvi, per a la síntesi d'*stenina*, el grup acetat proporciona una funcionalització adient en la posició de l'anell que ha d'intervenir en el tancament del ciclohexà.

Per poder assajar la nova seqüència es va procedir a preparar l'aldehid **90** a partir de l'àcid L-màlic i també l'aldehid racèmic **92** (Figura 9), com a precursor de les sessilifoliamides racèmiques i model de reactivitat per les posteriors síntesis enantioselectives.

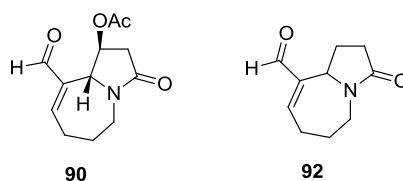
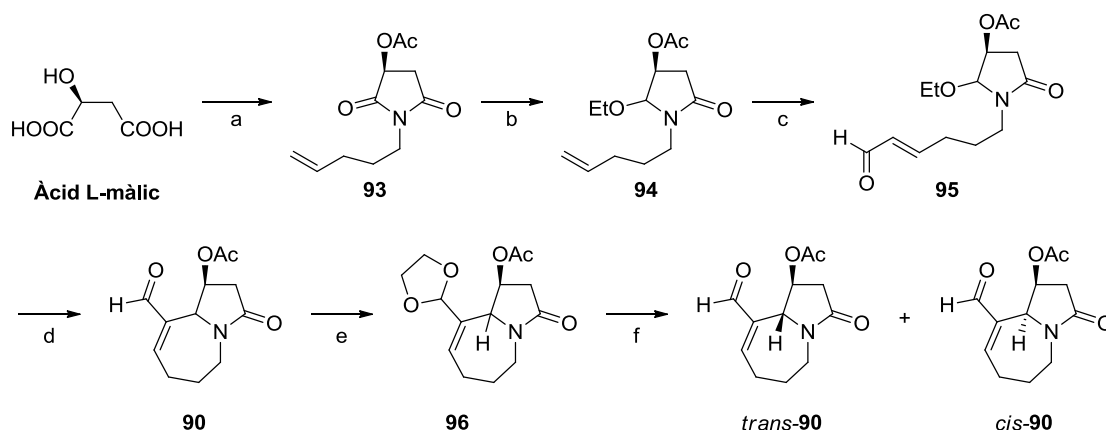


Figura 9: Aldehids **90** i **92**.

2B.1. SÍNTESI DELS ALDEHIDS **90** I **92**

2B.1.1. SÍNTESI DE **90**

Per a la preparació de l'aldehid **90** es va seguir el protocol descrit per Tamura i col·laboradors (Esquema 59).

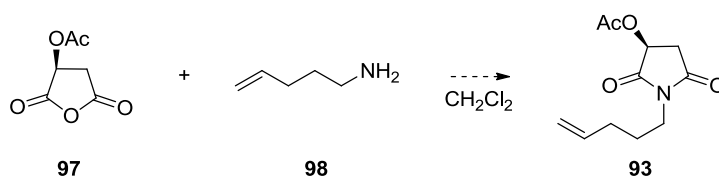


Reactius: (a) AcCl, reflux; i després 5-amino-1-pentè, CH₂Cl₂, 0 °C → t.a. (83%); (b) NaBH₄, EtOH, -5 °C; i després H₂SO₄, EtOH, -52 °C → t.a. (*trans*-**94** 61%, *cis*-**94** 18%); (c) acroleïna, Grubbs-Hoveyda (2ona generació), CH₂Cl₂, t.a. (82%); (d) Me₂S, TfOH, CH₃CN, -35 °C → t.a. (64%; *trans* : *cis* = 66:34); (e) etilenglicol, *p*-TsOH, benzè, reflux (*trans*-**96** 52%, *cis*-**96** 27%); (f) *p*-TsOH, acetona, H₂O, reflux.

Esquema 59: Seqüència sintètica per la preparació de l'aldehid *trans*-**90** de Tamura i col·laboradors.⁵⁹

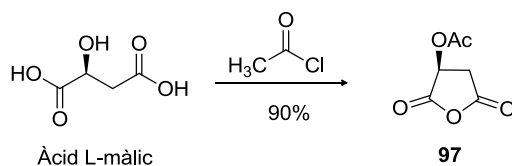
2B.1.1.1. Síntesi de l'acetat d'(*S*)-2,5-dioxo-1-(pent-4-en-1-il)pirrolidin-3-il, **93**

La primera etapa és la preparació de la imida **93**, a partir de l'anhídrid **97** i l'amina **98** (Esquema 60).



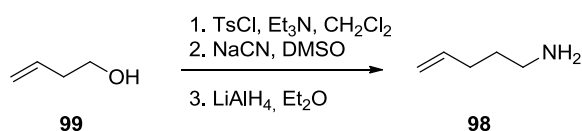
Esquema 60: Preparació de **93** a partir de **97** i **98**.

L'anhídrid **97** es va preparar a partir de l'àcid L-màlic amb un 90% de rendiment, per escalfament a reflux durant dues hores en el si de clorur d'acetil (Esquema 61).⁶⁰



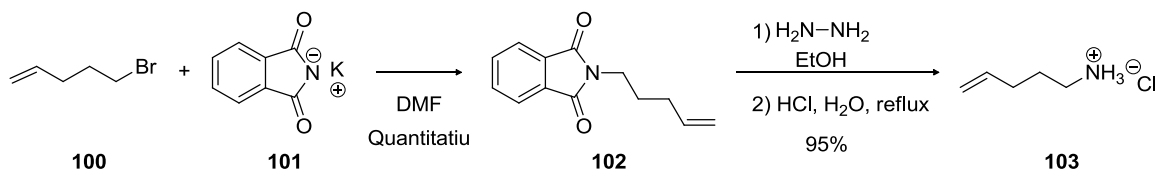
Esquema 61: Preparació de **97** a partir de l'àcid L-màlic.

Pel que fa a la preparació de l'amina **98**, Tamura i col·laboradors parteixen del 3-buten-1-ol, **99**, que es toсила, per tal d'homologar la cadena per reacció amb NaCN i posteriorment reduir el grup nitril (Esquema 62).⁶¹ A l'hora de reproduir aquesta metodologia, ens vàrem trobar amb dos inconvenients principals. Tot i que la tosilació funciona molt bé, la substitució nucleòfila del grup tosil per un grup nitril planteja dificultats alhora d'escalar la reacció, degut a l'elevada toxicitat de l'àcid cianhídric que es pot generar en el medi de reacció i, d'altra banda, el rendiment global és baix a causa, en part, a l'elevada volatilitat de l'amina **98**.



Esquema 62: Síntesi de **98** a partir de l'alcohol **99**.

Per mirar de solucionar aquests inconvenients, es va optar per preparar el clorhidrat de l'amina **98** mitjançant una síntesi de Gabriel partint del 5-bromopent-1-è, **100** (Esquema 63).⁶² Per reacció entre el bromur **100** i la ftalamida potàssica, **101**, en el si de DMF a 60 °C durant un dia, s'obté el derivat **102** amb rendiment quantitatiu. Sobre la ftalamida **102** s'addiciona hidrazina en el si d'EtOH i s'escalfa a 60 °C durant una nit, i, posteriorment, es tracta amb HCl concentrat durant dues hores a 100 °C. S'obté **103** amb un 95% de rendiment com un sòlid blanc.



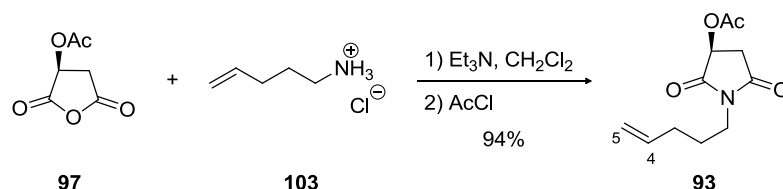
Esquema 63: Síntesi de Gabriel de **103**.

⁶⁰ Mhaske, S. B.; Argade, N. P. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 9038-9040.

⁶¹ Zabawa, T. P.; Chemler, S. R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2035-2038.

⁶² Gagné, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J.; *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275-294.

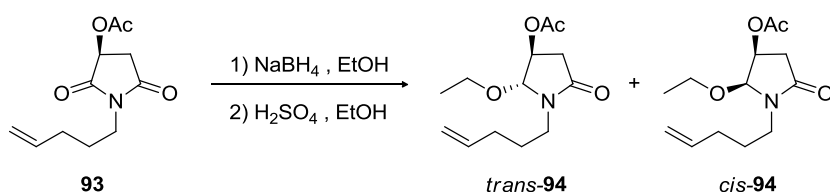
L'amina **103** es genera *in situ* per tractament del clorhidrat amb Et₃N i es fa reaccionar amb l'anhídrid **97**, en el si de CH₂Cl₂ durant 5 h, seguit d'escalfament a reflux en el si de clorur d'acetil durant 2h (Esquema 64). El rendiment global és 94%. L'espectre de ¹H-RMN de **93** concorda amb el descrit per Tamura i col·laboradors destacant els senyals a 5.78 i 5.02 ppm (2 protons) corresponents als protons olefínics H4 i H5, respectivament.



Esquema 64: Preparació de **93** a partir de **97** i **103**.

2B.1.1.2. Síntesi de l'acetat de (2R,3S)- i (2S,3S)-2-etoxi-5-oxo-1-(pent-4-en-1-il)pirrolidin-3-il, *trans*-**94** i *cis*-**94**

Per a obtenir l'etoxilactam **94**, es va procedir a la reducció regioselectiva de la imida **93** amb NaBH₄ i posterior tractament en medi àcid en el si d'etanol de l'aminal corresponent (Esquema 65). El derivat **94** es va obtenir com una barreja de diastereoisòmers amb un 93% de rendiment global. Tot i que el diastereoisòmer majoritari *trans* es pot aïllar pur, aquesta separació resulta innecessària perquè en la posterior reacció de MBH ambdós diastereoisòmers condueixen al mateix catió imini intermedi.

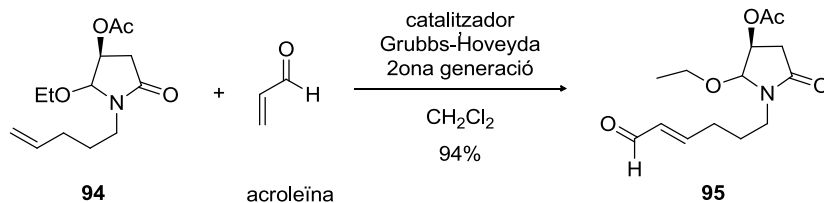


Esquema 65: Reducció de **93** per obtenir **94**.

2B.1.1.3. Síntesi de l'acetat de (2R,3S)- i (2S,3S)-2-etoxi-5-oxo-1-((E)-6-oxohex-4-en-1-il)pirrolidin-3-il, *95-trans* i *95-cis*

La següent etapa és una reacció de metàtesi creuada entre la barreja de diastereoisòmers de l'acetat **94** i l'acroleïna (Esquema 66). Aquesta reacció es dur a terme en presència d'un 5% de catalitzador de Grubbs-Hoveyda de segona generació en el si de CH₂Cl₂ prèviament desgasat i a temperatura ambient. L'aldehid **95** s'obté amb un 94% de rendiment. Cal destacar que en el procediment descrit es treballa amb un 10% de catalitzador, mentre que en el nostre treball hem aconseguit reduir-lo a la meitat sense pèrdua de rendiment. S'ha de comentar

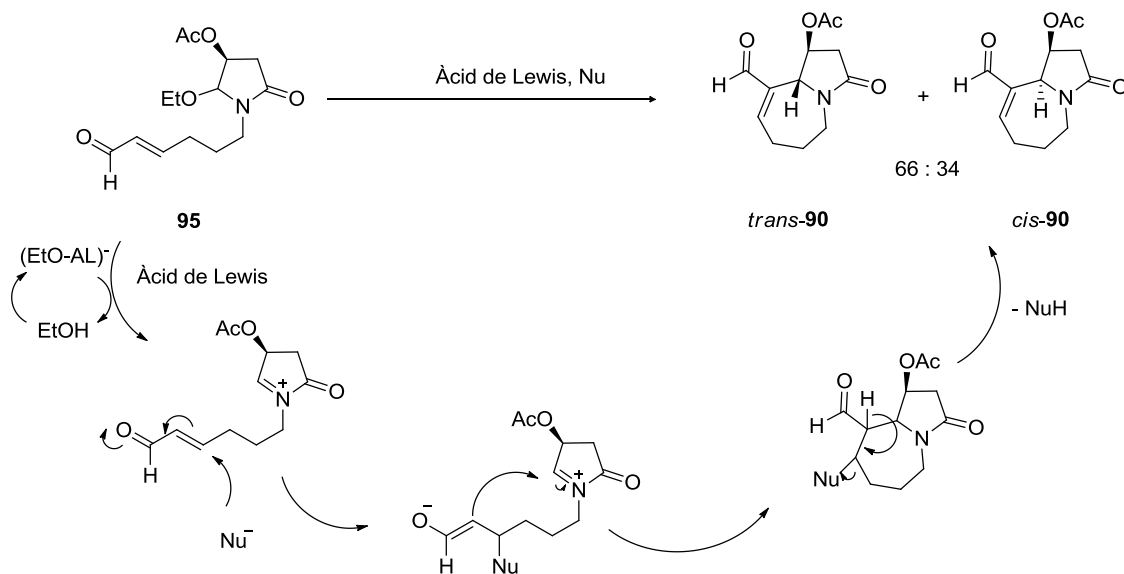
però, que, quan es treballa a escala multigram, la conversió no és total. Malgrat tot, l'al·dehid **95** és fàcil de purificar i el substrat de partida que no ha reaccionat **94** es pot recuperar i reciclar.



Esquema 66: Reacció de metàtesi creuada entre **94** i l'acroleïna per obtenir **95**.

2B.1.1.4. Síntesi de l'acetat d'(*1S,9aR*)- i (*1S,9aS*)-9-formil-3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-1-il, *trans*-**90** i *cis*-**90**

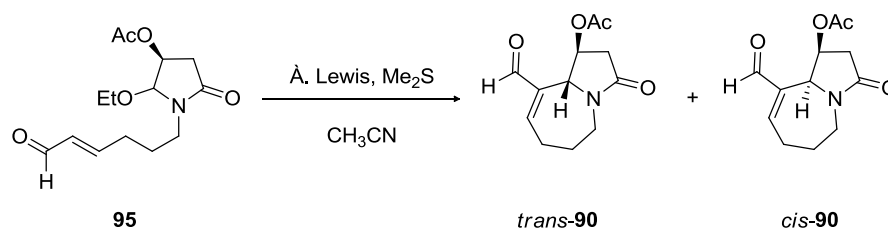
Per a la formació del sistema azabíciclic calia realitzar la reacció de MBH intramolecular de l'al·dehid **95**. Aquesta reacció (Esquema 67) requereix la presència d'un àcid de Lewis per formar el catió acilimini i un nucleòfil per formar l'enolat de l'al·dehid α,β -insaturat.



Esquema 67: Mecanisme de reacció de MBH intramolecular de l'al·dehid **95**.

Tamura i col·laboradors van realitzar un ampli estudi de la reacció de MBH per a la formació de l'al·dehid indolizínic **LVIII** (Esquema 57),⁵⁹ esbrinant l'efecte del dissolvent, de l'àcid de Lewis i del nucleòfil. Aquest estudi va demostrar que els rendiments més elevats s'obtenien quan es treballava amb acetonitril com a dissolvent i Me₂S com a nucleòfil i era la modificació de l'àcid de Lewis el que produïa canvis en la diastereoselectivitat de la reacció. El nostre interès però estava en la preparació de l'al·dehid azepínic (Esquema 68). Per aquest sistema, el protocol

descriu utilitzava TfOH com a àcid de Lewis, rendint una barreja de *trans* i *cis*-**90** en una relació 2:1 i un rendiment global del 64% (Taula 7, experiment 1).



Esquema 68: Reacció de MBH per obtenir l'aldehyd **90**.

Amb l'objectiu de millorar la diastereoselectivitat i rendiment descrits, es va dur a terme un estudi amb diferents àcids de Lewis (Taula 7).

Taula 7: Reacció de MBH de l'aldehyd **95**.

Experiment	Àcid de Lewis	Dissolvent	Temps de reacció	T	Conversió*	Relació <i>trans/cis</i>
1**	TfOH	CH ₃ CN	3 h	-35 °C→t.a.	64%**	2:1
2	TfOH	CH ₃ CN	3 h	-35 °C→t.a.	70%	1.4:1
3	BF ₃ ·OEt ₂	CH ₃ CN	3 h	-35 °C→t.a.	60%	1.2:1
4	TMSOTf	CH ₃ CN	3 h	-35 °C→t.a.	100%	2:1
5	Bu ₂ BOTf	CH ₃ CN	3 h	-35 °C→t.a.	80%	1:1.1
6	TIPSOTf	CH ₃ CN	3 h	-35 °C→t.a.	86%	1:1
7	TMSOTf	Et ₂ O	3 h	-35 °C→t.a.	70%	2:1
8	Bu ₂ BOTf	Et ₂ O	3 h	-35 °C→t.a.	90%	2:1

* En alguns experiments no es van purificar els crús de reacció i, per tant, s'expressen les conversions en funció de l'aldehyd de partida consumit, segons anàlisi per ¹H-RMN. ** Aquest experiment és el descrit a l'article de Tamura, on obtenen un 64% de rendiment.

A l'experiment 2, utilitzant TfOH i reproduint les condicions descrites pels autors, s'obtinguè el producte bicíclic amb un 70% de conversió i una relació de 1.4:1 favorable al diastereoisòmer *trans*, relació inferior a la descrita pels autors. El BF₃·OEt₂ (experiment 3) va donar una conversió més baixa i una diastereoselectivitat inferior. Els millors resultats es van obtenir amb l'ús del TMSOTf (experiment 4) amb una conversió total i una relació 2:1 favorable al isòmer *trans*. En canvi, quan l'àcid de Lewis és Bu₂BOTf (experiment 5), la conversió és del 80% i la relació de diastereoisòmers és lleugerament favorable a l'isòmer *cis*. Pel que fa a l'ús del TIPSOTf (experiment 6), la reacció té una bona conversió però no és gens diastereoselectiva.

Per estudiar l'efecte del dissolvent en la diastereoselectivitat es van considerar el TMSOTf i Bu₂BOTf, ja que eren els dos àcids de tendència més oposada i es van realitzar les reaccions en èter dietílic. Sorprenentment, en el cas del Bu₂BOTf (experiment 8) la conversió va augmentar fins al 90% i la relació es va invertir cap a l'isòmer *trans*. En el cas del TMSOTf (experiment 7), l'ús de l'Et₂O en lloc de l'acetonitril va fer disminuir la conversió mantenint la relació entre els diastereoisòmers de 2:1.

A la vista d'aquests resultats, es van escollir les condicions de l'experiment 4 per continuar la síntesi. És destacable, que tot i que no es va aconseguir millorar la diastereoselectivitat respecte a la reacció descrita per Tamura i col·laboradors, el rendiment sí es va augmentar des d'un 60% a un 82% al passar de TfOH a TMSOTf. La Figura 10 mostra l'espectre de ¹H-RMN d'una barreja de diastereoisòmers de l'aldehid **90**, que concorda perfectament amb el descrit a la bibliografia.

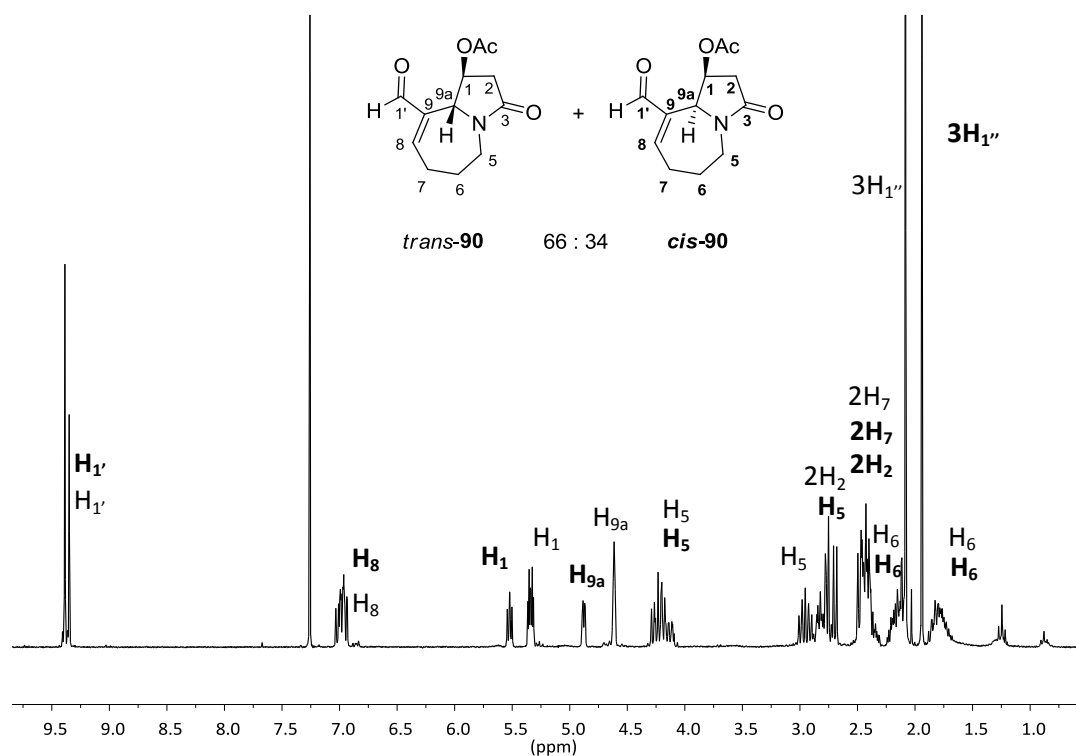
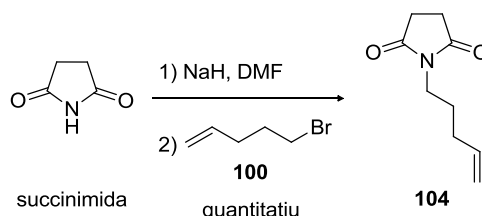


Figura 10: Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) d'una barreja de diastereoisòmers de **90**.

2B.1.2. SÍNTESI DE 92**2B.1.2.1. Síntesi d'1-pent-4-enilpirrolidina-2,5-diona, 104**

A la bibliografia s'han descrit diverses metodologies per preparar la imida **104** partint de succinimida. Les dues principals alternatives són mitjançant una reacció de Mitsunobu amb l'alcohol corresponent,⁶³ o per alquilació en medi bàsic amb bromur o tosilat de 4-pentenil.⁶⁴ Vàrem decidir utilitzar la segona alternativa, ja que és una reacció neta i de bon rendiment, mentre que la reacció de Mitsunobu té un procés de purificació complicat, degut a la formació de l'òxid de trifenilfosfina.

En aquest treball es va preparar la imida **104** seguint les condicions de Mardsen i col·laboradors (Esquema 69),^{64d} per reacció de succinimida amb NaH en DMF seguit d'addició del bromur **100**. La formació del compost **104** va ser quantitativa i es va confirmar per comparació del seu espectre de ¹H-RMN amb el de la bibliografia.^{64d}



Esquema 69: Preparació d'**104** a partir de succinimida.

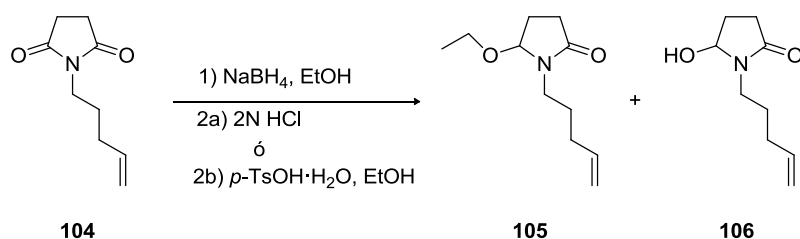
2B.1.2.2. Síntesi de 5-etoxi-1-(pent-4-enil)pirrolidina-2-ona, 105

Per dur a terme la reducció selectiva d'un dels grups carbonil de la imida **104**, inicialment es van reproduir les condicions de Pearson i col·laboradors,^{64a} utilitzant NaBH₄ en EtOH, seguit d'addició de HCl 2N (Esquema 70). En aquestes condicions, s'obtenia una barreja d'aminals **105** i **106**. Alternativament, l'etil amina **105** es va poder obtenir amb rendiment quantitatiu substituint a l'etapa posterior a la reducció l'addició de HCl per una quantitat catalítica d'àcid *p*-toluensulfònic.⁶⁵ L'espectre de ¹H-RMN de **105** concorda amb el descrit a la bibliografia.^{64a}

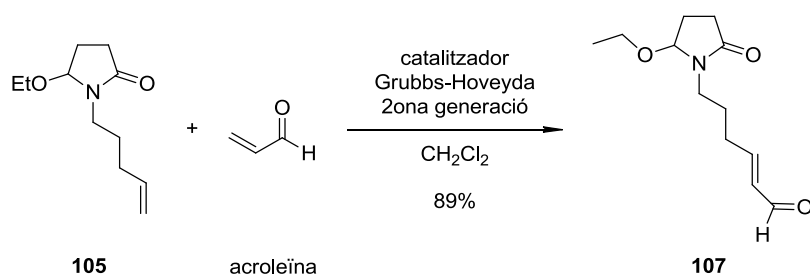
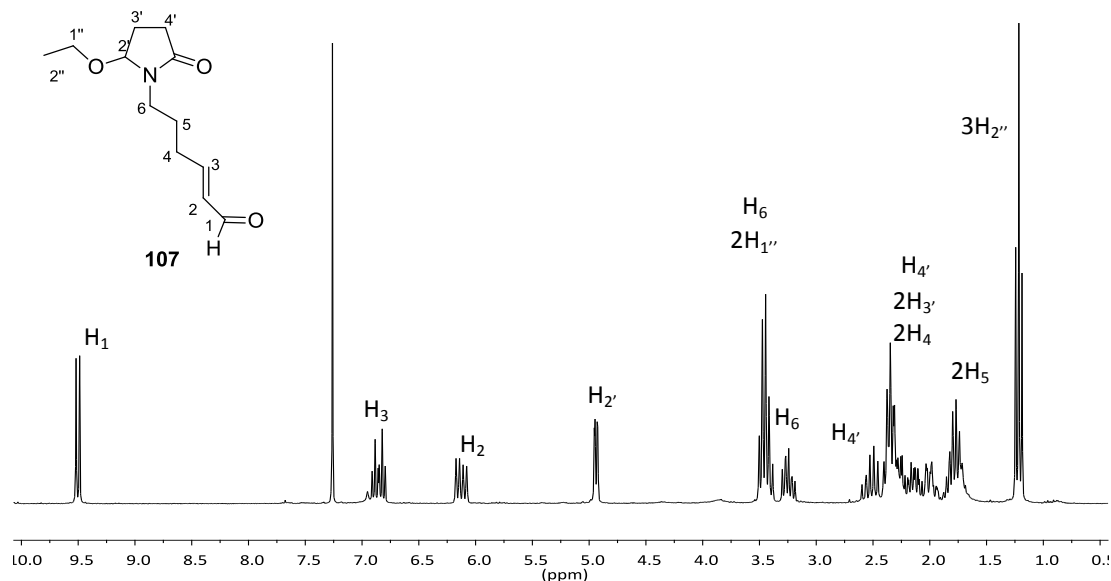
⁶³ (a) Martin, S. F.; Chen, H.-J.; Courtney, A. K.; Liao, Y.; Pitzel, M.; Ramser, M. N.; Wagman, A. S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7251-7264. (b) Kumareswaran, R.; Shin, S.; Gallou, I.; RajanBabu, T. V. *J. Org. Chem.* **2004**, *21*, 7157-7170. (c) Chevallier, F.; Grognet, E. L.; Beaudet, I.; Fliegel, F.; Evain, M.; Quintard, J.-P. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 3128-3133.

⁶⁴ (a) Tarling, C. A.; Holmes, A. B.; Markwell, R. E.; Pearson, N. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1695-1701. (b) Marhold, M.; Buer, A.; Hiemstra, H.; Maarseveen, J.H.; Haufe, G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 57-60. (c) Marsden, S. P.; McElhinney, A. D. *Synlett* **2005**, *16*, 2528-2530. (d) Marsden, S. P.; McElhinney, A. D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 8.

⁶⁵ Koseki, Y.; Fujino, K.; Takeshita, A.; Sato, H.; Nagasaka, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1533-1539.

Esquema 70: Reducció de **104** per obtenir **105**.**2B.1.2.3. Síntesi d'(*E*)-6-(2-etoxi-5-oxopirrolidin-1-il)hex-2-enal, **107****

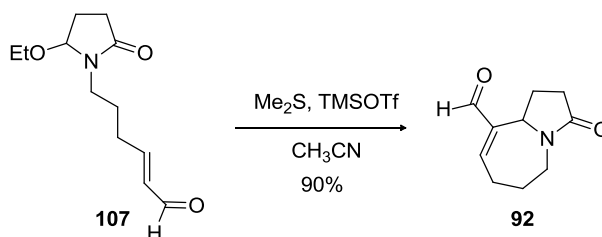
La formació de l'aldehid **107** es va dur a terme mitjançant una reacció de metàtesi creuada entre l'etoxilactam **105** i l'acroleïna (Esquema 71). Així, en les mateixes condicions que en l'apartat 1.1.3., s'obté l'aldehid **107** amb un 89% de rendiment. L'estructura de **107** es va confirmar mitjançant els seus espectres de ^1H - i ^{13}C -RMN. L'aparició d'un doblet a 9.50 ppm, un doble triplet a 6.85 ppm i un doble doblet a 6.13 ppm evidencien la presència d'aldehid α,β -insaturat. A més a més, el multiplet a 3.44 ppm i el triplet a 1.22 ppm són coherents amb el grup etoxi (Figura 11).

Esquema 71: Reacció de metàtesi creuada entre **105** i l'acroleïna per obtenir **107**.Figura 11: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'aldehid **107**.

Cal destacar que l'aminal **107** no és gaire estable i durant el procés de purificació per cromatografia en columna de gel de sílice, s'observa l'aparició del corresponent hidroxi-aminal.

2B.1.2.4. Síntesi de 3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-9-carbaldehid, **92**

A la vista dels estudis realitzats en l'apartat 1.1.4., la reacció de MBH de **107** es va efectuar en acetonitril, emprant TMSOTf com a àcid de Lewis i Me₂S com a nucleòfil (Esquema 72). D'aquesta manera es va obtenir l'aldehid **92** amb un 90% de rendiment.



Esquema 72: Reacció de MBH per obtenir l'aldehid **92**.

A l'espectre de ¹H-RMN de **92**, cal destacar el senyal corresponent al protó H1', que apareix com a singlet a 9.37 ppm i la presència d'un únic protó olefínic (H8) a δ 6.84 (Figura 12).

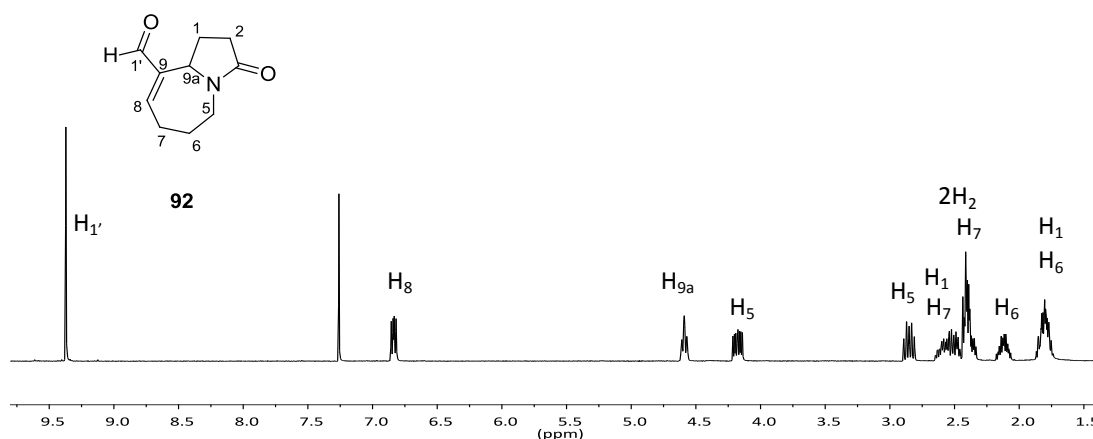
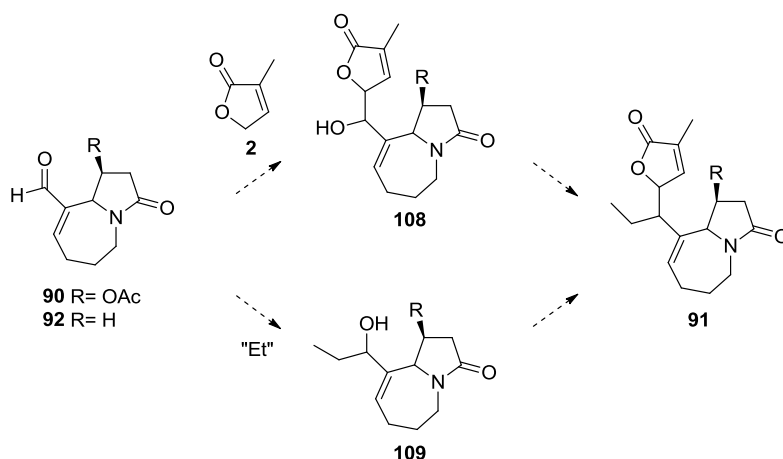


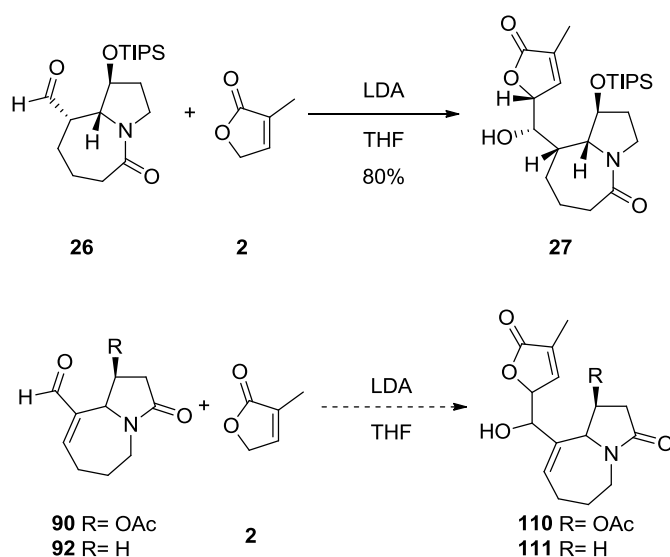
Figura 12: Espectre de ¹H-RMN (360 MHz, CDCl₃) de l'aldehid **92**.

Amb els bicicles **90** i **92** a l'abast, ens trobàvem en disposició d'avançar en la síntesi cap a les dues sessilifoliamides. Per completar la síntesi de l'esquelet, calia introduir l'anell de lactona i la cadena d'etil sobre el carboni carbonílic. L'ordre en que s'abordessin aquestes dues transformacions obrien dos camins alternatius (Esquema 73).



Esquema 73: Pla sintètic per a les sessilifoliamides B i C a partir dels aldehids **90** i/o **92**.

Tenint en compte els precedents sintètics del capítol anterior, on s'havia aconseguit realitzar amb bon rendiment i elevat excés diastereomèric la reacció aldòlica viníloga sobre un substrat similar **26** (Esquema 74), vàrem decidir assajar en primer lloc la introducció de l'anell de butenolida sobre els aldehids **90** i **92**.



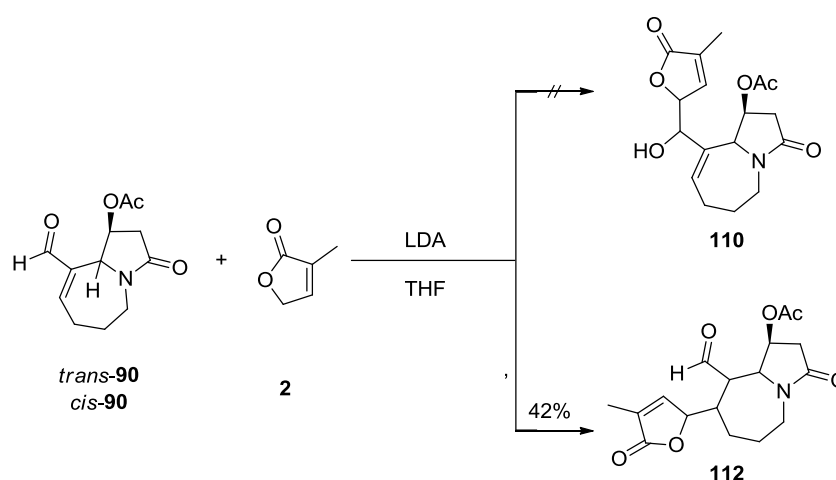
Esquema 74: Reacció aldòlica viníloga entre l'aldehid **26** i la butenolida **2** i transformació anàloga aplicada als aldehids **90** i **92**.

2B.2. ASSAJOS D'INTRODUCCIÓ DE L'ANEL·L DE BUTENOLIDA SOBRE ELS ALDEHIDS 90 I 92

Tot i que els alcaloides objectiu no presenten cap insaturació a l'anell d'azepina, per tal de minimitzar la complexitat estereoquímica del procés, la introducció de l'anell de butenolida es va assajar en primer lloc amb els aldehids α,β -insaturats **90** i **92**, pensant realitzar la hidrogenació de la olefina en una etapa posterior.

2B.2.1. Assaig d'addició de **2** sobre l'aldehyd **90**

Per dur a terme la reacció d'aldòlica viníloga entre la barreja de diastereoisòmers de **90** i la butenolida **2**, es va generar el litiat de **2** amb LDA preparat *in situ* i sobre aquest es va addicionar **90** (Esquema 75).



Esquema 75: Assaig de reacció aldòlica viníloga entre l'aldehyd **90** i la butenolida **2**.

L'anàlisi per ^1H -RMN del producte purificat va permetre identificar l'adducte format amb un 42% de rendiment com una barreja de diastereoisòmers de **112** (Figura 13), resultat de l'addició conjugada en lloc de l'addició al grup carbonil esperada.

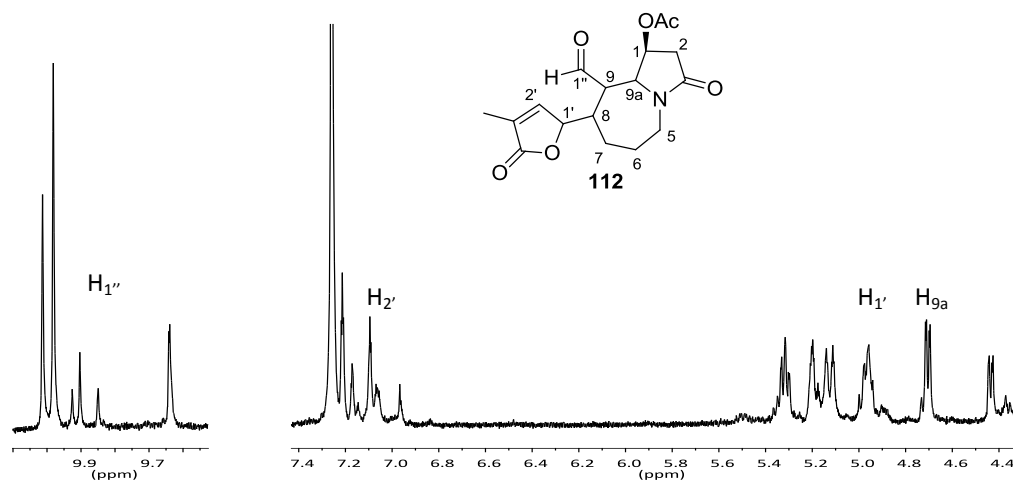
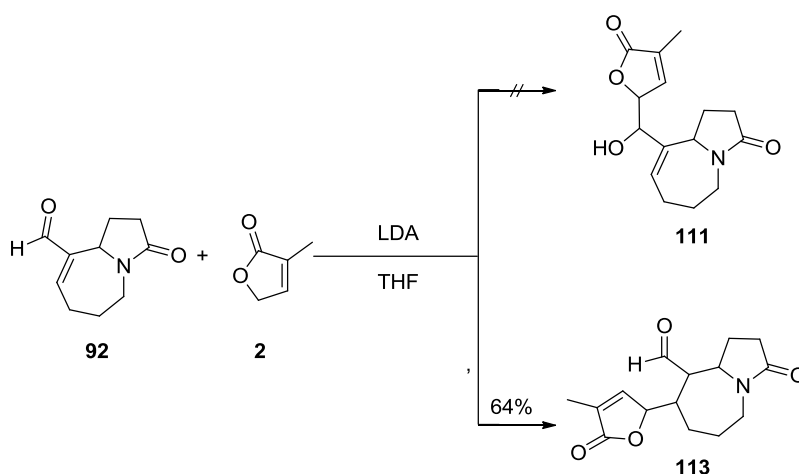


Figura 13: Regions ampliades de l'espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) dels diastereoisòmers de **112**.

Efectivament, com es pot observar en l'espectre de ^1H -RMN de la Figura 13, entre 9.5 i 10 ppm es troben els senyals corresponents al protó $\text{H}_{1''}$ dels diferents diastereoisòmers del nou aldehyd, mentre que entre 7.0 i 7.5 ppm hi ha els senyals corresponents al protó $\text{H}_{2'}$ de l'anell de butenolida. Per altra banda, no s'observa cap senyal a la regió olefínica.

2B.2.2. Assaig d'addició de 2 sobre l'aldehyd 92

Al igual que en el cas de l'aldehyd **90**, la reacció entre el litiat de la lactona **2** i l'aldehyd α,β -insaturat **92** porta al producte d'addició conjugada, **113**, amb un 64% de rendiment (Esquema 76).



Esquema 76: Assaig de reacció aldòlica vinílica entre l'aldehyd **92** i la lactona **2**.

A l'espectre de ^1H -RMN del producte (Figura 14) es pot observar que curiosament en aquest cas s'ha format molt majoritàriament un diastereoisòmer dels 8 possibles. Donat que l'estructura de **113** no és adequada per els nostres interessos sintètics, no es van dedicar esforços a esbrinar-ne la seva configuració relativa.

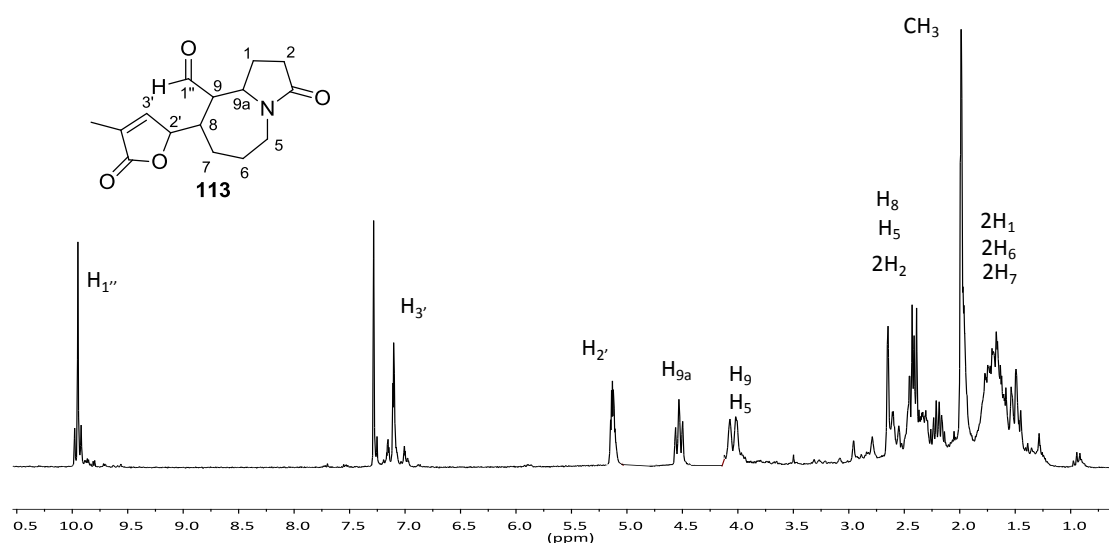


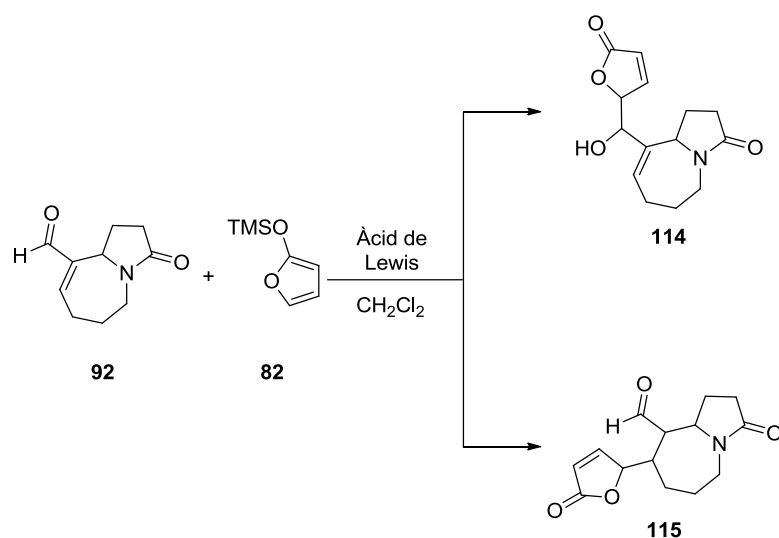
Figura 14: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la barreja de diastereoisòmers de **113**.

El predomini de l'addició 1,4 front de la 1,2 observat en aquestes reaccions pot ser degut a efectes electrònics i/o estèrics. La observació de models moleculars (incloent els obtinguts mitjançant càlculs senzills de baixa energia) no permeten evidenciar que el grup carbonil dels aldehids α,β -insaturats **90** i **92** es trobi especialment impedit estèricament com per dificultar l'aproximació del nucleòfil. D'altra banda, el derivat litiat de la butenolida és un nucleòfil bastant petit i relativament dur comparat amb altres enolats amb contraions més tous. Per tant, no resulta fàcil explicar el total predomini de l'addició conjugada en aquestes reaccions.

Com a alternativa, vàrem pensar en assajar una reacció de tipus Mukayama aldòlica viníloga, emprant sililoxiderivats de la furanona com a nucleòfil, en presència d'un àcid de Lewis.⁶⁶

2B.2.3. Assaig d'addició de **82** sobre l'aldehid **92**

En el nostre estudi, els àcids utilitzats van ser $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, TIPSOTf i $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, iniciant els assajos amb 1.0 equivalent d'àcid de Lewis en diclorometà com a dissolvent a una temperatura de -78°C (Esquema 77). Com a nucleòfil es va utilitzar el trimetilsililoxifuran **82**, que no conté el grup metil a la posició 3 però és comercial.



Esquema 77: Assaig de reacció Mukayama aldòlica viníloga entre l'aldehid **92** i el sililoxifuran **82**.

Quan es va realitzar l'assaig amb $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ com a àcid de Lewis durant 30 min, es va observar la formació del producte d'addició 1,2 desitjat **114** com a barreja de diastereoisòmers, que es va aïllar amb un 21% de rendiment (Figura 15), juntament amb una barreja de productes

⁶⁶ (a) Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Synlett* **1999**, 1333-1350. (b) Szloseck, M.; Franck, X.; Figadère, B.; Clavé, A. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5169-5172. (c) Franck, X.; Vaz Araujo, M. E.; Jullian, J.-C.; Hocquemiller, R.; Figadère, B. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2801-2803. (d) Busqué, F.; de March, P.; Figueredo, M.; Font, J.; Sanfeliu, E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5583-5585.

amb un 40% de rendiment entre els que es troba el producte d'addició 1,4 **115**, també com a barreja de diastereoisòmers (Figura 16).

En les mateixes condicions però en presència de TIPSOTf com a àcid de Lewis al cap d'1 h, es va recuperar l'aldehid de partida **92** inalterat.

La utilització de $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$, després d'1 h de reacció, va rendir un 33% de **114** i un 27% de **115**.

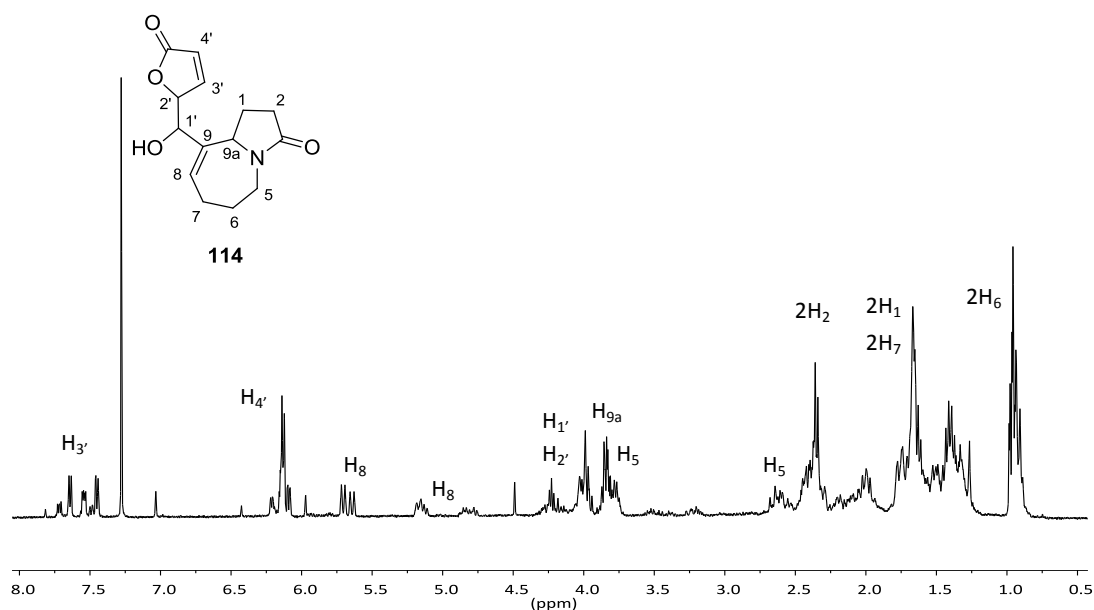


Figura 15: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la barreja de diastereoisòmers de **114**.

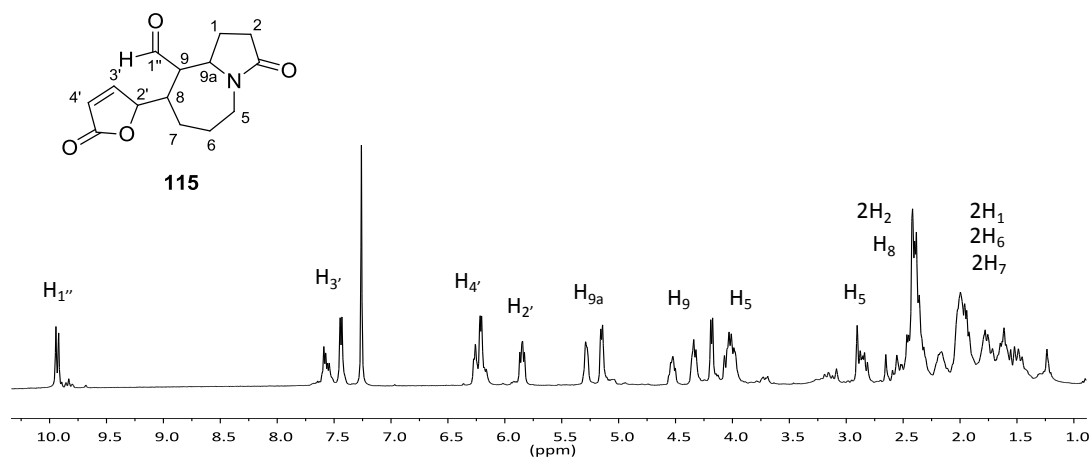
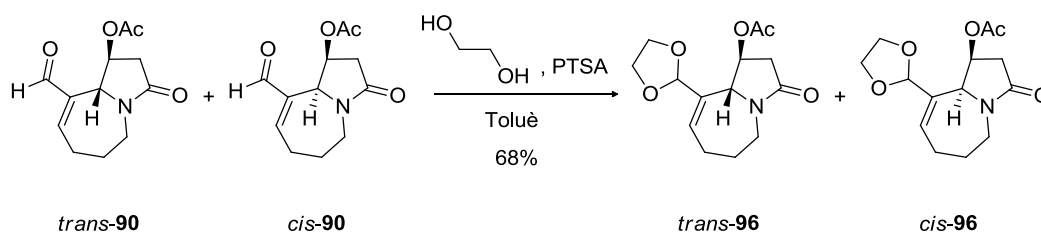
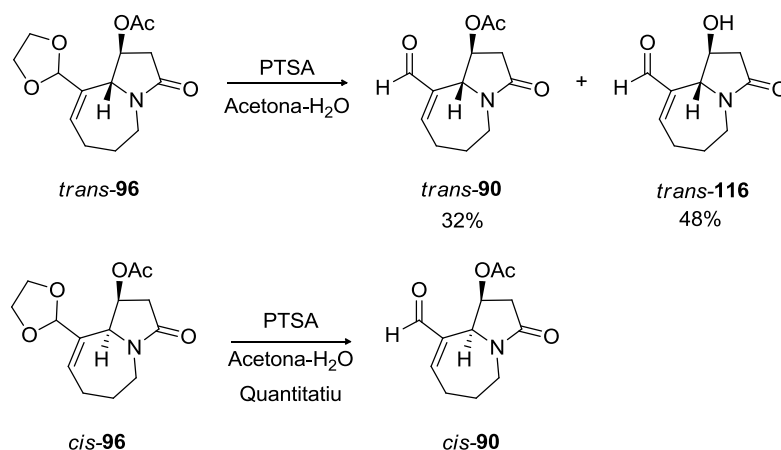


Figura 16: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la barreja de diastereoisòmers de **115**.

Malgrat que s'havia aconseguit en part l'addició 1,2 que no es donava utilitzant l'enolat de liti, la manca de diastereoselectivitat observada ens va fer desestimar la possibilitat de seguir aprofundint en aquest estudi a fi de millorar la regioselectivitat del procés.

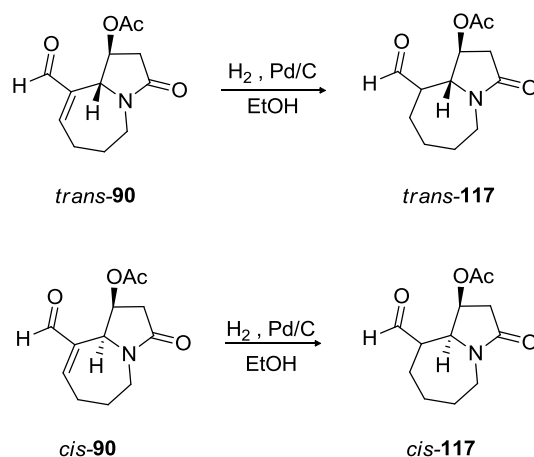
2B.2.4. Hidrogenació de l'aldehyd **90**

A la vista dels resultats obtinguts en l'apartat anterior, es va decidir hidrogenar el doble enllaç carboni-carboni per evitar la competència de l'addició 1,4. La hidrogenació comporta la generació d'un nou centre estereogènic però, a priori, esperàvem que l'addició de l'hidrogen fos estereoselectiva, ja que en compostos relacionats³⁵ s'havia observat que la cara superior còncava (*sin* del grup acetat) del sistema azabíclic resultava molt més accessible a l'aproximació de reactius externs. Tanmateix, abans de dur a terme aquesta hidrogenació, era convenient separar els dos diastereoisòmers de **90** per tal de simplificar l'estudi. Donat que la polaritat de *trans*- i *cis*-**90** és molt similar, ens va resultar impossible separar-los per cromatografia en columna convencional. Al treball de Tamura i col·laboradors,⁵⁹ es prepara el derivat 1,3-dioxolànic sobre la barreja *cis/trans*. Els corresponents acetals tenen diferent polaritat i es poden separar per cromatografia en columna de gel de sílice (Esquema 78). Per això la barreja d'aldehyds **90** es va fer reaccionar amb etilenglicol en presència d'àcid *p*-toluensulfònic en toluè a reflux. Els acetals es van poder aïllar amb un 37% de rendiment de l'isòmer *trans* i un 31% de rendiment de l'isòmer *cis*. Els espectres de ¹H-RMN dels acetals *trans*-**96** i *cis*-**96** concordaven amb els descrits, així que es va procedir a la hidròlisi de cadascun dels diastereoisòmers (Esquema 79) per reacció amb 1.0 equivalent d'àcid *p*-toluensulfònic, en el si d'una barreja d'acetona i aigua i a la temperatura de reflux durant 30 min, tal com estava descrit.³⁵

Esquema 78: Acetalització de la barreja de diastereoisòmers de **90**.Esquema 79: Hidròlisi dels diastereoisòmers de **96**.

La hidròlisi de l'acetal *cis*-**96** va portar a l'aldehid *cis*-**90** amb rendiment quantitatiu. En canvi, l'aldehid *trans*-**90** es va obtenir només amb un 32% de rendiment i el producte majoritari (48%) va ser el corresponent alcohol *trans*-**116**.

Els aldehids *cis*- i *trans*-**90** es van hidrogenar en presència de Pd/C en el si d'EtOH a pressió atmosfèrica durant 2 h (Esquema 80).



Esquema 80: Hidrogenació dels diastereoisòmers de **90**.

L'anàlisi dels espectres de ^1H -RMN dels productes d'ambdues reaccions, va mostrar que cap d'elles és estereoselectiva (Figura 17). La hidrogenació de l'isòmer *trans*-**90** va donar una barreja 1:1 de dos isòmers, mentre que la hidrogenació de l'isòmer *cis*-**90**, va portar a una barreja de 3 isòmers, essent un clarament majoritari. En els intents de purificació i separació dels aldehids **117** obtinguts varem observar que es produïen epimeritzacions. La qual cosa sembla indicar que les proporcions obtingudes no reflecteixen necessàriament l'estereoselectivitat de la hidrogenació. Aquesta manca d'estabilitat configuracional ens va impedir d'aïllar els diferents isòmers i caracteritzar-los individualment.

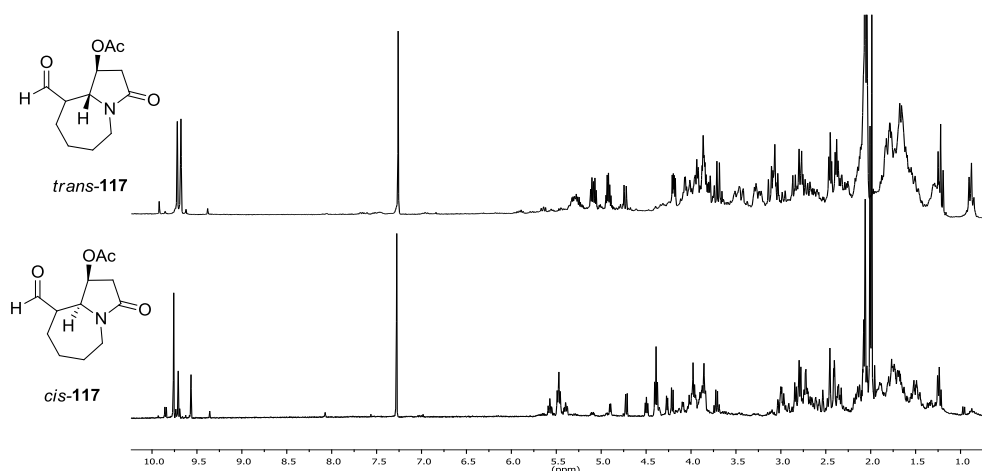
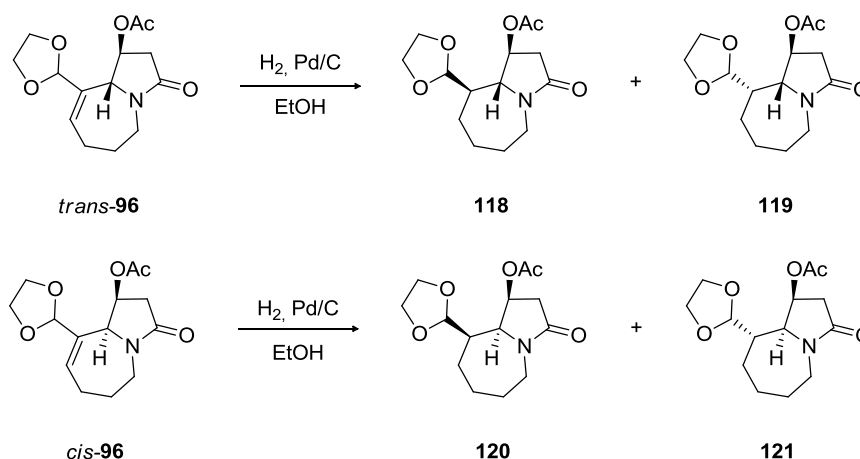


Figura 17: Espectres de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) dels crús de reacció de la hidrogenació dels aldehids *trans* i *cis*-**90**.

En conseqüència, es va decidir realitzar la hidrogenació dels seus precursors acetàtics *trans*-**96** i *cis*-**96** (Esquema 81). Com abans, es va utilitzar Pd/C com a catalitzador, en el si d'EtOH, a 1 atm de pressió a temperatura ambient. La reacció es va completar en 1 h.



Esquema 81: Hidrogenació dels diastereoisòmers de **96**.

Del cru de la hidrogenació de *trans*-**96** es van aïllar dues fraccions amb rendiments del 65% i el 13%, respectivament. La primera contenia majoritàriament un compost identificat, mitjançant espectres de RMN bidimensionals, com a **118** (Figura 18) impurificat amb un altre estereoisòmer. La segona es va identificar com a **119**. A jutjar per aquest resultat, sembla que malgrat el grup carbonil de l'aldehid es trobi ara protegit en forma d'acetal, això no evita que es produeixi l'epimerització d'algun dels centres estereogènics, tot i que ara semblaria que els dos productes majoritaris de la reacció d'hidrogenació poden reflectir essencialment la diastereoselectivitat facial del procés. Curiosament, si això és així, voldria dir que la cara inferior de *trans*-**96** (*trans* del grup acetat) és la més accessible a l'aproximació del reactiu extern.

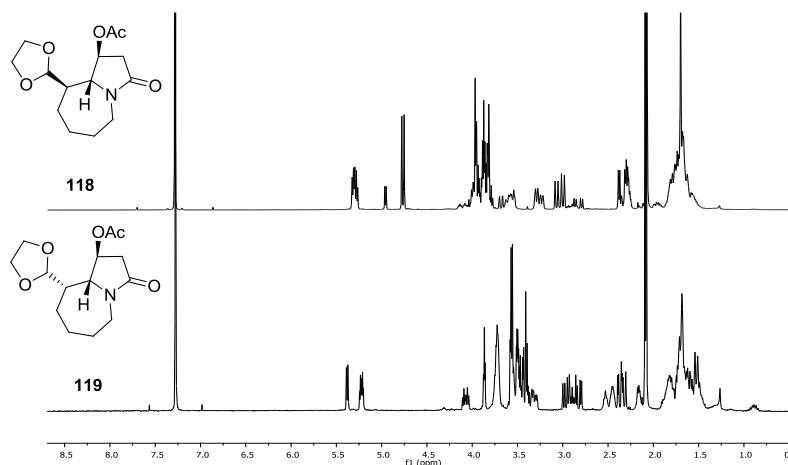


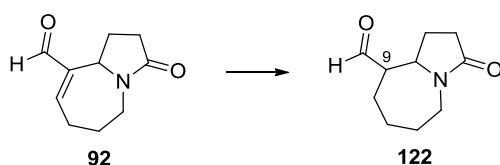
Figura 18: Espectre de 1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) dels acetals **118** i **119**.

La hidrogenació del diastereoisòmer *cis*-**96**, va donar una barreja d'acetals, **120** i **121** que no es van poder separar.

A la vista de la complexitat observada en les reaccions d'hidrogenació dels aldehids α,β -insaturats **90** i els seus corresponents acetals, vàrem decidir centrar-nos en l'aldehid més simple **92**, ja que al contenir un únic centre estereogènic, simplificaria l'estudi de les reaccions.

2B.2.5. Hidrogenació de l'aldehid **92**

Per a la reducció del doble enllaç carboni-carboni del **92** es varen assajar tres procediments alternatius (Esquema 82; Taula 8).



Esquema 85: Hidrogenació de **92** per obtenir **122**.

Taula 8: Assajos de reducció de **92** per obtenir **122**.

Experim.	Reductor	Catalitzador	Dissolvent	T	Temps	122 Rendiment	Relació molar diastereoisòmers
1	H ₂ (1 atm)	Pd/C	EtOH	t.a.	1 h	89%	3:1
2	HCO ₂ NH ₄	Pd/C	THF/MeOH	t.a.	1 h	73%	1:1
3	NaBH ₄	NiCl ₂ ·6H ₂ O	MeOH	-88 °C	1 h	-	-

En el primer experiment, emprant Pd/C com a catalitzador, en el si d'EtOH i amb 1 atm d'H₂, es va obtenir l'aldehid **122** com una barreja de diastereoisòmers 3:1 amb un 89% de rendiment global.

L'ús del formiat amònic com a font d'hidrogen,⁶⁷ (experiment 2) va portar a una barreja 1:1 de diastereoisòmers de l'aldehid **122** amb un 73% de rendiment global.

Un assaig de reducció selectiva amb NaBH₄ i NiCl₂ a -88 °C durant 1 h (experiment 3), que tenia precedents bibliogràfics en sistemes relacionats,^{18b,68d} en el cas de **92** va portar a la reducció de l'aldehid a alcohol, mentre que el doble enllaç C-C romanía inalterat.

Els intents de purificació de **122** van posar de manifest que el centre estereogènic C-9 epimeritzava fàcilment, fent impossible l'obtenció dels diastereoisòmers per separat. Per això

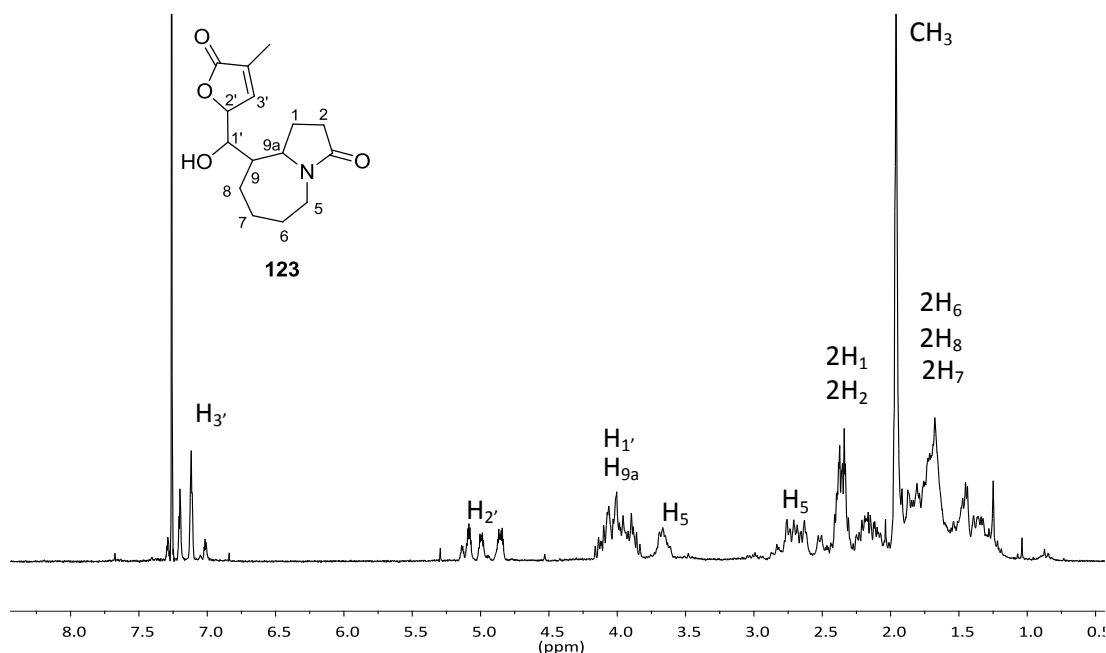
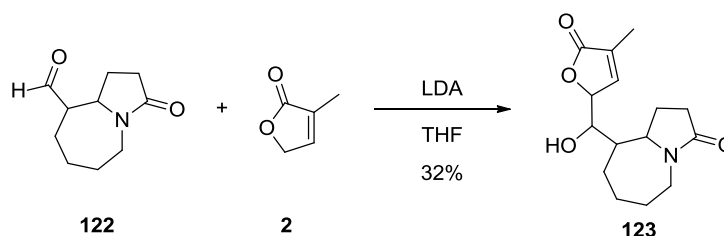
⁶⁷ Parés, S. Tesis Doctoral, Universitat Autònoma de Barcelona, **2010**.

⁶⁸ (a) Molander, G. A.; Quirmbach, M. S.; Silva, L. F.; Spencer, K. C.; Balsells, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2257-2260. (b) Shigehisa, H.; Mizutani, T.; Tosaki, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron* **2005**, 61, 5057-5065. (c) Yamashita, S.; Iso, K.; Hiram, M. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3413-3415. (d) Nicolau, K. C.; Ding, H.; Richard, J.-A.; Chen, D. Y.-K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 3815-3818.

vàrem pensar en afavorir l'epimerització fins arribar a la mescla d'equilibri per veure si un dels diastereoisòmers era manifestament més estable. Es va assajar l'epimerització amb catàlisi bàsica (NaHCO_3 en MeOH, DMAP en CH_2Cl_2) i àcida ($p\text{-TsOH}$ en CH_2Cl_2 o THF) a diferents temperatures, però mai es va superar la relació 3:1. En conseqüència, es va prosseguir la seqüència amb la barreja d'aldehids **122**.

2B.2.6. Síntesi de 9-[hidroxi-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)metil]hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-3(2H)-ona, **123**

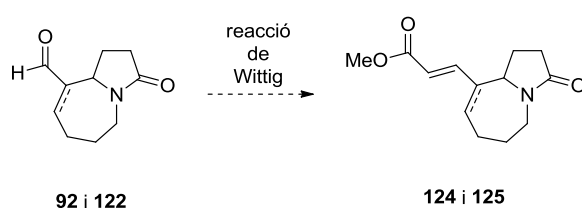
La reacció del derivat litiat de la lactona **2** amb l'aldehid **122** es va assajar en les mateixes condicions anteriorment utilitzades amb els aldehids α,β -insaturats **90** i **92** (Esquema 83). Després d'1 h de reacció a -78°C , es va recuperar parcialment l'aldehid **122** i es va obtenir una barreja de compostos d'addició **123** amb un 32% de rendiment global (Figura 19).



Al realitzar la reacció aldòlica viníloga, es generen dos centres quirals nous i, per tant, el nombre de diastereoisòmers possibles ha augmentat de 2 a 8. A l'espectre de ^1H -RMN del producte s'observen al menys 4 sèries de senyals atribuïbles a diferents diastereoisòmers. Malauradament, els intents de separació per cromatografia van resultar infructuosos.

Arribats a aquest punt, es va decidir, explorar l'alternativa consistent en introduir la cadena d'etil, present als alcaloides objectiu, prèviament a la introducció de la lactona (veure Esquema 73, plana 65).

En base als resultats de la primera part de la Tesi, vàrem decidir introduir la cadena d'etil mitjançant una reacció de tipus Wittig (Esquema 84).

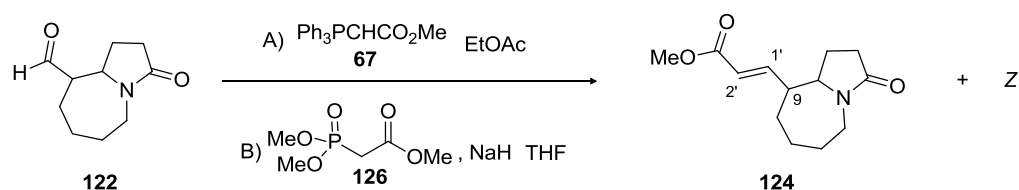


Esquema 84: Introducció de la cadena d'etil mitjançant una reacció de tipus Wittig.

2B.3. INTRODUCCIÓ DE LA CADENA D'ETIL

2B.3.1. Síntesi d'(*E*)-3-(3-oxooctahidro-1*H*-pirrolo[1,2-*a*]azepin-9-il)acrilat de metil, 124

Per preparar l'ester α,β-insaturat **124**, inicialment es va assajar la reacció amb l'ilur de fòsfor **67** (Esquema 85, A) en les condicions de reacció que havien donat millors resultats per la preparació de l'ester α,β-insaturat **65**.



Esquema 85: Reacció de Wittig entre l'aldehid **122** i l'ilur de fòsfor **67** i reacció de Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldehid **122** i el derivat de fòsfor **126**.

Partint d'una barreja 2:1 dels dos diastereoisòmers de **122**, es va obtenir una barreja 2:1 de dos diastereoisòmers de l'ester α,β-insaturat **124** amb un bon rendiment global (aproximadament 80%), tot i que impurificat amb derivats de fòsfor. Ambdós diastereoisòmers presenten un R_f molt similar entre si i amb l'òxid de trifenilfosfina, per aquest fet, després de successives purificacions per columna en gel de sílice, només es va poder aïllar una petita fracció de cadascun dels dos diastereoisòmers purs. Per la multiplicitat dels senyals olefínics i les seves

constants d'acoblament ($J_{1',2'} \sim 15.7$ Hz, $J_{1',9} \sim 8.5$ Hz), podem dir que els dos isòmers tenen configuració *E*.

Per solucionar els problemes associats a la purificació dels productes, es va assajar una reacció del tipus Horner-Wadsworth-Emmons, que normalment genera olefines amb una elevada selectivitat *E* (Esquema 85, B).

En realitzar la reacció entre l'aldehid **122** i el dimetoxifosforilacetat de metil, **126**, amb NaH com a base, s'obté una barreja d'isòmers *E* i *Z* de l'ester α,β -insaturat amb una proporció 2:1 i un 91% de rendiment global. Com es pot veure a l'espectre de ^1H -RMN del producte (Figura 20), s'obtenen en total 4 isòmers, indicant que tant l'aldehid *cis* com el *trans* de partida condueixen a barreges diastereoisomèriques *E/Z*. Al voltant de 6.8 ppm hi ha dos dobles doblets corresponents al protó olefínic H1' dels isòmers *E*, amb $J_{1',2'} \sim 15.7$ Hz i $J_{1',9} \sim 8.5$ Hz, mentre que a 6.1 ppm hi ha dos dobles corresponents al protó olefínic H1' dels isòmers *Z*, amb $J_{1',2'} \sim 9.9$ Hz. Per tant, en aquesta reacció, s'han solucionat els problemes de purificació, però l'estereoselectivitat és pitjor que en cas de la reacció de Wittig anterior.

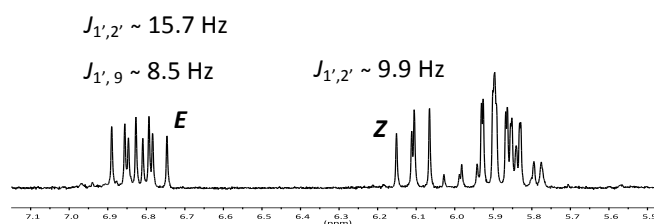
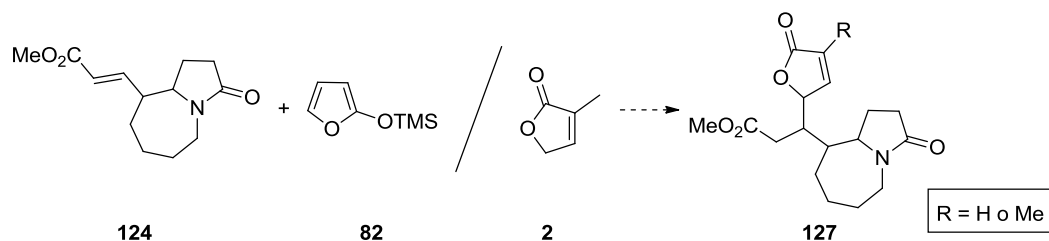


Figura 20: Ampliació de la zona olefínica de l'espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) dels 4 diastereoisòmers de l'ester α,β -insaturat **124**.

2B.3.1.1. Assajos d'introducció de la lactona sobre l'ester **124**

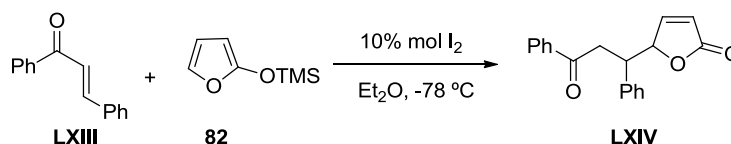
En base als estudis anteriors es va realitzar l'addició entre el sililoxifuran **82** i l'ester α,β -insaturat **124**, en presència de TMSOTf com a àcid de Lewis en CH_2Cl_2 a -78°C (Esquema 86). Després de 3 h de reacció, es va recuperar l'ester de partida **124** inalterat.



Esquema 86: Assaig d'introducció de la lactona sobre l'ester **124**.

També es va assajar la reacció de l'èster **124** amb el derivat litiat de la lactona **2**, en el si de THF a -78°C durant 1 h. Novament, es va recuperar en gran part l'èster **124**.

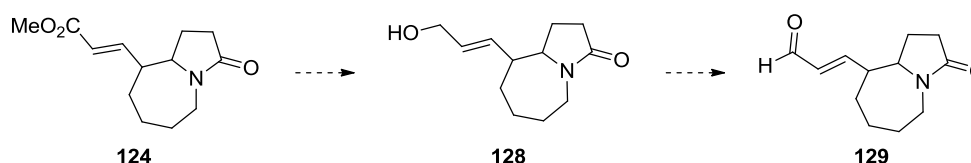
El grup de Yadav i col·laboradors⁶⁹ al 2009 van publicar un treball on s'estudia l'addició 1,4 de trimetilsililoxifurans sobre cetones α,β -insaturades, catalitzada per iode molecular (Esquema 87).



Esquema 87: Addició 1,4 del sililoxifuran **82** a **LXIII**.

Aquest treball ens va induir a assajar una reacció anàloga amb l'èster **124**. Tot i que les cetones α,β -insaturades són més electròfiles que els corresponents esters, la novetat del mètode feia interessant assajar la reacció. Es van reproduir les condicions descrites realitzant la reacció en el si d' Et_2O anhidre, i amb un 10% de I_2 a -78°C . Durant 2 h, no es va observar cap evolució, així que es va anar augmentant la temperatura fins arribar a temperatura ambient. Al cap d'un dia d'agitació, es va recuperar l'èster de partida inalterat.

A la vista d'aquests resultats vàrem pensar augmentar l'electrofilia del doble enllaç. Per això, calia preparar l'aldehid α,β -insaturat **129** per facilitar l'addició de sililoxifurans (Esquema 88).

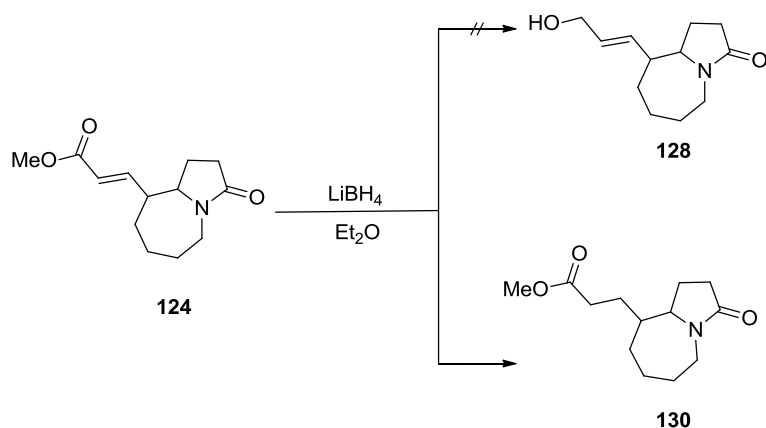


Esquema 88: Esquema sintètic per arribar a l'aldehid α,β -insaturat **129**.

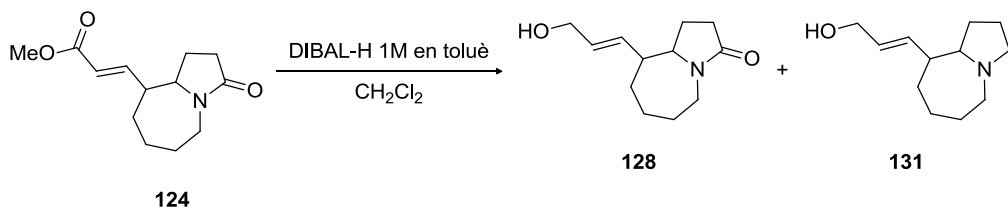
2B.3.2. Síntesi d'(E)-3-(3-oxooctahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-9-il)acrilal·dehid, **129**, i addició del sililoxifuran **82**

Donat que les sessilifoliamides tenen estructura de lactam, calia efectuar la reducció del grup ester amb un reactiu que respectés la funcionalitat amida. Per això en primer lloc es va assajar la reducció de l'èster amb LiBH_4 (Esquema 89). La reacció es va fer en el si d' Et_2O anhidre a -78°C durant 2 h. Curiosament, en lloc de l'alcohol **128** es va aïllar l'èster **130** com a barreja de diastereoisòmers amb un 30% de rendiment global.

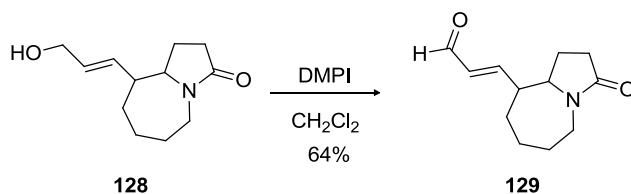
⁶⁹ Yadav, J. S.; Reddy, B. V.; Narasimhulu, G.; Reddy, N. S.; Reddy, P. J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3760-3762.

Esquema 89: Reducció de l'èster **124** amb LiBH_4 .

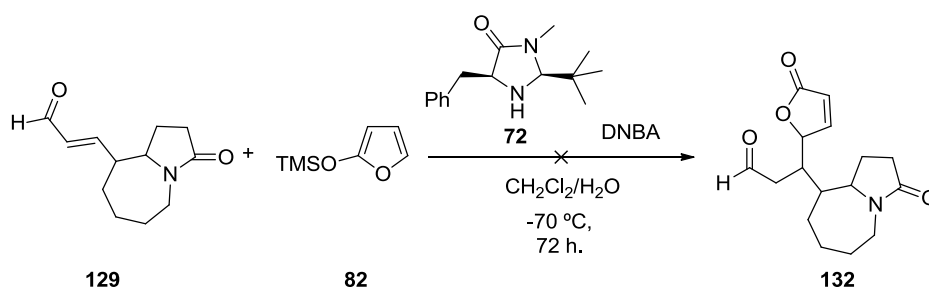
A continuació es va assajar la reducció de l'èster **124** amb DIBAL-H a -78°C en el si de CH_2Cl_2 (Esquema 90). Es van realitzar diferents experiments modificant en nombre d'equivalents de DIBAL-H. Es van addicionar des de 1 fins a 4 equivalents de DIBAL-H i es van assajar reaccions des de 4 hores fins a 2 dies. Es va observar que si s'afegien 2 equivalents o menys de DIBAL-H, quedava èster de partida sense reaccionar i si l'addició de l'hidrur es realitzava poc espaiada en el temps, apareixia producte de reducció de l'amida **131**. Les millors condicions varen ser addicionar 3 equivalents de DIBAL-H, durant 2 dies, obtenint-se l'alcohol **128** amb un 48% de rendiment. S'ha de dir, que la purificació del producte és molt complexa, degut a la seva polaritat i la dificultat per treure les sals d'alumini generades durant la reducció.

Esquema 90: Reducció de l'èster **124** amb DIBAL-H.

L'oxidació de l'alcohol α,β -insaturat **128** es va dur a terme amb el reactiu de Dess-Martin (Esquema 91), en el si de CH_2Cl_2 i a temperatura ambient, en 1 h. Es va obtenir un 64% de rendiment de l'aldehid **129** com a barreja de diastereoisòmers. Es va observar que aquest compost no era estable i s'havia de fer reaccionar ràpidament. Per tant, es va procedir a assajar la reacció de Mukaiyama-Michael amb el sililoxifuran **82** i el catalitzador de MacMillan, **72**, reproduint les condicions utilitzades amb l'aldehid **74** (Esquema 92).

Esquema 91: Oxidació de l'alcohol **128** a l'aldehid **129**.

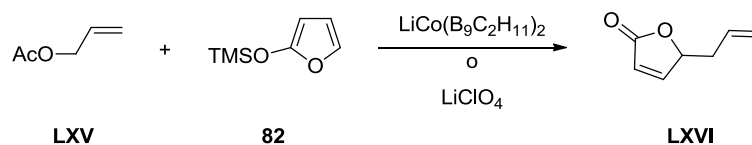
Donada la baixa estabilitat de l'aldehid **129**, es va efectuar la reacció a -70°C . Es van utilitzar 2 equivalents del sililoxifuran **82**, un 20% de la sal formada entre el catalitzador de MacMillan, **72**, i l'àcid 2,4-dinitrobenzoic, 1 equivalent d' H_2O i en el si de CH_2Cl_2 . Després de 4 dies a -70°C , només es van obtenir productes de descomposició.

Esquema 92: Assaig d'addició entre l'aldehid **129** i el sililoxifuran **82**.

A la vista d'aquests resultats negatius, la dificultat per sintetitzar l'aldehid **129** i la seva manca d'estabilitat, es va abandonar aquesta ruta.

2B.3.3. Introducció de la lactona sobre acetats al·lílics

Els acetats al·lílics són substrats àmpliament utilitzats en reaccions de substitució degut a la seva elevada reactivitat. En un treball de Grieco i col·laboradors es descriu un estudi de reaccions de substitució d'acetats al·lílics per diversos nucleòfils, catalitzades per un complex de liti i cobalt preparat pels autors.⁷⁰ Entre els nucleòfils emprats es troba el sililoxifuran **82** (Esquema 93), que condueix a la corresponent furanona alquilada **LXVI** amb bon rendiment.

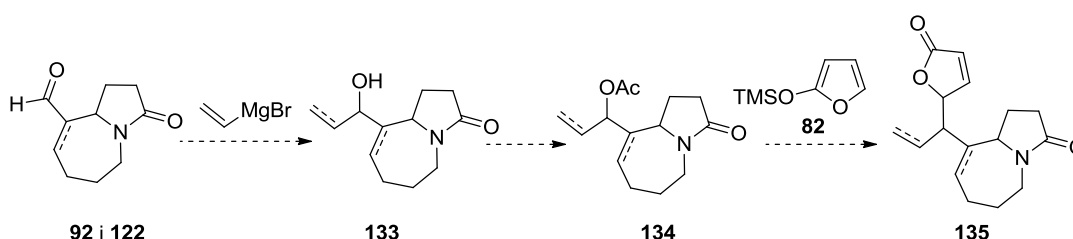
Esquema 93: Substitució d'acetats al·lílics per sililoxifuran catalitzades per derivats litiat.^{70,71}

Degut a la dificultat de síntesi del derivat de liti i cobalt emprat per Grieco i col·laboradors, es va fer una cerca en busca d'altres catalitzadors més assequibles que poguessin

⁷⁰ Grieco, P. A.; Dubay, W. J.; Todd, L. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *48*, 8707-8710.

actuar de forma similar. Pearson i col·laboradors van demostrar que el perclorat de liti assisteix en reaccions de substitució d'alcohols i acetats al·lílics.⁷¹ S'ha demostrat que el LiClO_4 indueix la ionització dels acetats al·lílics en presència d'una gran varietat de nucleòfils, essent una alternativa a la química basada en metalls de transició.

Aquests precedents, ens van inspirar el pla sintètic de l'Esquema 94. A partir dels aldehids **92** i **122** es podria introduir una cadena d'etil, mitjançant una addició nucleòfila generant diferents alcohols al·lílics **133** que, un cop acetilats, podrien ser un substrat idoni per assajar una reacció de substitució amb **82**, catalitzada per LiClO_4 per introduir l'anell de lactona.

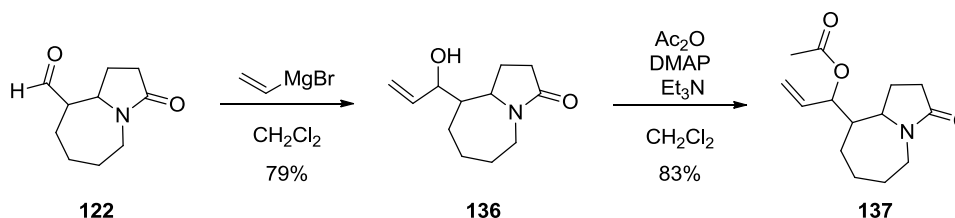


Esquema 94: Seqüència plantejada per la conversió dels aldehids **92** i **122** en **135**.

2B.3.3.1. Síntesi de diversos acetats al·lílics

2B.3.3.1.1. Síntesi de l'acetat d'1-(3-oxooctahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)al·lil, **137**

A la primera reacció de la barreja de diastereoisòmers 2:1 de l'al·lil aldehid **122** amb 1 equivalent de bromur de vinilmagnesi, en el si de CH_2Cl_2 , a una temperatura de $-78\text{ }^\circ\text{C}$ les primeres 6 h i posteriorment a temperatura ambient durant tota la nit,⁷² la conversió no va ser total i es van generar alguns subproductes. Quan s'augmentà fins a 1.5 equivalents la quantitat de magnesià i es realitzà l'addició sobre l'al·lil aldehid a $0\text{ }^\circ\text{C}$ i després es deixà evolucionar a temperatura ambient tota la nit, la conversió va ser total i es va obtenir l'al·lil alcohol **136** amb un 79% de rendiment com una barreja de diastereoisòmers (Esquema 95).



Esquema 95: Síntesi de l'acetat al·lílic **137**.

⁷¹ Pearson, W. H.; Schkeryantz, J. M.; *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2986-2987.

⁷² Clarke, P. A.; Cridland, A. P.; Rolla, G. A.; Iqbal, M.; Bainbridge, N. P.; Whitwood, A. C.; Wilson, C. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 7812-7821.

La formació del producte es va confirmar per l'anàlisi de ^1H -RMN on destaca la desaparició del protó d'aldehid i l'aparició d'un triple doble triplet a 5.90 ppm i un multiplet a 5.28 ppm corresponents als protons de la cadena vinílica.

L'acetat **137** es va preparar per reacció de l'alcohol **136** amb anhidrid acètic, en presència de dimetilamino piridina (DMAP) i Et_3N , en el si de CH_2Cl_2 anhidre⁷³ amb un 83% de rendiment. A l'espectre de ^1H -RMN de **137** apareixen singlets al voltant de 2 ppm, corresponents al grup acetat i s'observa el desplaçament del senyal del protó 1' a camps més alts en relació a l'alcohol precursor (Figura 21).

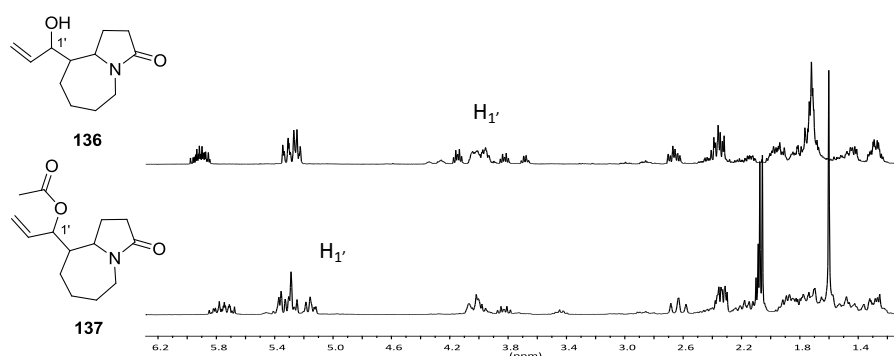
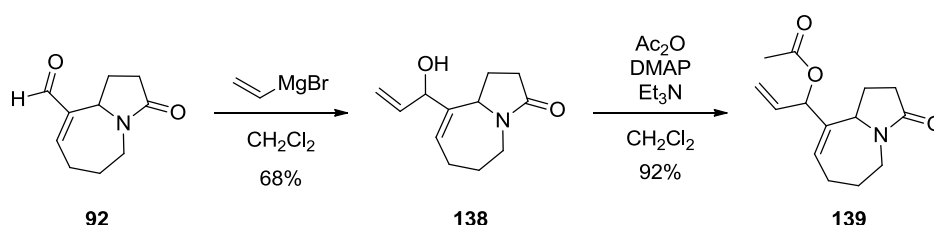


Figura 21: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'alcohol **136** i l'acetat **137**.

2B.3.3.1.2. Síntesi de l'acetat d'1-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-9-il)al·lil, **139**

La síntesi de l'acetat bisal·lílic **139** es va dur a terme per reacció de l'aldehid **92** amb bromur de vinilmagnesi reproduint les condicions de reacció de Ray i col·laboradors,⁷⁴ que descrivien l'addició 1,2 d'un magnesià a un aldehid α,β -insaturat, i posterior acetilació de l'alcohol (Esquema 96).



Esquema 96: Síntesi de l'acetat bisal·lílic **139**.

La reacció de l'aldehid **92** amb 2 equivalents de bromur de vinilmagnesi, en el si de CH_2Cl_2 durant 2 h, va donar un 68% de rendiment de **138** com una barreja 3:1 de diastereoisòmers que no es va aconseguir separar i que es va identificar amb l'ajut dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN.

⁷³ Liu, G.; Meng, J.; Feng, C.-G.; Huang, P.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 1297–1303.

⁷⁴ Ray, D.; Paul, S.; Brahma, S.; Ray, J. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, p. 8005-8008.

La desaparició del protó d'aldehid i els senyals entre 5 i 6 ppm corresponents als 4 protons olefínics evidencien l'addició de la cadena vinílica al grup carbonil. L'alcohol **138** es va tractar amb anhídrid acètic, DMAP i Et₃N en el si de CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C per preparar l'acetat **139** amb un 92% de rendiment.

A la Figura 22 es mostren els espectres de ¹H-RMN dels derivats dial·lílics **138** i **139**. Es pot apreciar el desplaçament cap a camps més baixos del protó H_{1'} en el cas de l'acetat. Per altra banda, al voltant de 2 ppm ha aparegut un singlet corresponent als 3 protons del grup acetat de **139**.

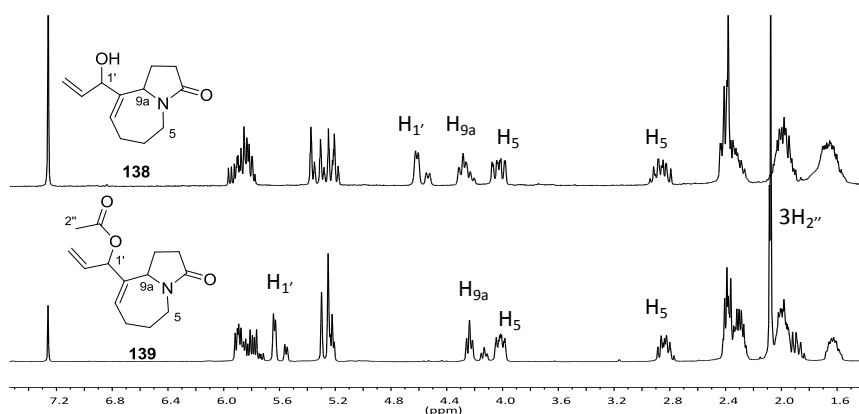
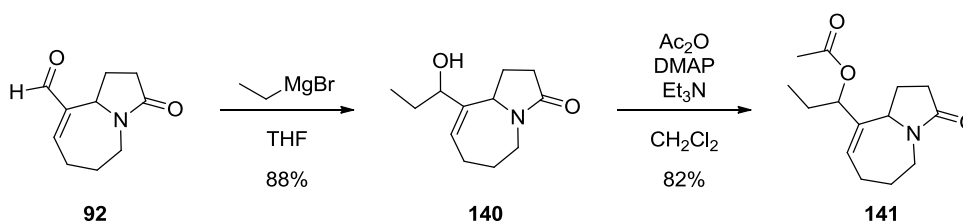


Figura 22: Espectre de ¹H-RMN (250 MHz, CDCl₃) de l'alcohol **138** i l'acetat **139**.

2B.3.3.1.3. Síntesi de l'acetat d'1-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)propil, **141**

L'addició del bromur d'etilmagnesi a l'aldehid **92** en THF a -20 °C seguit d'agitació durant una nit a aquesta temperatura, va donar l'alcohol **140** amb un 88% de rendiment com una barreja 2:1 de diastereoisòmers (Esquema 97). El tractament de l'alcohol amb anhídrid acètic, DMAP i Et₃N en el si de CH₂Cl₂ anhidre a 0 °C va proporcionar el corresponent acetat **141** amb un 82% de rendiment (Figura 23).



Esquema 97: Síntesi de l'acetat al·lílic **141**.

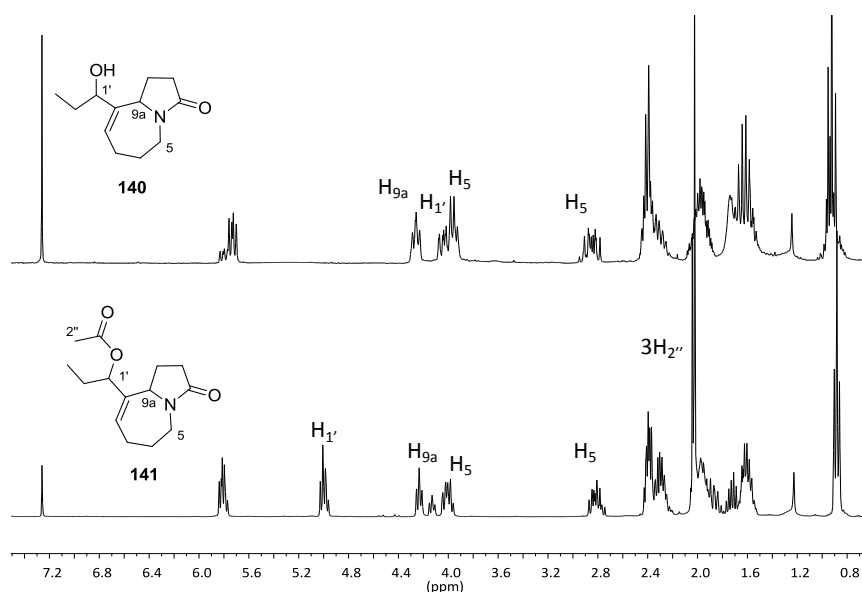


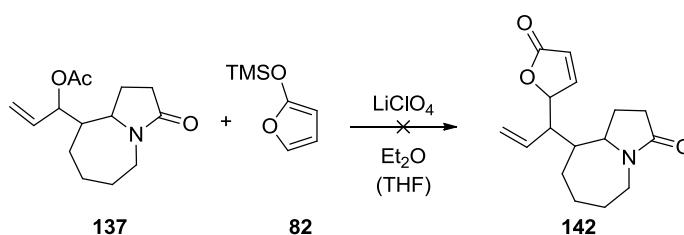
Figura 23: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'alcohol **140** i l'acetat **141**.

És destacable que en les reaccions dels anteriors magnesiens amb l'aldehid **92** no s'han detectat productes d'addició 1,4.

2B.3.3.2. Assajos de substitució sobre els acetats al·lílics

2B.3.3.2.1. Assajos de substitució sobre l'acetat al·lílic **137**

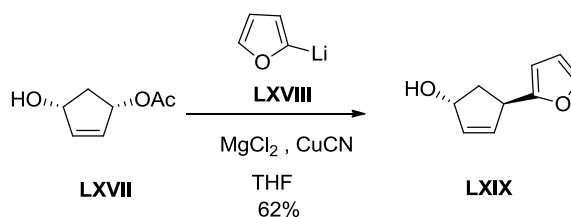
El tractament de l'acetat **137** amb el sililoxifuran **82** en Et_2O , en presència de LiClO_4 segons les condicions descrites per Pearson i col·laboradors,⁷² no va donar la reacció de substitució. Es va recuperar l'acetat **137** inalterat i la furanona derivada de la hidròlisi de **82** (Esquema 98). El canvi de dissolvent a THF per mirar d'augmentar la solubilitat del perclorat tampoc va donar reacció entre **137** i **82**.



Esquema 98: Assaig de substitució de l'acetat al·lílic de **137** per **82** en presència de LiClO_4 .

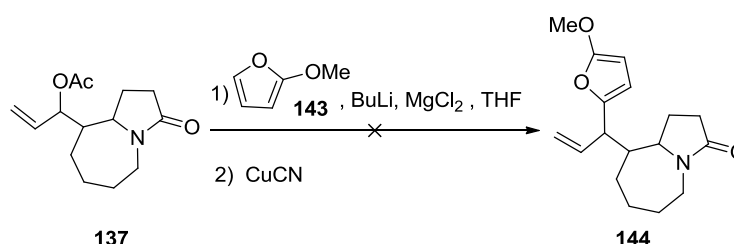
En un treball de Kobayashi i col·laboradors es descriu la reacció de substitució entre acetats al·lílics i vinil i aril magnesiens catalitzada per coure⁷⁵ (Esquema 99).

⁷⁵ Nakata, K.; Kobayashi, Y. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1319-1322.



Esquema 99: Reacció tipus S_N2 entre **LXVII** i el derivat de liti **LXVIII** amb catàlisi de coure.⁷⁵

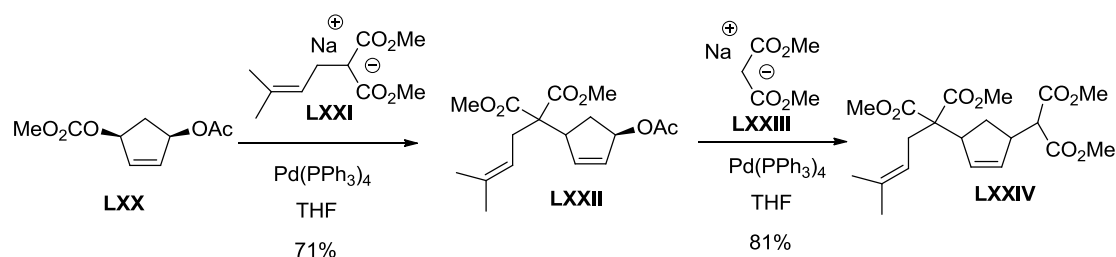
En base a aquest treball, es va preparar el litiat del metoxifuran **143** i es va fer reaccionar amb clorur de magnesi (MgCl_2). Aquest magnesià aromàtic es va addicionar a l'acetat **137**, en el si de THF i amb un 30% de cianur de coure (I), però no va haver-hi reacció i es va recuperar l'acetat al·lílic inalterat (Esquema 100).



Esquema 100: Reacció de substitució entre **137** i el metoxifuran **143** amb catàlisi de coure.

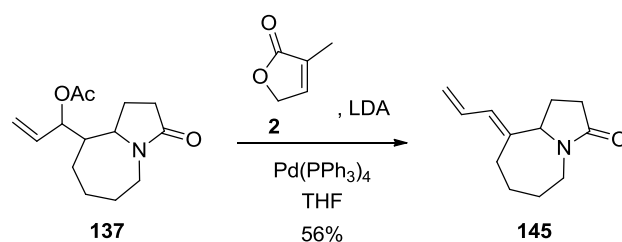
A la bibliografia existeixen diversos exemples de reaccions de substitució d'acetats i carbonats al·lílics per nucleòfils, catalitzades per complexos de pal·ladi, aquesta reacció es coneguda com a alquilació al·lílica de Tsuji-Trost.⁷⁶ En concret, en un treball d'Ikeda i col·laboradors,^{76f} es descriu una doble substitució sobre un carbonat i un acetat ubicats en cadascuna de les dues posicions al·líliques d'un ciclopentè per dos nucleòfils diferents (Esquema 101).

⁷⁶ (a) Lamblin, M.; Nassar-Hardly, L.; Hieso, J.-C.; Fouquet, F.-X.; Felpin, F.-X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 33-79. (b) Webber, P.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9379-9387. (c) Braun, M.; Meier, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6952-6955. (d) Norsikian, S.; Lubineau, A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 4089-94. (e) Ogasawara, M.; Ngo, H. L.; Sakamoto, T.; Takahashi, T.; Lin, W. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2881-2884. (f) Ikeda, S.-I.; Sanuki, R.; Miyachi, H.; Miyashita, H.; Taniguchi, M.; Odashima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 10331-10338. (g) Trost, B. M.; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 9421-9438.



Esquema 101 : Reacció de Tsuji-Trost sobre **LXX** i sobre **LXXII** amb catàlisi de $\text{Pd(PPh}_3)_4$.^{76f}

En base a aquests precedents, vàrem decidir assajar una reacció similar sobre el substrat **137**. Com a nucleòfil, es va utilitzar el derivat litiat de la lactona **2** (Esquema 102).



Esquema 102: Assaig de substitució sobre l'acetat **137** amb catàlisi de $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

L'addició de l'enolat de liti de **2** a una solució de l'acetat **137** i tetrakis trifenilfosfina pal·ladi en THF a -78°C i posterior agitació de la mescla a temperatura ambient durant 1 nit, va generar un compost amb un 56% de rendiment que, amb l'anàlisi dels espectres de ^1H -RMN i ^{13}C -RMN, es va identificar com al producte d'eliminació **145** (Figura 24). El desdoblament del senyal corresponent al protó H9a indica que es tracta d'una barreja de diastereoisòmers E/Z.

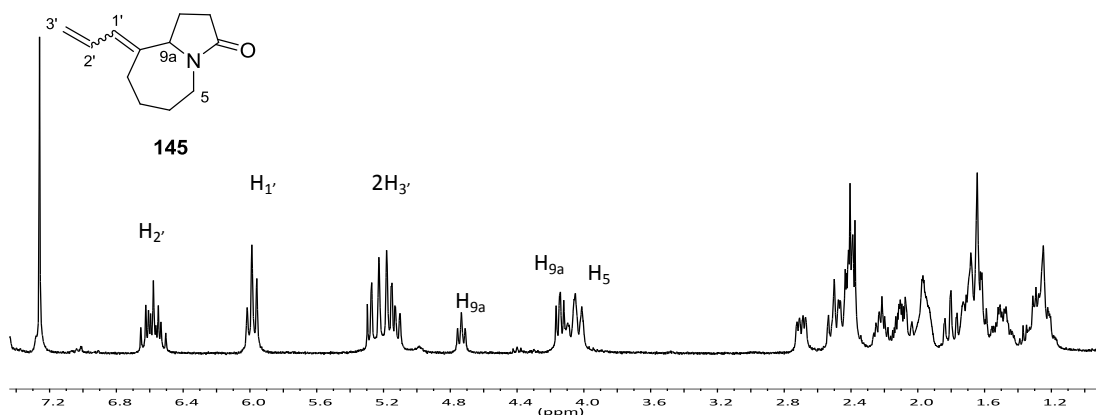
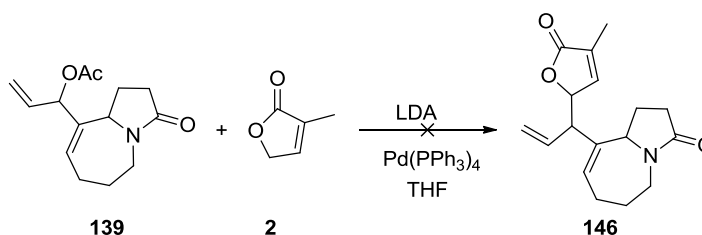


Figura 24: Espectre de ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) del producte d'eliminació **145**.

Donat que en les anteriors reaccions, on el medi era fortament bàsic, es recuperava el substrat **137** inalterat, semblaria que, en aquestes condicions de reacció, la formació del complex de pal·ladi sí que té lloc, però aquest evolucionaria ràpidament per donar una eliminació en lloc de la substitució.

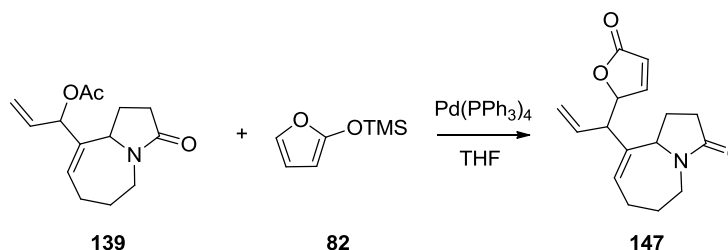
2B.3.3.2.2. Assajos de substitució sobre l'acetat al·lilic 139

Per evitar aquesta reacció d'eliminació es va pensar assajar la reacció amb l'acetat bisal·lilic **139** (Esquema 103). En primer lloc es va assajar la reacció del derivat litiat de **2** amb l'acetat **139** en presència del complex de pal·ladi iniciant la reacció a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ i augmentant progressivament la temperatura. Després de quasi un dia, es van recuperar els materials de partida inalterats.



Esquema 103: Assaig de substitució sobre l'acetat **139** amb catàlisi de $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

A continuació, es va assajar la substitució utilitzant com a nucleòfil alternatiu el sililoxifuran **82** (Esquema 104). En les condicions habituals, on la font de Pd^0 és el complex amb trifenilfosfina $[\text{Pd(PPh}_3)_4]$, es va observar la formació d'un nou compost que, mitjançant anàlisi de ^1H -RMN, es va identificar com **147** essent una barreja de diastereoisòmers (Figura 25). A 6.5 i 5.2 ppm destaquen els senyals corresponents als protons olefínics del doble enllaç terminal, i a 7.6 i 6.1 ppm els senyals corresponents als protons olefínics de la lactona. Aquest producte no es va poder purificar completament, ja que es van arrossegar restes de trifenilfosfina provinents del catalitzador.



Esquema 104: Assaig de substitució sobre l'acetat **139** amb catàlisi de $\text{Pd(PPh}_3)_4$.

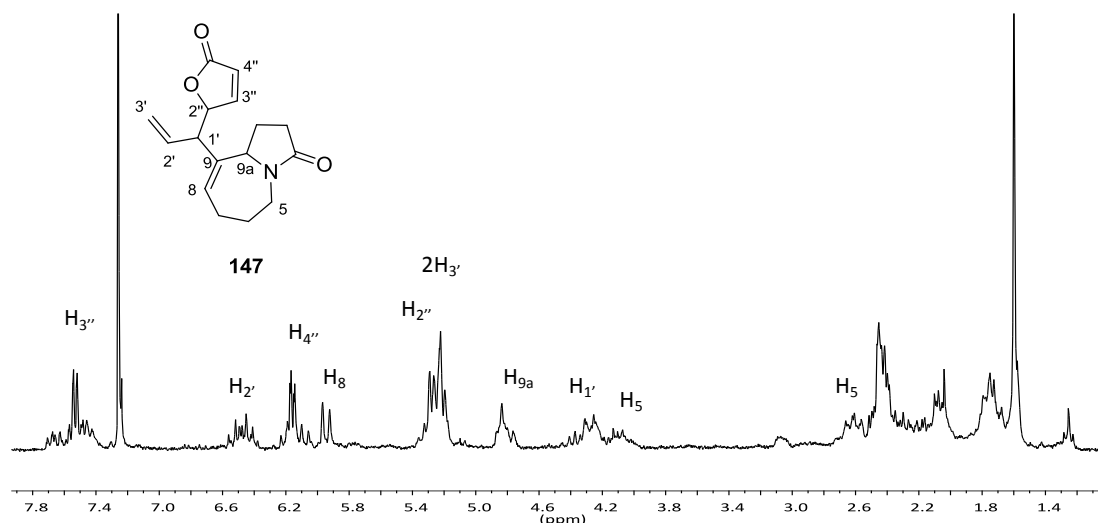


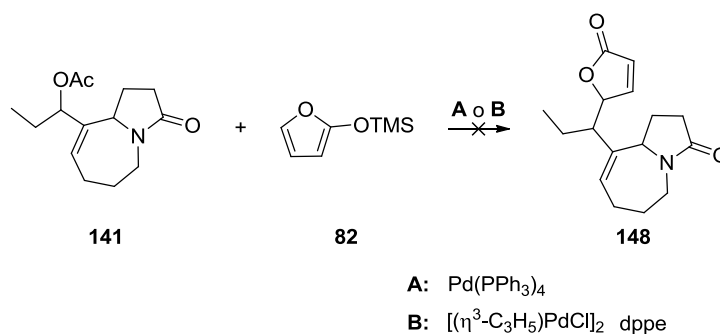
Figura 25: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) del compost **147**.

Per mirar d'augmentar el rendiment de la reacció, es van modificar les condicions de temperatura i temps, però en cap cas es va aconseguir augmentar el rendiment, que es trobava al voltant del 20%. També es va fer un assaig utilitzant el complex $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ en presència de dppe en lloc del tetrakis(trifenil)fosfina pal·ladi pensant en estalviar problemes en la purificació del producte, però, en aquest cas, es va recuperar l'acetat inicial inalterat.

A la vista d'aquests resultats, es va decidir assajar la reacció amb l'acetat al·lílic **141** com a substrat.

2B.3.3.2.3. Assajos de substitució sobre l'acetat al·lílic **141**

Es van realitzar dos experiments de tractament de l'acetat **141** amb el sililoxifuran **82**, el primer amb el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ com a catalitzador i el segon amb el $[(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{PdCl}]_2$ en presència de dppe (Esquema 105). En tots dos casos es va recuperar el material de partida inalterat.

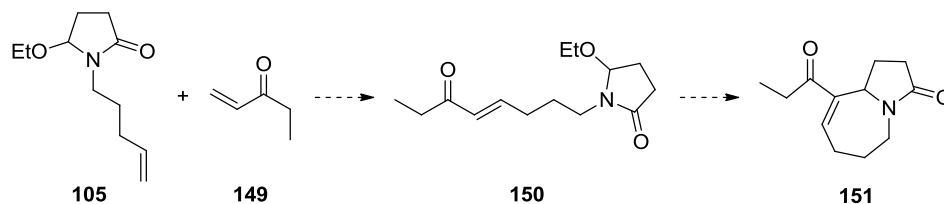


Esquema 105: Assaig de substitució sobre l'acetat **141** amb catàlisi de pal·ladi.

Resumint, els assajos realitzats per introduir la lactona a partir d'una substitució nucleòfila sobre un acetat al·lílic amb catàlisi de pal·ladi no van resultar fructífers. L'acetat al·lílic amb el doble enllaç terminal **137** conduïa a productes d'eliminació. L'acetat doblement al·lílic

139, en el cas d'utilitzar el $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ com a catalitzador, produïa el producte de substitució però en baix rendiment i moltes dificultats en el seu aïllament. En conclusió, es va decidir abandonar aquesta estratègia i passar a estudiar una altra aproximació per a la introducció de la cadena d'etil en un estadi anterior de la seqüència (Esquema 106).

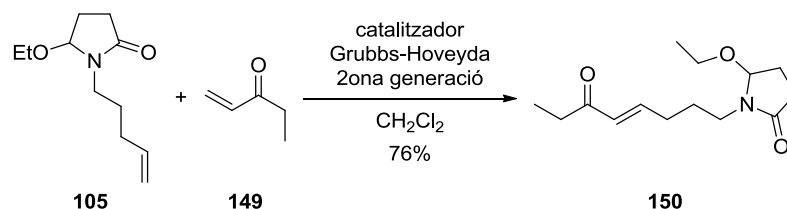
La alternativa consistia en realitzar la reacció de metàtesi entre l'etoxilactam **105** i l'etilvinilcetona, **149**, en lloc de l'acroleïna, de forma que la posterior reacció de MBH generaria la cetona α,β -insaturada **151**, que ja contindria la cadena d'etil present a les sessilifoliamides.



Esquema 106: Pla per obtenir **151** a partir de **105**.

2B.3.4. Síntesi de 9-propionil-5,6,7,9a-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-3(2H)-ona, **151**

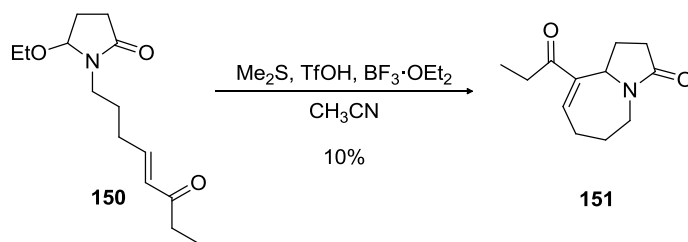
Es va realitzar la reacció de metàtesi creuada entre **105** i **149** (Esquema 107) per tractament de l'etoxilactam **105** amb 3 equivalents de la cetona **149** i un 10% de catalitzador de Grubbs-Hoveyda de 2ona generació durant 2 h a temperatura ambient. Es va obtenir la cetona α,β -insaturada **150** amb un 76% de rendiment.



Esquema 107: Reacció de metàtesi creuada entre **105** i l'etilvinilcetona, **149**, per obtenir **150**.

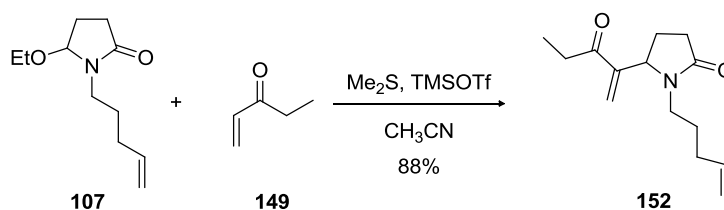
L'espectre de ^1H -RMN de **150** presenta un doble triplet i un doble doblet a 6.81 i 6.13 ppm, respectivament, corresponents als protons del doble enllaç de la cadena, mentre que l'espectre de ^{13}C mostra un nou senyal a 201.1 ppm corresponent al grup carbonil de la cetona.

La reacció de MHB de la cetona α,β -insaturada **150** (Esquema 108) en les mateixes condicions de reacció emprades amb èxit amb l'aldehid anàleg **107**, amb TMSOTf com a àcid de Lewis, en aquest cas no va donar reacció. Es van assajar altres àcids de Lewis, i només amb una barreja de TfOH i $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ es va observar la formació del bicicle **151**, però la conversió va ser molt baixa i el rendiment al voltant del 10%.



Esquema 108: Reacció de MBH intramolecular sobre **150** per obtenir **151**.

En vista dels resultats, es va provar modificar l'ordre de les etapes, és a dir, assajar primer la reacció de MBH entre l'etoxiaminal **107** i la cetona **149** i, posteriorment, dur a terme una metàtesi de tancament d'anell (RCM). La reacció de MBH es va dur a terme amb les mateixes condicions que en el cas de l'aminal **150** (Esquema 109). La barreja de l'aminal **107** amb la cetona **149**, en presència del TMSOTf i Me_2S en el si de CH_3CN , va formar el compost **152** amb un 88% de rendiment. La identificació es va dur a terme amb l'estudi dels espectres de RMN d' ^1H (Figura 26) i ^{13}C .



Esquema 109: Reacció de MBH intermolecular entre **107** i **149** per obtenir **152**.

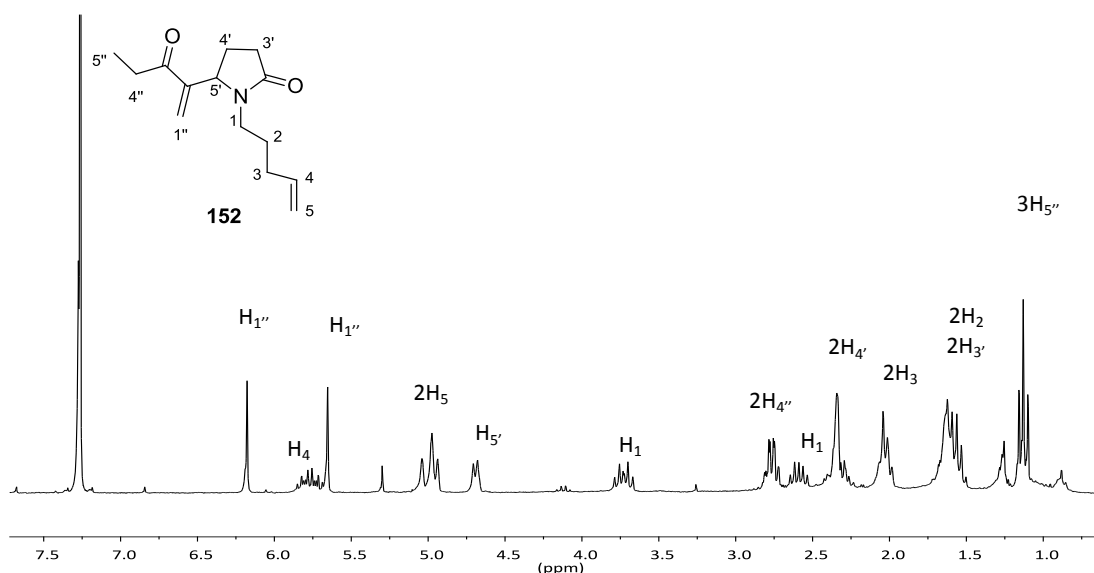
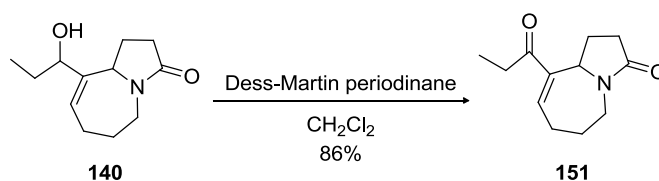


Figura 26: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la cetona **152**.

Malauradament, tot i treballar en condicions d'elevada dilució, al barrejar la cetona **152** amb el catalitzador de Grubbs-Hoveyda en el si de CH_2Cl_2 a temperatura ambient, es van obtenir productes de polimerització.

En vista d'això, la cetona α,β -insaturada **151** es va preparar per oxidació de l'alcohol al·lílic **140** (Esquema 110) amb 1.1 equivalents de DMPI a temperatura ambient i durant 2 h. Aquest procediment va proporcionar un 86% de rendiment de la cetona **151**.

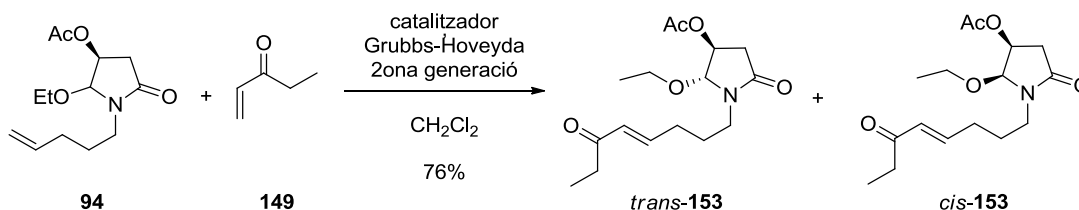


Esquema 110: Oxidació de l'alcohol **140** amb el DMPI.

Per tal de realitzar els assajos d'introducció de la lactona de forma paral·lela, va semblar interessant preparar la cetona α,β -insaturada de la sèrie enantiopura **154**.

2B.3.5. Síntesi de l'acetat d'(*1S,9aR*)-3-oxo-9-propionil-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-*a*]azepin-1-il (*trans*-**154**)

En aquest cas, el plantejament inicial de realitzar la reacció de metàtesi intermolecular amb etilvinilcetona i, posteriorment, la reacció de MBH intramolecular va donar millor resultats. Per a la síntesi de l'etoxilactam **153**, sobre una solució de **94** en el si de CH_2Cl_2 , es van addicionar 3 equivalents de la cetona **149** i un 6% de catalitzador de Grubbs-Hoveyda, un 3% al iniciar la reacció i l'altre 3% quan havia transcorregut 1 h (Esquema 111). Al cap de 2 h a temperatura ambient, es va obtenir la cetona α,β -insaturada **153** amb un 78% de rendiment com a barreja de dos diastereoisòmers, en una proporció 6:1 a favor de l'isòmer *trans*-**153**, que es van poder separar i identificar pels seus espectres de ^{13}C - i ^1H -RMN (Figura 26).



Esquema 111: Reacció de metàtesi creuada entre **94** i la etilvinilcetona, **149**.

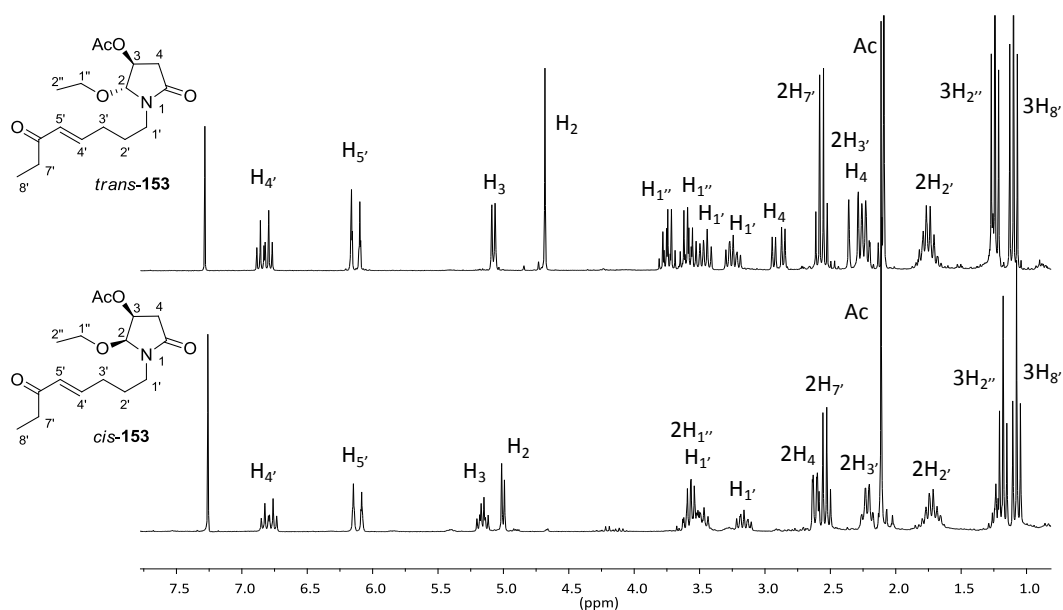
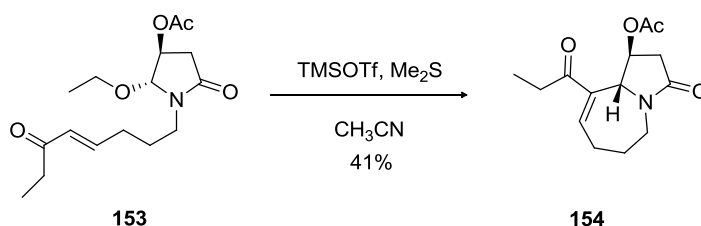


Figura 27: Espectre de ^1H -RMN (250MHz, CDCl_3) de les cetones *trans*- i *cis*-**153**.

A continuació, amb l'isòmer majoritari *trans*-**153** es va procedir a assajar la reacció de MBH en les millors condicions trobades en el cas de l'aminal **95** (Esquema 112).



Esquema 112: Reacció de MBH intramolecular de **153**.

El tractament de **153** amb TMSOTf com a àcid de Lewis i Me_2S com a nucleòfil, en el si de CH_3CN , va proporcionar la cetona **154** amb un 41% de rendiment. A diferència del cas de l'aldehid α,β -insaturat **95** provinent de la metàtesi amb l'acroleïna, en aquest cas, la reacció de MBH és estereoselectiva ja que rendeix un únic diasteroisòmer. En l'espectre de ^1H -RMN de **154** (Figura 28) s'observa ara un únic senyal olefínic a 7.04 ppm i ja no apareixen els senyals característics del grup etoxi. Amb l'ajut d'un experiment NOESY es va establir la configuració relativa *trans* entre els protons H1 i H9a.

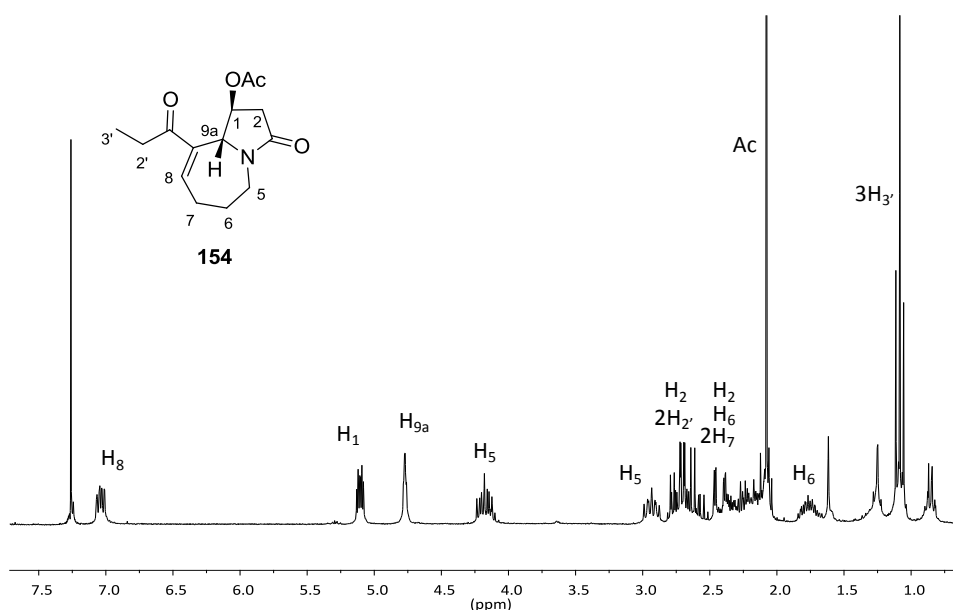
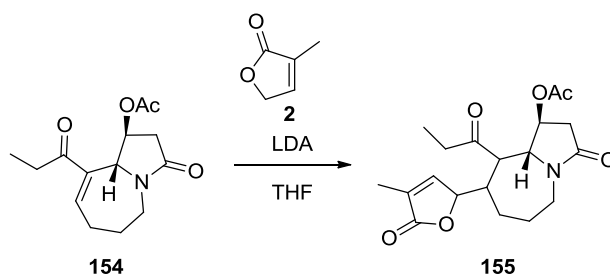


Figura 28: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la cetona **154**.

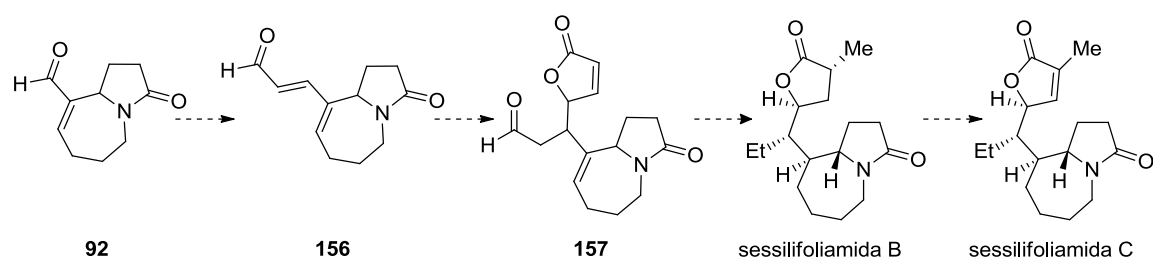
2B.3.5.1. Assaig de reacció de la lactona **2** amb la cetona **154**

En realitzar la reacció entre la cetona **154** i el derivat litiat de la lactona **2** (Esquema 113), no es va obtenir el producte d'addició 1,2, sinó que es va recuperar part de la cetona **154** i una barreja de productes, entre els que es va poder identificar el producte d'addició 1,4 **155**, tot i que la seva purificació no va ser possible.



Esquema 113: Assaig de reacció aldòlica viníloga entre la cetona **154** i la butenolida **2**.

Una vegada més es va posar de manifest que en aquest sistema l'addició conjugada predomina sobre l'atac nucleofílic al grup carbonil. D'altra banda, també havíem observat que els derivats de l'aldehid α,β -insaturat **92** eren més estables que els provinents de l'aldehid saturat **122**. Per aquest motiu, es va considerar interessant estudiar la reacció de MacMillan de l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **156** provinent de **92** (Esquema 114). A més a més de proporcionar una estabilitat addicional, el doble enllaç de l'anell d'azepina elimina un centre estereogènic, fet que hauria de facilitar l'aïllament i anàlisi dels productes.



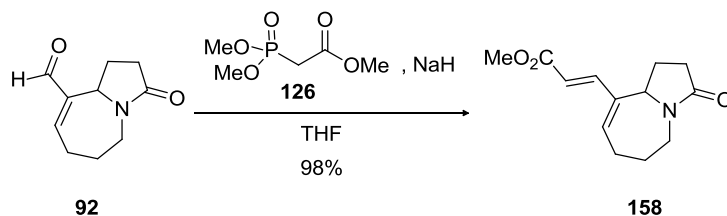
Esquema 114: Esquema sintètic cap a la sessilifoliamida C a partir de l'aldehid **156**.

2B.3.6. Síntesi d'(*E*)-3-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-9-il)acrilaldehyd, **156**

Inicialment es va planificar la preparació de l'aldehid **156** passant per l'èster corresponent com a intermedi.

2B.3.6.1. Síntesi d'(*E*)-3-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-9-il) acrilat de metil, **158**

Per sintetitzar l'èster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **158**, es va dur a terme una reacció de Horner-Wadsworth-Emmons amb trifenilfosfonoacetat de metil, **126**, (Esquema 115) i NaH com a base en THF anhidre. S'obtingué l'èster **158**, amb un 98% de rendiment, que es va identificar per ^1H -RMN (Figura 29).



Esquema 115: Reacció de Horner-Wadsworth-Emmons entre l'aldehid **92** i el fosfonat **126**.

Els dos doblets corresponents als protons olefínics, H₂ i H₁, a 7.19 ppm i 5.73 ppm amb una constant d'acoblament de 16.2 Hz, evidencien la configuració *E* del doble enllaç α,β .

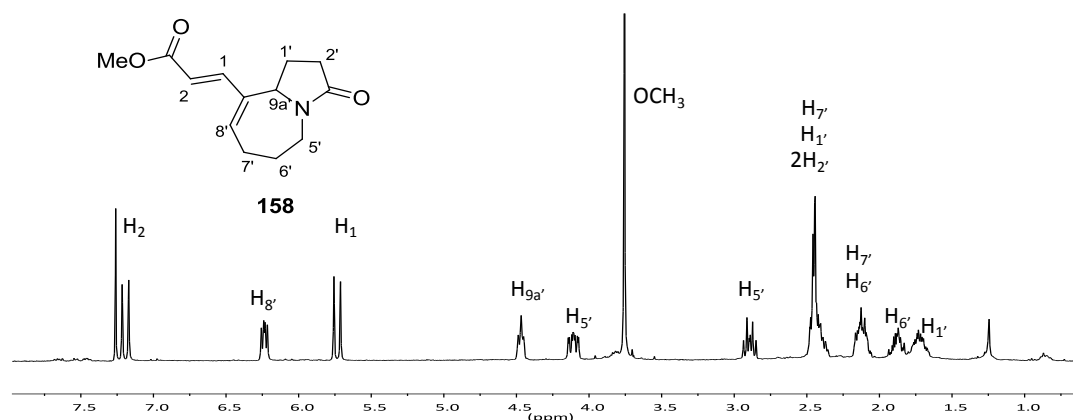
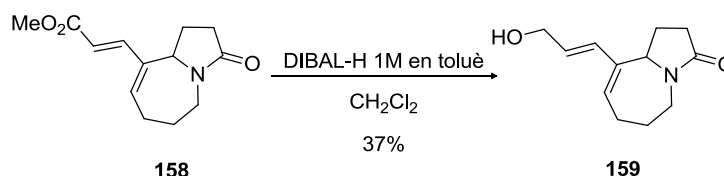


Figura 29: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de l'èster $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **158**.

2B.3.6.2. Síntesi d'(E)-9-(3-hidroxiprop-1-en-1-il)-5,6,7,9a-tetrahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-3(2H)-ona, **159**

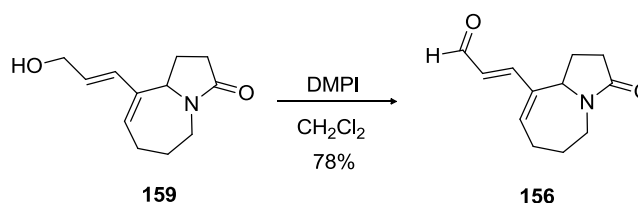
Per tal de portar a terme la reducció del grup ester, inicialment es va assajar el LiBH_4 com a reductor. A més a més, de la reducció de l'èster a l'alcohol es van observar productes de reducció dels dobles enllaços i, per tant, es va descartar aquest reductor i es va optar pel DIBAL-H (Esquema 116). Els millors resultats es van obtenir al adicionar 2.5 equivalents de DIBAL-H lentament i a -78°C . En aquestes condicions, es va obtenir l'alcohol **159** amb un 37% de rendiment.



Esquema 116: Reducció de l'èster **158** amb DIBAL-H.

2B.3.6.3. Oxidació de l'alcohol **159** amb DMPI per obtenir l'aldehid **156**

La oxidació de l'alcohol $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **159** es va realitzar per tractament amb el reactiu de Dess Martin (1.2 equivalents) en el si de CH_2Cl_2 (Esquema 117) durant 2 h a temperatura ambient. Es va obtenir un 78% de rendiment de l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **156**.



Esquema 117: Oxidació de l'alcohol **159** amb DMPI.

A l'espectre de ^1H -RMN de **156** (Figura 30), s'observa el doblet a 9.48 ppm característic del protó d'aldehid. La resta de senyals concorden plenament amb l'estructura de **156**.

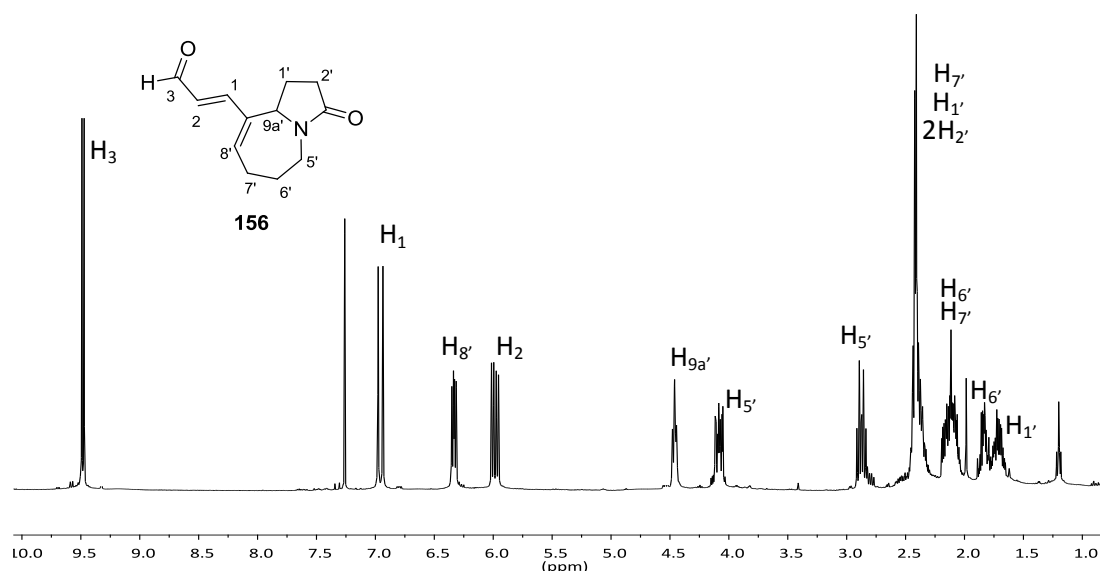


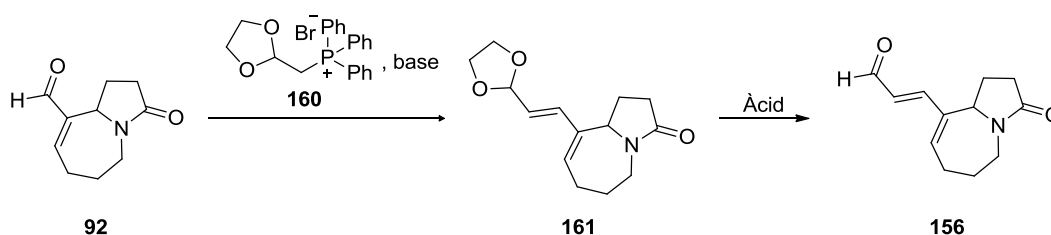
Figura 30: Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de l'aldehyd $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **156**.

L'escassa eficàcia de l'etapa de reducció fa que el rendiment global d'obtenció de l'aldehyd **156** a partir de **92** sigui només del 28%, motiu per el qual es va assajar una altra alternativa.

2B.3.7. Síntesi de l'aldehyd **156** a partir de **92**

A la bibliografia existeixen molts exemples de síntesi d'aldehyds α,β -insaturats per homologació d'aldehyds precursors mitjançant reaccions de Wittig. Un dels reactius emprats habitualment és el bromur d'[(1,3-dioxolà-2-il)metil]trifenilfosfoni, **160**. La homologació de **92** amb aquest reactiu es va assajar utilitzant diferents bases per a la primera etapa i diferents condicions àcides per a la hidròlisi de l'acetal (Esquema 118).⁷⁷

⁷⁷ (a) Molander, G. A.; McWilliams, J. C.; Noll, B. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1265-1276. (b) Märkl, G.; Sauer, H.; Kreitmeier, P.; Burgemeister, T.; Kastner, F. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 13407-13416. (c) Park, J.; Fu, H.; Pei, D. *Biochemistry*, **2003**, *42*, 5159-5167. (d) Kuerschner, L.; Ejsing, C. S.; Ekroos, K.; Schevchenko, A.; Anderson, K. I.; Thiele, C. *Nature Methods* **2005**, 39-45. (e) Liao, W.-W.; Ibrahim, I.; Córdova, A. *Chem. Commun.* **2006**, 674-676. (f) Figueiredo, R. M.; Berner, R.; Julis, J.; Liu, T.; Türp, D.; Christmann, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 640-642. (g) Hsu, D. S.; Liao, C.-C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4563-4565. (h) Sisa, M.; Pla, D.; Altuna, M.; Francesch, A.; Cuervas, C.; Albericio, F.; Alvarez, M. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6217-6223.



Esquema 118: Reacció de Wittig entre l'aldehyd **92** i el bromur de trifenilfosfoni **160**.

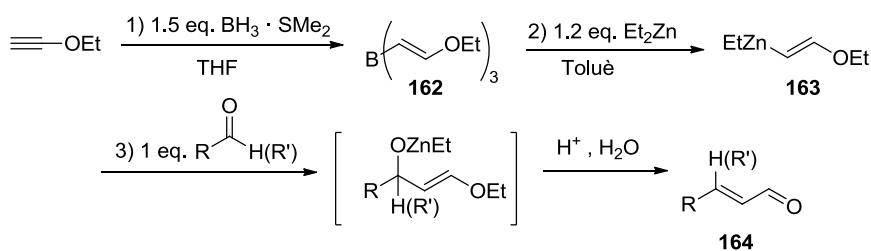
Inicialment, es va seguir la metodologia de Liao i col·laboradors,^{77g} emprant des d'1 fins a 3 equivalents de **160**, amb ^tBuOK com a base i treballant des de temperatura ambient fins a la temperatura de reflux de THF. Per a la hidròlisi àcida es va assajar l'àcid *p*-toluensulfònic i el HCl al 10%. En tots els experiments es van obtenir barreges de productes i, en el millor dels casos, es va aïllar un 20% d'aldehyd **156**. El motiu d'aquests resultats, es deu a la reacció de formació de l'acetal intermedi, ja que, analitzant el producte de la primera etapa, es va constatar que la proporció d'acetal **161** a la barreja de productes era petita i que per tant el baix rendiment no era atribuïble a l'etapa d'hidròlisi.

Utilitzant NaH com a base i HCl al 10% en l'etapa d'hidròlisi,^{77f} l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció era molt més net i la conversió total. No obstant, l'àrea relativa dels senyals dels derivats de la sal de fosfoni en l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció en relació als senyals de l'aldehyd **156** indicaven, que una part d'aquest o del seu precursor havien descomposat. A més a més, la purificació de **156** per cromatografia en columna de gel de sílice va presentar moltes dificultats. Després de successives operacions cromatogràfiques es va obtenir l'aldehyd **156**, parcialment impurificat amb derivats de trifenilfosfina, estimant-se un rendiment del 48%.

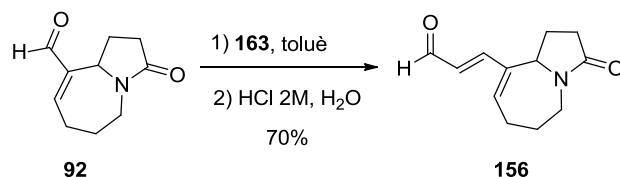
Aquestes dificultats junt amb l'elevat cost de **160** ens van empènyer a buscar una altra metodologia per preparar l'aldehyd **156**.

A la bibliografia hi ha un treball de Walsh i col·laboradors (Esquema 119)⁷⁸ on es presenta una metodologia alternativa per preparar enals a partir d'aldehids i cetones. A diferència del bromur de trifenilfosfoni **160**, els reactius són més accessibles econòmicament i permeten preparar de manera eficient els corresponents aldehids α,β -insaturats en un procés "one-pot". Es va preparar l'etoxi vinilborà, **162**, a partir de l'etoxiacetilè i es va fer reaccionar amb una solució de dietilzinc donant lloc al zincat **163**. Segons els autors, el borà **162** és estable i es pot guardar a la nevera. En el nostre cas, però, es va fer reaccionar directament.

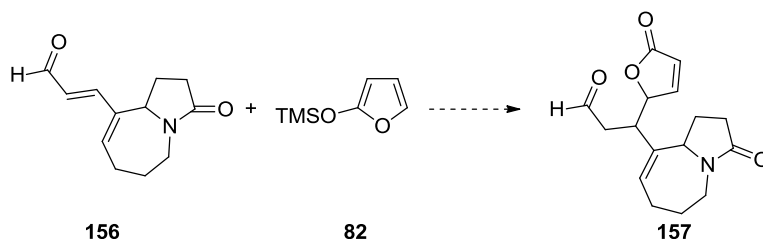
⁷⁸ Valenta, P.; Drucker, N. A.; Bode, J. W.; Walsh, P. J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2117-2119.

Esquema 119: Síntesi d'enals de Walsh i col·laboradors.⁷⁹

L'aldehyd **92** es va tractar amb una solució del zincat **163** en toluè a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ i es va deixar evolucionar la reacció fins a temperatura ambient durant una nit (Esquema 120). Es va observar que els millors resultats s'obtenien quan l'augment de la temperatura era lent. L'addició d'una solució d'HCl 2M va donar lloc a l'aldehyd $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **156** amb un 70% de rendiment com un sòlid blanc.

Esquema 120: Síntesi de l'aldehyd **156** a partir de l'aldehyd **92**.

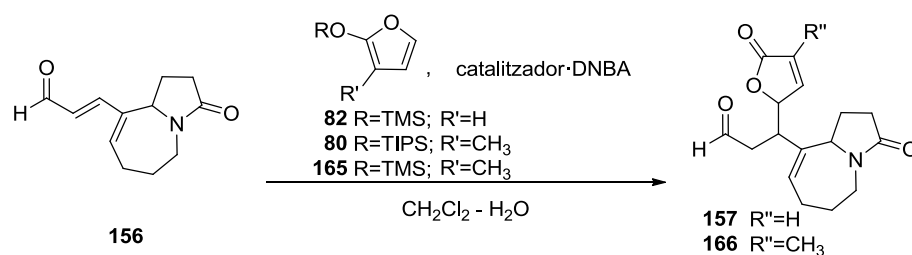
Aquesta reacció permet obtenir l'aldehyd **156** a escala multigram de manera fàcil i neta. En aquest moment, ens trobàvem en disposició d'assajar la reacció d'addició 1,4 per introduir l'anell de lactona (Esquema 121).

Esquema 121: Assaig d'addició 1,4 entre l'aldehyd **156** i el sililoxifuran **82**.

2B.4. SÍNTESI DE 3-(3-OXO-2,3,5,6,7,9a-HEXAHIDRO-1H-PIRROLO[1,2-a]AZEPIN-9-IL)-3-(5-OXO-2,5-DIHIIDROFURAN-2-IL)PROPANAL, 157

2B.4.1. Assajos d'addició 1,4 sobre l'aldehid 156

Aprofitant les millors condicions trobades en el capítol anterior en la síntesi del producte d'addició 1,4 d'oxifurans sobre l'aldehid **74**, es va decidir realitzar un estudi amb l'aldehid **156** i diferents sililoxifurans (Esquema 122, Taula 9).



Esquema 122 i Taula 9: Reacció d'addició 1,4 entre l'aldehid **156** i els sililoxifurans **80**, **82** i **165**.

Exp	Furan	156/furan	Catalitzador	Dissol.	H ₂ O	T ^a	temps	Relació 156/prod.*	Rndt
1	82	1/1.2	72 ·DNBA	CH ₂ Cl ₂	1 eq	-70 °C → ta	48 h	1:9	18%
2	82	1/1.2	72 ·DNBA	CH ₂ Cl ₂	1 eq	-70 °C	48 h	95:5	-
3	82	1/1.2	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	1 eq	-70 °C → ta	48 h	15:85	30%
4	82	1/1.2	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	1 eq	-20 °C	72 h	1:9	-
5	82	1/1.5	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	1 eq	-20 °C	72 h	0:1	35%
6	82	1/1.5	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	1 eq	0 °C	72 h	0:1	28%
7	82	1/1.5	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	2 eq	-20 °C → ta	75 h	22:78**	70%
8	49 ***	1/3	pirrolidina	toluè	-	0 °C → ta	16h	0:1	10%
9	49 ***	1/3	pirrolidina	C ₇ D ₈	-	0 °C → ta	72h	0:1	-
10	80	1/1.5	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	2 eq	-20 °C → ta	72 h	1:0	-
11	80	1/1.5	pirrolidina·TfOH	CH ₂ Cl ₂	2 eq	-20 °C → ta	72 h	1:0	-
12	80	1/1.5	pirrolidina·TFA	CH ₂ Cl ₂	2 eq	-20 °C → ta	72 h	1:0	-
13	165	1/1.5	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	2 eq	-70 °C → ta	72 h	1:1	-
14	165	1/1.5	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	2 eq	-20 °C → ta	72 h	3:7	-
15	165	1/1.5	pirrolidina·DNBA	CH ₂ Cl ₂	2 eq	0 °C → ta	72 h	38:62	-

* Les conversions estan estimades en funció de l'aldehid de partida en el cru de reacció observat per ¹H-RMN. ** Aquesta conversió es va calcular a partir de les fraccions aïllades per cromatografia en columna de sílica, ja que no es va realitzar espectre de ¹H-RMN del cru de reacció. *** **49** és la furan-2(5H)-ona.

En el primer experiment es va fer servir el catalitzador **72**, preparat per MacMillan i col·laboradors,⁵⁷ en un 20%, emprant 1.2 equivalents del sililoxifuran **82**, 1 equivalent d'aigua i d'àcid dinitrobenzoic. La reacció es va iniciar a -70 °C i la temperatura es va augmentar lentament durant 48 h fins arribar a la ambiental. El tractament de la mescla de reacció va consistir en addicionar gel de sílice al medi, filtrar la dissolució amb una placa fritada i rentar el residu sòlid amb CH₂Cl₂. Es va obtenir el producte d'addició **157** com a barreja de diastereoisòmers amb un 18% de rendiment, tot i que la conversió de l'al·dehid **156** va ser del 90%. L'anàlisi dels espectres de ¹H-RMN i ¹³C-RMN va confirmar la formació de l'al·dehid **157**. A l'espectre de ¹H-RMN (Figura 31), s'observen els senyals a 7.46 i 6.23 ppm, característics dels protons olefínics de lactona. Per altra banda, la desaparició dels senyals olefínics del doble enllaç α-β de **156** confirma que el nou enllaç s'ha donat mitjançant una addició 1,4. Pel que fa a l'anàlisi de l'espectre de ¹³C-RMN, destaquen el desplaçament dels carbonis C2 i C3 cap a camps més alts i l'aparició dels senyals a 171.9, 154 i 123 ppm, corresponents als carbonis sp² de la lactona.

A la Figura 31 es pot observar la presència d'almenys 3 diastereoisòmers del l'al·dehid **157**, com es pot apreciar a la zona augmentada, on hi ha representada la integral dels senyals del protó d'al·dehid amb una relació 2.5 : 1 : 2.

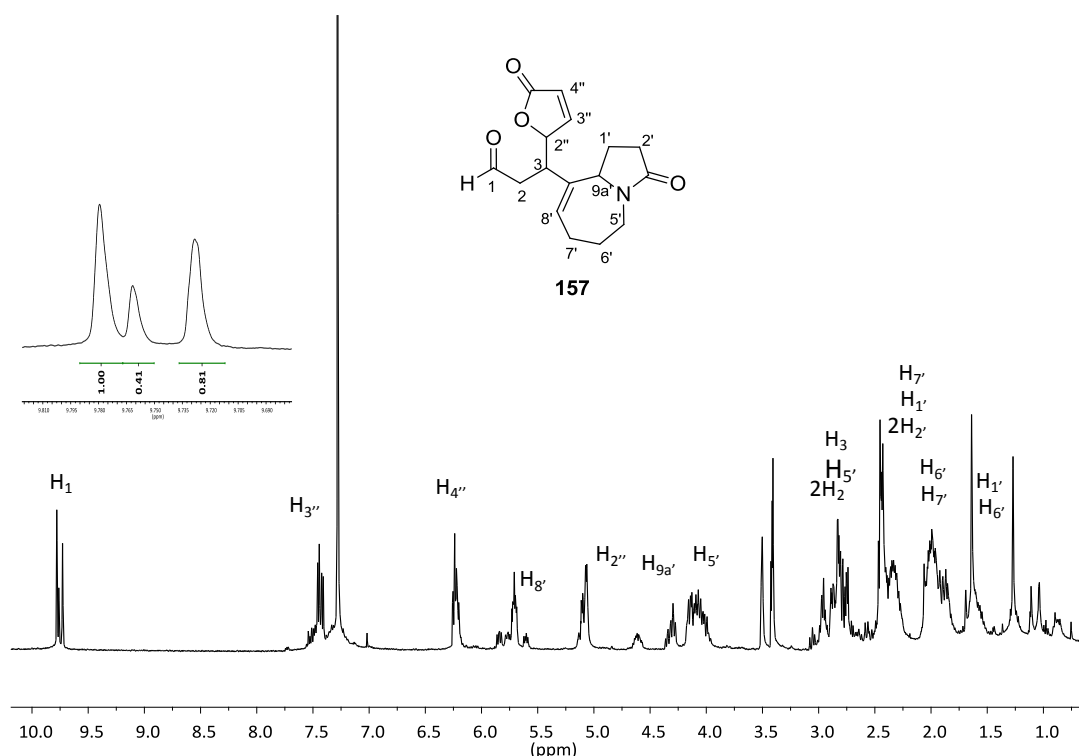


Figura 31: Espectre de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la barreja de diastereoisòmers de l'al·dehid **157**.

Després de successives purificacions en columna en gel de sílice, es van obtenir fraccions més enriquides amb algun dels diastereoisòmers, però no es va poder aïllar cap dels diastereoisòmers.

Buscant aconseguir una millor diastereoselectivitat, es va realitzar un experiment a una temperatura constant de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ (experiment 2), durant 4 dies, però la conversió només va ser del 5%.

A continuació es va substituir el catalitzador de MacMillan **72** per la pirrolidina (experiments 3-11). Tenint en compte que l'aldehid **156** és un compost quiral, cabia la possibilitat que la utilització d'un organocatalitzador aquiral, com és el cas de la pirrolidina, pogués donar inclús diastereoselectivitats més elevades que el catalitzador de MacMillan.

Així doncs, a l'experiment 3 es van assajar les mateixes condicions de reacció que a l'experiment 1 però modificant el catalitzador. La conversió va ser del 85% i es va obtenir un 30% de rendiment de la barreja de diastereoisòmers, en diferent relació (Figura 32). En aquest cas, la integral del senyal del protó d'aldehid dels 3 diastereoisòmers, mostra una relació 4.3 : 2 : 1 i, per tant, un dels diastereoisòmers és clarament majoritari.

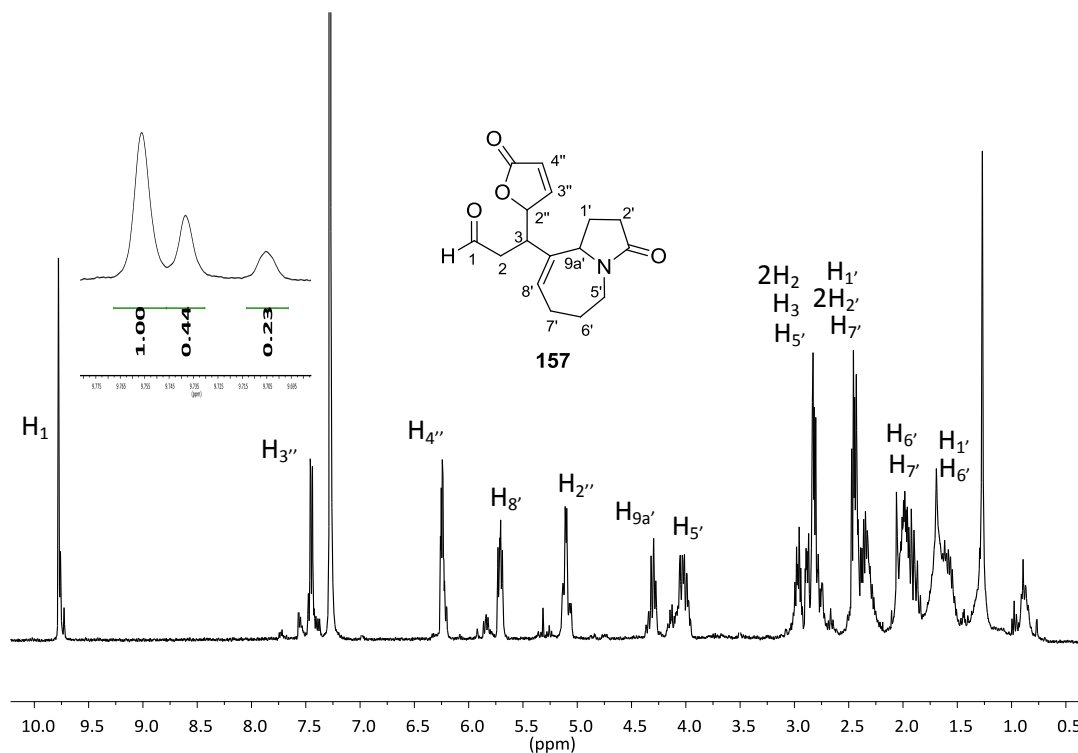


Figura 32: Espectre de ^1H -RMN (360 MHz, CDCl_3) de la barreja de diastereoisòmers de l'aldehid **157**.

Veient que el rendiment amb la pirrolidina és superior que amb el catalitzador de MacMillan, que la diastereoselectivitat també és millor i considerant el preu del catalitzador **72**, vàrem decidir treballar amb pirrolidina per prosseguir l'estudi de la reacció.

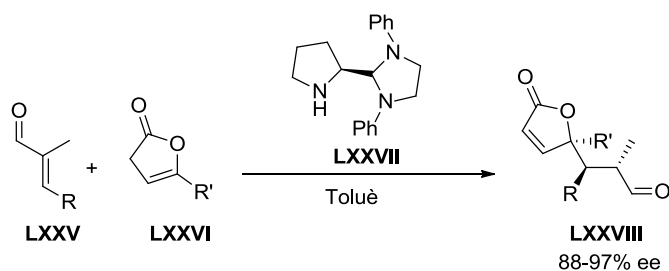
L'experiment 4 es va realitzar a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durant 72 h, i la conversió va ser del 90%, però no es va poder identificar cap producte en el cru de reacció.

Als experiments 5 i 6 es va augmentar l'excés de sililoxifuran **82** (1.5 equivalents), fent l'addició a -20 °C i a 0 °C, respectivament. A més a més, es va modificar el tractament de la reacció, realitzant rentats amb salmorra per treure l'àcid del medi. En tots dos casos la conversió va ser total, però el rendiment no va superar el 40%.

L'aigua juga un paper important en la reacció, ja que per una banda participa en el cicle catalític, i per altra, reacciona amb el trimetilsilil que es va generant en el medi de reacció a mesura que reacciona el sililoxifuran **82**. Per tant, la quantitat d'aigua present en el medi pot ser determinant.

A l'experiment 7 es van obtenir els millors resultats treballant amb 2 equivalents d'H₂O, 1.5 equivalents de sililoxifuran **82**, 0.2 equivalents de DNBA, 0.2 equivalents de pirrolidina i iniciant la reacció a -20 °C. L'augment de la temperatura va ser gradual, augmentant 10 °C cada 24 h fins arribar a temperatura ambient, on es va agitar durant 3 h. El tractament va consistir en filtrar directament el cru de reacció a través d'una columna de sílica gel, sense concentrar la dissolució. Es va obtenir un 70% de rendiment de **157** com a barreja de diastereoisòmers i un 90% de rendiment tenint en compte el producte de partida recuperat.

Recentment, a la bibliografia ha aparegut un treball de Alexakis i col·laboradors,⁷⁹ on realitzen addicions de Michael de butenolides no conjugades a aldehids α,β -insaturats en presència de la pirrolidina **LXXVI** com a catalitzador, amb rendiments i excessos enantiomèrics molt elevats (Esquema 123).



Esquema 123: Addició de Michael entre enals i la lactona angelica, **LXXVII**.⁷⁹

En base a aquest treball, es va dur a terme l'experiment 8. Ens va atreure el fet de no utilitzar àcid i que els reactius en excés fossin volàtils, i per tant, es poguessin arrossegar per concentració. Inicialment, la reacció es va assajar amb 3 equivalents de la furan-2(5H)-ona, **49**, i un 30% de pirrolidina en el si de toluè (0.5M). L'addició es va fer a 0 °C i es va deixar evolucionar fins a temperatura ambient durant una nit. Mitjançant l'espectre de ¹H-RMN del cru de reacció, es va observar la formació de l'aldehid **157**, que es trobava contaminat amb altres subproductes. Quan es va intentar evaporar el dissolvent de la mescla de reacció, es va observar la

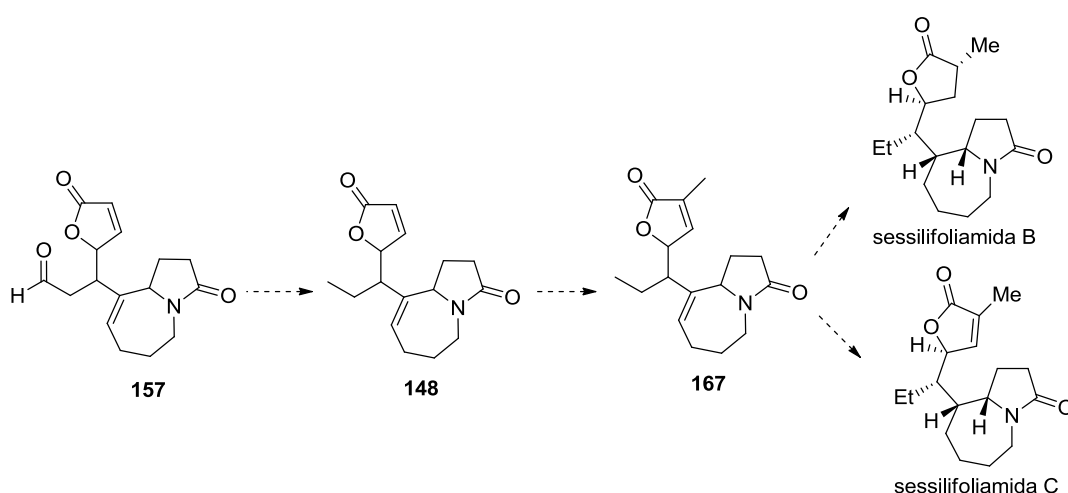
⁷⁹ Quintard, A.; Lefranc, A.; Alexakis, A. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1540-1543.

descomposició de l'aldehid. Aquest fet ens va portar a realitzar la reacció en toluè deuterat per tal d'estudiar l'avanç de la reacció per ^1H -RMN (experiment 9). Es va observar com en 12 h l'evolució de la reacció era d'un 50%, però a les 24 h començaven a aparèixer productes de descomposició. Per tant, es va decidir descartar aquest procediment.

Donat que les sessilifoliamides contenen un grup metil en posició 4' de l'anell de lactona, es va decidir realitzar l'addició del triisopropilsililoxifuran **80** que es va preparar amb un 91% de rendiment, seguint les condicions descrites per Martin i col·laboradors per la síntesi de trialkilsililoxifurans,^{14c} a partir de la corresponent furanona. Amb el derivat **80** es va assajar l'addició de Mukaiyama-Michael sobre l'aldehid **156**, reproduint les condicions de l'experiment 7 (experiment 10). En aquest cas, es va recuperar íntegrament l'aldehid **156**. També es va recuperar l'aldehid inalterat en substituir l'àcid 2,4-dinitrobenzoic per àcid triflic (experiment 11), mentre que la substitució per àcid trifluoroacètic, va donar productes de descomposició (experiment 12).

Buscant incrementar la reactivitat del nucleòfil, vàrem preparar el trimetilsililoxifuran **165**, reproduint les condicions descrites per Evans i col·laboradors,⁸⁰ amb un 90% de rendiment. Amb aquest sililoxifuran es van realitzar assajos, en les millors condicions trobades pel sililoxifuran sense el grup metil, iniciant la reacció a $-70\text{ }^\circ\text{C}$, $-20\text{ }^\circ\text{C}$ i $0\text{ }^\circ\text{C}$ (experiments 13, 14 i 15). La conversió en cap dels casos va ser total i a més a més, mai va ser possible aïllar el producte. L'aldehid **166** va resultar ser molt polar i poc estable.

Davant d'aquest resultat, es va decidir continuar la síntesi amb l'aldehid **157** i, en una etapa posterior, procedir a la introducció del grup metil (Esquema 124).



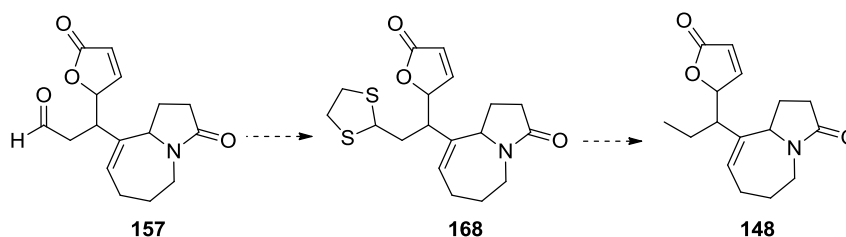
Esquema 124: Esquema sintètic cap a les sessilifoliamides B i C a partir de l'aldehid **157**.

⁸⁰ Evans, A. D.; Kværnø, L.; Dunn, T. V.; Beauchemin, A.; Raymer, B.; Mulder, J. A.; Olhava, E. J.; Juhl, M.; Kagechika, K.; Favor, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16295–16309.

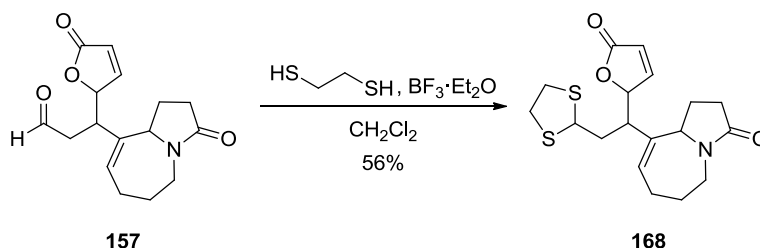
2B.5. SÍNTESI DE SESSILIFOLIAMIDA C

2B.5.1. Síntesi de 9-[1-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)propil]-5,6,7,9a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]-azepin-3(2H)-ona, **169**

Per assolir les sessilifoliamides B i C a partir de l'aldehid **157**, s'havia de reduir la funcionalitat aldehid i el doble enllaç de l'anell d'azepina. Tenint en compte els precedents d'algunes de les síntesi d'stenina descrites fins al moment,^{15,16b,c} es va decidir reduir abans l'aldehid convertint-lo en el corresponent ditià i tractant aquest amb Ni-Raney⁸¹ (Esquema 125).

Esquema 125: Reducció de l'aldehid **157** al derivat **148**.2B.5.1.1. Síntesi de 9-[2-(1,3-ditiolan-2-il)-1-(5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)etil]-5,6,7,9a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-ona, **168**

La generació del ditià **168** es va dur a terme seguint la metodologia descrita per Morimoto i col·laboradors.^{16c} Així, sobre la barreja de diastereoisòmers de **157** es va addicionar 1,2-etanoditiol en presència de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, en el si de CH_2Cl_2 i la mescla es va mantenir durant 1 h a -15°C , obtenint-se **168** com a barreja de diastereoisòmers amb un 56% de rendiment (Esquema 126). A l'espectre de ^1H -RMN de **168** (Figura 33) ha desaparegut el senyal corresponent al protó d'aldehid i apareix un singlet ampla a 3.24 ppm corresponent als protons de l'anell de ditià.

Esquema 126: Formació del ditià **168**.

⁸¹ (a) Piers, E.; Renaud, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 1324-1326. (b) Bull, J. R.; Thomson, R. I. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1990**, 241-251. (c) Ermolenko, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 6711-6712. (d) Njardarson, J. T.; McDonald, I. M.; Spiegel, D. A.; Inoue, M.; Wood, J. *Org. Lett.* **2001**, 3, 2435-2438. (e) Lassaletta, J. M.; Vázquez, J.; Prieto, A.; Fernández, R.; Raabe, G.; Enders, D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 2698-2703. (f) Ma, B.; Snyder, J. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 703-706. (g) Joseph-Nathan, P.; Reyes-Trejo, B.; Morales-Ríos, M. S. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 4411-4417. (h) Snyder, S. A.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 740-742. (i) Corbu, A.; Castro, J. M.; Aquino, M.; Gandara, Z.; Retailleau, P.; Arseniyadis, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1483-1493.

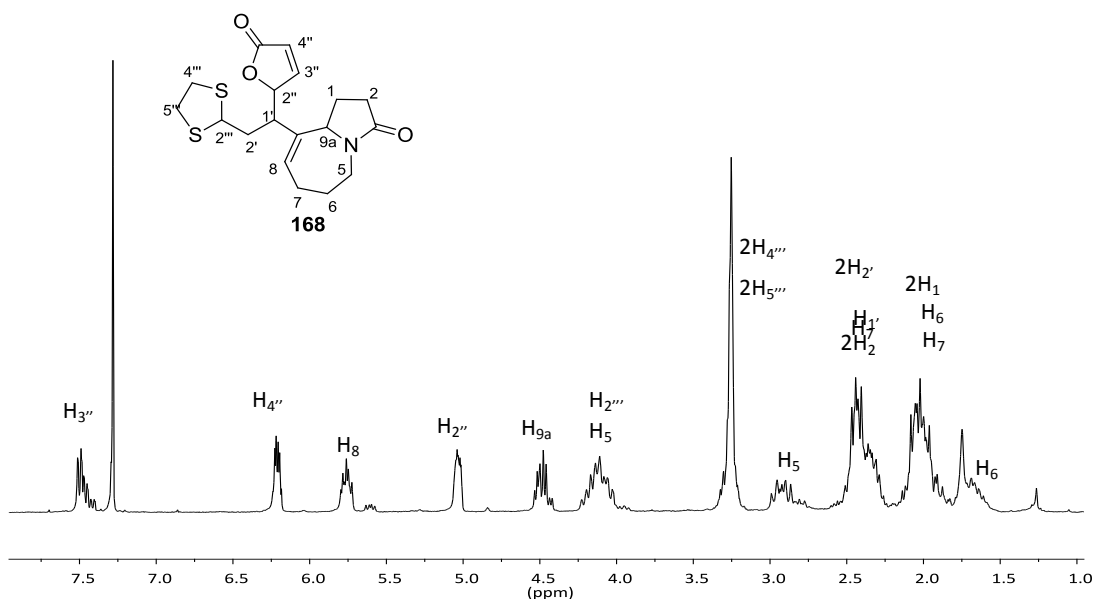
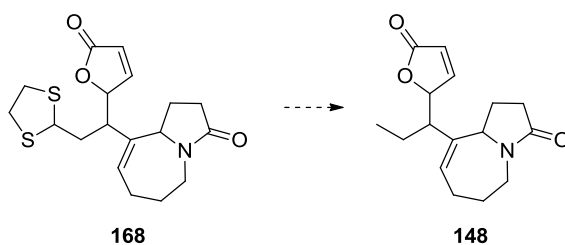


Figura 33: Espectre de ^1H -RMN (250 MHz, CDCl_3) de la barreja de diastereoisòmers del ditià **168**.

A la Figura 33 s'observa com hi ha un diastereoisòmer molt majoritari, tot i que depenent de la fracció d'aldehid **157** amb la que treballàvem, aquesta relació també variava.

2B.5.1.2. Reducció de **168**

Per reduir l'enllaç C-S es van realitzar diferents experiments per trobar les millors condicions de reacció (Esquema 127, Taula 10).



Esquema 127: Reducció del ditià **168**.

Taula 10: Condicions de reacció de la reducció del ditià **168**.

Experiment	Reductor	Dissolvent	T	temps	Rendiment de 169
1	Ni-Raney	EtOH	t.a.	24 h	30%
2	Ni-Raney i H_2	EtOH	t.a.	3 h	-
3	Bu_3SnH i AIBN	toluè	reflux	1 h	-
4	Bu_3SnH i AIBN	benzè	reflux	1 h	-
5	Ni-Raney	EtOH-THF	t.a.	1.5 h	-
6	Ni-Raney	EtOH- CH_2Cl_2	40 °C	1.5 h	66%

En el primer experiment es van assajar les condicions de Morimoto i col·laboradors,^{16c} addicionant sobre el ditià **168** en el si d'EtOH, una suspensió de Ni-Raney, prèviament rentada amb EtOH absolut, a temperatura ambient i agitant durant 2 h. L'anàlisi del cru de reacció va mostrar la reducció de l'enllaç C-S i també la reducció del doble enllaç de la butenolida. Es va aïllar un producte que amb l'anàlisi dels espectres de ^1H -RMN (Figura 34) i ^{13}C es va assignar com **169** amb un 30% de rendiment. La desaparició dels senyals corresponents al doble enllaç de la butenolida i als 4 protons del ditià i l'aparició del triplet a 0.94 ppm corresponent als 3 protons $\text{H}_{3''}$, concorden amb l'estructura proposada. Com era previsible, s'observa que es tracta d'una barreja de diastereoisòmers.

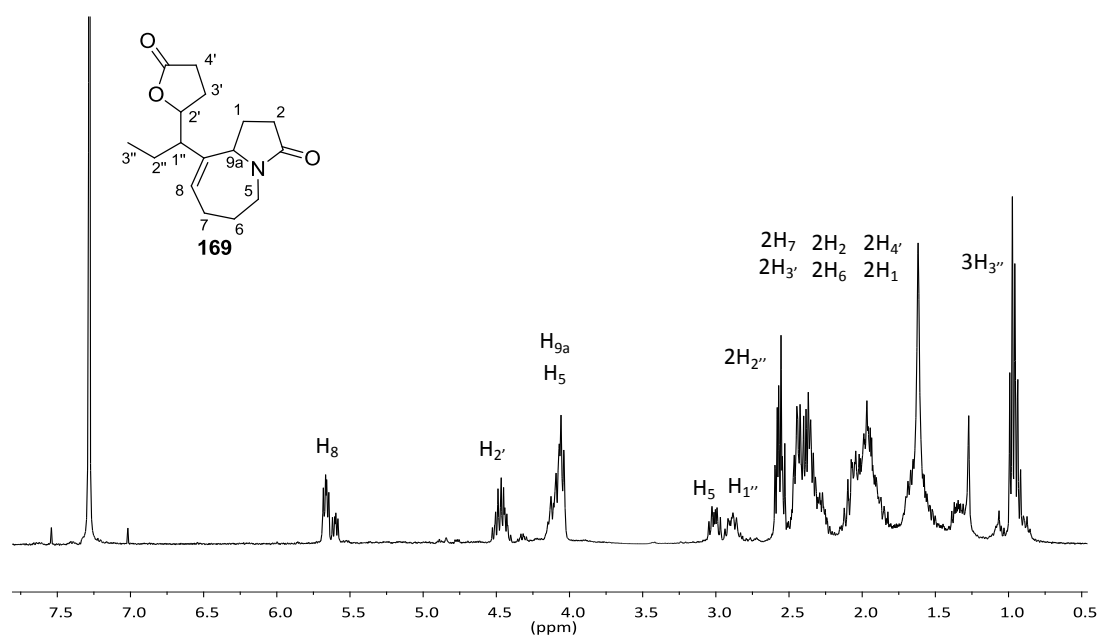
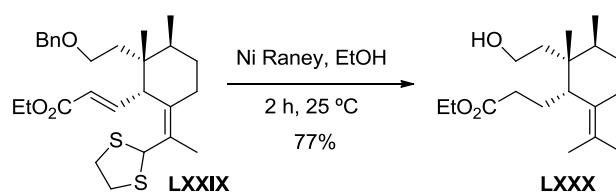


Figura 34: Espectre de ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) de la barreja de diastereoisòmers de **169**.

Tot i que la reducció selectiva del doble enllaç carboni-carboni conjugat, front del doble enllaç de l'anell d'azepina no era previsible, aquest resultat és coherent amb el treball de Arseniyadis i col·laboradors,⁸¹ⁱ on es dur a terme la reducció dels enllaços C-S i la reducció del doble enllaç conjugat de **LXXIX**, mentre que el no conjugat resta inalterat (Esquema 128). En ambdós casos (**168** i **LXXX**) es tracta d'enllaços força impeditos estèricament.



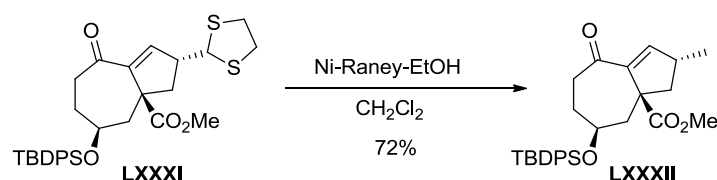
Esquema 128: Reducció de l'enllaç C-S i hidrogenació selectiva d'un doble enllaç conjugat.

Ens va semblar interessant assajar la reducció simultània dels dos dobles enllaços carboni-carboni i de l'enllaç C-S. Amb aquest fi, es va dur a terme la reacció de **168** amb Ni-Raney i H₂ a pressió atmosfèrica, durant 1 h (experiment 2). L'anàlisi del cru de reacció va mostrar la desaparició del doble enllaç conjugat i la reducció parcial del ditià, mentre que el doble enllaç de l'anell d'azepina restava inalterat. Sembla ser que la reducció del doble enllaç conjugat és la reacció més ràpida.

Com a alternativa, es va assajar la utilització de Bu₃SnH per trencar l'enllaç C-S de forma radicalària (experiments 3 i 4).^{82e-g} Així, es va addicionar **168** sobre una solució de Bu₃SnH i AIBN a reflux de toluè, i es va agitar durant 1 h a aquesta temperatura, recuperant-se el producte de partida inalterat. Es va modificar el toluè per benzè desgasat, seguint la metodologia descrita per Davis i col·laboradors,^{82d} però novament es va recuperar el ditià sense reaccionar.

Per tant, es va retornar al Ni-Raney i, a l'experiment 5, es van reproduir les condicions d'Aubé i col·laboradors,^{29b} que fan la reacció sobre un substrat anàleg en una barreja d'EtOH i THF a temperatura ambient durant 1.5 h. En el nostre cas, passat aquest temps es va recuperar el producte de partida inalterat.

A la bibliografia hi ha un treball de Snyder i col·laboradors^{81f} on es realitza la reacció de reducció de l'enllaç C-S addicionant sobre una suspensió de Ni-Raney en EtOH anhidre una solució del ditià en el si de CH₂Cl₂ i escalfant a reflux durant 3 h (Esquema 129).



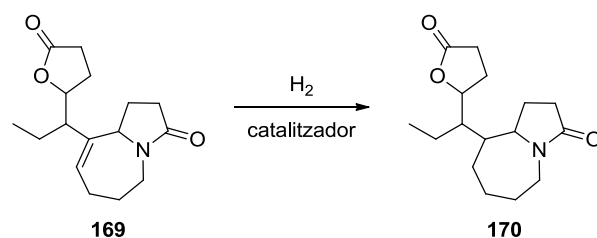
Esquema 129: Reducció de l'enllaç C-S per Snyder i col·laboradors.^{81f}

En assajar aquesta metodologia sobre **168** (experiment 6), transcorreguts 90 min a 40 °C, la conversió va ser total. Després d'una purificació per cromatografia en columna de gel de sílice, es va aïllar **169** amb un 66% de rendiment com a barreja de diastereoisòmers. En no ser possible realitzar la reducció selectiva de l'enllaç C-S, aquesta reacció es va considerar que era la que donava millors resultats i es va procedir a la següent etapa, consistent en la hidrogenació del doble enllaç de l'anell d'azepina.

⁸² (a) Gutierrez, C. G.; Stringham, R. A.; Nitasaka, T.; Glasscock, K. G. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3393-3395. (b) Kiyooka, S.; Hena, M. A.; Goto, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1999**, *10*, 2871-2879. (c) Kim, S.; Oh, D. H.; Yoon, J.-Y.; Cheong, J. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5330-5331. (d) Davis, F. A.; Fang, T.; Goswami, R. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1599-1602. (e) Pandey, G.; Raikar, S. B. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2029-2032. (f) Davis, F.; Santhanaraman, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4222-4226. (g) Miyagawa, T.; Nagai, K.; Yamada, A.; Sugihara, Y.; Fukuda, T.; Fukuda, T.; Uchida, R.; Tomoda, H.; Omura, S.; Nagamitsu, T. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1158-1161.

2B.5.2. Síntesi de 9-[1-(5-oxotetrahidrofuran-2-il)propil]hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-3(2H)-ona, **170**

Per tal de dur a terme la hidrogenació del doble enllaç de **169**, es van assajar diverses condicions de reacció, amb diferents catalitzadors i pressions d'H₂ (Esquema 130).



Esquema 130: Hidrogenació de **169**.

Inicialment es va assajar la hidrogenació amb pal·ladi sobre carboni i H₂ a pressió atmosfèrica, que no va donar lloc a reacció ni en temps llargs (fins a 72 h). Per això, es va pensar en modificar el catalitzador. La hidrogenació de **169** amb Pt₂O, a 2.5 atm de pressió d'hidrogen en el si de MeOH durant 36 h, va rendir **170** de forma quantitativa, que es va identificar amb l'ajut dels espectres de RMN d'¹H (Figura 35) i ¹³C. Com es pot veure a la Figura 35, ha desaparegut el senyal corresponent al protó olefínic H8 de **169**, mentre que, al voltant de 4.5 ppm, es diferencien els protons H2'' dels diferents diastereoisòmers. Els protons α-N entre 2.6 i 4.2 ppm també són característics d'aquest tipus d'estructura. A camps més alts es concentren la resta de senyals.

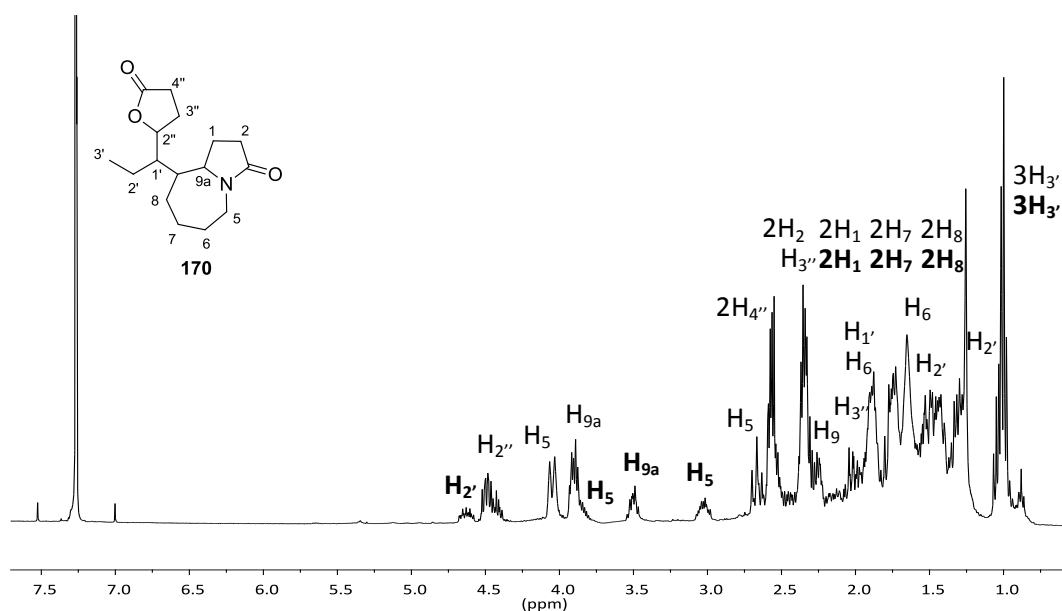
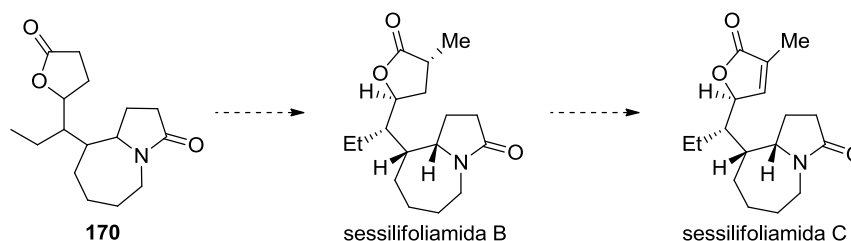


Figura 35: Espectre de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la barreja de diastereoisòmers de **170**.

2B.5.3. Síntesis de 9-[1-(4-metil-5-oxo-2,5-dihidrofuran-2-il)propil]hexahidro-1H-pirrol[1,2-a]azepin-3(2H)-ona, **173** (Sessilifoliamida C i altres estereoisòmers)

A partir de **170**, la introducció del grup metil a la posició α -carbonílica de la lactona, portaria a l'estructura de sessilifoliamida B i la posterior deshidrogenació en l'anell de lactona, a l'estructura de sessilifoliamida C (Esquema 139).



Esquema 139: Metilació de **170** per arribar a l'estructura de sessilifoliamida B, i posterior deshidrogenació per arribar a l'estructura de sessilifoliamida C.

Existeixen diferents metodologies clàssiques per dur a terme la reacció de deshidrogenació: α -halogenació-deshidrohalogenació;⁸³ α -sulfenilació, oxidació al corresponent sulfòxid, i posterior eliminació d'aquest;⁸⁴ α -selenització, oxidació al corresponent selenòxid i subseqüent eliminació d'aquest;⁸⁵ o l'oxidació d'èters d'enol silílics amb espècies de pal·ladi II (mètode de Saegusa),⁸⁶ entre d'altres.

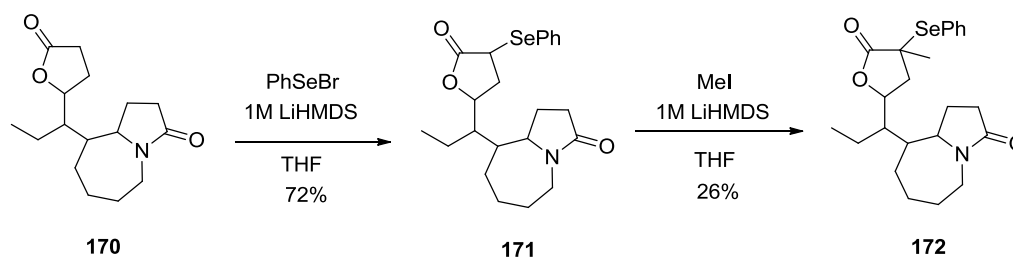
Es va escollir el mètode basat en seleni ja que ofereix unes condicions de reacció molt suaus i té l'avantatge de facilitar l' α -metilació, ja que un cop introduït el grup fenilseleni, el protó α és molt més àcid (Esquema 132). Així, el tractament de la barreja de diastereoisòmers **170** amb hexametildisilazà de potassi (KHMDs) i bromur de fenilseleni (PhSeBr) va conduir a una barreja de diastereoisòmers d'un compost que s'identificà com el selenoderivat **171** amb un 72% de rendiment.

⁸³ (a) Stotter, P. L.; Hill, K. A. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 2576-8. (b) Warnhoff, E. W.; Martin, D. G.; Johnson, W. S. *Org. Synth.* **1963**, *IV*, 162.

⁸⁴ (a) Trost, B. M.; Salzmann, T. N.; Hirió, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4887-4902. (b) Trost, B. M.; Salzmann, T. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6840-6842.

⁸⁵ (a) Reich, H. J.; Reich, I. L.; Renga, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5813-5. (b) Sharpless, K. B.; Lauer, R. F.; Teranishi, A. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6136-6137.

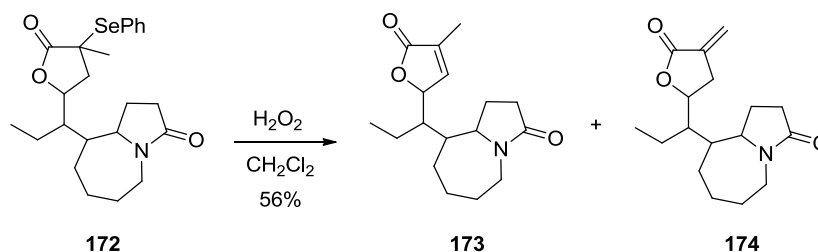
⁸⁶ Ito, Y.; Hirao, T.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1011-1013.



Esquema 132: Formació del fenilselenoderivat **171** i posterior α -metilació.

Sobre **171**, s'addicionà 1 equivalent de KHMDS i, un cop generat l'anió corresponent, 1.2 equivalents de iodur de metil per obtenir el derivat **172** com un oli groguenc amb un 26% de rendiment. Tot i que el rendiment va ser baix, aquest experiment es va realitzar una única vegada i a una escala de treball de pocs mil·ligrams.

Amb aquest derivat **172**, es va dur a terme l'oxidació a selenòxid amb aigua oxigenada al 30%. La subseqüent eliminació d'aquest va donar una barreja dels productes d'eliminació **173** i **174** amb un 56% de rendiment (Esquema 133).



Esquema 133: Oxidació del fenilselenoderivat **172**.

L'espectre de ^1H -RMN de la barreja (Figura 36), mostra la formació del compost objectiu **173** amb el doble enllaç endocíclic i del compost amb el doble enllaç exocíclic **174**, en una proporció 2:1 a favor de **173**. A la Figura 36, es compara l'espectre de la mescla amb l'espectre de ^1H -RMN de la sessilifoliamida C sintetitzada per Wipf i col·laboradors a l'any 2011.³³ Es pot apreciar com el compost majoritari, **173**, encaixaria amb un diastereòmer de l'alcaloide sessilifoliamida C. Aquest fet es confirma amb l'aparició d'un senyal a 7.14 ppm, corresponent al doble enllaç endocíclic de la lactona a **173** i el singlet a 2.00 ppm corresponent al metil al·lílic. Per altra banda, el doble doblet a 6.21 ppm es degut als protons olefínics del doble enllaç exocíclic del compost **174**.

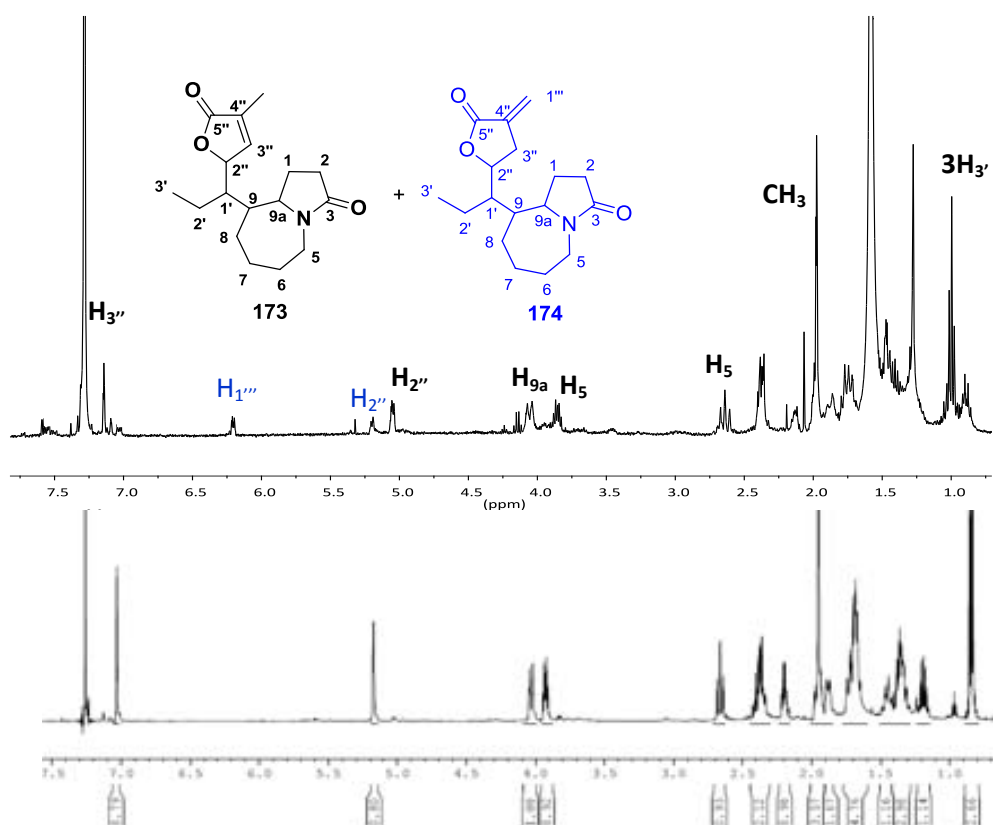


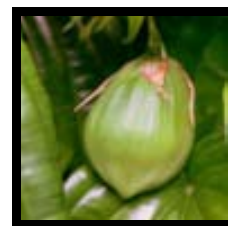
Figura 36: Espectre de ¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) de la barreja de diastereoisòmers de **173** i **174**, i, espectre de ¹H-RMN (600 MHz, CDCl₃) de sessilifoliamida C de Wifp i col·laboradors.³³

Per mirar d'establir la seva configuració seria imprescindible aïllar **173**. Donada la poca quantitat de la que es disposava de la barreja i que **173** i **174** tenen la mateixa polaritat, es va optar per assajar la isomerització el doble enllaç de **174** cap a la posició endocíclica, sense èxit.

Quan es va realitzar una HRMS de la barreja de **173** i **174** es va obtenir un pic molecular de 314.1731, quan la massa teòrica per [C₁₇H₂₅NO₃Na]⁺ és 314.1727. Aquest resultat ens permet confirmar que almenys un dels compostos de la mescla obtinguda té el mateix esquelet que l'alcaloide sessilifoliamida C. Per mirar de determinar si tots els compostos de la mescla concorden amb l'esquelet de l'alcaloide, es va realitzar una GC-MS. La cromatografia de gasos no va donar cap resultat significatiu ja que sembla ser que aquests compostos no van resultar estables a la temperatura de la columna. Posteriorment es va intentar assajar una HPLC-MS, però degut a la poca quantitat de producte, no es va poder posar a punt un mètode adient per dur a terme la separació dels productes.

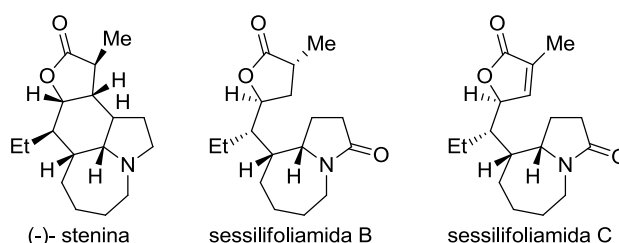
En aquest punt, tot i haver aconseguit arribar a algun dels diastereoisòmers de la sessilifoliamide C, degut al moment en que ens trobàvem i a la falta de producte per optimitzar les darreres etapes de la reacció i estudiar les estructures més avançades de la síntesi, es va decidir donar per acabat el nostre treball.

3. Resum i Conclusions

*Stemona root**Stemona*

3. Resum i conclusions

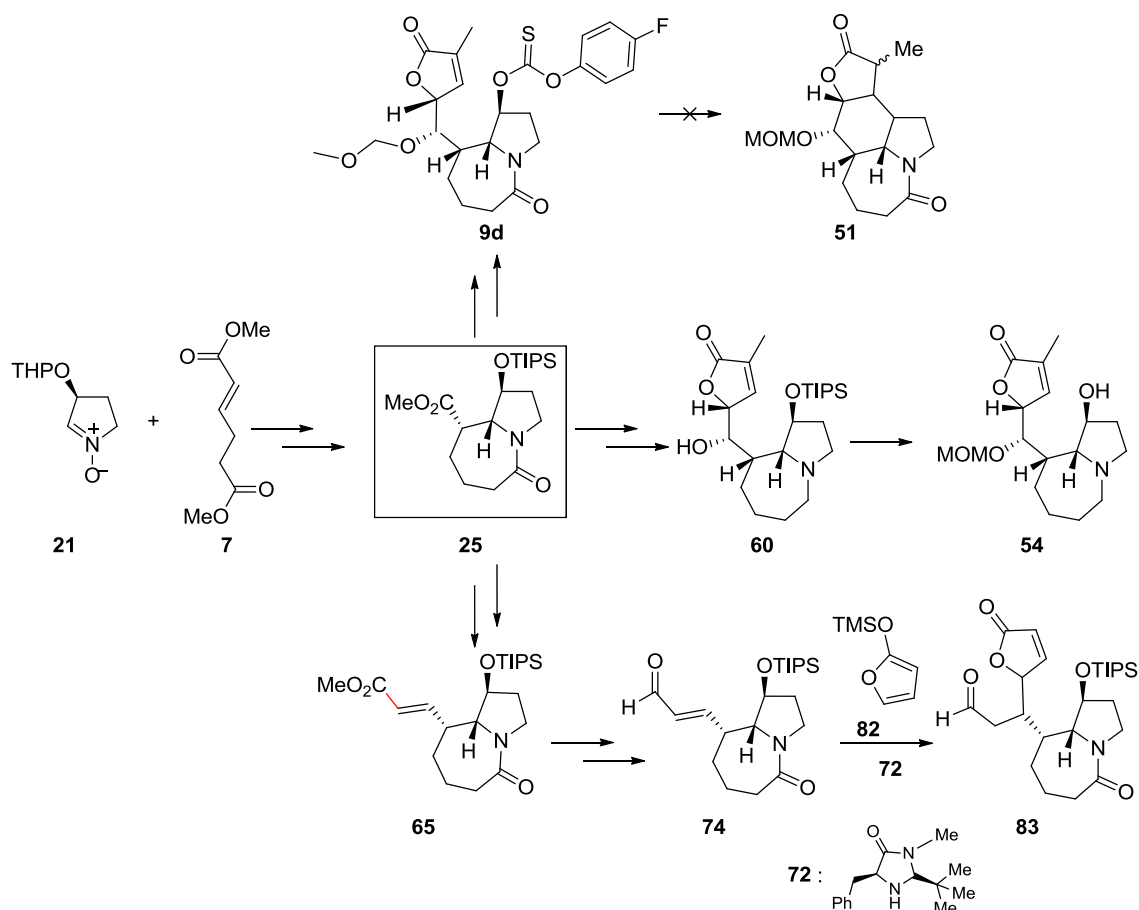
Durant el desenvolupament de la present tesi doctoral, s'ha abordat la síntesi dels alcaloides (-)-stenina, sessilifoliamida B i sessilifoliamida C (Figura 37).

**Figura 37**

Inicialment, es va reproduir una seqüència sintètica duta a terme anteriorment en el nostre grup d'investigació, mirant de millorar les etapes menys eficients i assajant noves alternatives per a les darreres etapes de la síntesi de l'alcaloide (-)-stenina (Esquema 134). Així, partint de la nitrona enantiopura **21** i la olefina **7**, es va sintetitzar l'intermedi clau **25** a escala multigram i a partir d'aquest compost es varen explorar varies vies, destacant:

- Es va preparar l'intermedi avançat **9d** amb el qual es va assajar la ciclació radicalària per generar l'anell ciclohexànic de l'alcaloide final, sense èxit. També es va preparar l'amina anàloga **54**, però la poca estabilitat d'aquesta amina i els seus precursors va fer abandonar aquesta via.

- Es va explorar l'alternativa consistent en l'homologació de **25** a **65** i posterior introducció de la lactona mitjançant una addició conjugada organocatalítica, però l'aldehid **83** es va formar en baix rendiment i com a barreja de diastereoisòmers.



Esquema 134

Aquests resultats ens van portar a replantejar l'estratègia, basant-nos en intermedis sintèticament més accessibles.

L'aldehid **26**, preparat anteriorment en els nostres laboratoris i, l'aldehid **90**, sintetitzat per Tamura i col·laboradors,⁵⁹ (Figura 38) es diferencien principalment en que el grup carbonil del lactam és a l'anell de cinc baules en lloc del de set, fet que podria modificar la geometria del sistema azabíclic. A més a més, l'aldehid **90** semblava un intermedi adequat per la síntesi d'altres alcaloides d'*Stemona* com sessilifoliamida B i sessilifoliamida C.

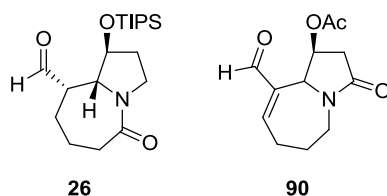
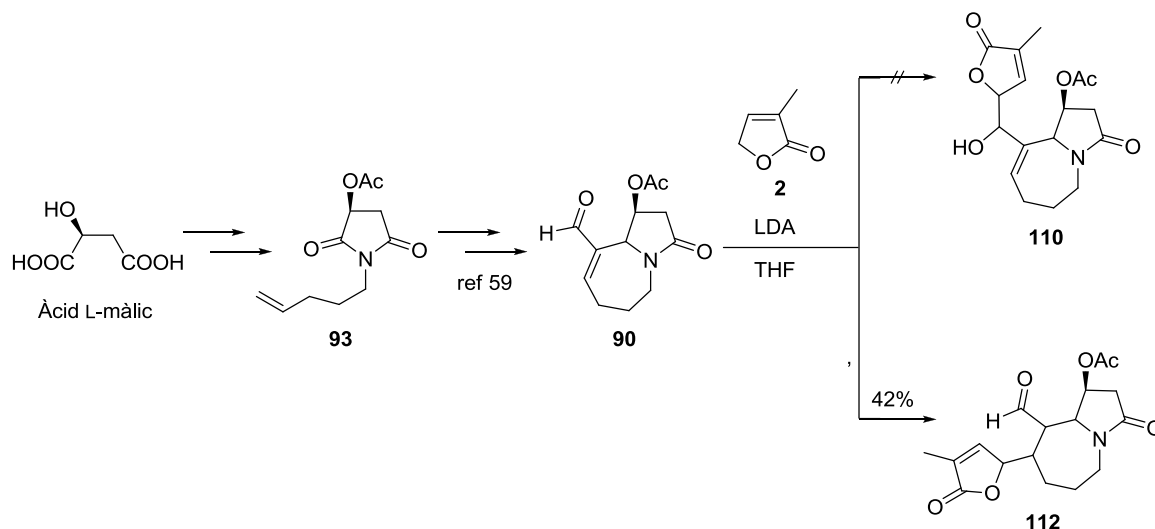


Figura 38

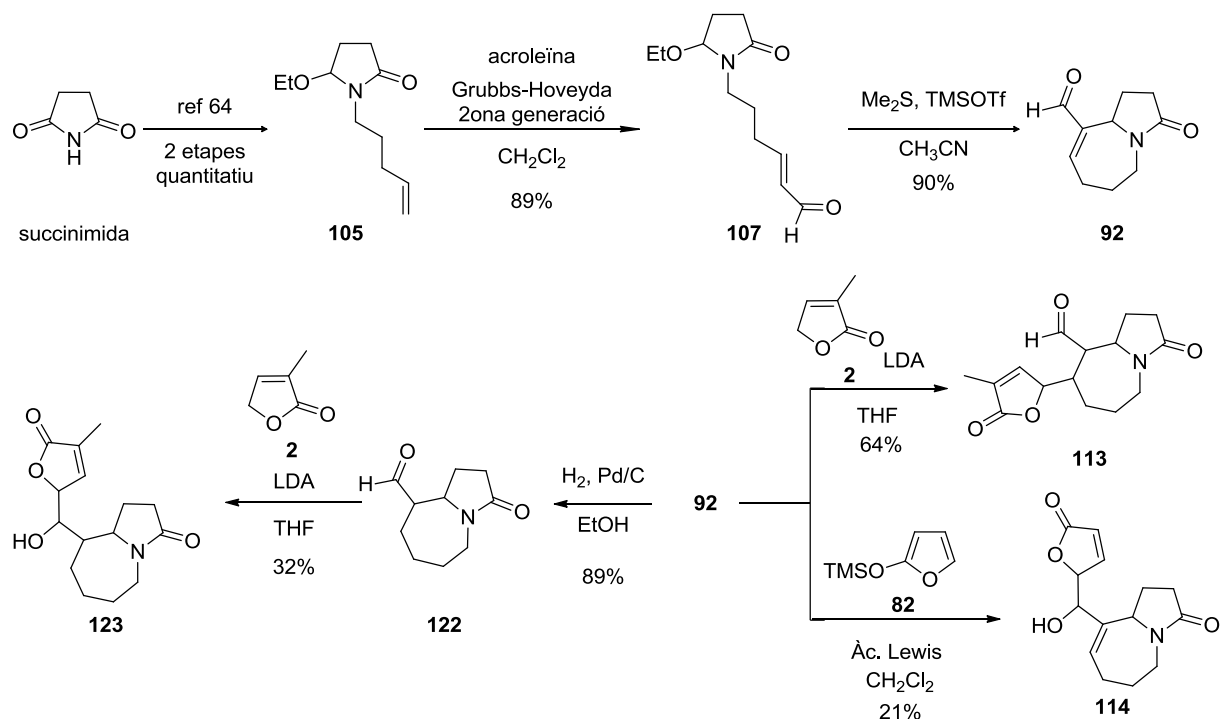
Es va preparar l'aldehid **90** seguint la metodologia descrita per Tamura i col·laboradors. A partir d'aquest, es va assajar la introducció de l'anell de lactona, però l'addició 1,4 predominava

sobre l'addició 1,2 esperada, que resultaria en un producte amb els tres anells dels alcaloides sessilifoliamida B i C i la connectivitat adequada (Esquema 135).



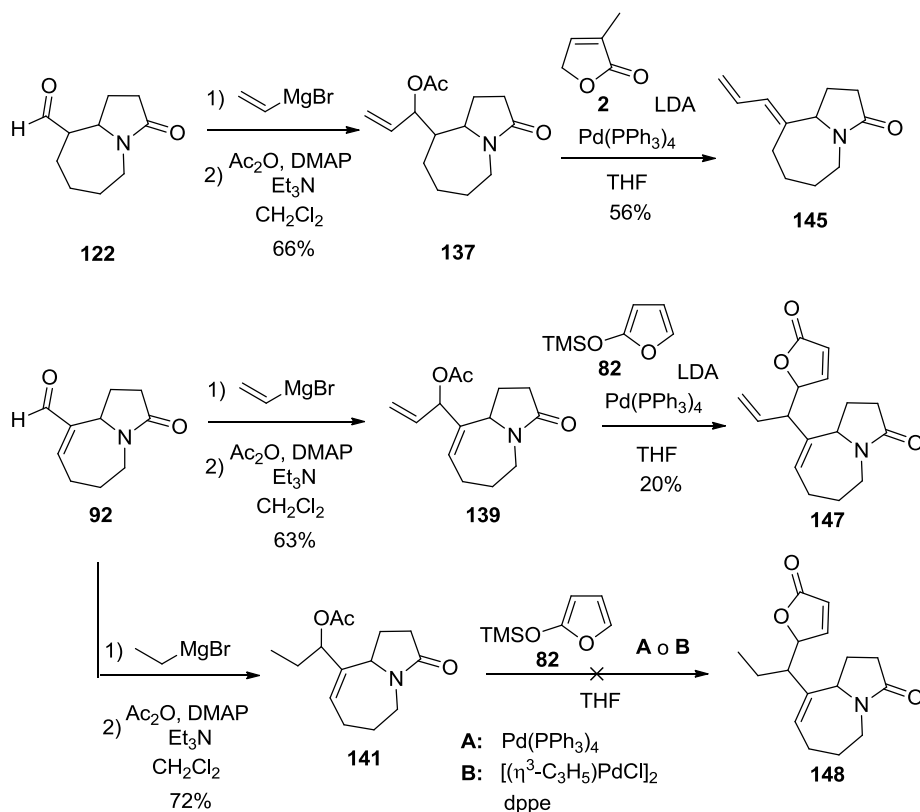
Esquema 135

Per tal de treballar amb compostos més simples, es va preparar l'aldehid racèmic **92**. Sobre **92** es va assajar l'addició del fragment lactona, obtenint-se novament el producte d'addició 1,4 com a majoritari (Esquema 136). La hidrogenació prèvia del doble enllaç de **92** va permetre l'addició 1,2, però aquesta reacció va resultar ser poc estereoselectiva.



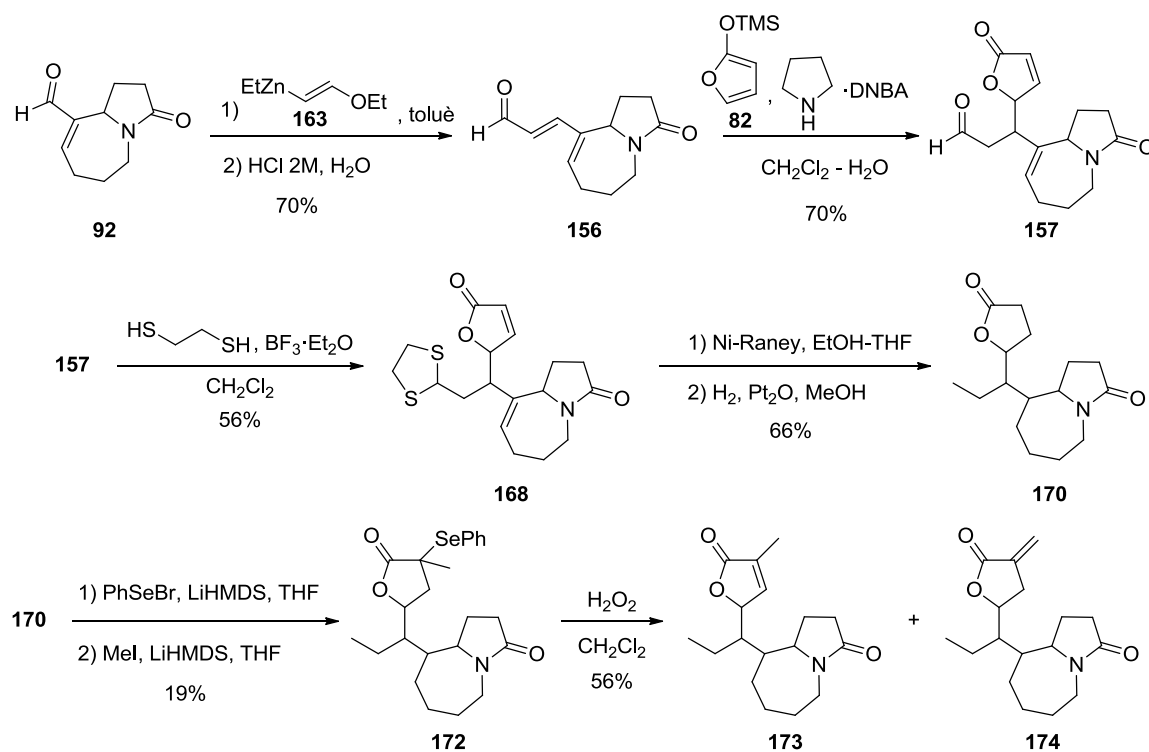
Esquema 136

D'altra banda, a partir de **92** i **122** es van preparar els acetats al·lílics **137**, **139** i **141**, però només en el cas de **139** es va observar producte de substitució del grup acetat per l'anell de lactona, tot i que amb baixos rendiments.



Esquema 137

El progrés més significatiu en la seqüència es va aconseguir quan es va introduir la cadena d'etil mitjançant una homologació de l'aldehid **92** a l'aldehid $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturat **156** en una única transformació (Esquema 138). Sobre l'aldehid **156** es va realitzar un extens estudi de l'addició 1,4, que va donar com a resultat el producte d'addició **157** amb bon rendiment, emprant la pirrolidina com a catalitzador. La reducció del grup aldehid i dels dobles enllaços presents a **157** i la posterior introducció del grup metil a l'anell de lactona ens va permetre assolir una barreja dels compostos **173** i **174**. Mitjançant les seves dades espectroscòpiques, el compost **173** ha estat caracteritzat com a diastereoisòmer de sessilifoliamida C, tot i que l'assignació de la seva estereoquímica o va ser possible degut a la poca quantitat amb la que es va arribar a les darreres etapes.



Esquema 138

En resum, partint de succinimida, s'ha arribat als compostos **173** i **174** en 12 etapes i un rendiment global de l'1.5%. Aquest rendiment no és representatiu, ja que les darreres etapes de la síntesi es van realitzar una única vegada i amb molt poca quantitat de matèria.

El fet d'haver assolit els compostos **173** i **174** confirma la viabilitat de l'aproximació per tal de continuar treballant en la síntesi d'aquests alcaloides en el nostre grup de recerca, no només de forma racèmica, sinó també de forma enantioselectiva a partir de l'aldehid **90**.

4. Experimental section

*Stemona tuberosa*

EXPERIMENTAL PROCEDURES

GENERAL PROCEDURES

All commercially available reagents were used as received. Solvents were purified by distillation over the appropriate drying agents when required: CH_3CN , CH_2Cl_2 (CaH_2), THF (Na^0), toluene (Na^0 , without benzophenone), MeOH, EtOH (I_2 , Mg^0).

Spectroscopy

Nuclear magnetic resonance spectra (NMR) have been registered at the *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear* in the *Universitat Autònoma de Barcelona*. ^1H -NMR spectra were recorded on Bruker DPX250 (250 MHz), Bruker DPX360 (360 MHz) and Bruker ARX400 (400 MHz) spectrometers. Proton chemical shifts are reported in ppm (δ) (CDCl_3 , δ 7.26 ppm and CD_2Cl_2 , 5.32 ppm). ^{13}C -NMR spectra were recorded on Bruker DPX250 (62.5 MHz), Bruker DPX360 (90 MHz) and Bruker ARX400 (100 MHz) spectrometers. Carbon chemical shifts are reported in ppm (CDCl_3 , δ 77.16 ppm). NMR signals were assigned with the help of COSY, NOESY, HSQCed, HMBC and DEPT135 experiments. All spectra have been registered at 298 K.

The abbreviation used to describe signal multiplicities are: s (singlet), bs (broad singlet), d (doublet), bd (broad doublet), t (triplet), bt (broad triplet), q (quadruplet), bq (broad quadruplet), dd (double doublet), bdd (broad double doublet), ddd (double double doublet), dddd (double double double doublet), dt (double triplet), bdt (broad double triplet), dqn (double quintuplet), dtt (double triple triplet), sext (sextuplet), m (multiplet) and J to indicate the coupling constants.

Infrared spectra were recorded on a Sapphire-ATR Spectrophotometer. Peaks are reported in cm^{-1} .

Mass spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded at the *Servei d'Anàlisi Química* in the *Universitat Autònoma de Barcelona* in a Bruker micrOTOFQ spectrometer using ESIMS (QTOF).

Elemental analysis

Elemental analyses have been made at the *Servei d'Anàlisi Química* in the *Universitat Autònoma de Barcelona* with an EA1108 analyzer (Carlo Erba), CHNS type.

Chromatography

Thin-layer chromatographies (TLC) have been performed over 0.25 mm thick plates Alugram Sil G/UV₂₅₄ and Polygram Alox N/UV₂₅₄. Developing has been made using an UV lamp at 254 nm and/or using a KMnO₄/KOH aqueous solution. TLC R_f values are reported.

Flash chromatography was performed using 230-400 mesh or 40 µm silica gel.

Optical rotatory power

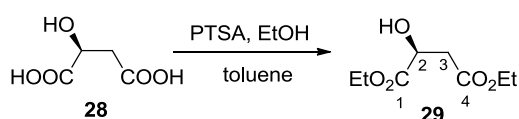
Specific optical rotations were measured on Propol Automatisches Dr. Kermchen polarimeter at 20 ± 2 °C and through a 0.05 dm optical path length or by a J-715 (Jasco) polarimeter with temperature regulator, using a 0.1 dm long tray.

Melting point

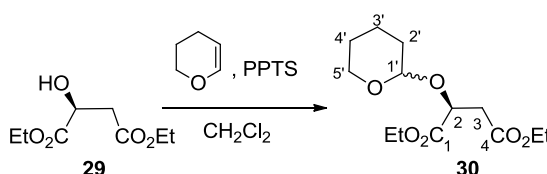
Melting points were determined on a REICHERT Koffler hot stage melting point apparatus, and are uncorrected.

Reagent abbreviations

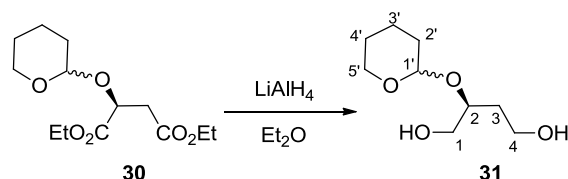
AIBN : Azobisisobutyronitrile	LiHMDS : Lithium bis(trimethylsilyl)amide
DIBAL-H : Diisobutylaluminium hydride	MOM : Methoxymethyl
DIPEA : <i>N,N</i> -Diisopropyletilamina	NHS : <i>N</i> -Hydroxysuccinimide
DMAP : 4-Dimethylaminopyridine	PPTS : Pyridinium <i>p</i> -toluenesulfonate
DME : Dimethoxyethane	PTSA : <i>p</i> -Toluenesulfonic acid
DMF : Dimethylformamide	TCDI : Thiocarbonyldiimidazole
DMPI : Dess Martin periodinane	THF : Tetrahydrofuran
DMSO : Dimethyl sulfoxide	THP : Tetrahydropyran
DNBA : Dinitrobenzoic acid	TIPSOTf : Triisopropylsilyl Trifluoromethanesulfonate
HMPA : Hexamethylphosphoramide	TMSOTf : Triisopropylsilyl Trifluoromethanesulfonate
LDA : Lithium diisopropylamide	

1. Synthesis of (3*S*)-3-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxypyrroline 1-oxide, **21**^{36t}1.1. Synthesis of diethyl (5*S*)-2-hydroxysuccinate, **29**

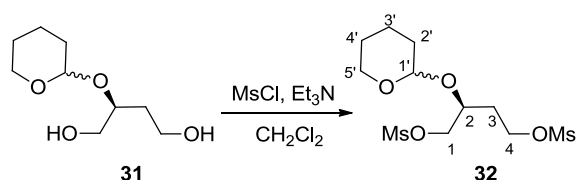
To a solution of (*S*)-malic acid, **28**, (50.0 g, 373 mmol) in dry toluene (400 mL), were added absolute EtOH (100 mL) and PTSA (2.1 g, 11 mmol) at room temperature. A Dean-Stark apparatus was connected and the mixture was heated at the reflux temperature for 16 h. After cooling to room temperature, the mixture was diluted with EtOH (300 mL) and washed with saturated aqueous Na₂CO₃ solution (2x150 mL). The combined organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The ester **29** was isolated without further purification as a yellowish syrup (69.2 g, 976 mmol, 98%); *R*_f: 0.47 (hexanes:EtOAc, 1:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 4.47 (dt, *J*_{2,3} = 5.6 Hz, *J*_{2,3} = 4.8 Hz, 1H: H₂); 4.26 (dq, *J*_{1',2'} = 7.2 Hz, *J*_{1',1'} = 1.1 Hz, 2H: CH₃CH₂O); 4.16 (q, *J*_{1',2'} = 7.1 Hz, 2H: CH₃CH₂O); 3.22 (d, *J*_{OH-2} = 5.5 Hz, 1H: OH); 2.81 (m, 2H: 2H₃); 1.29 (t, *J*_{2',1'} = 7.1 Hz, 3H: CH₃CH₂O); 1.26 (t, *J*_{2',1'} = 7.2 Hz, 3H: CH₃CH₂O).

1.2. Synthesis of diethyl (2*S*)-2-(tetrahydro-2*H*-pyran-2-yl)oxysuccinate, **30**

To a solution of PPTS (4.6 g, 18.3 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1200 mL) under nitrogen atmosphere, a solution of the ester **29** (34.8 g, 182.7 mmol) and 3,4-dihydro-2*H*-pyran, (25 mL, 274.1 mmol) in dry CH₂Cl₂ (35 mL) were added at room temperature, and the mixture was stirred at this temperature for 4h. When the reaction was finished, the mixture was washed with brine (2x1L) and the organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum, delivering a diastereoisomeric mixture of the diester **30** (49.1 g, 179.0 mmol, 98%) as a pale yellow syrup; *R*_f: 0.66 (hexanes:EtOAc, 1:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) (mixture of two diastereoisomers **30A** and **30B**): δ 4.85 (t, *J*_{1',2'} = 3.4 Hz, 1H: H_{1'A}); 4.78 (t, *J*_{1',2'} = 3.4 Hz, 1H: H_{1'B}); 4.69 (dd, *J*_{2,3} = 7.0 Hz, *J*_{2,3} = 5.8 Hz, 1H: H_{2A}); 4.50 (t, *J*_{2,3} = 6.6 Hz, 1H: H_{2B}); 4.20 (m, 8H: 2CH₂O_A, 2CH₂O_B); 3.88 (m, 2H: 2H_{5'A}); 3.50 (m, 2H: 2H_{5'B}); 2.83-2.75 (m, 4H: 2H_{3A}, 2H_{3B}); 1.69 (m, 12H: 2H_{2'A}, 2H_{3'A}, 2H_{4'A}, 2H_{2'B}, 2H_{3'B}, 2H_{4'B}); 1.28 (m, 12H: 2CH_{3A}, 2CH_{3B}).

1.3. Synthesis of (2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxybutane-1,4-diol, **31**

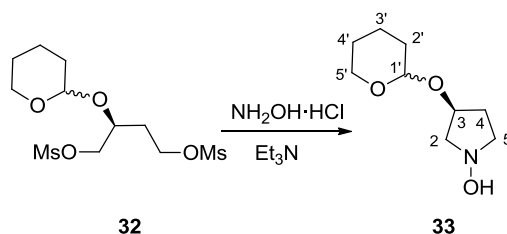
A mixture of the two diastereoisomeric tetrahydropyranyl ethers **30** (22.9 g, 83.3 mmol) was diluted in dry Et₂O (90 mL) and added dropwise to a suspension of LiAlH₄ (7.9 g, 208.3 mmol) in dry Et₂O (225 mL) under nitrogen atmosphere at 0 °C. The resulting white suspension was vigorously stirred and heated at the reflux temperature for 6 h. Then, the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After this time, the mixture was quenched with portions of Na₂SO₄·10H₂O, filtered through a short pad of Celite, and the salts were washed thoroughly with Et₂O. Then, the solution was concentrated under reduced pressure to yield an inseparable mixture of diastereoisomers (1:1) of the diol **31** as a pale yellow oil (15 g, 78.9 mmol, 95%); *R*_f: 0.18 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) (mixture of two diastereoisomers **31A** and **31B**): δ 4.62 (d, *J*_{1',2'} = 4.7 Hz, 1H: H_{1'A}); 4.54 (d, *J*_{1',2'} = 4.4 Hz, 1H: H_{1'B}); 3.78 (m, 14H: 2H_{1A}, 1H_{2A}, 2H_{4A}, 2H_{5'A}, 2H_{1B}, 1H_{2B}, 2H_{4B}, 2H_{5'B}); 3.22 (s, 1H: OH_A); 2.00 (s, 1H: OH_B); 1.63 (m, 16H: 2H_{3A}, 2H_{2'A}, 2H_{3'A}, 2H_{4'A}, 2H_{3B}, 2H_{2'B}, 2H_{3'B}, 2H_{4'B}).

1.4. Synthesis of (2S)-2-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxybutane-1,4-diyl dimethanesulfonate, **32**

The crude diols **31** (15 g, 79.0 mmol) were dissolved in dry CH₂Cl₂ (110 mL) under nitrogen atmosphere and dry Et₃N (33 mL, 236.8 mmol) was added. Then, MsCl (15.3 mL, 197.4 mmol) was added dropwise to the solution at 0 °C and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After this, the mixture was cooled to 0 °C, quenched with 50 mL of ice and washed with saturated aqueous K₂CO₃ solution (150 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (2x150 mL) and the organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was filtered through a short pad of silica to afford a mixture of two inseparable diastereoisomers (1:1) of **32** as a pale yellow oil (24.7 g, 71.3 mmol, 90%); *R*_f: 0.51 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) (mixture of two diastereoisomers **32A** and **32B**): δ 4.65 (m, 2H: H_{1'A}, H_{1'B}); 4.11 (m, 12H: 2H_{1A}, 1H_{2A}, 2H_{4A}, 2H_{1B}, 1H_{2B}, 2H_{4B}, 2H_{5'B});

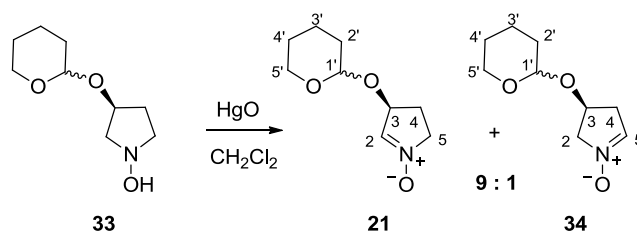
3.50 (m, 2H: 2H_{5'A}); 3.05, 3.03, 3.01, 3.01 (4s, 12H: 2CH_{3A}, 2CH_{3B}); 1.82 (m, 16H: 2H_{3A}, 2H_{2'A}, 2H_{3'A}, 2H_{4'A}, 2H_{3B}, 2H_{2'B}, 2H_{3'B}, 2H_{4'B}).

1.5. Synthesis of (3S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypyrrolidin-1-ol, **33**



To a suspension of the crude material **32** (27.3 g, 79.0 mmol) and NH₂OH·HCl (23.6 g, 339.5 mmol) in dry CH₂Cl₂ (28 mL), dry Et₃N (225 mL) was added under nitrogen atmosphere at room temperature and the mixture was heated at the reflux temperature for 5 h. Once the TLC analysis of the reaction mixture (EtOAc) revealed the absence of **32**, the solvent was evaporated and the resulting yellow solid was washed thoroughly with Et₂O (240 mL). The ethereal extracts were concentrated to give crude *N*-hydroxypyrrolidine **33**, as a mixture of two diastereoisomers (13.4 g, 71.6 mmol, 91%): *R_f*: 0.16 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) (mixture of two diastereoisomers **33A** and **33B**): δ 4.62 (m, 2H: H_{1'A}, H_{1'B}); 4.48 (m, 2H: H_{3A}, H_{3B}); [3.90 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.10 (m, 8H) : 2H_{2A}, 2H_{5A}, 2H_{5'A}, 2H_{2B}, 2H_{5B}, 2H_{5'B}]; 1.89 (m, 16H: 2H_{4A}, 2H_{2'A}, 2H_{3'A}, 2H_{4'A}, 2H_{4B}, 2H_{2'B}, 2H_{3'B}, 2H_{4'B}).

1.6. Synthesis of (3S)-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxypyrroline 1-oxide, **21**



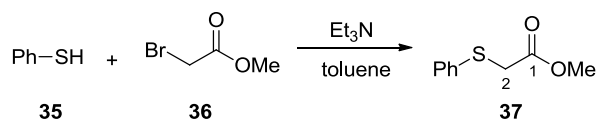
The crude material **33** (3.0 g, 16.0 mmol) was dissolved in CH₂Cl₂ (80 mL) and cooled to 0 °C, and then yellow HgO (5.2 g, 24.0 mmol) was added in small portions. The green suspension was stirred at room temperature for 3 h. Once the reaction was finished, the mixture was filtered through a short pad of Celite and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford the regioisomer **21** as a mixture of diastereoisomers (1:1) as a yellow oil (2.1 g, 11.3 mmol, 70%) and the regioisomer **34** as a mixture of diastereoisomers (1:1) as a yellow oil (233 mg, 1.3 mmol, 8%). Physical and spectroscopic data of **21**: *R_f*: 0.15 (EtOAc:MeOH, 9:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) (mixture of two

diastereoisomers **21A** and **21B**): δ 6.98 (m, 2H: H_{2A} , H_{2B}); 4.98 (m, 1H: $H_{1'A}$); 4.83 (m, 1H: $H_{1'B}$); 4.70 (m, 1H: H_{3A}); 4.65 (m, 1H: H_{3B}); 4.12 (m, 2H: H_{5A} , H_{5B}); 3.82 (m, 4H: H_{5A} , $H_{5'A}$, H_{5B} , $H_{5'B}$); 3.51 (m, 2H: $H_{5'A}$, $H_{5'B}$); 2.58 (m, 2H: H_{4A} , H_{4B}); 2.22 (m, 2H: H_{4A} , H_{4B}); 1.62 (m, 12H: $2H_{2'A}$, $2H_{3'A}$, $2H_{4'A}$, $2H_{2'B}$, $2H_{3'B}$, $2H_{4'B}$); Physical and spectroscopic data of **34**: R_f : 0.07 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) (mixture of two diastereoisomers **34A** and **34B**): δ 6.85 (m, 2H: H_{5A} , H_{5A}); 4.62 (m, 4H: $H_{1'A}$, H_{3A} , $H_{1'B}$, H_{3B}); 3.84 (m, 8H: $2H_{2A}$, $2H_{5'A}$, $2H_{2A}$, $2H_{5'A}$); 2.87 (m, 4H: $2H_{4A}$, $2H_{4B}$); 1.62 (m, 12H: $2H_{2'A}$, $2H_{3'A}$, $2H_{4'A}$, $2H_{2'B}$, $2H_{3'B}$, $2H_{4'B}$).

The overall yield of **21** from *S*-malic acid, **28**, is 52%.

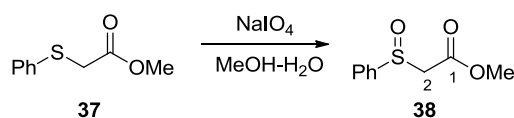
2. Synthesis of dimethyl (*E*)-hex-2-enedioate, **7**^{13t}

2.1. Synthesis of methyl 2-(phenylthio)acetate, **37**³⁹



To a solution of thiophenol, **35**, (10 mL, 97.4 mmol) in dry toluene (100 mL), dry Et_3N (38.0 mL, 272.7 mmol) was added under nitrogen atmosphere. Then, bromoacetate **36** (9.9 mL, 107.1 mmol) was added at 0 °C, and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Once the reaction was finished, Et_2O (120 mL) was added and washed successively with saturated aqueous NaHCO_3 solution (120 mL) and H_2O (2x120 mL). The organic extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. Thioacetate **37** was isolated as a yellow oil (17.4 g, 95.5 mmol, 98%): R_f : 0.41 (EtOAc:hexanes, 1:10); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.41 (m, 2H: Ar-H); 7.27 (m, 3H: Ar-H); 3.72 (s, 3H: OCH_3); 3.67 (s, 2H: H_2).

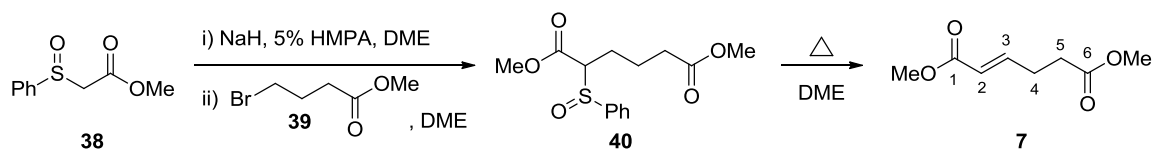
2.2. Synthesis of methyl 2-(phenylsulfinyl)acetate, **38**⁴⁰



To a solution of thioacetate **37** (17.4 g, 95.5 mmol) in MeOH (250 mL), a solution of NaIO_4 (24.5 g, 114.5 mmol) in H_2O (125 mL) was added slowly at 0 °C and the mixture was stirred overnight at room temperature. After this, the mixture was filtered through a short pad of Celite and the salts were washed with MeOH. The filtrate was then concentrated under reduced pressure and the resultant aqueous mixture was extracted with EtOAc (3x100 mL). The combined

organic extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure to yield ester **38** (17.6 g, 88.8 mmol, 93%) as a yellowish oil: R_f : 0.16 (EtOAc:hexanes, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (m, 2H: Ar-H); 7.55 (m, 3H: Ar-H); 3.84 (d, $J_{2,2} = 13.6$ Hz, 1H: H_2); 3.70 (s, 3H: CH_3); 3.67 (d, $J_{2,2} = 13.6$ Hz, 1H: H_2).

2.3. Synthesis of dimethyl (*E*)-hex-2-enedioate, **7**

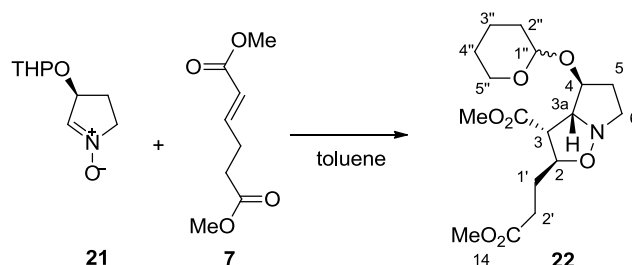


A solution of ester **38** (10.2 g, 51.4 mmol) in anhydrous DME (65 mL) was slowly added to a stirred suspension of NaH (3 g, 125 mmol) in anhydrous DME (130 mL) containing HMPA (13.4 mL) at room temperature, under nitrogen. After stirring for 45 min, a solution of methyl 4-bromobutanoate, **39**, (12.6 mL, 100.2 mmol) in anhydrous DME (65 mL) was added and the mixture was allowed to evolve for 24 h. The reaction was then heated at 100 °C for 16 h. After this time, the solvent was removed under vacuum, the residue was dissolved in EtOAc (100 mL), and the solution was washed with H_2O (30 mL). The aqueous phase was separated and extracted with EtOAc (2x50 mL). The combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO_4 and the solvent was evaporated. The resultant oil was purified by flash column chromatography (from hexanes to hexanes : EtOAc, 4:1) to furnish **7** (4.3 g, 25.0 mmol, 49%) as a yellowish syrup: R_f : 0.64 (EtOAc:hexanes, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.92 (dt, $J_{3,2} = 15.8$ Hz, $J_{3,4} = 6.6$ Hz, 1H: H_3); 5.83 (dt, $J_{2,3} = 15.8$ Hz, $J_{2,4} = 1.6$ Hz, 1H: H_2); 3.70 (s, 3H: CH_3); 3.66 (s, 3H: CH_3); 2.48 (m, 4H: 2H_4 , 2H_5).

35 was obtained in a 45% overall yield from thiophenol.

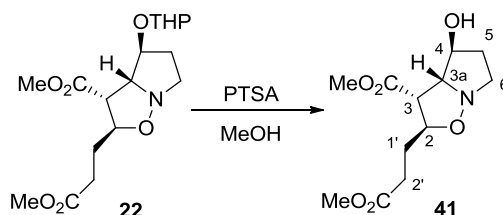
3. Synthesis of methyl (6*S*,7*R*,8*S*)-2-oxo-8-triisopropylsiloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decane-6-carboxylate, **25**^{13t}

3.1. Synthesis of methyl (2*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-(tetrahydropyran-2-yloxy)hexahydropyrrolo[1,2-*b*]isoxazole-3-carboxylate, **22**



A solution of diester **7** (2.5 g, 14.5 mmol) in anhydrous toluene (16 mL) was added to a solution of nitron **21** (1.5 g, 8.2 mmol) in anhydrous toluene (16 mL) under nitrogen and the mixture was stirred at the reflux temperature for 2 h. Then, the solvent was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography (hexanes:EtOAc, 1:1) furnishing a mixture of two diastereoisomers **22** (2.1 g, 5.9 mmol, 71%) as a yellowish syrup: *R*_f: 0.64 (CHCl₃:MeOH, 30:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃) (mixture of two diastereoisomers **22A** and **22B**): δ 4.52 (m, 2H: H_{1''A}, H_{1''B}); 3.98 (m: 10H: 2H_{5''A}, H_{2A}, H_{3aA}, H_{4A}, 2H_{5''B}, H_{2B}, H_{3aB}, H_{4B}); 3.72 and 3.71 (s, 6H: CH_{3A}, CH_{3B}); 3.67 (s, 6H: CH_{3A}, CH_{3B}); 3.33 (m: 6H: H_{3A}, 2H_{6A}, H_{3B}, 2H_{6B}); 1.97 (m, 24H: 2H_{5A}, 2H_{1'A}, 2H_{2'A}, 2H_{2''A}, 2H_{3''A}, 2H_{4''A}, 2H_{5B}, 2H_{1'B}, 2H_{2'B}, 2H_{2''B}, 2H_{3''B}, 2H_{4''B}).

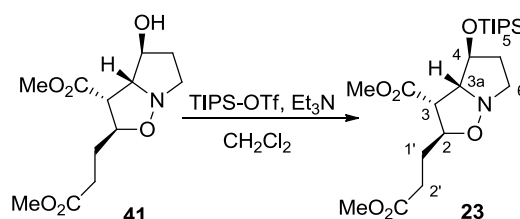
3.2. Synthesis of methyl (2*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-4-hydroxy-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)hexahydropyrrolo[1,2-*b*]isoxazol-3-carboxylate, **41**



A solution of **22** (8.3 g, 23.0 mmol) and PTSA (1.8 g, 9.2 mmol) in MeOH (220 mL) was heated at the reflux temperature overnight. Then, the solvent was evaporated under vacuum, the residue was dissolved in CH₂Cl₂ (150 mL) and the solution was washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (150 mL). The organic layer was separated, dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Purification of the crude reaction product by flash column chromatography (EtOAc) furnished **41** (6.1 g, 22.3 mmol, 97%) as a yellow oil: *R*_f: 0.10 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 4.22 (dt, *J*_{4,5} = 7.3 Hz, *J*_{4,3a} = *J*_{4,5} = 5.9 Hz, 1H: H₄); 4.13 (td,

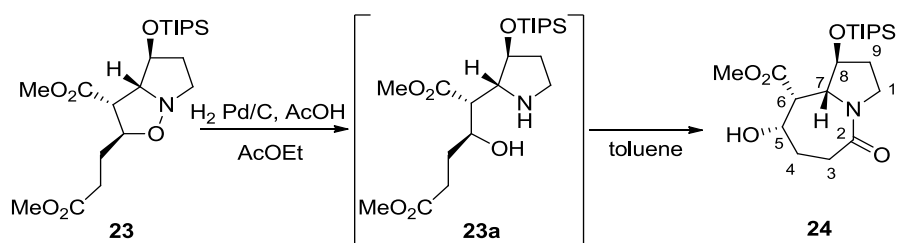
$J_{2,1'} = J_{2,3} = 8.5$ Hz, $J_{2,1'} = 3.5$ Hz, 1H: H₂); 3.75 (s, 3H: CH₃); 3.65 (s, 3H: CH₃; m, 1H: H_{3a}); 3.37 (t, $J_{3,2} = J_{3,3a} = 8.5$ Hz, 1H: H₃); 3.39 (m, 1H: H₆); 3.16 (dt, $J_{6,6} = 12.9$ Hz, $J_{6,5} = 7.0$ Hz, 1H: H₆); 2.39 (m, 3H: 2H_{2'}, 1H₅); 2.05 (m, 1H: H_{1'}); 1.93 (m, 1H: H_{1'}); 1.79 (m, 1H: H₅).

3.3. Synthesis of methyl (2*S*,3*R*,3*aR*,4*S*)-2-(2-methoxycarbonyl-ethyl)-4-(triisopropylsilyloxy)hexahydropyrrolo[1,2-*b*]isoxazole-3-carboxylate, **23**



Et₃N (1.2 mL, 4.4 mmol) and TIPSOTf (1.5 mL, 5.7 mmol) were added to a solution of alcohol **41** (1.2 g, 4.4 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (24 mL) at 0 °C, under nitrogen. The reaction mixture was warmed to room temperature and stirred overnight. Once the reaction was finished, it was washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (30 mL) and the organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄, and concentrated under vacuum. Purification of the residue by flash column chromatography (hexanes:EtOAc, 4:1) yielded the isoxazolidine **23** (1.7 g, 3.9 mmol, 89%) as a yellowish oil: *R*_f: 0.65 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 4.25 (m, 1H: H₄); 4.12 (td, $J_{2,1'} = J_{2,3} = 9.3$ Hz, $J_{2,1'} = 4.5$ Hz, 1H: H₂); 3.83 (dd, $J_{3a,3} = 9.3$ Hz, $J_{3a,4} = 1.6$ Hz, 1H: H_{3a}); 3.67 (s, 3H: CH₃); 3.61 (s, 3H: CH₃); 3.35 (m, 1H: H₆); 3.24 (t, $J_{3,2} = J_{3,3a} = 9.3$ Hz, 1H: H₃); 3.23 (m, 1H: H₆); 2.37 (m, 2H: 2H_{2'}); 2.03 (m, 1H: H₅); 1.86 (m, 2H: 2H_{1'}); 1.71 (m, 1H: H₅); 0.99 (bs, 21H: 3 SiCH₂CH₃, 18 SiCH₃).

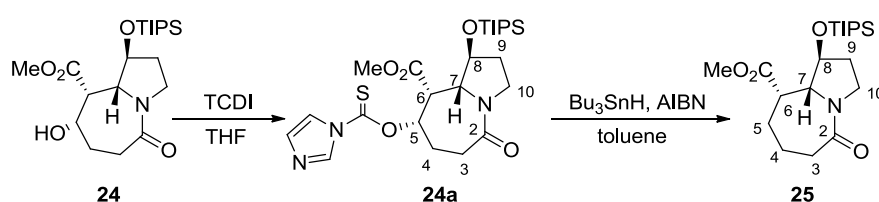
3.4. Synthesis of methyl (5*S*,6*R*,7*R*,8*S*)-5-hidroxy-2-oxo-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo-[5.3.0]decane-6-carboxylate, **24**



Glacial AcOH (192 μL, 3.4 mmol) and 20% Pd/C (529 mg) were added to a solution of isoxazolidine **23** (2.6 g, 6.2 mmol) in EtOAc (90 mL). The resulting mixture was stirred under hydrogen at atmospheric pressure and room temperature for 24 h. After this time, the mixture was filtered through Celite and the solvent was evaporated under vacuum. The remaining oil was

dissolved in CH_2Cl_2 (75 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution (75 mL). The organic phase was dried with anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure, affording the crude intermediate **23a**. The residue was dissolved in toluene (72 mL) and the solution was heated at the reflux temperature overnight. Evaporation of the solvent and purification of the residue by flash column chromatography (EtOAc:hexanes, 3:1) furnished lactam **24** (1.9 g, 4.8 mmol, 77%) as a white solid: **R_f**: 0.15 (EtOAc); **Mp**: 131-133 °C; **¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3)**: δ 4.64 (td, $J_{8,9} = 5.2$ Hz, $J_{8,7} = 3.1$ Hz, 1H: H_8); 3.79 (m, 2H: H_{10} , H_5); 3.70 (s, 3H: CH_3); 3.58 (bd, $J_{7,8} = 3.1$ Hz, 1H: H_7); 3.31 (dt, $J_{10,10} = 11.6$ Hz, $J_{10,9} = 7.2$ Hz, 1H: H_{10}); 3.24 (bd, $J_{6,5} = 5.0$ Hz, 1H: H_6); 2.57 (bdd, $J_{3,3} = 14.2$ Hz, $J_{3,4} = 7.5$ Hz, 1H: H_3); 2.49 (bd, $J_{\text{OH},5} = 7.5$ Hz, 1H: OH); 2.37 (bt, $J_{3,3} = J_{3,4} = 14.2$ Hz, 1H: H_3); 2.25 (bq, $J_{4,4} = J_{4,3} = 14.2$ Hz, 1H: H_4); 1.95 (m, 2H: H_4 , H_9); 1.77 (m, 1H: H_9); 1.03 (bs, 21H: 3 SiCHCH_3 , 18 SiCHCH_3).

3.5. Synthesis of methyl (6*S*,7*R*,8*S*)-2-oxo-8-triisopropylsiloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decane-6-carboxylate, **25**



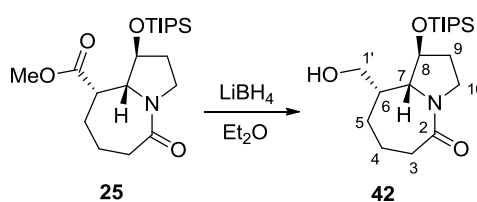
A solution of TCDI (1.9 g, 10.5 mmol) in anhydrous THF (20 mL) was added to a solution of **24** (1.5 g, 10.5 mmol) in anhydrous THF (30 mL) under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under vacuum and the resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc) to obtain **24a** (1.8 g, 3.6 mmol, 94%) as a white solid: **R_f**: 0.18 (EtOAc); **¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3)**: δ 8.22 (m, 1H: H_{im}); 7.50 (m, 1H: H_{im}); 7.00 (m, 1H: H_{im}); 5.64 (dt, $J_{5,4} = 11.1$ Hz, $J_{5,6} = J_{5,4} = 4.8$ Hz, 1H: H_5); 4.48 (td, $J_{8,9} = 4.8$ Hz, $J_{8,7} = 3.1$ Hz, 1H: H_8); 3.76 (dt, $J_{10,10} = 11.7$ Hz, $J_{10,9} = 7.5$ Hz, 1H: H_{10}); 3.73 (m, 1H: H_7); 3.67 (s, 3H: CH_3); 3.54 (bd, $J_{6,5} = 5.0$ Hz, 1H: H_6); 3.49 (dt, $J_{10,10} = 11.7$ Hz, $J_{10,9} = 6.8$ Hz, 1H: H_{10}); 2.60 (m, 3H: 2H_3 , 1H_4); 2.15 (m, 1H: H_4); 1.82 (m, 2H: 2H_9); 1.04 (bs, 21H: 3 SiCHCH_3 , 18 SiCHCH_3).

Compound **24a** showed low stability and was immediately submitted to the next synthetic transformation.

A solution of AIBN (155 mg, 0.9 mmol) in anhydrous toluene (40 mL) under nitrogen atmosphere and another solution of **24a** (1.6 g, 3.2 mmol) in anhydrous toluene (40 mL) were successively added to a refluxing solution of Bu_3SnH (3.4 mL, 12.6 mmol) in anhydrous toluene (40 mL) and the resulting mixture was heated at the reflux temperature for 30 min. The solvent

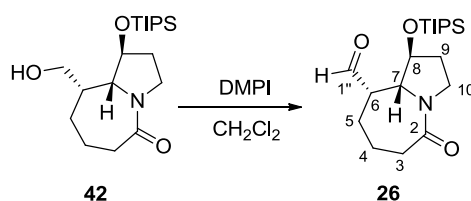
was removed under vacuum and the residue was purified by flash column chromatography (from hexanes to hexanes:EtOAc, 1:1) to furnish **25** (1.2 g, 3.0 mmol, 96%) as a white solid: **R_f**: 0.37 (EtOAc); **Mp**: 50-54 °C; **¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 4.61 (td, $J_{8,9} = 6.1$ Hz, $J_{8,7} = 4.5$ Hz, 1H: H₈); 3.82 (m, 1H: H₁₀); 3.65 (bd, $J_{7,8} = 4.7$ Hz, 1H: H₇); 3.60 (s, 3H: CH₃); 3.32 (dt, $J_{10,10} = 11.6$ Hz, $J_{10,9} = 8.1$ Hz, 1H: H₁₀); 2.97 (bt, $J_{6,5} = 3.4$ Hz, 1H: H₆); 2.57 (m, 1H: H₃); 2.38 (m, 2H: H₅, H₃); 2.00 (m, 1H: H₉); 1.72 (m, 4H: H₉, H₅, 2H₄); 1.01 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃).

4. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-6-hydroxymethyl-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decane-2-one, **42**³⁷



LiBH₄ (2M in THF, 25.0 mL, 50.0 mmol) was added to a solution of ester **25** (4.8 g, 12.5 mmol) in anhydrous Et₂O (210 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred overnight at this temperature. When the TLC analysis (EtOAc) showed the total consumption of **25**, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL). Then, the organic solvent was removed under vacuum and the resultant oil was dissolved in CH₂Cl₂ (150 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2x150 mL), the combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO₄, and the solvent was removed under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (from EtOAc:hexanes, 1:1 to EtOAc) to yield alcohol **42** (4.1 g, 11.5 mmol, 92%) as a white solid: **R_f**: 0.17 (EtOAc); **Mp**: 80-85 °C; **¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 4.51 (m, 1H: H₈); 3.74 (bs, 1H: H₇); 3.69 (dt, $J_{10,10} = 11.8$ Hz, $J_{10,9} = 7.7$ Hz, 1H: H₁₀); 3.59 (dd, $J_{1',1'} = 10.7$ Hz, $J_{1',6} = 6.3$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.46 (dd, $J_{1',1'} = 10.7$ Hz, $J_{1',6} = 6.8$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.36 (ddd, $J_{10,10} = 11.9$ Hz, $J_{10,9} = 7.9$ Hz, $J_{10,9} = 5.6$ Hz, 1H: H₁₀); 3.17 (bs, 1H: OH); 2.43 (m, 2H: 2H₃); 2.12 (m, 3H: H₅, H₆, H₉); 1.65 (m, 4H: 2H₄, H₅, H₉); 1.02 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃).

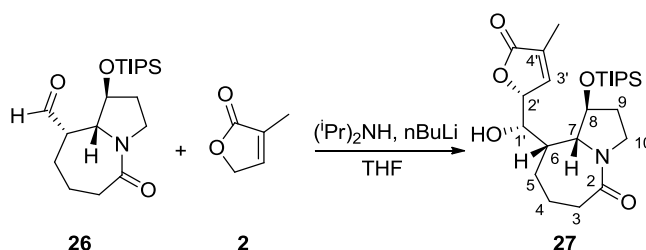
5. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-2-oxo-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decane-6-carbaldehyde, **26**³⁷



DMPI (15% wt in CH₂Cl₂, 15 mL, 6.9 mmol) was added to a solution of alcohol **42** (2.0 g, 5.7 mmol) in anhydrous CH₂Cl₂ (100 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred at this temperature for 2 h. After this time, the mixture was quenched with 10 mL of a solution prepared by addition of Na₂S₂O₃ (17 g) to a saturated aqueous solution of NaHCO₃ (90 mL) and the mixture was stirred for 15 min. Then, the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2x75 mL), the combined organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under vacuum. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc:hexanes, 1:1) affording aldehyde **26** (1.7 g, 4.9 mmol, 85%) as a white solid: *R*_f: 0.43 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9.74 (s, 1H: H_{1'}); 4.60 (td, *J*_{8,9} = 6.6 Hz, *J*_{8,7} = 5.2 Hz, 1H: H₈); 3.91 (ddd, *J*_{10,10} = 11.8 Hz, *J*_{10,9} = 8.2 Hz, *J*_{10,9} = 4.5 Hz, 1H: H₁₀); 3.71 (b d, *J*_{7,8} = 5.2 Hz, 1H: H₇); 3.36 (ddd, *J*_{10,10} = 11.8 Hz, *J*_{10,9} = 8.8 Hz, *J*_{10,9} = 7.0 Hz, 1H: H₁₀); 2.83 (bt, *J*_{6,5} = 3.4 Hz, 1H: H₆); 2.55 (m, 3H: 2H₃, H₅); 2.12 (m, 1H: H₉); 1.80 (m, 4H: 2H₄, H₅, H₉); 1.04 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃).

Aldehyde **26** epimerizes rapidly at C6, so it was immediately submitted to the next synthetic transformation.

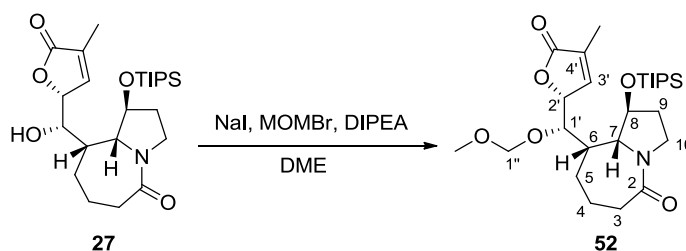
6. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-6-{(1*S*)-hydroxy-[(2*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl} - 8-(triisopropylsilyloxy)-1-azabicyclo[5.3.0]decane-2-one, **27**³⁷



To a solution of diisopropylamine (57 μL, 0.41 mmol) in dry THF (1.4 mL) under nitrogen atmosphere, was added nBuLi (1.6M in hexanes, 253 μL, 0.41 mmol) at -78 °C and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. Over the freshly prepared LDA solution, was added a solution of butenolide **2** (36 μL, 0.41 mmol) in dry THF (5.0 mL) and the mixture was

stirred at -78 °C for 5 min. At this moment, another solution of aldehyde **26** (130 mg, 0.37 mmol) in dry THF (2.0 mL) was added and the mixture was stirred at -78 °C for 1 h. After this time, the reaction mixture was treated with a saturated aqueous NH₄Cl solution (4 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x6 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to furnish lactam **27** as a pale yellow liquid (133 mg, 0.31 mmol, 80%): *R*_f: 0.2 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (q, *J*_{3',2'} = *J*_{3',Me} = 1.5 Hz, 1H: H_{3'}); 4.96 (m, 1H: H_{2'}); 4.91 (td, *J*_{8,9} = 6.1 Hz, *J*_{8,7} = 3.8 Hz, 1H: H₈); 4.11 (dd, *J*_{1',6} = 10.1 Hz, *J*_{1',2'} = 2.7 Hz, 1H: H_{1'}); 3.82 (m, 2H: H₁₀, OH); 3.74 (bd, *J*_{7,8} = 3.8 Hz, 1H: H₇); 3.44 (dt, *J*_{10,10} = 11.8 Hz, *J*_{10,9} = 8.1 Hz, 1H: H₁₀); 2.60 (m, 2H: 2H₃); 2.25 (m, 1H: H₉); 2.18 (bd, *J*_{6,1'} = 10.1 Hz, 1H: H₆); 1.93 (t, *J*_{Me,3'} = *J*_{Me,2'} = 1.5 Hz, 3H: CH₃); 1.70 (m, 5H: 2H₄, 2H₅, H₉); 1.04 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃).

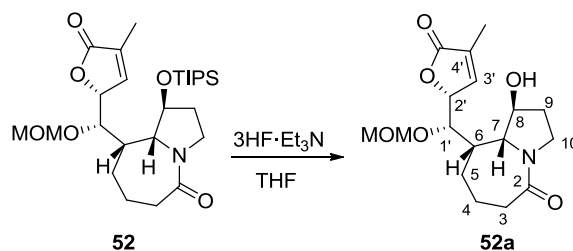
7. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-6-((1*S*)-methoxymethoxy-[(2*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl)-8-(triisopropylsilyloxy)-1-azabicyclo[5.3.0]decane-2-one, **52³⁷**



MOMBr (211 μL, 2.60 mmol) was added to a suspension of NaI (312 mg, 2.08 mmol) in dry DME (4.8 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere and immediately a white precipitate was formed. Then, a solution of alcohol **27** (234 mg, 0.52 mmol) in dry DME (7.0 mL) and DIPEA (500 μL, 2.90 mmol) were added at room temperature and the reaction mixture was heated at the reflux temperature and stirred overnight. When TLC analysis (EtOAc:MeOH, 9:1) showed the total consumption of **27**, the organic solvent was removed under reduced pressure and the resultant oil was dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL) and washed with saturated aqueous NHCO₃ solution (4 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) furnishing compound **52** as a pale yellow liquid (224 mg, 0.45 mmol, 87%): *R*_f: 0.44 (EtOAc:MeOH, 9:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 6.99 (q, *J*_{3',2'} = *J*_{3',Me} = 2.0 Hz, 1H: H_{3'}); 5.03 (sext, *J*_{2',3'} = *J*_{2',Me} = *J*_{2',1'} = 2.0 Hz, 1H: H_{2'}); 4.91 (td, *J*_{8,9} = 7.0 Hz, *J*_{8,7} = 5.2 Hz, 1H: H₈); 4.52 (s, 2H: OCH₂); 3.99 (dd, *J*_{1',6} = 9.5 Hz, *J*_{1',2'} = 2.0 Hz, 1H: H_{1'}); 3.92 (ddd, *J*_{10,10} = 11.8 Hz, *J*_{10,9} = 8.8 Hz, *J*_{10,9} = 3.2 Hz, 1H: H₁₀); 3.22 (s, 3H: OCH₃); 3.15 (m, 1H: H₁₀); 2.55 (m, 2H: 2H₃); 2.30 (bd, *J*_{6,1'} = 9.5 Hz, 1H: H₆); 2.10 (m, 2H: H₉,

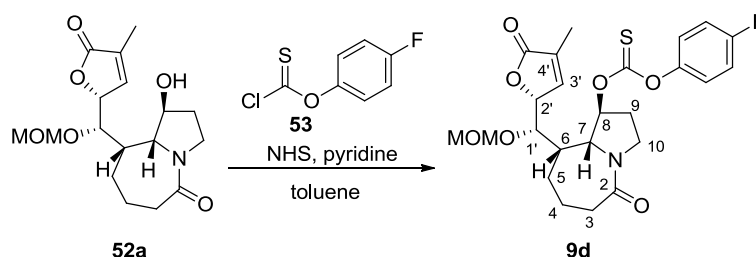
H₅); 1.92 (t, $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 2.0$ Hz, 3H: CH₃); 1.65 (m, 4H: 2H₄, H₅, H₉); 1.03 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃).

8. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-8-hydroxy-6-((1*S*)-methoxymethoxy-[(2*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl)-1-azabicyclo[5.3.0]decane-2-one, **52a³⁷**



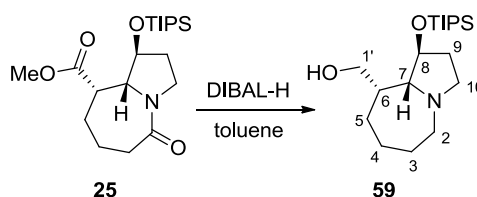
3HF·Et₃N (1.5 mL, 9.04 mmol) was added to a solution of compound **52** (224 mg, 0.45 mmol) in anhydrous THF (10.6 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere and the reaction mixture was heated at the reflux temperature and stirred overnight. When the reaction was finished, the organic solvent was removed under reduced pressure and the resultant oil was dissolved in CH₂Cl₂ (8 mL) and washed with a saturated aqueous NHCl₄ solution (4 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to furnish the compound **52a** (140 mg, 0.41 mmol, 91%) as a white solid: **R_f**: 0.18 (EtOAc:MeOH, 9:1); **Mp**: 134–137 °C; **¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 7.07 (q, $J_{3',2'} = J_{3',\text{Me}} = 2.1$ Hz, 1H: H_{3'}); 5.11 (sext, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = J_{2',\text{Me}} = 2.1$ Hz, 1H: H_{2'}); 4.78 (td, $J_{8,9} = 7.7$ Hz, $J_{8,7} = 6.1$ Hz, 1H: H₈); 4.60 (d, $J_{1'',1'''} = 6.5$ Hz, 1H: H_{1''}); 4.53 (d, $J_{1'',1'''} = 6.5$ Hz, 1H: H_{1'''}); 3.94 (ddd, $J_{10,10} = 11.4$ Hz, $J_{10,9} = 8.9$ Hz, $J_{10,9} = 2.5$ Hz, 1H: H₁₀); 3.94 (dd, $J_{1',6} = 7.9$ Hz, $J_{1',2'} = 2.1$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.62 (bd, $J_{7,8} = 6.1$ Hz, 1H: H₇); 3.30 (s, 3H: OCH₃); 3.14 (td, $J_{10,10} = J_{10,9} = 11.4$ Hz, $J_{10,9} = 6.6$ Hz, 1H: H₁₀); 2.50 (m, 2H: 2H₃); 2.15 (m, 2H: H₆, H₉); 1.94 (t, $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 2.1$ Hz, 3H: CH₃); 1.70 (m, 5H: 2H₄, 2H₅, H₉); **HRMS (ESI⁺)**: m/z Calcd. for [C₁₇H₂₅NO₆+Na]⁺: 362.1575; Found: 362.1574.

9. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-8-(4-fluorophenylthio)carbonyloxy-6-((1*S*)-methoxymethoxy-[(2*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl)-1-azabicyclo[5.3.0]decane-2-one, **9d³⁷**



To a stirred solution of alcohol **52a** (30 mg, 88 μ mol) and *N*-hydroxysuccinimide (5 mg, 44 μ mol) in dry toluene (2 mL) were added pyridine (21 μ L, 264 μ mol) and compound **53** (25 μ L, 176 μ mol) under nitrogen atmosphere and the mixture was heated at the reflux temperature for 1 h. Once TLC analysis (EtOAc:MeOH, 9:1) showed total consumption of the starting material, the organic solvent was removed with nitrogen flow and the resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc:hexanes, 1:1) to yield compound **9d** (35 mg, 71 μ mol, 60%) as a colorless oil: *R*_f: 0.46 (EtOAc:MeOH, 9:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 7.08 (d, $J_{\text{HAr,F}} = 6.6$ Hz, 2H: 2H_{Ar}); 7.08 (d, $J_{\text{HAr,F}} = 5.7$ Hz, 2H: 2H_{Ar}); 7.05 (t, $J_{3',2'} = J_{3',\text{Me}} = 2.0$ Hz, 1H: H_{3'}); 5.90 (m, 1H: H₈); 5.06 (sext, $J_{2',3'} = J_{2',1'} = J_{2',\text{Me}} = 2.0$ Hz, 1H: H_{2'}); 4.60 (d, $J_{1'',1'} = 6.1$ Hz, 1H: H_{1''}); 4.57 (d, $J_{1'',1'} = 6.1$ Hz, 1H: H_{1''}); 4.11 (bd, $J_{7,8} = 2.9$ Hz, 1H: H₇); 4.01 (dd, $J_{1',6} = 9.1$ Hz, $J_{1',2'} = 2.0$ Hz, 1H: H_{1'}); 3.92 (m, 1H: H₁₀); 3.48 (m, 1H: H₁₀); 3.30 (s, 3H: OCH₃); 2.60 (m, 4H: 2H₃, H₆, H₉); 1.94 (t, $J_{\text{Me},3'} = J_{\text{Me},2'} = 2.0$ Hz, 3H: CH₃); 1.80 (m, 5H: 2H₄, 2H₅, H₉).

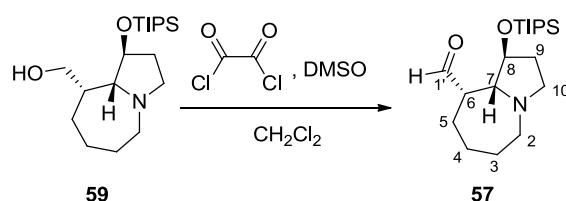
10. Synthesis of ((6*S*,7*R*,8*S*)-6-hydroxymethyl-8-((triisopropylsilyl)oxy)-1-azabicyclo[5.3.0]-decane, **59⁴⁸**



To a solution of ester **25** (265 mg, 0.69 mmol) in anhydrous toluene (30 mL) under nitrogen atmosphere, DIBAL-H (1M in toluene, 4.2 mL, 4.2 mmol) was added dropwise at -78 $^{\circ}$ C and the mixture was stirred 3 h at this temperature. When TLC analysis (EtOAc:hexanes, 7:3) showed total consumption of **25**, the reaction mixture was quenched with H₂O (3 mL) and the mixture was allowed to warm to room temperature. The mixture was then washed with a saturated aqueous sodium tartrate solution (4 mL), and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3x4 mL). Then, the combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO₄ and the

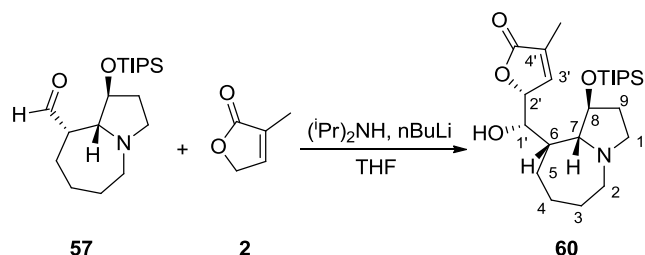
solvent was removed under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (in neutral alumina, from hexanes:EtOAc, 1:1 to hexanes:EtOAc, 3:7) to yield the alcohol **59** (160 mg, 0.47 mmol, 68%) as a syrup: **R_f**: 0.44 (EtOAc:hexanes, 7:3); **¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 4.29 (d, *J*_{8,9} = 4.7 Hz, 1H: H₈); 3.91 (dd, *J*_{1',1'} = 10.9 Hz, *J*_{1',6} = 1.8 Hz, 1H: H_{1'}); 3.50 (dt, *J*_{1',1'} = 10.9 Hz, *J*_{1',6} = 2.1 Hz, 1H: H_{1'}); 3.04 (dt, *J*_{2,3} = 9.1 Hz, *J*_{2,3} = 4.5 Hz, 2H: H₁₀, H₂); 2.95 (bs, 1H: H₇); 2.69 (ddd, *J*_{10,10} = 12.7 Hz, *J*_{10,9} = 8.7 Hz, *J*_{10,9} = 5.2 Hz, 1H: H₁₀); 2.24 (ddd, *J*_{2,2} = 11.7 Hz, *J*_{2,3} = 9.3 Hz, *J*_{2,3} = 4.5 Hz, 1H: H₂); 1.79 (m, 9H: 2H₃, 2H₄, 2H₅, H₆, 2H₉); 1.07 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃); **¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃)**: δ 77.90 (C₈); 76.86 (C₇); 66.25 (C_{1'}); 56.33 (C₂); 54.87 (C₁₀); 37.65 (C₆); 35.42 (C₉); 31.06 (C₅); 30.47 (C₃); 25.01 (C₄); 18.04 (SiCHCH₃); 12.17 (SiCHCH₃); **HRMS (ESI+)**: *m/z* Calcd. for [C₁₉H₃₉NO₂Si+H]⁺: 342.2823; Found: 342.2819. **COSY** and **¹H/¹³C** correlation were recorded.

11. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decane-6-carbaldehyde, **57**^{49b}



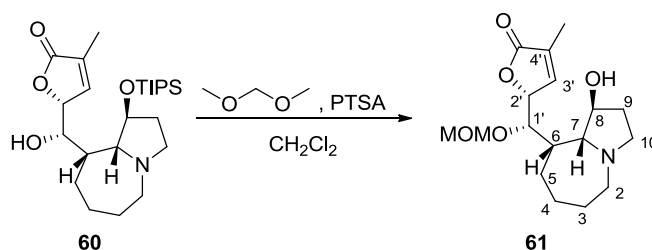
To a stirred solution of oxalyl chloride (2M in CH₂Cl₂, 176 μL, 351 μmol) at -78 °C under nitrogen atmosphere, a solution of DMSO (46 μL, 647 μmol) in dry CH₂Cl₂ (113 μL) was added and the mixture was stirred at this temperature for 30 min. Next, a solution of alcohol **59** (100 mg, 293 μmol) in dry CH₂Cl₂ (321 μL) was added and the mixture was stirred for 3 h. After this time, Et₃N (500 μL) was added. Then, the mixture was washed with H₂O (2 mL), and the aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x2 mL). The combined organic extracts were dried with anhydrous Na₂SO₄ and the solvent was removed under vacuum, affording the aldehyde **57** (93 mg, 274 μmol, 94%) which was immediately submitted to the next synthetic transformation without further purification, in order to avoid epimerization at C6: **R_f**: 0.42 (CH₂Cl₂:Et₂O, 4:1); **¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 9.74 (d, *J*_{1',6} = 2.2 Hz, 1H: H_{1'}); 4.43 (m, 1H: H₈); 3.01 (m, 2H: H₂, H₁₀); 2.84 (s, 1H: H₇); 2.66 (m, 2H: H₆, H₁₀); 2.29 (m, 1H: H₂); 1.84 (m, 8H: 2H₃, 2H₄, 2H₅, 2H₉); 1.05 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃); **¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃)**: δ 205.66 (C_{1'}); 78.08 (C₈); 74.48 (C₇); 56.46 (C₂); 55.15 (C₁₀); 51.91 (C₆); 35.05 (C₉); 29.31 (C₅); 26.59 (C₃); 23.96 (C₄); 18.03 (SiCHCH₃); 12.21 (SiCHCH₃). **COSY** and **¹H/¹³C** correlation were recorded.

12. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-6-((1*S*)-hydroxy-(2*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)methyl}-8-(triisopropylsilyloxy)-1-azabicyclo[5.3.0]decane, **60**



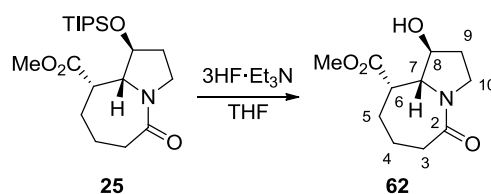
To a solution of diisopropylamine (47 μ L, 301 μ mol) in dry THF (1.4 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere, was added *n*BuLi (1.6M in hexanes, 188 μ L, 301 μ mol,) and the mixture was stirred for 30 min. Over the freshly prepared LDA solution, was added butenolide **2** (26 μ L, 301 μ mol) in dry THF (3.6 mL) and the mixture was stirred at -78°C for 5 min. Then, a solution of aldehyde **57** (93 mg, 274 μ mol) in dry THF (1.4 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h at -78°C . Once the reaction was finished, the mixture was treated with saturated aqueous NH_4Cl solution (3 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x5 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on neutral alumina (CH_2Cl_2 : Et_2O , 4:1) to furnish compound **60** as a pale yellow liquid (93 mg, 212 μ mol, 78%); R_f : 0.14 (CH_2Cl_2 : Et_2O , 4:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (m, 1H: $\text{H}_{3'}$); 4.69 (m, 1H: $\text{H}_{2'}$); 4.57 (m, 1H: H_8); 3.44 (dd, $J_{1',2'} = 9.2$ Hz, $J_{1',6} = 2.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.06 (m, 3H: H_7 , H_{10} , H_{OH}); 2.70 (ddd, $J_{10,10} = 12.2$ Hz, $J_{10,9} = 9.0$ Hz, $J_{10,9} = 5.8$ Hz, 1H: H_{10}); 2.36 (m, 3H: 2H_2 , H_6); 2.15 (tdd, $J_{9,9} = 12.4$ Hz, $J_{9,10} = 6.7$ Hz, $J_{9,10} = J_{9,8} = 5.8$ Hz, 1H: H_9); 1.91 (t, $J_{\text{Me}-3'} = 1.6$ Hz, 3H: CH_3); 1.77 (m, 7H: 2H_3 , 2H_4 , 2H_5 , H_9); 1.05 (bs, 21H: 3 SiCHCH_3 , 18 SiCHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 174.42 ($\text{C}_{5'}$); 149.40 ($\text{C}_{3'}$); 129.90 ($\text{C}_{4'}$); 82.98 ($\text{C}_{2'}$); 81.32 ($\text{C}_{1'}$); 78.02 (C_8); 77.39 (C_7); 55.71 (C_2); 54.95 (C_{10}); 36.81 (C_6); 35.59, 34.89, 28.78, 24.65 ($\text{C}_3/\text{C}_4/\text{C}_5/\text{C}_9$); 18.20 (SiCHCH_3); 12.34 (SiCHCH_3); 10.80 (CH_3). COSY and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

13. Synthesis of (6*S*,7*R*,8*S*)-8-hydroxy-6-((1*S*)-(methoxymethoxy)-[(2*R*)-4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl]methyl)-1-azabicyclo[5.3.0]decane, **61⁵¹**



To a solution of **60** (43 mg, 98 μ mol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) at room temperature, dimethoxymethane (120 μ L, 1346 μ mol) and PTSA (21 mg, 112 μ mol) were added. A Dean-Stark apparatus with molecular sieves (4 $\text{\AA}$) was connected to the system and the reaction mixture was heated at the reflux temperature and stirred overnight. Next, it was treated with saturated aqueous Na_2CO_3 solution (300 μ L) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (4x500 μ L). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on neutral alumina [$\text{EtOAc}:\text{NH}_3$ (30% in H_2O), 95:5] to furnish alcohol **61** as a pale yellow liquid (13 mg, 40 μ mol, 40%); R_f : 0.14 [$\text{EtOAc}:\text{NH}_3$ (30% in H_2O), 95:5]; $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.34 (m, $J_{3',2'} = 1.6$ Hz, 1H: $1\text{H}_{3'}$); 4.83 (m, 1H: $1\text{H}_{2'}$); 4.68 (m, 2H: OCH_2O); 4.40 (ddd, $J_{8,9} = 6.1$ Hz, $J_{8,9} = 3.9$ Hz, $J_{8,7} = 1.9$ Hz, 1H: 1H_8); 3.59 (dd, $J_{1',2'} = 8.3$ Hz, $J_{1',7} = 3.5$ Hz, 1H: $1\text{H}_{1'}$); 3.40 (s, 3H: CH_3O); 3.12 (m, 2H: 1H_{10} , OH); 2.97 (bdd, $J_{7,1'} = 3.9$ Hz, $J_{7,6} = 1.3$ Hz, 1H: 1H_7); 2.61 (ddd, $J_{10,10} = 11.2$ Hz, $J_{10,9} = 9.5$ Hz, $J_{10,9} = 7.0$ Hz, 1H: 1H_{10}); 2.40 (m, 3H: 2H_2 , H_6); 2.15 (dddd, $J_{9,9} = 13.7$ Hz, $J_{9,10} = 11.3$ Hz, $J_{9,10} = J_{9,8} = 7.0$ Hz, 1H: 1H_9); 1.95 (t, $J_{\text{Me}-3'} = 1.7$ Hz, 3H: CH_3); 1.78 (m, 7H: 2H_3 , 2H_4 , 2H_5 , H_9).

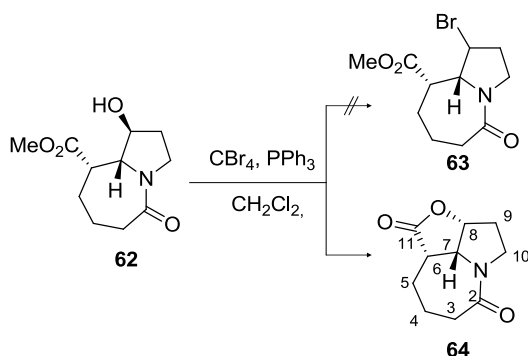
14. Synthesis of methyl (6*S*,7*R*,8*S*)-2-oxo-8-hydroxy-1-azabicyclo[5.3.0]decane-6-carboxylate, **62**



To a solution of ester **25** (200 mg, 520 μ mol) in anhydrous THF (9.4 mL) under nitrogen atmosphere, was added $3\text{HF}\cdot\text{Et}_3\text{N}$ (1.7 mL, 10.43 mmol) and the mixture was heated at the reflux temperature and stirred for 3 h. Then, the organic solvent was removed and the resultant oil was solved in CH_2Cl_2 (6 mL) and washed with saturated aqueous NH_4Cl solution (4 mL). The organic phase was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The resultant

oil was purified by flash column chromatography in silica gel (EtOAc to EtOAc:MeOH, 10:1) to afford alcohol **62** (62.5 mg, 280 μ mol, 53%) as a yellowish syrup: R_f : 0.18 (EtOAc:MeOH, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 4.52 (ddd, $J_{8,9} = J_{8,7} = 5$ Hz, 1H: H_8); 3.81 (ddd, $J_{10,10} = 15$ Hz, $J_{10,9} = 7.5$ Hz, $J_{10,9} = 5$ Hz 1H: H_{10}); 3.72 (bd, $J_{7,8} = 5$ Hz, 1H: H_7); 3.64 (s, 3H: CH_3); 3.36 (ddd, $J_{10,10} = 15$ Hz, $J_{10,9} = J_{10,9} = 7.5$ Hz, 1H: H_{10}); 3.07 (bt, $J_{6,5} = 3.6$ Hz, 1H: H_6); 2.41 (m, 3H: H_5 , 2H_3); 2.08 (m, 1H: H_9); 1.73 (m, 4H: H_9 , H_5 , 2H_4); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 173.5 (C_2); 172.2 (C=O , CO_2Me); 76.6 (C_8); 67.3 (C_7); 51.7 (CH_3); 45.2 (C_{10}); 43.7 (C_6); 37.7 (C_3); 32.5 (C_5); 32.1 (C_9); 19.7 (C_4); **IR (ATR)**: 3439, 2953, 1729, 1618, 1464, 1159, 1036, 706; **HRMS (ESI+)**: m/z Calcd. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: 250.1050; Found: 250.1044. **COSY** and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

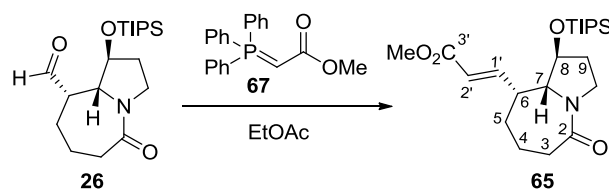
15. Synthesis of (4S,7R,12S)-5-oxa-1-azatricyclo[5.4.1.0]-4,12-dodecane-6,11-dione, 64.
Attempted synthesis of methyl (6S,7R)-8-bromo-2-oxo-1-azabicyclo[5.3.0]decane-6-carboxylate, 63⁵²



PPh_3 (276 mg, 1.05 mmol) was added to a solution of alcohol **62** (77 mg, 0.34 mmol) and CBr_4 (343 mg, 1.04 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (670 μL) under nitrogen atmosphere at 0 $^\circ\text{C}$ and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 2 h. Once the reaction was finished, the mixture was quenched with EtOH (60 μL) and stirred for 30 min. Then, Et_2O (670 μL) was added to favor the precipitation of Ph_3PO . The mixture was filtered through a short pad of Celite. Then, the organic solvent was removed under reduced pressure and the resultant precipitate was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes, 1:1 to EtOAc:MeOH, 9:1) to yield a white precipitate that was identified as the cyclic ester **64** (20 mg, 0.07 mmol, 20%): R_f : 0.18 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 5.13 (t, $J_{8,7/8,9} = 5.0$ Hz, 1H: H_8); 4.58 (dd, $J_{7,6} = 7.2$ Hz, $J_{7,8} = 5.4$ Hz, 1H: H_7); 3.93 (ddd, $J_{10,10} = 11.9$ Hz, $J_{10,9} = 9.0$ Hz, $J_{10,9} = 1.4$ Hz, 1H: H_{10}); 3.34 (dt, $J_{10,10} = 11.6$ Hz, $J_{10,9} = 6.6$ Hz, 1H: H_{10}); 2.77 (ddd, $J_{6,5} = 11.5$ Hz, $J_{6,7} = 7.2$ Hz, $J_{6,5} = 5.2$ Hz, 1H: H_6); 2.50 (ddd, $J_{3,3} = 9.4$ Hz, $J_{3,4} = 5.5$ Hz, $J_{3,4} = 0.8$ Hz 2H: 2H_3); 2.36 (m, 1H: H_9); 2.23 (m, 1H: H_5); 2.10 (dddd, $J_{9,9} = 14.0$ Hz, $J_{9,10} = 11.3$ Hz, $J_{9,10} = 9.0$ Hz, $J_{9,8} = 4.9$ Hz, 1H: H_9); 1.92 (m, 1H: H_4); 1.70 (m, 1H: H_4); 1.51 (dddd, $J_{5,5} = 14.4$ Hz, $J_{5,4} = 12.5$ Hz, $J_{5,4} = 11.6$ Hz, $J_{5,6} = 4.7$

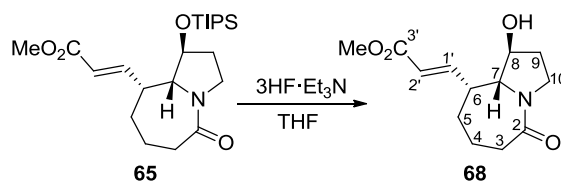
Hz, 1H: H₅); ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 176.7 (C₁₁); 171.0 (C₂); 82.4 (C₈); 60.5 (C₇); 43.4 (C₁₀); 42.1 (C₆); 33.7 (C₃); 29.7 (C₉); 24.5 (C₅); 18.8 (C₄); IR (ATR): 2954, 2861, 1762, 1641, 1423, 1185, 1163, 994; HRMS (ESI+): *m/z* Calcd. for [C₁₀H₁₃NO₃+Na]⁺: 218.0788; Found: 218.0790. COSY and ¹H/¹³C correlation were recorded.

16. Synthesis of methyl (*E*)-3-((6*R*,7*R*,8*S*)-2-oxo-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-yl)acrylate, **65⁵³**



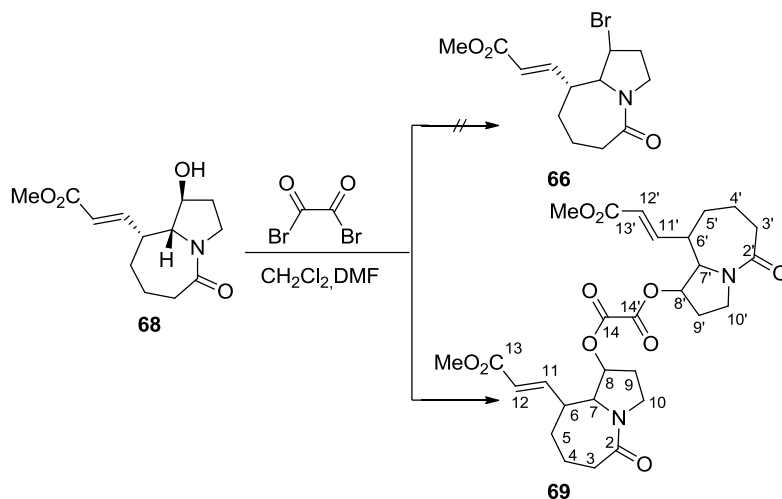
Phosphorane **67** (2.4 g, 7.2 mmol) was added to a solution of aldehyde **26** (853 mg, 2.4 mmol) in EtOAc (54 mL) at room temperature and the resulting mixture was heated at 75 °C and stirred overnight. After cooling, the reaction mixture was washed with saturated aqueous NH₄Cl solution (20 mL), and the aqueous layer was extracted with EtOAc (2x20 mL). Then, the combined organic layers were dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. The resultant oil was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes, 1:1) to furnish a mixture (*E*:*Z*, 21:1) of ester **65** (860 mg, 2.1 mmol, 87%) as a white solid: *R*_f: 0.48 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 6.90 (dd, *J*_{1',2'} = 15.7 Hz, *J*_{1',6} = 9.8 Hz, 1H: H_{1'}); 5.87 (d, *J*_{2',1'} = 15.5 Hz 1H: H_{2'}); 4.10 (m, 1H: H₈); 3.74 (m, 2H: H₁₀, H₇); 3.69 (s, 3H: OCH₃); 3.37 (ddd, *J*_{10,10} = 18.7 Hz, *J*_{10,9} = 7.5 Hz, *J*_{10,9} = 7.5 Hz, 1H: H₁₀); 2.73 (m, 1H: H₆); 2.50 (m, 2H: 2H₃); 1.79 (m, 6H: 2H₄, 2H₅, 2H₉); 1.04 (bs, 21H: 3 SiCHCH₃, 18 SiCHCH₃); ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 174.0 (C₂); 166.5 (C_{3'}); 146.7 (C_{1'}); 124.2 (C_{2'}); 78.4 (C₈); 70.1 (C₇); 52.2 (CH₃); 45.5 (C₁₀); 42.8 (C₆); 38.4 (C₃); 37.3 (C₉); 32.9 (C₅); 18.4 (C₄); 17.7 (SiCHCH₃); 11.9 (SiCHCH₃); IR (ATR): 2942, 2865, 1721, 1605, 1433, 1241, 1157, 988, 803; HRMS (ESI+): *m/z* Calcd. for [C₂₂H₃₉NO₄Si+Na]⁺: 432.2541; Found: 432.2538. COSY and ¹H/¹³C correlation were recorded.

17. Synthesis of methyl (*E*)-3-{{(6*R*,7*R*,8*S*)-2-oxo-8-hydroxy-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-yl}acrylate, **68**



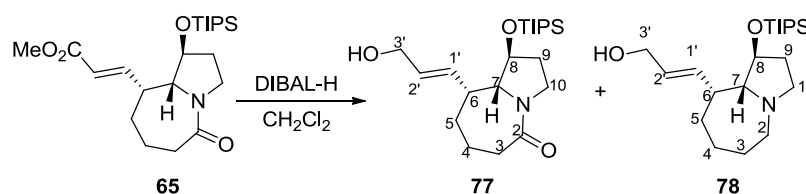
3HF·Et₃N (4.0 mL, 24.4 mmol) was added to a solution of ester **65** (500 mg, 1.2 mmol) in anhydrous THF (25 mL) under nitrogen atmosphere at room temperature and the mixture was heated at the reflux temperature and stirred for 3h. Then, the organic solvent was removed and the resultant oil was solved in CH₂Cl₂ (15 mL) and washed with saturated aqueous NH₄Cl solution (8 mL). The organic phase was dried with anhydrous Na₂SO₄ and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc to EtOAc:MeOH, 9:1) to furnish alcohol **68** (300 mg, 1.2 mmol, 97%) as a white solid: **R_f**: 0.23 (EtOAc:MeOH, 9:1); **¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃)**: δ 6.87 (dd, *J*_{1',2'} = 14.2 Hz, *J*_{1',6} = 8.3 Hz, 1H: H_{1'}); 5.90 (d, *J*_{2',1'} = 15.2 Hz 1H: H_{2'}); 4.05 (m, 1H: H₈); 3.78 (m, 2H: H₁₀, H₇); 3.68 (s, 3H: OCH₃); 3.33 (ddd, *J*_{10,10} = 18.7 Hz, *J*_{10,9} = 7.5 Hz, *J*_{10,9} = 7.5 Hz, 1H: H₁₀); 2.82 (m, 1H: H₆); 2.50 (m, 2H: 2H₃); 1.92 (m, 3H: 2H₅, 1H₉); 1.71 (m, 3H: 2H₄, 1H₉); **¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃)**: δ 174.0 (C₂); 166.2 (C_{3'}); 145.9 (C_{1'}); 124.0 (C_{2'}); 76.3 (C₈); 68.5 (C₇); 51.6 (CH₃); 45.1 (C₁₀); 42.1 (C₆); 37.8 (C₃); 36.3 (C₉); 31.7 (C₅); 18.4 (C₄); **IR (ATR)**: 3345, 2932, 1715, 1618, 1464, 1159, 1036, 706; **HRMS (ESI+)**: *m/z* Calcd. for [C₁₃H₁₉NO₄+Na]⁺: 276.1206; Found: 276.1197. **COSY** and **¹H/¹³C** correlation were recorded.

18. Synthesis of bis{9-[(E)-3-methoxy-3-oxoprop-1-en-1-yl]-5-oxooctahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]-azepin-1-yl} oxalate, **69**. Attempted synthesis of methyl (*E*)-3-[(6*R*,7*R*)-2-oxo-8-bromo-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-yl]acrylate, **66**⁵⁶



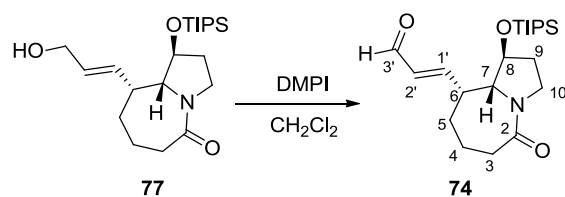
To a solution of alcohol **68** (43 mg, 170 μ mol) in anhydrous CH_2Cl_2 (1 mL) at 0 $^\circ\text{C}$ under nitrogen atmosphere, anhydrous DMF (44 μ L) and oxalyl bromide (19 μ L, 205 mmol) were added and the mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred for 1 h. Once the reaction was finished, the mixture was washed with NaHCO_3 (1 mL), and the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x0.5 mL). Then, the combined organic layers were washed with brine (2 mL). The organic layer was dried with anhydrous Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The resultant yellowish oil was identified as compound **69** (20 mg, 34 μ mol, 20%). Attempted purification of **69** by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:hexanes, 4:1 to EtOAc:MeOH, 9:1) led to hydrolysis, furnishing the starting alcohol **68**: R_f : 0.41 (EtOAc : MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.91 (dd, $J_{11,12} = 15.7$ Hz, $J_{11,6} = 10.2$ Hz, 2H: 2H₁₁); 5.97 (d, $J_{12,11} = 15.7$ Hz, 2H: 2H₁₂); 5.09 (m, 2H: 2H₈); 4.07 (bs, 2H: 2H₇); 3.72 (s, 6H: 2CH₃); 3.65 (dd, $J_{10,9} = 8.4$ Hz, $J_{10,9} = 4.1$ Hz, 4H: 4H₁₀); 2.87 (m, 2H: 2H₆); 2.53 (m, 4H: 4H₃); 1.95 (m, 12H: 4H₄, 4H₅, 4H₉); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 173.6 (C₂); 165.9 (C₁₃); 156.9 (C₁₄); 144.5 (C₁₁); 124.6 (C₁₂); 83.0 (C₈); 66.4 (C₇); 51.8 (CH₃); 45.4 (C₁₀); 42.7 (C₆); 38.0 (C₃); 36.3 (C₉); 29.7, 18.5 (C₄, C₅); IR (ATR): 2928, 2855, 1719, 1635, 1536, 1162, 750; HRMS (ESI⁺): m/z Calcd. for $[\text{C}_{28}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_{10}+\text{Na}]^+$: 583.3268; Found: 583.2107. COSY and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

19. Synthesis of (*E*)-3-((6*R*,7*R*,8*S*)-2-oxo-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-yl)acrylalcohol, **77 and (*E*)-3-((6*R*,7*R*,8*S*)-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-yl)acrylalcohol, **78****



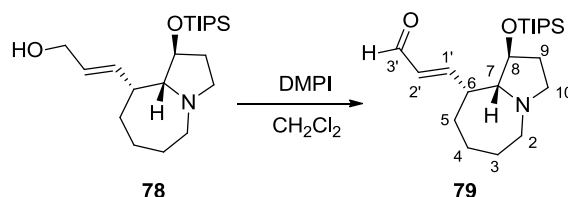
To a solution of ester **65** (912 mg, 2.22 mmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (20 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere, DIBAL-H (1M in toluene, 8.9 mL, 8.90 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 4h. Then, the reaction mixture was quenched with MeOH (25 mL) and filtered through Celite. The organic solvents were removed under reduced pressure yielding a crystalline solid, which was purified by flash column chromatography on silica gel (from EtOAc:hexanes, 1:1 to EtOAc:MeOH, 9:1) to furnish alcohol **77** (200 mg, 0.52 mmol, 24%) as a white solid and aminoalcohol **78** (405 mg, 1.10 mmol, 50%) as a white solid: Physical and spectroscopic data of **77**: R_f : 0.16 (EtOAc:MeOH,10:1); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 5.73 (m, 2H: $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{2'}$); 4.20 (dd, $J_{8,9} = 8.2\text{ Hz}$, $J_{8,9} = 4.8\text{ Hz}$, 1H: H_8); 4.12 (d, $J_{3',2'} = 4.6\text{ Hz}$, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 3.75 (m, 2H: H_7 , H_{10}); 3.36 (ddd, $J_{10,10} = 11.6\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 6.9\text{ Hz}$, $J_{10,9} = 5.3\text{ Hz}$, 1H: H_{10}); 2.55 (m, 3H: 2H_3 , H_6); 1.99 (m, 3H: 2H_5 , H_9); 1.77 (m, 3H: 2H_4 , H_9); 1.06 (bs, 21H: 3 SiCHCH_3 , 18 SiCHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 174.1 (C_2); 132.8 ($\text{C}_{1'}$); 128.8 ($\text{C}_{2'}$); 78.0 (C_8); 70.4 (C_7); 63.3 ($\text{C}_{3'}$); 45.3 (C_{10}); 42.5 (C_6); 38.1 (C_3); 37.5 (C_9); 32.7 (C_5); 18.6 (C_4); 18.1 (SiCHCH_3); 12.3 (SiCHCH_3); IR (ATR): 3367, 2940, 2865, 2360, 1623, 1460, 1381, 882, 632; HRMS (ESI $^+$): m/z Calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: 404.2591; Found: 404.2592. COSY, NOESY and DEPT 135 were recorded. Physical and spectroscopic data of **78**: R_f : 0.14 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (dd, $J_{1',2'} = 15.5\text{ Hz}$, $J_{1',6} = 9.0\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{1'}$); 5.63 (dt, $J_{2',1'} = 15.5\text{ Hz}$, $J_{2',3'} = 5.5\text{ Hz}$, 1H: $\text{H}_{2'}$); 4.15 (m, 3H: $2\text{H}_{3'}$, H_8); 3.15 (m, 2H: H_2 , H_{10}); 2.80 (bd, $J_{7,6} = 5.3\text{ Hz}$, 1H: H_7); 2.74 (m, 1H: H_{10}); 2.49 (m, 2H: H_2 , H_6); 1.66 (m, 8H: 2H_3 , 2H_4 , 2H_5 , 2H_9); 1.05 (bs, 21H: 3 SiCHCH_3 , 18 SiCHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 133.7 ($\text{C}_{1'}$); 130.5 ($\text{C}_{2'}$); 77.3, 77.2 (C_7 , C_8); 63.6 ($\text{C}_{3'}$); 56.7 (C_{10}); 55.3 (C_2); 43.3 (C_6); 34.7, 34.1, 30.2, 23.1 ($\text{C}_3/\text{C}_9/\text{C}_5/\text{C}_4$); 18.2 (SiCHCH_3); 12.3 (SiCHCH_3); IR (ATR): 3341, 2926, 2864, 2360, 1627, 1462, 1386, 1047, 632; HRMS (ESI $^+$): m/z Calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{41}\text{NO}_2\text{Si}+\text{Na}]^+$: 368.2979; Found: 368.2981. COSY and DEPT 135 were recorded.

20. Synthesis of (E)-3-[(6R,7R,8S)-2-oxo-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]-decan-6-yl]acrylaldehyde, **74**



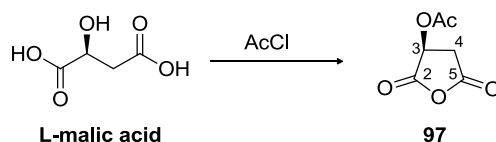
DMPI (395 μ L, 15% wt in CH_2Cl_2) was added to a solution of alcohol **77** (54 mg, 141 μ mol) in anhydrous CH_2Cl_2 (2.8 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred at this temperature for 2 h. After this time, the mixture was quenched with 200 μ L of a solution prepared by addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (17 g) to a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (90 mL) and the resulting mixture was stirred for 15 min. Then, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2x2 mL). The combined organic extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc:hexanes, 1:1) affording aldehyde **74** (36 mg, 95 μ mol, 68%) as a colorless syrup. Aldehyde **74** epimerizes rapidly, so it was immediately submitted to the next synthetic transformation: R_f : 0.40 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +16$ (c 1.66, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9.53 (d, $J_{3',2'} = 7.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$); 6.84 (dd, $J_{1',2'} = 15.8$ Hz, $J_{1',6} = 9.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 6.22 (dd, $J_{2',1'} = 15.6$ Hz, $J_{2',3'} = 7.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$); 4.17 (dd, $J_{8,9} = 9.0$, $J_{8,9} = 5.3$ Hz, 1H: H_8); 3.86 (m, 2H: H_7 , H_{10}); 3.39 (dt, $J_{10,10} = 12.0$, $J_{10,9} = 7.0$ Hz, 1H: H_{10}); 2.95 (d, $J_{6,11} = 9.6$ Hz, 1H: H_6); 2.59 (m, 2H: 2H_3); 1.89 (m, 6H: 2H_4 , 2H_5 , 2H_9); 1.07 (bs, 21H: 3 SiCHCH_3 , 18 SiCHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 193.3 ($\text{C}_{3'}$); 173.8 (C_2); 154.8 ($\text{C}_{1'}$); 135.4 ($\text{C}_{2'}$); 78.0 (C_8); 69.7 (C_7); 45.3 (C_{10}); 42.3 (C_6); 38.1, 37.0, 32.7, 29.8 ($\text{C}_3/\text{C}_9/\text{C}_5/\text{C}_4$); 18.1 (SiCHCH_3); 12.3 (SiCHCH_3); IR: 2925, 2864, 2360, 2341, 1734, 1687, 1672, 1637, 1455, 1425, 1382, 1365, 1208, 1185, 1032, 881, 659; HRMS (ESI+): m/z Calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{NO}_3\text{Si}+\text{Na}]^+$: 402.2435; Found : 402.2428.

21. Synthesis of (E)-3-((6R,7R,8S)-8-triisopropylsilyloxy-1-azabicyclo[5.3.0]decan-6-yl)acrylaldehyde, **79**



DMP (440 μ L, 15% wt in CH_2Cl_2) was added to a solution of alcohol **78** (61 mg, 166 μ mol) in anhydrous CH_2Cl_2 (3 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred at this temperature for 2 h. After this time, the mixture was quenched with 200 μ L of a solution prepared by addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (17 g) to a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (90 mL) and the mixture was stirred for 15 min. Then, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2x2 mL). The combined organic extracts were dried with anhydrous Na_2SO_4 and the solvent was removed under vacuum. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc:hexanes, 1:1) affording aldehyde **79** (35 mg, 96 μ mol, 57%) as a colorless syrup. Aldehyde **79** epimerizes rapidly, so it was immediately submitted to the next synthetic transformation: R_f : 0.36 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = +70$ (c 1.14, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 9.53 (d, $J_{3',2'} = 7.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$); 7.05 (dd, $J_{1',2'} = 15.7$ Hz, $J_{1',6} = 9.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 6.10 (dd, $J_{2',1'} = 15.7$ Hz, $J_{2',3'} = 7.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$); 4.00 (bs, 1H: H_8); 3.04 (m, 2H: H_2 , H_{10}); 2.83 (s, 1H: H_7); 2.75 (m, 2H: H_6 , H_{10}); 2.45 (m, 1H: H_2); 1.72 (m, 8H: 2H_3 , 2H_4 , 2H_5 , 2H_9); 1.06 (bs, 21H: 3 SiCHCH_3 , 18 SiCHCH_3); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 194.3 ($\text{C}_{3'}$); 161.4 ($\text{C}_{1'}$); 132.7 ($\text{C}_{2'}$); 77.7 (C_8); 76.0 (C_7); 56.0 (C_{10}); 54.9 (C_2); 44.4 (C_6); 34.8, 33.9, 30.6, 22.9 ($\text{C}_3/\text{C}_9/\text{C}_5/\text{C}_4$); 18.1 (SiCHCH_3); 12.1 (SiCHCH_3); IR: 2925, 2864, 2805, 2360, 2341, 1692, 1461, 1109, 1045, 882, 678; HRMS (ESI $^+$): m/z Calcd. for $[\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{NO}_2\text{Si}+\text{H}]^+$: 366.2823; Found: 366.2820.

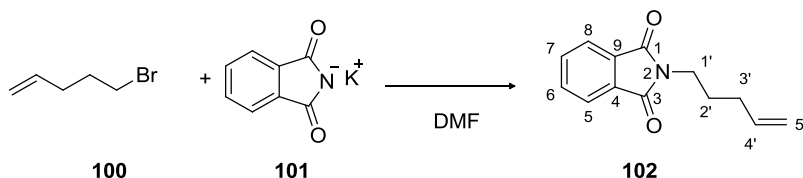
22. Synthesis of (S)-2,5-dioxotetrahydrofuran-3-yl acetate, **97**⁶⁰



A mixture of L-malic acid (12.20 g, 90.98 mmol) and acetyl chloride (150 mL) was heated at the reflux temperature for 2 h. The excess of acetyl chloride and acetic acid/acetic anhydride formed were distilled off under vacuum. The brown syrup obtained was solved in dichloromethane and washed with brine (80 mL). Crystallization of the organic material in benzene afforded **97** as a white solid (12.90 g, 81.59 mmol, 90%); R_f : 0.44 (EtOAc:Hexanes, 1:1);

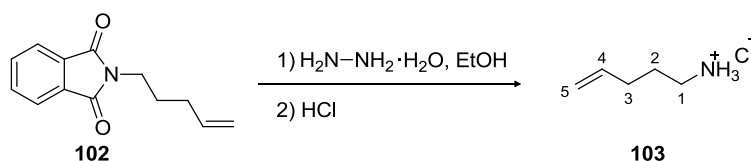
¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 5.53 (dd, $J_{3,4} = 9.5$, $J_{3,4} = 6.4$ Hz, 1H: H₃); 3.38 (dd, $J_{4,4} = 18.9$, $J_{4,3} = 9.5$ Hz, 1H: H₄); 3.03 (dd, $J_{4,4} = 18.9$, $J_{4,3} = 6.4$, 1H: H₄); 2.20 (s, 3H: CH₃).

23. Synthesis of 2-(pent-4-enyl)isoindoline-1,3-dione, **102**⁶²



1-Bromopent-4-ene, **100**, (4.86 g, 32.61 mmol) and potassium phthalimide, **101**, (6.65 g, 38.87 mmol) were solved in DMF (60 mL) and heated at 60° C for 24 h. After cooling to room temperature, the solution was filtered, added to 60 mL of 1:1 saturated aqueous NaCl:H₂O, and the aqueous layer extracted with Et₂O (3x20 mL). The ethereal extracts were washed with saturated aqueous NaCl solution (15 mL) and dried over anhydrous MgSO₄. The ether solution was then filtered and the solvent removed under vacuum to give **102** as a yellow pale syrup (7.02 g, 32.61 mmol, quantitative yield): **¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃):** δ 7.83 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 2H: 2H_{Ar}); 7.70 (dd, $J = 5.5$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 2H: 2H_{Ar}); 5.81 (ddt, $J_{4',5'} = 17.0$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 7.0$ Hz, 1H: H_{4'}); 5.04 (ddd, $J_{5',4'} = 17.0$ Hz, $J_{5',3'} = 3.5$ Hz, $J_{5',5'} = 1.3$ Hz, 1H: H_{5'}); 4.97 (ddt, $J_{5',4'} = 10.2$ Hz, $J_{5',3'} = 1.9$ Hz, $J_{5',5'} = 1.3$ Hz, 1H: H_{5'}); 3.69 (dd, $J_{1',2'} = 7.8$ Hz, $J_{1',2'} = 6.8$ Hz, 2H: 2H_{1'}); 2.11 (m, 2H: 2H_{3'}); 1.78 (m, 2H: 2H_{2'}); **¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃):** δ 168.5 (C₁, C₃); 137.4 (C_{4'}); 134.0 (C_{Ar}); 132.3 (C_{Ar}); 123.3 (C_{Ar}); 115.4 (C_{5'}); 37.7 (C_{1'}); 31.1 (C_{3'}); 27.8 (C_{2'}).

24. Synthesis of pent-4-en-1-aminium chloride, **103**⁶²

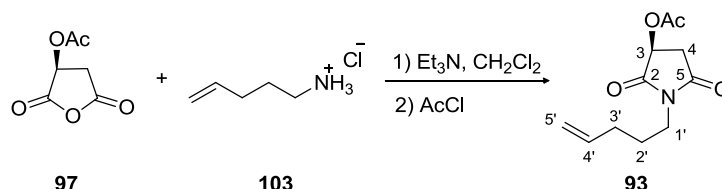


A mixture of **102** (7.02 g, 32.61 mmol) and hydrazine monohydrate (2.4 mL, 48.92 mmol) in EtOH (60 mL) was heated at 60° C and stirred overnight under stirring. After cooling to room temperature, concentrated HCl (9.4 mL) was added dropwise and the solution was heated at the reflux temperature for an additional 2 h (with an acid trap). After cooling, the solution was filtered and the white precipitate collected by filtration was washed with EtOH (20 mL). The filtrate was concentrated to afford **103** as a white solid (3.80 g, 31.25 mmol, 95%): **R_f**: 0.64

(hexanes:EtOAc, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, D_2O): δ 5.83 (ddt, $J_{4,5} = 17.0$ Hz, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, $J_{4,3} = 6.6$ Hz, 1H: H_4); 5.06 (m, 2H: 2H_5); 2.96 (t, $J_{1,2} = 7.6$ Hz, 2H: 2H_1); 2.11 (m, 2H: 2H_3); 1.80 (m, 2H: 2H_2).

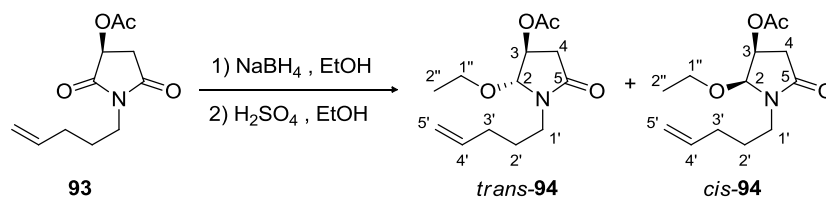
25. Synthesis of (1*S*,9*aR*)-, *trans*-90, and (1*S*,9*aS*)-9-formyl-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-1-yl acetate, *cis*-90⁵⁹

25.1. Synthesis of (5*S*)-2,5-dioxo-1-(pent-4-en-1-yl)pyrrolidin-3-yl acetate, **93**



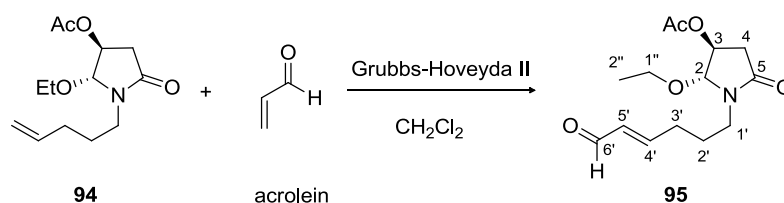
A mixture of **103** (4.00 g, 32.89 mmol) and triethylamine (4.60 mL, 32.90 mmol) in CH_2Cl_2 (13 mL) was added over the anhydride **97** (2.31 g, 14.61 mmol) in CH_2Cl_2 (11.2 mL) at 0°C . The mixture was stirred at room temperature for 5 h. After evaporation of the solvent, acetyl chloride (24 mL) was added to the residue and the resulting mixture was heated at the reflux temperature for 1.5 h. The excess of acetyl chloride was evaporated and the residue was dissolved in a mixture of CH_2Cl_2 (20 mL), water (20 mL) and a saturated aqueous NaHCO_3 solution (120 mL). The whole mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x20 mL), the organic extracts were washed with brine (30 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 1:1) to afford imide **93** as a colorless solid (3.092 g, 13.73 mmol, 94%): R_f : 0.44 (Hexanes:EtOAc, 1:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.78 (ddt, $J_{4',5'} = 16.8$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 5.40 (dd, $J_{3,4} = 8.7$ Hz, $J_{3,4} = 4.8$ Hz, 1H: H_3); 5.04 (dq, $J_{5',4'} = 17.0$ Hz, $J_{5',5'} = J_{5',3'} = 1.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 4.99 (dq, $J_{5',4'} = 10.1$ Hz, $J_{5',5'} = J_{5',3'} = 1.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 3.69 (bt, $J_{1',2'} = 7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1'}$); 3.14 (dd, $J_{4,4} = 18.3$ Hz, $J_{4,3} = 8.7$ Hz, 1H: H_4); 2.65 (dd, $J_{4,4} = 18.3$ Hz, $J_{4,3} = 4.8$ Hz, 1H: H_4); 2.16 (s, 3H: CH_3); 2.08 (m, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.71 (bqn, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{2'}$).

25.2. Synthesis of (2*R*,3*S*)-, *trans*-**94**, and (2*S*,3*S*)-2-ethoxy-5-oxo-1-(pent-4-en-1-yl)pyrrolidin-3-yl acetate, *cis*-**94**



To a solution of imide **93** (800 mg, 3.55 mmol) in EtOH (36 mL) at -15 °C was added NaBH₄ (672 mg, 17.76 mmol). After stirring for 15 min at -5 °C, the mixture was cooled to -52 °C, and then H₂SO₄ (1M in EtOH, 16.2 mL) was added over 55 min. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 16 h. Then, the mixture was poured into saturated aqueous NaHCO₃ (120 mL) and the resulting mixture was extracted with CH₂Cl₂ (4x20 mL), the organic extracts were dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 1:1) to afford a mixture of diastereoisomers of **94** as a colorless oil (845 mg, 3.31 mmol, 93%). Physical and spectroscopic data for *trans*-**94** (major): *R*_f: 0.48 (Hexanes:EtOAc, 1:2); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 5.80 (ddt, *J*_{4',5'} = 16.8 Hz, *J*_{4',5'} = 10.2 Hz, *J*_{4',3'} = 6.6 Hz, 1H: H_{4'}); 5.00 (m, 3H: H₃, 2H_{5'}); 4.69 (s, 1H: H₂); 3.73 (dq, *J*_{1'',1''} = 9.4 Hz, *J*_{1'',2''} = 7.0 Hz, 1H: H_{1''}); 3.58 (m, 2H: H_{1''}, H_{1'}); 3.13 (m, 1H: H_{1'}); 2.88 (ddd, *J*_{4,4} = 17.9 Hz, *J*_{4,3} = 6.5 Hz, *J*_{4,2} = 0.7 Hz, 1H: H₄); 2.31 (d, *J*_{4,4} = 17.8 Hz, 1H: H₄); 2.08 (m, 2H: 2H_{3'}); 2.09 (s, 3H: CH₃); 1.67 (m, 2H: 2H_{2'}); 1.23 (t, *J*_{2'',1''} = 7.0 Hz, 3H: 3H_{2''}). *R*_f *cis*-**94**: 0.38 (Hexanes:EtOAc, 1:2).

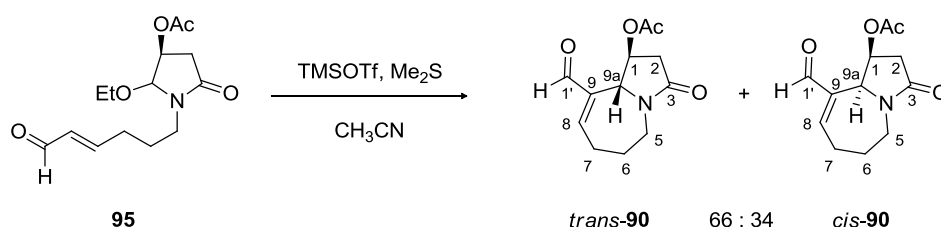
25.3. Synthesis of (2*R*,3*S*)-2-ethoxy-5-oxo-1-[(*E*)-6-oxohex-4-en-1-yl]pyrrolidin-3-yl acetate, **95**



To a mixture of diastereoisomers of aminoalcohol **94** (487 mg, 1.91 mmol) in dry and degassed CH₂Cl₂ (6.8 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere, freshly distilled acrolein (380 μL, 5.75 mmol) and a solution of Grubbs-Hoveyda 2nd generation catalyst (30 mg, 0.05 mmol) in CH₂Cl₂ (0.8 mL) were added. The green solution was allowed to stir for 1 h at room temperature. To the brown-colored solution, an additional 2.5 mol% of catalyst (30 mg, 0.05 mmol) was added and allowed to stir for an additional hour. At that point, TLC analysis of the reaction mixture (EtOAc) did not detect the starting aminoalcohol **94**. The reaction mixture was then filtered through

silica and the silica washed with EtOAc. The organic solvent was evaporated under vacuum. The remaining brown oil was purified by column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 1:1) to afford the aldehyde **95** as a pale yellow oil (510 mg, 1.80 mmol, 94%); R_f : 0.42 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 9.49 (d, $J_{6',5'} = 7.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{6'}$); 6.85 (dt, $J_{4',5'} = 15.6$ Hz, $J_{4',3'} = 6.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 6.11 (ddt, $J_{5',4'} = 15.6$ Hz, $J_{5',6'} = 7.8$ Hz, $J_{5',3'} = 1.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 5.05 (d, $J_{3,4} = 6.5$ Hz, 1H: H_3); 4.66 (s, 1H: H_2); 3.73 (dq, $J_{1'',1'''} = 9.4$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$); 3.57 (dq, $J_{1'',1'''} = 9.4$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$); 3.44 (dt, $J_{1',1'} = 14.5$ Hz, $J_{1',2'} = 7.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.28 (ddd, $J_{1',1'} = 14.0$ Hz, $J_{1',2'} = 7.7$ Hz, $J_{1',2'} = 6.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 2.87 (dd, $J_{4,4} = 18.0$ Hz, $J_{4,3} = 6.5$ Hz, 1H: H_4); 2.35 (m, 3H: $2\text{H}_{3'}$, H_4); 2.06 (s, 3H: CH_3); 1.79 (m, 2H: $2\text{H}_2'$); 1.22 (t, $J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 3H: $3\text{H}_{2''}$).

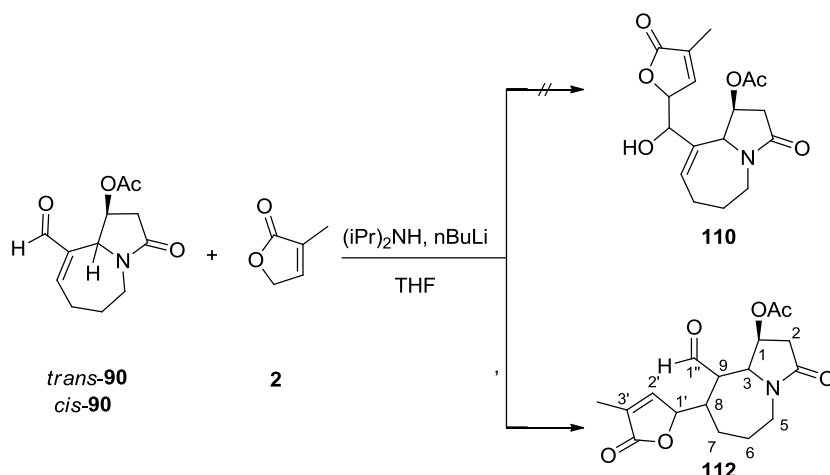
25.4. Synthesis of (1*S*,9*aR*)-, *trans*-**90**, and (1*S*,9*aS*)-9-formyl-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-1-yl acetate, *cis*-**90**



Me_2S (157 μL , 2.13 mmol) and TMSOTf (641 μL , 3.55 mmol) were added to a solution of aldehyde **95** (402 mg, 1.42 mmol) in CH_3CN (7 mL), at -35°C . The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (6 mL). After evaporation of CH_3CN , the resulting residue was extracted with CH_2Cl_2 (3x3 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford an inseparable mixture of *trans* and *cis*-**90** as a colourless oil (275 mg, 1.16 mmol, 82%); R_f : 0.30 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9.39 (s, 1H: $\text{H}_{1'\text{trans}}$); 9.35 (s, 1H: $\text{H}_{1'\text{cis}}$); 6.99 (m, 2H: $\text{H}_{8\text{trans}}$, $\text{H}_{8\text{cis}}$); 5.52 (t, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 5.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{1\text{cis}}$); 5.34 (dt, $J_{1,2} = 6.8$ Hz, $J_{1,2} = 2.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{1\text{trans}}$); 4.88 (dd, $J_{9a,1} = 5.0$ Hz, $J_{9a,2} = 0.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{9a\text{cis}}$); 4.61 (bs, 1H: $\text{H}_{9a\text{trans}}$); 4.18 (m, 2H: $\text{H}_{5\text{trans}}$, $\text{H}_{5\text{cis}}$); 2.95 (bdt, $J_{5,5} = 13.9$ Hz, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{5\text{trans}}$); 2.78 (m, 3H: $2\text{H}_{2\text{trans}}$, $\text{H}_{5\text{cis}}$); 2.41 (m, 6H: $2\text{H}_{7\text{trans}}$, $2\text{H}_{7\text{cis}}$, $2\text{H}_{2\text{cis}}$); 2.17 (m, 2H: $\text{H}_{6\text{trans}}$, $\text{H}_{6\text{cis}}$); 2.08 (s, 3H: $\text{CH}_{3\text{trans}}$); 1.94 (s, 3H: $\text{CH}_{3\text{cis}}$); 1.78 (m, 2H: $\text{H}_{6\text{trans}}$, $\text{H}_{6\text{cis}}$).

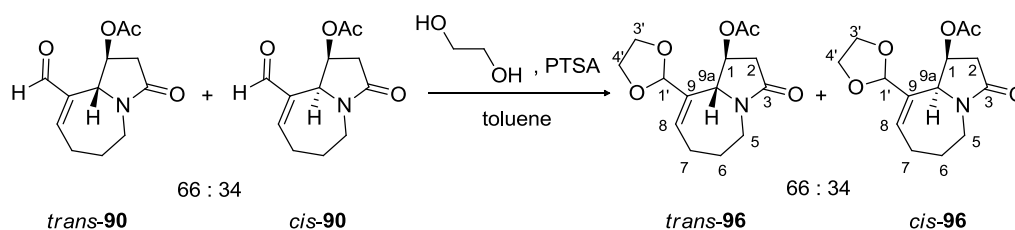
Pure samples of *trans* and *cis*-**90** were obtained after ketalization, separation and hydrolysis of ketals.

26. Addition of 2 to the aldehyde 90. Synthesis of (1*S*)-9-formyl-8-(4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)-3-oxooctahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-1-yl acetate, 112



To a solution of diisopropylamine (13 μ L, 93 μ mol) in dry THF (0.4 mL) at -78°C , $n\text{BuLi}$ (1.6M in hexanes, 58 μ L, 93 μ mol) was added and the mixture was stirred for 30 min. Over the freshly prepared LDA solution, butenolide **2** (8 μ L, 93 μ mol) in dry THF (1.2 mL) was added and the mixture was stirred at -78°C for 5 min. Then, a solution of aldehyde **90** (20 mg, 84 μ mol) in dry THF (0.5 mL) was added and the mixture was stirred 1 h at -78°C . Once the reaction was finished, the mixture was treated with a saturated aqueous NH_4Cl solution (1 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x2 mL). The combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to furnish compound **112** as a pale yellow liquid and a mixture of diastereoisomers (12 mg, 36 μ mol, 42%); R_f : 0.14 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) **significant signals**: from 10.01 to 9.64 ppm, new aldehyde; from 7.21 to 6.96 ppm, new conjugated olefin; from 5.34 to 4.72 ppm, new H_1 (see page 255 of spectrum section).

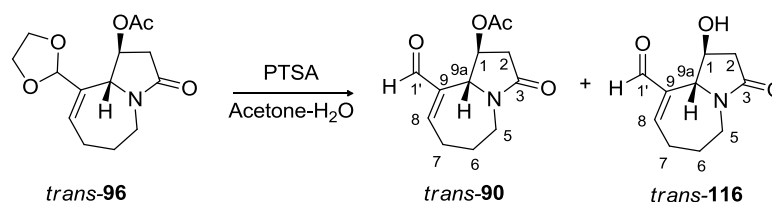
27. Synthesis of (1*S*,9*aR*)-, *trans*-96, and (1*S*,9*aS*)-9-(1,3-dioxolan-2-yl)-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-1-yl acetate, *cis*-96⁵⁹



A solution of a mixture of *trans* and *cis*-**90** (178 mg, 750 μ mol), ethyleneglycol (190 μ L, 3.38 mmol) and PTSA (1.4 mg, 7.5 μ mol) in toluene (10 mL) connected with a Dean-Stark

apparatus, was heated at the reflux temperature for 16 h. The reaction mixture was poured into saturated aqueous NaHCO_3 (75 mL). The resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (4x100 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (from EtOAc:hexanes, 1:1 to EtOAc) to afford *trans*-**96** as a colourless solid (74 mg, 0.26 mmol, 37%) and *cis*-**96** as an orange oil (65 mg, 0.23 mmol, 31%). Physical and spectroscopic data of *trans*-**96**: R_f : 0.24 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 6.13 (dd, $J_{8,7} = 7.3$ Hz, $J_{8,7} = 5.5$ Hz, 1H: H_8); 5.60 (dt, $J_{1,2} = 6.5$ Hz, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 1.5$ Hz, 1H: H_1); 5.17 (s, 1H: $\text{H}_{1'}$); 4.38 (bd, $J_{9a,1} = 1.5$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.11 (m, 1H: H_5); 4.01 (m, 2H: $\text{H}_{3'}/\text{H}_{4'}$); 3.89 (m, 2H: $\text{H}_{3'}/\text{H}_{4'}$); 2.98 (dt, $J_{5,5} = 13.8$ Hz, $J_{5,6} = 7.0$ Hz, 1H: H_5); 2.82 (dd, $J_{2,2} = 17.6$ Hz, $J_{2,1} = 6.5$ Hz, 1H: H_2); 2.33 (dd, $J_{2,2} = 17.6$ Hz, $J_{2,1} = 1.5$ Hz, 1H: H_2); 2.14 (m, 3H: H_6 , 2 H_7); 2.04 (s, 3H: CH_3); 1.75 (m, 1H: H_6). Physical and spectroscopic data of *cis*-**96**: R_f : 0.14 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 6.18 (dd, $J_{8,7} = 8.9$ Hz, $J_{8,7} = 6.1$ Hz, 1H: H_8); 5.41 (t, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 5.2$ Hz, 1H: H_1); 5.09 (s, 1H: $\text{H}_{1'}$); 4.50 (bd, $J_{9a,1} = 5.2$ Hz, 1H: H_{9a}); 3.89 (m, 5H: H_5 , 2 $\text{H}_{3'}$, 2 $\text{H}_{4'}$); 2.92 (ddd, $J_{5,5} = 13.9$ Hz, $J_{5,6} = 10.9$ Hz, $J_{5,6} = 7.5$ Hz, 1H: H_5); 2.73 (dd, $J_{2,2} = 17.6$ Hz, $J_{2,1} = 5.2$ Hz, 1H: H_2); 2.63 (m, 1H: H_7); 2.41 (d, $J_{2,2} = 17.5$ Hz, 1H: H_2); 2.05 (m, 2H: H_6 , H_7); 2.03 (s, 3H: CH_3); 1.62 (m, 1H: H_6).

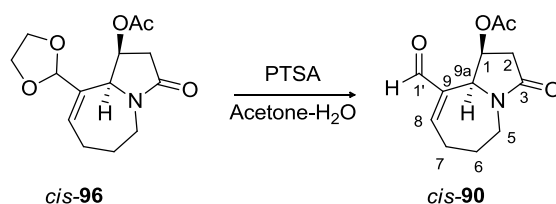
28. Synthesis of (1*S*,9*aR*)-9-formyl-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-1-yl acetate, *trans*-**90**⁵⁹



PTSA (145 mg, 764 μmol) was added to a solution of *trans*-**96** (215 mg, 764 μmol) in acetone (7.6 mL) containing H_2O (200 μL) at room temperature. The reaction mixture was heated at the reflux temperature for 30 min. Then, the mixture was concentrated under reduced pressure and the resultant oil was solved in CH_2Cl_2 (10 mL) and washed with saturated aqueous NaHCO_3 solution (15 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2x10 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (from EtOAc:hexanes, 1:1 to EtOAc) to afford *trans*-**90** as a colorless oil (58 mg, 244 μmol , 32%) and alcohol *trans*-**116** as a colorless oil (72 mg, 369 μmol , 48%). Physical and spectroscopic data of *trans*-**90**: R_f : 0.30 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9.40 (s, 1H: $\text{H}_{1'}$); 6.97 (dt, $J_{8,7} = 5.8$ Hz, $J_{8,9a} = 1.4$ Hz, 1H: H_8); 5.35 (dt, $J_{1,2} = 6.9$ Hz, $J_{1,2} = 2.7$ Hz, 1H: H_1); 4.63 (bs, 1H: H_{9a}); 4.24 (ddd, $J_{5,6} = 14.3$ Hz, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, $J_{5,6} = 6.2$ Hz, 1H: H_5); 2.96 (m, 1H: H_5); 2.74 (dd, $J_{2,2} = 17.8$ Hz, $J_{2,1} = 6.9$ Hz, 1H: H_2); 2.44 (m, 3H: 2 H_7 , H_2); 2.20 (m, 1H: H_6); 2.09 (s, 3H: CH_3); 1.82

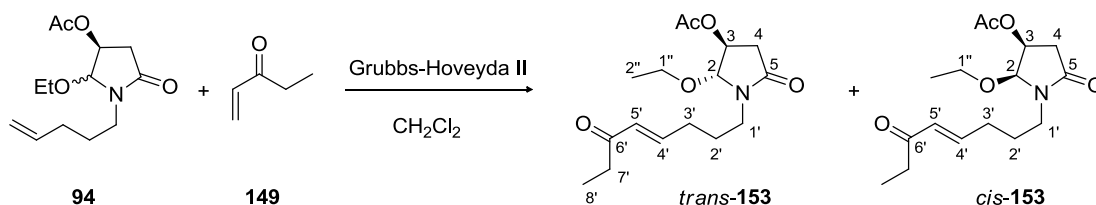
(m, 1H: H₆). Physical and spectroscopic data of *trans*-**116**: *R*_f: 0.20 (EtOAc); ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 9.39 (s, 1H: H_{1'}); 6.94 (ddd, *J*_{8,7} = 7.7 Hz, *J*_{8,7} = 4.9 Hz, *J*_{8,6} = 1.3 Hz, 1H: H₈); 4.38 (bs, 1H: H_{9a}); 4.00 (m, 3H: H₁, H₅, OH); 2.87 (dt, *J*_{5,5} = 14.1 Hz, *J*_{5,6} = 7.0 Hz, 1H: H₅); 2.96 (m, 1H: H₅); 2.75 (dd, *J*_{2,2} = 17.6 Hz, *J*_{2,1} = 8.3 Hz, 1H: H₂); 2.51 (m, 3H: 2H₇, H₂); 2.10 (m, 1H: H₆); 1.84 (m, 1H: H₆).

29. Synthesis of (1*S*,9*aS*)-9-formyl-3-oxo-2,3,5,6,7,9*a*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-1-yl acetate, *cis*-**90**⁵⁹



PTSA (41 mg, 213 μmol) was added to a solution of *cis*-**96** (60 mg, 213 μmol) in acetone (2.1 mL) containing H₂O (56 μL) at room temperature. The reaction mixture was heated at the reflux temperature for 30 min. Then, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure and the resultant oil was solved in CH₂Cl₂ (4 mL) and washed with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (6 mL). The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (2x4 mL), dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (from EtOAc:hexanes, 1:1 to EtOAc) to afford *cis*-**90** as a colorless oil (51 mg, 213 μmol, quantitative yield): *R*_f: 0.30 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 9.35 (s, 1H: H_{1'}); 7.01 (dd, *J*_{8,7} = 8.3 Hz, *J*_{8,7} = 5.9 Hz, 1H: H₈); 5.53 (t, *J*_{1,2} = *J*_{1,9a} = 5.0 Hz, 1H: H₁); 4.89 (bd, *J*_{9a,1} = 3.7 Hz, 1H: H_{9a}); 4.17 (ddd, *J*_{5,5} = 14.3 Hz, *J*_{5,6} = 7.9 Hz, *J*_{5,6} = 1.5 Hz, 1H: H₅); 2.82 (m, 3H: H₂, H₅, H₇); 2.47 (d, *J*_{2,2} = 17.7 Hz, 1H: H₂); 2.37 (dddd, *J*_{7,7} = 14.5 Hz, *J*_{7,6} = 8.6 Hz, *J*_{7,8} = 5.8 Hz, *J*_{7,6} = 3.1 Hz, 1H: H₇); 2.16 (m, 1H: H₆); 1.94 (s, 3H: CH₃); 1.77 (m, 1H: H₆).

30. Synthesis of (2*R*,3*S*)-, *trans*-**153**, and (2*S*,3*S*)-2-ethoxy-5-oxo-1-[(*E*)-6-oxohex-4-enyl]pyrrolidin-3-yl acetate, *cis*-**153**

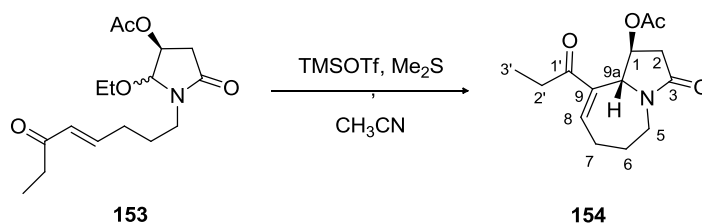


Pent-1-en-3-one, **149**, (193 μL, 1.95 mmol) and a solution of Grubbs-Hoveyda 2nd generation catalyst (12 mg, 0.02 mmol) in dry and degassed CH₂Cl₂ (280 μL) under nitrogen atmosphere, were added to a solution of amination **94** (166 mg, 0.65 mmol) in dry and degassed

CH_2Cl_2 (2.2 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere. The resulting green solution was stirred for 1 h at room temperature. To the then, brown-coloured solution was added an additional portion of catalyst (12 mg, 0.02 mmol, 3 mol%) and the mixture was stirred for 1 h more. After this time, TLC analysis of the reaction mixture (EtOAc) revealed the absence of the starting aminal **94**. The reaction mixture was filtered through silica, washing with EtOAc. The organic solvent was evaporated under vacuum. The remaining brown oil was purified by column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 1:1) to afford a mixture of diastereoisomers (6:1) of ketone **153** as a pale yellow oil (157 mg, 0.50 mmol, 78%): **HRMS (ESI+)**: m/z Calcd. for $[\text{C}_{16}\text{H}_{25}\text{NO}_5+\text{Na}]^+$: 334.1625; Found: 334.1627

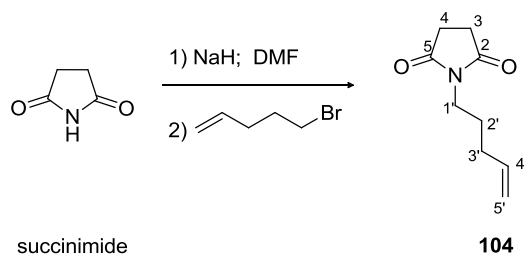
Analytical samples of *trans* and *cis*-**153** could be isolated after several flash column chromatographies. Physical and spectroscopic data of *trans*-**153**: R_f : 0.44 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -40$ (c 1.01, CHCl_3); **$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)**: δ 6.80 (dt, $J_{4',5'} = 15.9$ Hz, $J_{4',3'} = 6.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 6.11 (dt, $J_{5',4'} = 15.9$ Hz, $J_{5',3'} = 1.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 5.05 (d, $J_{3,4} = 6.4$ Hz, 1H: H_3); 4.66 (s, 1H: H_2); 3.72 (dq, $J_{1'',1''} = 9.3$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$); 3.56 (dq, $J_{1'',1''} = 9.3$ Hz, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{1''}$); 3.43 (ddd, $J_{1',1'} = 14.0$ Hz, $J_{1',2'} \approx J_{1',2'} = 7.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.22 (ddd, $J_{1',1'} = 14.0$ Hz, $J_{1',2'} \approx J_{1',2'} = 7.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 2.87 (dd, $J_{4,4} = 17.9$ Hz, $J_{4,3} = 6.4$ Hz, 1H: H_4); 2.54 (q, $J_{7',8'} = 7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{7'}$); 2.32 (d, $J_{4,4} = 17.9$ Hz, 1H: H_4); 2.24 (ddd, $J_{3',2'} = 14.2$ Hz, $J_{3',4'} = 6.7$ Hz, $J_{3',2'} = 1.4$ Hz, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 2.07 (s, 3H: CH_3CO); 1.73 (ddd, $J_{2',3'} = 14.2$ Hz, $J_{2',1'} = 7.4$ Hz, $J_{2',3'} = 1.4$ Hz, 2H: $2\text{H}_{2'}$); 1.22 (t, $J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 3H: $3\text{H}_{2''}$); 1.08 (t, $J_{8',7'} = 7.3$ Hz, 3H: $3\text{H}_{8'}$); **$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3)**: δ 200.9 (C_6); 172.6 (C_5); 170.2 (CH_3CO); 145.2 ($\text{C}_{4'}$); 130.4 ($\text{C}_{3'}$); 93.2 (C_2); 70.4 (C_3); 63.7 ($\text{C}_{1''}$); 40.2 ($\text{C}_{1'}$); 35.7 (C_4); 33.4 (C_7); 29.6 ($\text{C}_{3'}$); 26.3 ($\text{C}_{2'}$); 20.9 (CH_3CO); 15.2 ($\text{C}_{2''}$); 8.0 ($\text{C}_{8'}$). Physical and spectroscopic data of *cis*-**153**: R_f : 0.44 (EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)**: δ 6.79 (dt, $J_{4',5'} = 15.8$ Hz, $J_{4',3'} = 6.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 6.12 (dt, $J_{5',4'} = 15.9$ Hz, $J_{5',3'} = 1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 5.16 (td, $J_{3,4} = 8.1$ Hz, $J_{3,4} = 5.3$ Hz, 1H: H_3); 5.00 (d, $J_{2,3} = 5.3$ Hz, 1H: H_2); 3.54 (m, 3H: $2\text{H}_{1''}$, $\text{H}_{1'}$); 3.16 (ddd, $J_{1',1'} = 14.0$ Hz, $J_{1',2'} = 7.9$ Hz, $J_{1',2'} = 6.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 2.62 (dd, $J_{4,3} = 8.1$ Hz, $J_{4,4} = 1.3$ Hz, 1H: H_4); 2.54 (q, $J_{7',8'} = 7.3$ Hz, 2H: $2\text{H}_{7'}$); 2.22 (m, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 2.11 (s, 3H: OAc); 1.73 (m, 2H: $2\text{H}_{2'}$); 1.18 (t, $J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 3H: $3\text{H}_{2''}$); 1.08 (t, $J_{8',7'} = 7.3$ Hz, 3H: $3\text{H}_{8'}$); **$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3)**: δ 201.0 (C_6); 171.1 (C_5); 170.8 (CH_3CO); 145.2 ($\text{C}_{4'}$); 130.5 ($\text{C}_{3'}$); 88.4 (C_2); 67.9 (C_3); 65.6 ($\text{C}_{1''}$); 40.4 ($\text{C}_{1'}$); 34.6 (C_4); 33.6 (C_7); 29.8 ($\text{C}_{3'}$); 26.4 ($\text{C}_{2'}$); 20.8 (CH_3CO); 15.6 ($\text{C}_{2''}$); 8.2 ($\text{C}_{8'}$). **COSY** and **$^1\text{H}/^{13}\text{C}$** correlation were recorded.

31. Synthesis of (1S,9aR)-3-oxo-9-propionyl-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-1-yl acetate, *trans*-154



To a mixture of diastereoisomers of ketone **153** (33 mg, 107 μmol) in CH_3CN (600 μL) at -35°C , Me_2S (12 μL , 160 μmol) and TMSOTf (48 μL , 267 μmol) were added. The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirring was continued for 2 h. The reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 (1 mL). After evaporation of CH_3CN , the whole mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x1 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to recover **153** (10 mg, 32 μmol) and afford **154** as colourless oil (12 mg, 45 μmol , 41%): R_f : 0.28 (EtOAc); $[\alpha]_D^{20} = -71$ (c 0.31, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (ddd, $J_{8,7} = 9.0$ Hz, $J_{8,7} = 5.1$ Hz, $J_{8,9a} = 0.8$ Hz, 1H: H_8); 5.09 (ddd, $J_{1,2} = 7.0$ Hz, $J_{1,2} = J_{1,9a} = 2.9$ Hz, 1H: H_1); 4.77 (td, $J_{9a,1} = 2.4$ Hz, $J_{9a,8} = 1.3$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.18 (ddd, $J_{5,5} = 14.1$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, $J_{5,6} = 5.4$ Hz, 1H: H_5); 2.92 (ddd, $J_{5,5} = 14.4$ Hz, $J_{5,6} = 7.8$ Hz, $J_{5,6} = 6.6$ Hz, 1H: H_5); 2.68 (m, 3H: H_2 , $2\text{H}_{2'}$); 2.30 (m, 4H: H_2 , H_6 , 2H_7); 2.08 (s, 3H: OCH_3); 1.75 (m, 1H: H_6); 1.08 (t, $J_{3',2'} = 7.3$ Hz, 3H: $3\text{H}_{3'}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 201.3 ($\text{C}_{1'}$); 172.0 (C_3); 170.2 (CH_3CO); 143.0 (C_9); 140.4 (C_8); 71.7 (C_1); 66.0 (C_{9a}); 38.7 (C_5); 37.2 (C_2); 30.8 ($\text{C}_{2'}$); 24.5 (C_6); 22.8 (C_7); 21.0 (CH_3CO); 8.3 ($\text{C}_{3'}$). HRMS (ESI⁺) : m/z Calcd. for $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_4 + \text{Na}]^+$: 288.1206; Found: 288.1206. COSY and $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation were recorded.

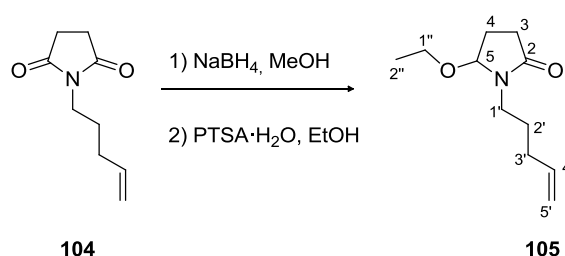
32. Synthesis of 1-pent-4-enylpyrrolidine-2,5-dione, **104**^{64d}



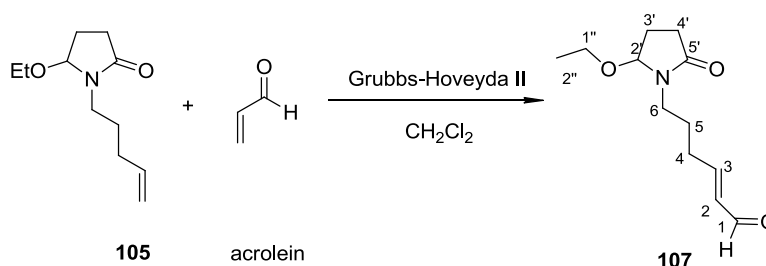
In a schlenk vessel connected to a nitrogen line, a solution of succinimide (7.5 g, 75.69 mmol) in anhydrous DMF (38 mL) was cooled down to 0°C and sodium hydride (60% in wt, 3.33 g, 84 mmol) was added in one portion. After the reaction was stirred for 5 min, the solution was allowed to warm to room temperature and stirred for an additional hour. Then, 5-bromopent-1-

ene (11.25 g, 75.69 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 3 h. After this time, the reaction was poured into a mixture of water (60 mL) and saturated aqueous NH_4Cl solution (60 mL). The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x30 mL) and the combined organic extracts were washed with water (3x60 mL) and dried with anhydrous MgSO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the resulting crude was purified by flash column chromatography (hexanes: EtOAc , 60:40) to give imide **104** as a colorless liquid (12.66 g, 75.69 mmol, quantitative yield):^{64d} R_f : 0.54 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.79 (ddt, $J_{4',5'} = 16.9$, $J_{4',5'} = 10.2$, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 5.02 (m, 2H: $2\text{H}_{5'}$); 3.52 (t, $J_{1',2'} = 7.2$, 2H: $2\text{H}_{1'}$); 2.68 (s, 4H: 2H_3 , 2H_4); 2.06 (bq, $J_{3',2'} = J_{3',4'} = 6.6$, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 1.66 (qt, $J_{2',1'} = J_{2',3'} = 7.2$ Hz, 2H: $2\text{H}_{2'}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (90 MHz, CDCl_3): δ 177.2 (C_2 , C_5); 137.3 ($\text{C}_{4'}$); 115.3 ($\text{C}_{5'}$); 38.4 ($\text{C}_{1'}$); 31.0 ($\text{C}_{3'}$); 28.1 (C_3 , C_4); 26.7 ($\text{C}_{2'}$).

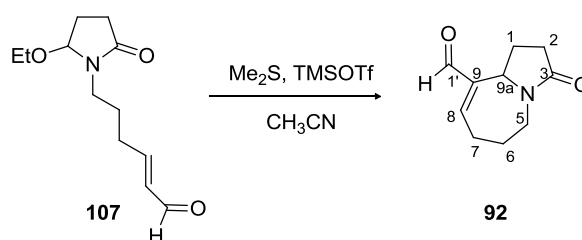
33. Synthesis of 5-ethoxy-1-(pent-4-enyl)pyrrolidin-2-one, **105**⁶⁵



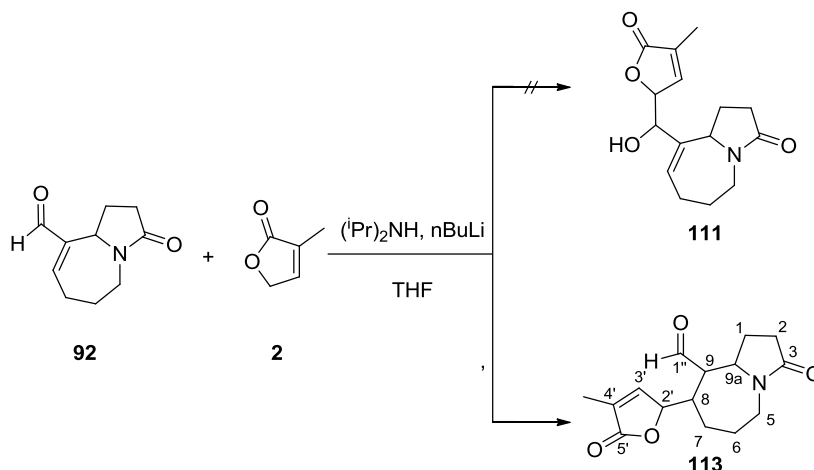
Sodium borohydride (2.38 g, 62.80 mmol) was added to a solution of imide **104** (2.5 g, 14.95 mmol) in MeOH (78 mL) at -10°C . The mixture was allowed to warm up to -5°C and stirred at this temperature for 3 h. Then, the mixture was treated with saturated aqueous NaHCO_3 solution (30 mL) and water (30 mL). The reaction mixture was extracted with CHCl_3 (4x20 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The colourless oily residue was next dissolved in EtOH (28 mL) and PTSA monohydrate (34 mg, 0.18 mmol) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature during 2 h. Once the reaction was finished the mixture was treated with saturated aqueous NaHCO_3 (30 mL) and water (30 mL). The aqueous layer was extracted with CHCl_3 (3x 20 mL) and the combined organic extracts were washed with brine (30 mL), dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum to give compound **105** as a pale yellow liquid (2.95 g, 14.95 mmol, quantitative yield):^{64a} R_f : 0.46 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (ddt, $J_{4',5'} = 16.8$ Hz, $J_{4',5'} = 10.2$ Hz, $J_{4',3'} = 6.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{4'}$); 4.98 (m, 3H: $2\text{H}_{5'}$, H_5); 3.47 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.45 (q, $J_{1'',2''} = 7.0$ Hz, 2H: $2\text{H}_{1''}$); 3.10 (ddd, $J_{1',1''} = 14.2$ Hz, $J_{1',2'} = 8.8$ Hz, $J_{1',2'} = 5.8$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 2.51 (ddd, $J_{3,3} = 17.1$ Hz, $J_{3,4} = J_{3,4} = 8.9$ Hz, 1H: H_3); 2.29 (ddd, $J_{3,3} = 17.1$ Hz, $J_{3,4} = 10.0$ Hz, $J_{3,4} = 3.0$ Hz, 1H: H_3); 2.06 (m, 4H: 2H_4 , $2\text{H}_{3'}$); 1.67 (m, 2H: $2\text{H}_{2'}$); 1.21 (t, $J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 3H: $3\text{H}_{2''}$).

34. Synthesis of (*E*)-6-(2-ethoxy-5-oxopyrrolidin-1-yl)hex-2-enal, **107**

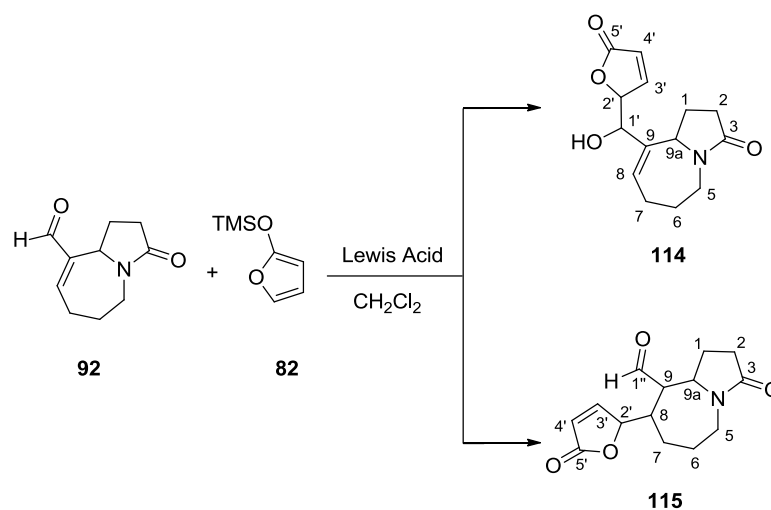
Freshly distilled acrolein (394 μL , 5.96 mmol) and a solution of Grubbs-Hoveyda 2nd generation catalyst (41 mg, 0.05 mmol) in dry and degassed CH_2Cl_2 (0.8 mL) under nitrogen atmosphere, were added to a solution of amina **105** (392 mg, 1.99 mmol) in dry and degassed CH_2Cl_2 (4 mL), under nitrogen atmosphere at room temperature. The resulting green solution was allowed to stir under N_2 atmosphere at room temperature for 1 h. To the then, brown-colored solution an additional portion of catalyst (41 mg, 0.05 mmol, 2.5 mol%) in dry and degassed CH_2Cl_2 (0.8 mL) was added and the mixture stirred for 1 hour more. After this time, TLC analysis of the reaction mixture (EtOAc) revealed the absence of the starting amina **105**. The reaction mixture was filtered through silica, washing with EtOAc. The organic solvent was evaporated under vacuum and the remaining brown oil was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 1:1) to afford aldehyde **107** as a pale yellow oil (400 mg, 1.78 mmol, 89%); R_f : 0.18 (EtOAc); **$^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3)**: δ 9.50 (d, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, 1H: H_1); 6.85 (dt, $J_{3,2} = 15.6$ Hz, $J_{3,4} = 6.6$ Hz, 1H: H_3); 6.13 (dd, $J_{2,3} = 15.6$ Hz, $J_{2,1} = 7.8$ Hz, 1H: H_2); 4.94 (dd, $J_{2',3'} = 6.2$ Hz, $J_{2',3'} = 1.3$ Hz, 1H: H_2'); 3.44 (m, 3H: H_6 , $2\text{H}_{1''}$); 3.24 (ddd, $J_{6,6} = 14.0$ Hz, $J_{6,5} = 7.6$ Hz, $J_{6,5} = 6.3$ Hz, 1H: H_6); 2.53 (dt, $J_{4',3'} = 17.6$ Hz, $J_{4',4'} = 8.9$ Hz, 1H: H_4'); 2.15 (m, 5H: 2H_4 , $2\text{H}_{3'}$, H_4'); 1.77 (m, 2H: 2H_5); 1.22 (t, $J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 3H: $3\text{H}_{2''}$); **$^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3)**: δ 193.8 (C_1); 175.1 (C_5'); 157.3 (C_3); 133.2 (C_2); 89.4 (C_2'); 61.4 ($\text{C}_{1''}$); 40.2 (C_6); 30.1, 28.9, 26.2, 24.8 ($\text{C}_4'/\text{C}_5/\text{C}_{3'}/\text{C}_4$); 15.3 ($\text{C}_{2''}$); **IR (ATR)**: 3340, 2931, 2360, 2052, 1954, 1673, 1420, 1374, 1344, 1280, 1161, 1131, 1069, 976, 881, 850, 782, 667; **HRMS (ESI+)**: Calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: 248.1257; Found: 248.1262. **COSY**, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and **DEPT 135** were recorded.

35. Synthesis of 3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepine-9-carbaldehyde, **92**

In a schlenk vessel connected to a nitrogen line, the aldehyde **107** (5.85 g, 26 mmol) was solved in dry acetonitrile (160 mL) and cooled down to -50 °C. At this temperature, Me₂S (3.29 mL, 44.5 mmol) and TMSOTf (13.4mL, 73.9 mmol) were added and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After this time, reaction mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (80 mL). After evaporation of CH₃CN, the remaining aqueous solution was extracted with CH₂Cl₂ (3x40 mL), the organic extracts dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford aldehyde **92** as a pale white solid (4.81 g, mmol, 90%): **R_f**: 0.34 (EtOAc:MeOH, 10:1, silica gel); **R_f**:0.36 (EtOAc, neutral alumina); **¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 9.37 (s, 1H: H_{1'}); 6.84 (dd, *J*_{8,7} = 8.2, *J*_{8,7} = 5.1 Hz, 1H: H₈); 4.59 (bt, *J*_{9a,4} = 6.7 Hz, 1H: H_{9a}); 4.18 (ddd, *J*_{5,5} = 14.0, *J*_{5,6} = 7.9 Hz, *J*_{5,6} = 4.4 Hz, 1H: H₅); 2.85 (ddd, *J*_{5,5} = 14.0, *J*_{5,6} ≈ *J*_{5,6} = 7.6 Hz, 1H: H₅); 2.57 (m, 2H: H₁, H₇); 2.39 (m, 3H: 2H₂, H₇); 2.12 (m, 1H: H₆); 1.81 (m, 2H: H₄, H₆); **¹³C-NMR (90.0 MHz, CDCl₃)**: δ 193.5 (C_{1'}); 175.0 (C₂); 152.9 (C₈); 145.3 (C₉); 59.2 (C_{9a}); 39.2 (C₅); 30.1 (C₇); 25.8, 24.5, 24.3 (C₃/C₄/C₈); **IR (ATR)**: 2947, 2866, 2360, 1991, 1668, 1638, 1454, 1418, 1390, 1356, 1318, 1265, 1223, 1181, 1150, 1073, 1030, 972, 885, 826, 757, 692; **HRMS (ESI+)**: Calcd for [C₁₂H₁₉NO₃+Na]⁺: 202.0838; Found: 202.0838. **COSY**, **¹H/¹³C** correlation and **DEPT 135** were recorded.

36. Attempted addition of **2** to aldehyde **92**

To a solution of diisopropylamine (28 μ L, 0.20 mmol) in dry THF (0.8 mL) at -78 $^{\circ}$ C under nitrogen atmosphere, *n*BuLi (1.6M in hexanes, 125 μ L, 0.20 mmol) was added and the mixture stirred for 30 min. Butenolide **2** (18 μ L, 0.20 mmol) in dry THF (2.4 mL) was added over the freshly prepared LDA solution and the resulting mixture was stirred at -78 $^{\circ}$ C for 5 min. Then, a solution of aldehyde **92** (33mg, 0.18 mmol) in dry THF (1.0 mL) was added and the mixture was stirred 1 h at -78 $^{\circ}$ C. Once the reaction was finished, saturated aqueous NH_4Cl solution (2 mL) was added to the mixture and the aqueous phase was extracted with EtOAc (2x3 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to furnish a mixture of diastereoisomers of adduct **113** as a pale yellow liquid (32 mg, 0.12 mmol, 64%): R_f : 0.28 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3 , major isomer): δ 9.95 (m, 1H: $\text{H}_{1''}$); 7.13 (m, 1H: $\text{H}_{3'}$); 5.13 (m, 1H: $\text{H}_{2'}$); 4.53 (dd, $J_{9a,1} = 8.8$ Hz, $J_{9a,9} = 7.3$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.05 (m, 2H: H_5 , H_9); 2.36 (m, 4H: H_5 , H_8 , 2 H_2); 1.99 (m, 3H: CH_3); 1.63 (m, 6H: 2 H_1 , 2 H_6 , 2 H_7).

37. Addition of **82** to aldehyde **92**⁶⁶i) using $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ as Lewis Acid

To a solution of aldehyde **92** (32 mg, 0.18 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) under nitrogen atmosphere at -78°C , were sequentially added a solution of siloxyfurane **82** (44 μL , 0.27 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) and $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (23 μL , 0.18 mmol) and the mixture was stirred for 30 min at the same temperature. When TLC analysis of the reaction mixture ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$, 9:1) revealed the absence of the starting aldehyde **92**, the mixture was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x2 mL) and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum obtaining an inseparable mixture of diastereoisomers of adduct **114** as a pale yellow liquid (10 mg, 0.04 mmol, 21%) and a diastereoisomeric mixture of adduct **115** as a pale yellow liquid (19 mg, 0.07 mmol, 40%).

ii) using TIPSOTf as Lewis Acid

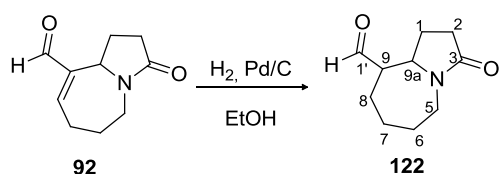
To a solution of aldehyde **92** (20 mg, 0.11 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere, were successively added a solution of siloxyfurane **82** (27 μL , 0.17 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) and TIPSOTf (30 μL , 0.11 mmol). The mixture was stirred for 1 h at -78°C . Then, the mixture was treated with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 mL) and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x2 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. ^1H -NMR analysis of the residue showed only signals of starting material.

iii) using $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ as Lewis Acid

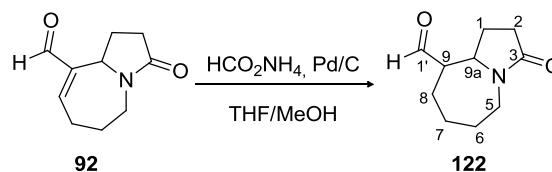
To a solution of aldehyde **92** (20 mg, 0.11 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.4 mL) at -78°C under nitrogen atmosphere, were successively added a solution of the siloxyfurane **82** (28 μL , 0.17 mmol) in dry CH_2Cl_2 (0.7 mL) and a solution of $n\text{Bu}_2\text{BOTf}$ (1M in CH_2Cl_2 , 225 μL , 0.25 mmol). The mixture was stirred for 1 h at the same temperature. When TLC analysis of the reaction mixture (EtOAc:MeOH, 9:1) revealed totally consumption of the starting aldehyde **92**, the mixture was treated with saturated aqueous NH_4Cl solution (0.5 mL). The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x1 mL) and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford a diastereoisomeric mixture of adduct **114** as a pale yellow liquid (10 mg, 0.04 mmol, 33%) and a diastereoisomeric mixture of adduct **115** as a pale yellow liquid (8 mg, 0.03 mmol, 27%). Physical and spectroscopic data of **114**: R_f : 0.4 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) significant signals: From 7.73 to 7.44 ppm, H_3 ; from 6.22 to 6.08 ppm, H_4 ; from 5.72 to 5.63 ppm, H_8 (see page 274 of spectrum section). Physical and spectroscopic data of **115**: R_f : 0.2 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) significant signals: From 9.94 to 9.80 ppm, aldehyde; from 7.60 to 7.39 ppm, H_3 ; from 6.27 to 6.15 ppm, H_4 ; from 5.96 to 5.79 ppm, H_2 (see page 274 of spectrum section).

38. Synthesis of 3-oxooctahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepine-9-carbaldehyde, **122**

Method A

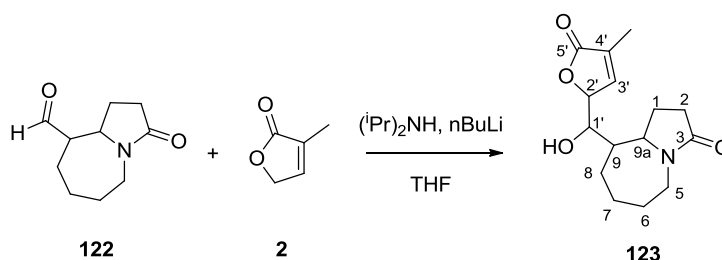


To a solution of **92** (1.025 g, 5.72 mmol) in EtOH (75 mL), Pd/C (10% in wt of Pd, 913 mg, 0.86 mmol,) was added and the mixture was connected to a balloon charged with H_2 atmosphere and stirred for 1h. Then, it was filtered through a short pad of Celite and concentrated under reduced pressure to yield an inseparable mixture of diastereoisomers (3:1) of aldehyd **122** as a pale yellow liquid (923 mg, 5.09 mmol, 89%), which was used in next reaction without further purification due to its instability: R_f : 0.26 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) significant signals: From 9.73 to 9.71 ppm, aldehyde; from 4.31 to 4.16 ppm, H_{9a} ; from 3.97 to 3.87 ppm, H_5 ; from 2.83 to 2.69 ppm, H_5 and H_9 (see page 275 of spectrum section).

Method B⁶⁷

Pd/C (10% im wt of Pd, 23 mg, 0.02 mmol) and HCO_2NH_4 (11 mg, 0.17 mmol) were added to a solution of **92** (30 mg, 0.17 mmol) in THF:MeOH (2:1, 3.4 mL) at room temperature and the reaction mixture was stirred for 1h. Then, the mixture was treated with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 mL) and the aqueous phase was extracted with EtOAc (3x2 mL). The combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum, to afford an inseparable mixture of diastereoisomers (1:1) of aldehyde **122** as a pale yellow liquid (22 mg, 0.12 mmol, 73%).

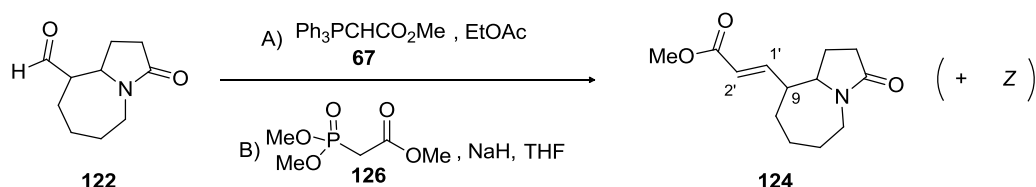
39. Synthesis of 9-[hydroxyl-(4-methyl-5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)methyl]hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **123**



$n\text{BuLi}$ (1.6M in hexanes, 132 μL , 0.21 mmol) was added to a solution of diisopropylamine (30 μL , 0.21 mmol) in dry THF (0.8 mL) under nitrogen atmosphere at -78°C and the mixture was stirred for 30 min. Over the freshly LDA solution, a solution of butenolide **2** (19 μL , 0.21 mmol) in dry THF (2.4 mL) was added and the resulting mixture was stirred at -78°C and stirred for 5 min. At this moment, a solution of aldehyde **122** (35mg, 0.19 mmol) in dry THF (1.0 mL) was added and the mixture was stirred for 1 h at the same temperature. After this time, the reaction mixture was treated with saturated aqueous NH_4Cl solution (1 mL). The aqueous layer was extracted with EtOAc (2x3 mL), the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to recover aldehyde **122** (15 mg, 0.08 mmol, 43%) and to afford an inseparable mixture of diastereoisomers of adduct **123** as a pale yellow liquid (17 mg, 0.06 mmol, 32%): R_f : 0.28 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) significant signals: From

7.29 to 7.01 ppm, H_{3'}; from 5.15 to 4.83 ppm, H_{2'}; from 3.73 to 3.59 ppm, H₅ (see page 275 of spectrum section).

40. Synthesis of methyl 3-(*E*)-(3-oxooctahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-9-yl)acrylate, **124**



Method A) Employing **67**

Phosphorane **67** (675 mg, 2.03 mmol) was added to a stirred solution of lactam **122** (305 mg, 1.68 mmol) in EtOAc (22 mL) at room temperature. The mixture was heated to 75 °C and stirred overnight. After this time, the reaction mixture was quenched with a saturated aqueous NH₄Cl solution (10 mL) and extracted with EtOAc (3x10 mL). The organic fractions were combined, dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resulting residue was purified by flash column chromatography (hexanes:EtOAc, 4:1), affording a mixture of diastereoisomers (2:1) of ester **124** (337 mg, 1.42 mmol, 84%) as a brown syrup, partially unpurified with phosphonate derivatives.

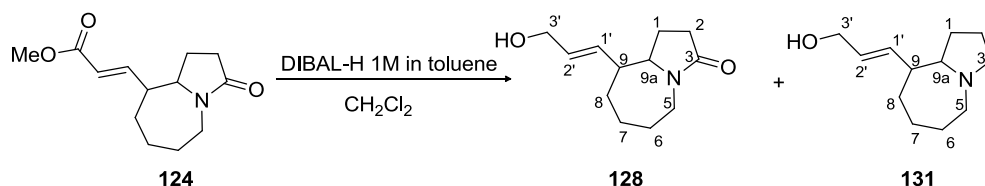
An analytical sample of **124** could be isolated after several flash column chromatographies: **R_f**: 0.38 (EtOAc:MeOH, 9:1); **¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 6.84 (dd, *J*_{1',2'} = 15.7 Hz, *J*_{1',9} = 8.5 Hz, 1H: H_{1'}); 5.90 (dd, *J*_{2',1'} = 15.7 Hz, *J*_{2',9} = 1.1 Hz 1H: H_{2'}); 3.91 (ddd, *J*_{9a,1} = 8.5 Hz, *J*_{9a,9} = 6.9 Hz, *J*_{9a,1} = 4.6 Hz, 1H: H_{9a}); 3.76 (m, 4H: H₅, OCH₃); 3.08 (ddd, *J*_{5,5} = 13.9 Hz, *J*_{5,6} = 8.3 Hz, *J*_{5,6} = 3.3 Hz, 1H: H₅); 2.71 (m, 1H: H₉); 2.34 (d, *J*_{2,2} = 9.9 Hz, 1H: H₂); 2.33 (dd, *J*_{2,2} = 9.9 Hz, *J*_{2,1} = 3.1 Hz, 1H: H₂); 1.98 (m, 1H: H₁); 1.65 (m, 7H: H₁, 2H₆, 2H₇, 2H₈); **¹³C-NMR (90.0 MHz, CDCl₃)**: δ 175.0 (C₃); 166.6 (C_{3'}); 147.2 (C_{1'}); 122.9 (C_{2'}); 61.4 (C_{9a}); 51.8 (CH₃); 46.4 (C₉); 42.5 (C₅); 30.7 (C₂); 29.8 (C₈); 28.2 (C₇); 27.8 (C₆); 23.1 (C₁); **IR (ATR)**: 2928, 2855, 2363, 1719, 1673, 1434, 1420, 1315, 1276, 1194, 1178, 1152, 1035, 987, 662, 626; **HRMS (ESI⁺)**: Calcd for [C₁₃H₁₉NO₃+H]⁺: 238.1438; Found: 238.1431. **COSY**, **¹H/¹³C** correlation and **DEPT 135** were recorded.

Method B) Employing **126** and NaH

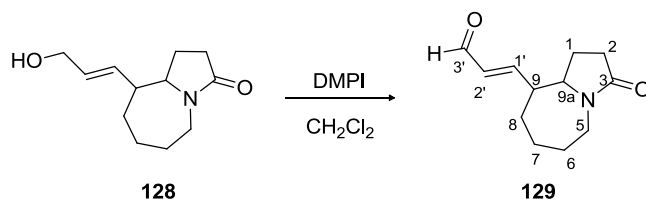
In a schlenk vessel, aldehyde **122** (300 mg, 1.66 mmol) was dissolved in dry THF (25 mL) under nitrogen atmosphere and cooled down to 0 °C. Sodium hydride (60% in wt, 66 mg, 1.66 mmol) and trimethoxyphosphorylacetate, **126**, (268 μL, 1.66 mmol) were added successively and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. After this time, the reaction was quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution (15 mL) and the mixture extracted

with Et₂O (3x10 mL). The organic fractions were combined and washed with 5% NaOH solution (3x15 mL), dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. Ester **124** was obtained as a mixture of *E* diastereoisomers (5:3) (223 mg, 0.94 mmol, 57%) and a mixture of *Z* diastereoisomers (5 : 1) (134 mg, 0.56 mmol, 34%) as pale yellow syrup.

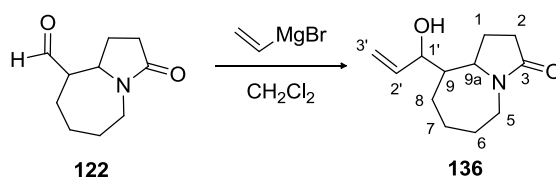
41. Synthesis of (*E*)-9-(3-hydroxyprop-1-enyl)hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one, **128**



In a schlenk vessel ester **124** (165 mg, 0.70 mmol) was solved in dry CH₂Cl₂ (6 mL) and the resulting solution was cooled down to -78 °C under nitrogen atmosphere. A solution of DIBAL-H (1M in toluene, 1.7 mL, 1.74 mmol) was added dropwise and the mixture was stirred overnight at this temperature. Then, the reaction was quenched with MeOH followed by the addition of saturated aqueous solution of Rochelle's salt. The mixture was allowed to warm to room temperature and stirred until the aluminum salts were dissolved. The layers were separated and the aqueous one was extracted with CH₂Cl₂ (4x10 mL). The organic extracts were combined, dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to recover ester **124** (50 mg, 0.21mmol, 30%) and to furnish a mixture of diastereoisomers of amine **131** (28 mg, 0.14 mmol, 21%) and a mixture of diastereoisomers of lactam **128** (46 mg, 0.22 mmol, 32%) as a yellowish syrup. Physical and spectroscopic data of **128**: *R*_f: 0.24 (EtOAc:MeOH, 9:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 5.75 (dt, *J*_{2',1'} = 15.4 Hz, *J*_{2',3'} = 5.3 Hz, 1H: H_{2'}); 5.59 (bdd, *J*_{1',2'} = 15.4 Hz, *J*_{1',9} = 8.4 Hz, 1H: H_{1'}); 4.12 (dd, *J*_{3',2'} = 5.6 Hz, *J*_{3',1'} = 0.8 Hz, 2H: 2H_{3'}); 3.85 (td, *J*_{9a,9} = 7.6 Hz ≈ *J*_{9a,1}, *J*_{9a,1} = 4.1 Hz, 1H: H_{9a}); 3.64 (m, 1H: H₅); 3.15 (m, 1H: H₅); 2.53 (m, 1H: H₉); 2.33 (d, *J*_{2,2} = 9.6 Hz, 1H: H₂); 2.31 (dd, *J*_{2,2} = 9.6 Hz, *J*_{2,1} = 2.1 Hz, 1H: H₂); 1.98 (m, 1H: H₁); 1.64 (m, 7H: H₁, 2H₆, 2H₇, 2H₈); ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃): δ 175.3 (C₃); 131.7 (C_{2'}); 130.6 (C_{1'}); 63.6 (C_{3'}); 62.1 (C_{9a}); 46.7 (C₉); 42.9 (C₅); 31.3,30.9,28.0, 27.6, 23.2 (C₁/C₂/C₆/C₇/C₈); IR (ATR): 3370, 2925, 2855, 1656, 1438, 1423, 910, 662, 625; HRMS (ESI⁺): Calcd for [C₁₂H₁₉NO₂+Na]⁺: 232.1308; Found: 232.1312. COSY, ¹H/¹³C correlation and DEPT **135** were recorded. Physical and spectroscopic data of **131**: *R*_f: 0.16 (EtOAc:MeOH, 9:1); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl₃): δ 5.90 (bdd, *J*_{2',1'} = 15.4 Hz, *J*_{2',3'} = 8.9 Hz, 1H: H_{2'}); 5.66 (dt, *J*_{1',2'} = 15.4 Hz, *J*_{1',9} = 5.6 Hz, 1H: H_{1'}); 4.12 (dd, *J*_{3',2'} = 5.6 Hz, *J*_{3',1'} = 1.2 Hz, 2H: 2H_{3'}); 3.19 (m, 2H: H₅,H_{9a}); 2.94 (m, 1H: H₉); 2.60-1.40 (m, 13H: 2H₁, 2H₂, 2H₃, H₅, 2H₆, 2H₇, 2H₈).

42. Synthesis of (*E*)-3-(3-oxooctahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-9-yl)acrylaldehyde, **129**

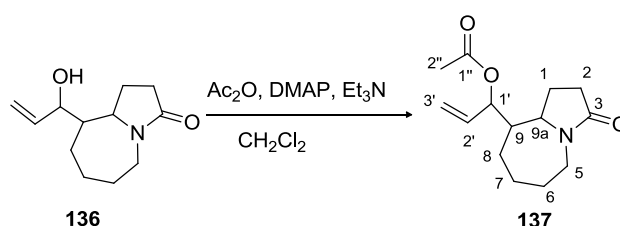
A commercially available solution of the Dess-Martin periodinane in CH_2Cl_2 (15% wt, 250 μL , 120 μmol) was added via syringe to a solution of alcohol **128** (20 mg, 100 μmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL) under nitrogen atmosphere at room temperature. After stirring 1h at room temperature, TLC analysis (EtOAc:MeOH, 10:1) indicated the complete consumption of the starting material. The solution was quenched with 200 μL of a solution prepared by addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (17 g) to a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (90 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x2mL), and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (EtOAc) of the resulting oil provided aldehyde **129** (12 mg, 60 μmol , 61%) as a yellow syrup. This product was very unstable and could not be fully characterized. R_f : 0.20 (EtOAc:MeOH, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 9.53 (d, $J_{3',2'} = 7.7$ Hz, 1H: $\text{H}_{3'}$); 6.73 (dd, $J_{1',2'} = 15.7$ Hz, $J_{1',9} = 8.2$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 6.20 (ddd, $J_{2',1'} = 15.7$ Hz, $J_{2',3'} = 7.7$ Hz, $J_{2',9} = 1.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$); 3.98 (ddd, $J_{9a,1} = 8.1$ Hz, $J_{9a,9} = 7.4$ Hz, $J_{9a,1} = 4.3$ Hz, 1H: H_{9a}); 3.72 (m, 1H: H_5); 3.16 (m, 1H: H_5); 2.85 (m, 1H: H_9); 2.36 (dd, $J_{2,2} = 9.8$ Hz, $J_{2,1} = 6.3$ Hz, 2H: 2H_2); 2.12-1.55 (m, 8H: 2H_1 , 2H_6 , 2H_7 , 2H_8).

43. Synthesis of 9-(1-hydroxyallyl)hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one, **136**⁷²

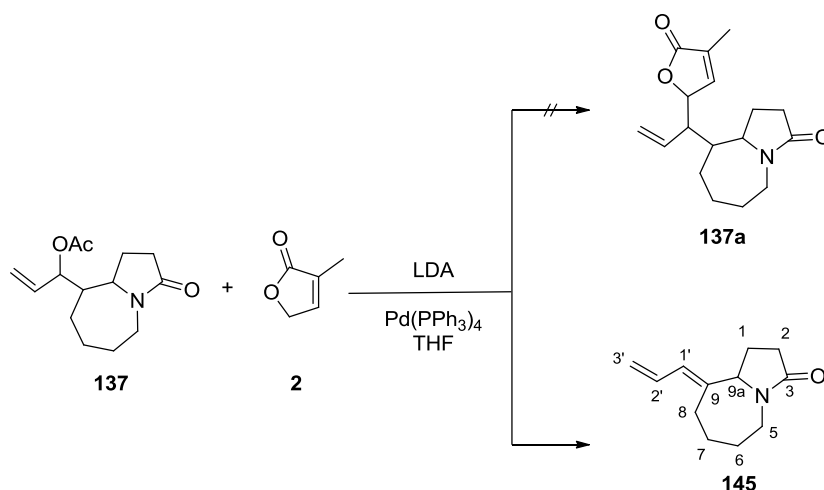
Aldehyde **122** (500 mg, 2.76 mmol) was dissolved in dry THF (35 mL) and the solution was cooled down to 0 °C. Then, vinyl magnesium bromide (1M in THF, 4.1 mL, 4.1 mmol) was added dropwise at this temperature and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. When the reaction had finished, it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (15 mL) and diluted with Et_2O (10 mL). Then, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The organic fractions were combined and dried over anhydrous MgSO_4 , and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc:hexanes, 2:1) to yield a diastereoisomeric mixture of the allylic alcohol

136 as a pale yellow syrup (456 mg, 2.18 mmol, 79%): R_f : 0.24 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.90 (tdt, $J_{2',3'} = 10.4$ Hz, $J_{2',1'} = 7.2$ Hz, $J_{2',3'} = 5.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$); 5.28 (m, 2H: $\text{H}_{3'}$); 4.43 – 3.56 (m, 3H: H_5 , H_{9a} , $\text{H}_{1'}$); 2.66 (ddd, $J_{5,5} = 9.2$ Hz, $J_{5,6} = 7.7$ Hz, $J_{5,6} = 3.8$ Hz, 1H: H_5); 2.37 (m, 2H: H_2); 2.16 (m, 1H: H_1); 1.96 (m, 2H: H_1 , H_9); 1.87-1.06 (m, 7H: H_1 , $\text{H}_{6,7}$, H_8); $^{13}\text{C-NMR}$ (100.0 MHz, CDCl_3): δ 174 (C_3); 140 ($\text{C}_{2'}$); 117 ($\text{C}_{3'}$); 77 ($\text{C}_{1'}$); 60 (C_{9a}); 48 (C_9); 41 (C_5); 31, 29, 27, 24, 21 (C_1 , C_2 , C_6 , C_7 , C_8); **HRMS (ESI+)**: Calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 232.1308; Found: 232.1308. **COSY**, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and **DEPT 135** were recorded.

44. Synthesis of 1-(3-oxooctahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-9-yl)allyl acetate, **137**⁷³

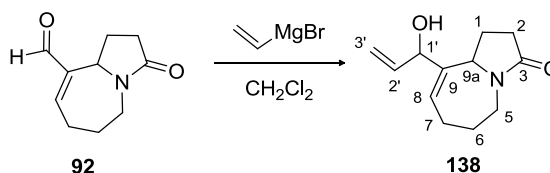


To a diastereoisomeric mixture of alcohol **136** (50 mg, 0.24 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.4 mL) at 0 °C, were added successively Ac_2O (56 μL , 0.60 mmol), DMAP (15 mg, 0.12 mmol) and Et_3N (83 μL , 0.60 mmol) and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 1 h. After this time, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 mL) and H_2O (1 mL). Then, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x2 mL). The organic extracts were combined and dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc) to afford a diastereoisomeric mixture of acetates **137** as a pale yellow syrup (50 mg, 0.20 mmol, 83%): R_f : 0.36 (EtOAc:MeOH, 19:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.76 (m, 1H: $\text{H}_{2'}$); 5.32 (m, 2H: $\text{H}_{3'}$); 5.15 (dd, $J_{1',2'} = 12.0$ Hz, $J_{1',9} = 5.1$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 3.78 (m, 2H: H_5 , H_{9a}); 2.63 (m, 1H: H_5); 2.34 (ddd, $J_{2,1} = 8.5$ Hz, $J_{2,9} = 5.4$ Hz, $J_{2,1} = 3.6$ Hz, 1H: H_2); 2.18 (m, 1H: H_9); 2.09 (s, 3H: $\text{H}_{2''}$); 1.59 (m, 8H: H_1 , H_6 , H_7 , H_8); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 174 (C_3); 156 ($\text{C}_{1''}$); 134 ($\text{C}_{2'}$); 119 ($\text{C}_{3'}$); 75 ($\text{C}_{1'}$); 59 (C_{9a}); 46 (C_9); 41 (C_5); 31, 29, 27, 24, 23, 21 ($\text{C}_1/\text{C}_2/\text{C}_6/\text{C}_7/\text{C}_8/\text{C}_{2''}$); **IR (ATR)**: 2931, 2856, 1736, 1678, 1422, 1371, 1231, 1020, 979, 939; **HRMS (ESI+)**: Calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: 274.1414; Found: 274.1417. **COSY**, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and **DEPT 135** were recorded.

45. Attempted addition of **2** to acetate **137**^{76f}

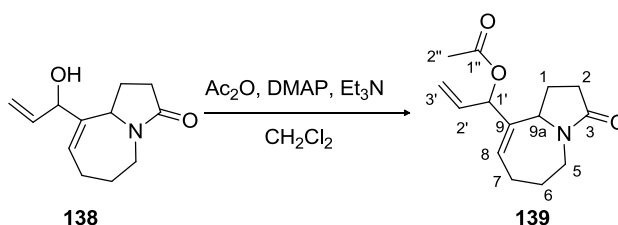
To a solution of diisopropylamine (13 μ L, 90 μ mol) in dry THF (0.4 mL), was added *n*BuLi (1.6M in hexanes, 57 μ L, 90 μ mol) at -78 $^{\circ}$ C and the mixture was stirred for 30 min. Over the freshly prepared LDA solution, a solution of butenolide **2** (8 μ L, 90 μ mol) in dry THF (1.1 mL) was added at -78 $^{\circ}$ C and stirred for 5 min. Then, this mixture was added over a solution of acetate **137** (11.4 mg, 50 μ mol) and $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (3 mg, 2 μ mol) in THF (0.3 mL) at -78 $^{\circ}$ C, and the overall mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. When TLC analysis of the reaction mixture (EtOAc:MeOH, 9:1) revealed the absence of the starting acetate **137**, the mixture was treated with saturated aqueous NH_4Cl solution (1 mL). The aqueous phase was extracted with EtOAc (2x1 mL), and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to provide the olefin **145** (5 mg, 0.03 mmol, 58%) as pale yellow oil: R_f : 0.4 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 6.58 (tt, $J_{2',3'} = 16.0$ Hz, $J_{2',1'} = 10.5$ Hz, 1H: $\text{H}_{2'}$); 5.99 (t, $J_{1',2'} = 10.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{1'}$); 5.19 (m, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 4.73 (t, $J_{9a,1} = 8.1$ Hz) and 4.14 (dd, $J_{9a,1} = 9.2$ Hz, $J_{9a,1} = 7.2$ Hz) (total 1H: H_{9a}); 4.05 (ddd, $J_{5,5} = 13.4$ Hz, $J_{5,6} = 9.9$ Hz, $J_{5,6} = 2.8$ Hz, 1H: H_5); 2.70 (dd, $J_{8,8} = 13.0$ Hz, $J_{8,7} = 5.4$ Hz, 1H: H_8); 2.50 (m, 1H: H_5); 2.41 (m, 2H: 2H_2); 2.22 (m, 1H: H_1); 2.11 (m, 1H: H_1); 1.96 (m, 1H: H_7); 1.80 (td, $J_{8,8} = 12.9$ Hz, $J_{8,7} = 1.7$ Hz, 1H: H_8); 1.65 (m, 1H: H_6); 1.50 (m, 1H: H_6); 1.28 (m, 1H: H_7); $^{13}\text{C-NMR}$ (90.0 MHz, CDCl_3): δ 174.6 (C_3); 144.5 and 143.8 (C_9); 132.3 and 132.2 ($\text{C}_{2'}$); 128.7 and 128.6 ($\text{C}_{1'}$); 118.3 and 117.9 ($\text{C}_{3'}$); 67.1 and 60.2 (C_{9a}); 42.8 and 41.8 (C_5); 33.4 (C_1); 31.2 and 31.1 (C_2); 30.1 (C_7); 29.2 and 29.0 (C_6); 25.9 and 25.5 (C_8). COSY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and DEPT 135 were recorded.

46. Synthesis of 9-(1-hydroxyallyl)-5,6,7,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **138**⁷⁴



Aldehyde **92** (89 mg, 0.50 mmol) was dissolved in dry CH_2Cl_2 (1.8 mL) and cooled down to $-20\text{ }^\circ\text{C}$. Then, vinyl magnesium bromide (1M in THF, 1 mL, 0.99 mmol) was added dropwise, the mixture was stirred 90 min at this temperature and, then, was allowed to warm to $0\text{ }^\circ\text{C}$ and stirred for 30 min. After this, the reaction was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (5 mL) and diluted with Et_2O (5 mL). Then, the aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The organic extracts were combined and dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc) to yield a mixture of two diastereoisomers (3:1) of the alcohol **138** as a pale yellow syrup (70 mg, 0.34 mmol, 68%); R_f : 0.16 (CH_2Cl_2 : MeOH , 20:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.87 (m, 2H: H_8 , $\text{H}_{2'}$); 5.29 (m, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 4.61 (d, $J_{1',2'} = 4.9\text{ Hz}$) and 4.54 (d, $J_{1',2'} = 6.0\text{ Hz}$) (total 1H: $\text{H}_{1'}$); 4.27 (m, 1H: H_{9a}); 4.03 (ddd, $J_{5,5} = 13.6\text{ Hz}$, $J_{5,6} = 8.3\text{ Hz}$, $J_{5,6} = 2.1\text{ Hz}$, 1H: H_5); 2.87 (m, 1H: H_5); 2.37 (m, 4H: H_1 , 2H_2 , H_7); 1.98 (m, 3H: H_1 , H_6 , H_7); 1.64 (m, 2H: H_6 , OH); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 174.8 (C_3); 142.8 (C_9); 139.4 and 139.3 (C_8); 126.8 and 125.5 ($\text{C}_{2'}$); 115.9 and 115.7 ($\text{C}_{3'}$); 76.7 and 75.5 ($\text{C}_{1'}$); 61.8 and 61.6 (C_{9a}); 38.9 (C_5); 31.0, 27.9, 27.8, 24.2, 22.0, 21.9 ($\text{C}_1/\text{C}_2/\text{C}_6/\text{C}_7$); IR (ATR): 3271, 2942, 2861, 1654, 1462, 1421, 993, 927, 871, 827; HRMS (ESI⁺): Calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 232.1308; Found: 232.1308. COSY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and DEPT **135** were recorded.

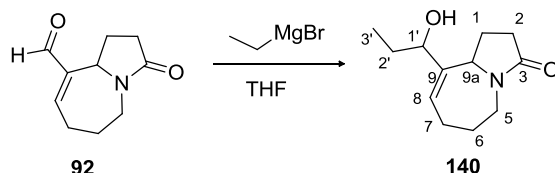
47. Synthesis of 1-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-9-yl)allyl acetate, **139**⁷³



Ac_2O (57 μL , 0.60 mmol), DMAP (3 mg, 0.02 mmol) and Et_3N (84 μL , 0.60 mmol) were successively added to a solution of alcohol **138** (50 mg, 0.24 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1.3 mL) at $0\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred for 15 min. Then, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 mL) and H_2O (1 mL). The

aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x2 mL) and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NH_4Cl solution (1 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc) to afford a diastereoisomeric mixture (3:1) of acetates **139** as a pale yellow syrup (55 mg, 0.22 mmol, 92%): R_f : 0.34 (CH_2Cl_2 :MeOH, 20:1); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3): δ 5.83 (m, 2H: H_8 , $\text{H}_{2'}$); 5.64 (d, $J_{1',2'} = 5.1$ Hz) and 5.56 (d, $J_{1',2'} = 6.1$ Hz) (total 1H: $\text{H}_{1'}$); 5.25 (m, 2H: $2\text{H}_{3'}$); 4.25 (t, $J_{9a,1} \approx J_{9a,1} = 7.6$ Hz) and 4.14 (t, $J_{9a,1} = 7.7$ Hz) (total 1H: H_{9a}); 4.02 (ddd, $J_{5,5} = 13.7$ Hz, $J_{5,6} = 8.3$ Hz, $J_{5,6} = 2.5$ Hz, 1H: H_5); 2.84 (dt, $J_{5,5} = 13.7$ Hz, $J_{5,6} = 8.7$ Hz, 1H: H_5); 2.45-2.25 (m, 4H: 2H_2 , H_1 , H_7); 2.09 (s) and 2.08 (s) (total 3H: $3\text{H}_{2''}$); 1.96 (m, 3H: H_1 , H_6 , H_7); 1.64 (m, 1H: H_6); $^{13}\text{C-NMR}$ (90.0 MHz, CDCl_3): δ 174.6 (C_3); 169.8 and 169.7 (AcO); 139.4 and 139.3 (C_9); 135.3 and 135.2 (C_8); 129.4 and 127.3 ($\text{C}_{2'}$); 117.5 and 117.1 ($\text{C}_{3'}$); 77.0 and 76.1 ($\text{C}_{1'}$); 62.1 and 61.5 (C_{9a}); 38.9 and 38.8 (C_5); 30.9 and 30.8 (C_2); 27.4 and 27.3 (C_1); 24.1 and 24.0 (C_6); 22.1 and 21.8 (C_7); 21.3 and 21.2 ($\text{C}_{2''}$); IR (ATR): 3242, 2938, 2867, 1737, 1682, 1451, 1417, 1369, 1324, 1229, 1087, 1019; HRMS (ESI+): Calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_3 + \text{Na}]^+$: 272.1257; Found: 272.1259. COSY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and DEPT 135 were recorded.

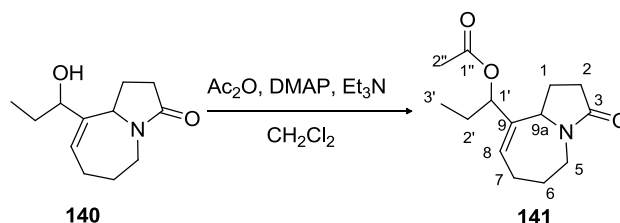
48. Synthesis of 9-(1-hydroxypropyl)-5,6,7,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **140**



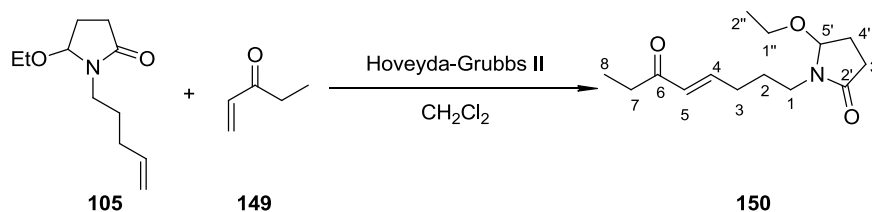
Aldehyde **92** (105 mg, 590 μmol) was dissolved in dry THF (2 mL) and cooled down to -20°C under nitrogen atmosphere. Ethyl magnesium bromide (234 μL , 700 μmol , 3M in Et_2O) was added dropwise and the resulting mixture was stirred overnight at -20°C . Then, the reaction mixture was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (2 mL) and diluted with Et_2O (5 mL). The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x5 mL). The organic fractions were combined and dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc) to yield a mixture of two diastereoisomers (4:1) of alcohol **140** as a pale yellow syrup (107 mg, 0.51 mmol, 88%): R_f : 0.22 (CH_2Cl_2 :MeOH, 20:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 5.80 (dd, $J_{8,7} = 8.7$ Hz, $J_{8,7} = 6.2$ Hz) and 5.73 (dd, $J_{8,7} = 8.8$ Hz, $J_{8,7} = 5.8$ Hz) (total 1H: H_8); 4.26 (m, 1H: H_{9a}); 4.01 (m, 2H: $\text{H}_{1'}$, H_5); 2.85 (ddd, $J_{5,5} = 13.8$ Hz, $J_{5,6} = 9.6$ Hz, $J_{5,6} = 7.9$ Hz, 1H: H_5); 2.50-1.50 (m, 10H: 2H_1 , 2H_2 , 2H_6 , 2H_7 , $2\text{H}_{2'}$); 0.94 (t, $J_{3',2'} = 7.4$ Hz, 3H:

3H_{3'}); IR (ATR): 3371, 2934, 2870, 1657, 1459, 1420, 623; HRMS (ESI⁺): Calcd for [C₁₂H₁₉NO₂+Na]⁺: 232.1308; Found: 232.1312.

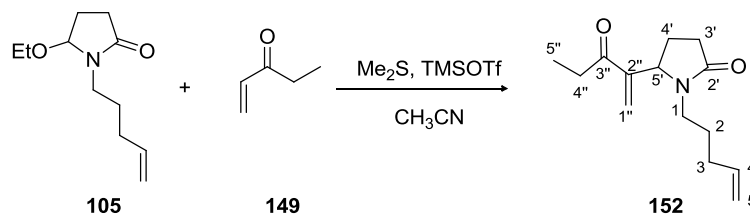
49. Synthesis of 1-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-9-yl)propyl acetate, **141**



Ac₂O (68 μ L, 0.72 mmol), DMAP (4 mg, 0.03 mmol) and Et₃N (100 μ L, 0.72 mmol) were successively added to a solution of a mixture of alcohols **140** (61 mg, 0.29 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.5 mL) at 0 °C under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred for 30 min at this temperature. Then, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO₃ solution (2 mL). The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ (3x2 mL) and the organic extracts washed with saturated aqueous NH₄Cl solution (2 mL), dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The resultant oil was purified by flash column chromatography (EtOAc) to afford a diastereoisomeric mixture (2:1) of acetates **141** as a pale yellow syrup (60 mg, 0.24 mmol, 82%): R_f: 0.36 (CH₂Cl₂:MeOH, 20:1); ¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃): δ 5.81 (m, 1H: H₈); 5.00 (m, 1H: H_{1'}); 4.23 (t, $J_{9a,1} = 7.7$ Hz) and 4.13 (t, $J_{9a,1} = 7.7$ Hz) (total 1H: H_{9a}); 4.00 (m, 1H: H₅); 2.82 (m, 1H: H₅); 2.45-2.21 (m, 2H: 2H₂); 2.29 (m, 4H: H₁, H₇, 2H₂); 2.02 (s, 3H: 3H_{2''}); 1.93 (m, 3H: H₁, H₆, H₇); 1.73 (m, 1H: H_{2'}); 1.61 (m, 2H: H₆, H_{2'}); 0.88 (t, $J_{3',2'} = 7.4$ Hz, 3H: 3H_{3'}); ¹³C-NMR (90.0 MHz, CDCl₃): δ 174.6 (C₃); 170.4 and 170.3 (CH₃CO); 140.2 and 139.7 (C₉); 128.4 and 126.5 (C₈); 78.9 and 78.8 (C_{1'}); 62.0 and 61.5 (C_{9a}); 38.8 and 38.7 (C₅); 31.0 and 30.9 (C₂); 27.8, 27.5, 27.3, 26.6, 23.9, 23.8, 21.8, 21.6 (C₁/C_{2'}/C₆/C₇); 21.4 and 21.3 (CH₃CO); 10.3 and 10.2 (C_{3'}). COSY, ¹H/¹³C correlation and DEPT 135 were recorded.

50. Synthesis of (*E*)-5-ethoxy-1-(6-oxooct-4-en-1-yl)pyrrolidin-2-one, **150**

Pent-1-en-3-one, **149**, (155 μ L, 1.57 mmol) was added to a solution of aminal **105** (103 mg, 0.52 mmol) in dry and degassed CH_2Cl_2 (1.2 mL) under nitrogen atmosphere. Then, a solution of Grubbs-Hoveyda catalyst 2nd generation (17 mg, 0.025 mmol) in dry and degassed CH_2Cl_2 (0.3 mL) was added dropwise at room temperature. The resulting green solution was stirred for 1 h at room temperature. To the then, brown-colored solution was added an additional portion of catalyst (17 mg, 0.025 mmol, 5 mol%) in dry and degassed CH_2Cl_2 (0.3 mL) and the mixture was stirred for an additional hour. After this time, TLC analysis of the reaction mixture (EtOAc) revealed the absence of the starting aminal **105**. The mixture was filtered through a silica pad, washing with EtOAc. The organic solvent was evaporated under vacuum and the remaining brown oil was purified by flash column chromatography on silica gel (hexanes:EtOAc, 1:1) to afford the ketone **150** as a pale yellow oil (100 mg, 0.39 mmol, 76%): R_f : 0.30 (EtOAc); ¹H-NMR (250 MHz, CDCl_3): δ 6.81 (dt, $J_{4,5} = 15.9$ Hz, $J_{4,3} = 6.8$ Hz, 1H: H_4); 6.13 (dt, $J_{5,4} = 15.9$ Hz, $J_{5,3} = 1.4$ Hz, 1H: H_5); 4.94 (dd, $J_{5',4'} = 6.0$ Hz, $J_{5',4'} = 1.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 3.44 (m, 3H: $2\text{H}_{1''}$, H_1); 3.18 (ddd, $J_{1,1} = 13.9$ Hz, $J_{1,2} = 7.8$ Hz, $J_{1,2} = 6.2$ Hz, 1H: H_1); 2.54 (q, $J_{7,8} = 7.3$ Hz, 2H: H_7); 2.51 (m, 1H: H_3); 2.36-1.90 (m, 5H: 2H_3 , $2\text{H}_{4'}$, $\text{H}_{3'}$); 1.72 (m, 2H: 2H_2); 1.21 (t, $J_{2'',1''} = 7.0$ Hz, 3H: $3\text{H}_{2''}$); 1.08 (t, $J_{8,7} = 7.3$ Hz, 3H: 3H_8); ¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl_3): δ 201.1 (C_6); 175.2 ($\text{C}_{2'}$); 145.6 (C_4); 130.4 (C_5); 89.4 ($\text{C}_{5'}$); 61.5 (CH_3CH_2); 40.3 (C_1); 33.5 (C_7); 29.9 (C_3); 29.1 (C_4); 26.4 (C_2); 24.9 (C_3); 15.4 (CH_3CH_2); 8.2 (C_8). COSY, ¹H/¹³C correlation and DEPT 135 were recorded.

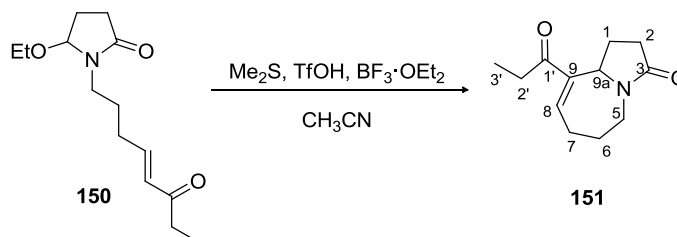
51. Synthesis of 5-(3-oxopent-1-en-2-yl)-1-(pent-4-en-1-yl)pyrrolidin-2-one, **152**

In a schlenk vessel connected to a nitrogen line, aminal **105** (580 mg, 2.94 mmol) was solved in dry acetonitrile (13 mL) and cooled down to -50 °C. At this temperature, pent-1-en-3-one, **149**, (437 μ L, 4.41 mmol), Me_2S (326 μ L, 4.41 mmol) and TMSOTf (1.32 mL, 7.32 mmol) were added and the resulting mixture was allowed to warm up to room temperature and stirred

overnight. After this time, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (8 mL). After evaporation of CH_3CN , the mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x6 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to afford lactam **152** as a yellowish syrup (610 mg, 2.59 mmol, 88%): R_f : 0.14 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3): δ 6.18 (bs, 1H: $\text{H}_{1''}$); 5.77 (ddd, $J_{4,5} = 10.2$ Hz, $J_{4,3} = 6.7$ Hz, $J_{4,5} = 3.0$ Hz, 1H: H_4); 5.65 (bs, 1H: $\text{H}_{1''}$); 4.99 (m, 2H: 2H_5); 4.69 (bd, $J_{5',4'} = 6.9$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 3.73 (dt, $J_{1,1} = 13.7$ Hz, $J_{1,2} = 7.9$ Hz, 1H: H_1); 2.77 (m, 2H: $2\text{H}_{4''}$); 2.59 (dt, $J_{1,1} = 13.7$ Hz, $J_{1,2} = 7.1$ Hz, 1H: H_1); 2.30 (m, 2H: $2\text{H}_{4'}$); 2.01 (m, 2H: $2\text{H}_{4'}$); 1.60 (m, 4H: $2\text{H}_{3'}$, 2H_2); 1.13 (t, $J_{5'',4''} = 7.3$ Hz, 3H: $3\text{H}_{5''}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3): δ 201.6 ($\text{C}_{3''}$); 175.9 (C_2'); 146.8 ($\text{C}_{2''}$); 137.7 (C_4); 123.4 ($\text{C}_{1''}$); 115.3 (C_5); 56.9 ($\text{C}_{5'}$); 40.6 (C_1); 31.5, 31.2, 29.3, 26.6, 26.2 ($\text{C}_2/\text{C}_3/\text{C}_{3'}/\text{C}_4'/\text{C}_{4''}$); 8.3 ($\text{C}_{5''}$); IR (ATR): 3368, 3076, 2974, 2936, 1671, 1457, 1416, 1373, 1097, 666, 625; HRMS (ESI+): Calcd for $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 258.1465; Found: 258.1465. COSY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and DEPT 135 were recorded.

52. Synthesis of 9-propionyl-5,6,7,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **151**

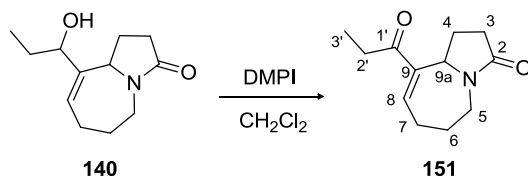
Method A)



In a schlenk vessel connected to a nitrogen line, ketone **150** (75 mg, 0.30 mmol) was solved in dry acetonitrile (2 mL) and the solution cooled down to -50 °C. At this temperature, Me_2S (66 μL , 0.89 mmol), TfOH (78 μL , 0.89 mmol) and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (113 μL , 0.89 mmol) were added and the resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. Then, the reaction was quenched with saturated aqueous NaHCO_3 solution (1 mL). After evaporation of CH_3CN , the resulting mixture was extracted with CH_2Cl_2 (3x1 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under vacuum. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc). Ketone **150** (20 mg, 0.08 mmol, 27%) was recovered and ketone **151** (6 mg, 0.03 mmol, 10%) was isolated as a yellowish syrup: R_f : 0.18 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 6.95 (dd, $J_{8,7} = 9.0$ Hz, $J_{8,7} = 5.4$ Hz, 1H: H_8); 4.68 (m, 1H: H_{9a}); 4.09 (ddd, $J_{5,5} = 14.0$ Hz, $J_{5,6} = 8.7$ Hz, $J_{5,6} = 3.3$ Hz, 1H: H_5); 2.84 (dt, $J_{5,5} = 14.0$ Hz, $J_{5,6} = 8.2$ Hz, 1H: H_5); 2.66 (m, 2H: 2H_2); 2.43 (m, 4H: H_1 , H_7 , 2H_2); 2.14 (m, 2H: H_6 , H_7); 1.70 (m, 2H: H_1 , H_6); 1.08 (t, $J_{3',2'} = 7.3$ Hz, 3H: $3\text{H}_{3'}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 201.5 ($\text{C}_{1'}$); 175.1 (C_3); 143.6 (C_9); 140.4 (C_8); 60.9 (C_{9a}); 38.7 (C_5); 30.7, 30.4 (C_2 , $\text{C}_{2'}$); 26.9 (C_1); 24.1 (C_6); 22.7 (C_7); 8.6 ($\text{C}_{3'}$); IR (ATR): 2937, 2873, 1660, 1458,

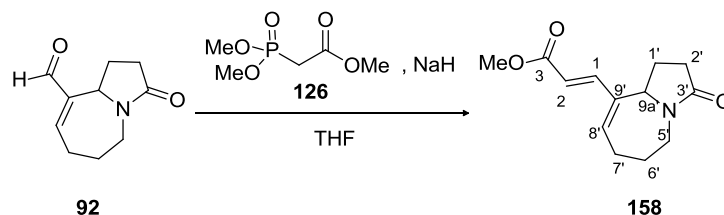
1418, 1458, 1418, 1227, 655, 628; **HRMS (ESI+)**: Calcd for $[C_{14}H_{21}NO_2+Na]^+$: 230.1151; Found: 230.1154. **COSY**, $^1H/^13C$ correlation and **DEPT 135** were recorded.

Method B)



A commercially available solution of DMPI in CH_2Cl_2 (15% wt, 885 μ L, 0.42 mmol) was added via syringe to a solution of alcohol **140** (70 mg, 0.33 mmol) in dry CH_2Cl_2 (6 mL) at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 2h at room temperature, TLC analysis (EtOAc) indicated the complete consumption of the starting material. The reaction was quenched with 3 mL of a solution prepared by addition of $Na_2S_2O_3$ (17 g) to a saturated aqueous solution of $NaHCO_3$ (90 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2x8 mL), and the combined organic extracts were dried over anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography on silica gel (EtOAc) of the resulting oil provided ketone **151** (60 mg, 0.29 mmol, 86%) as a yellow syrup.

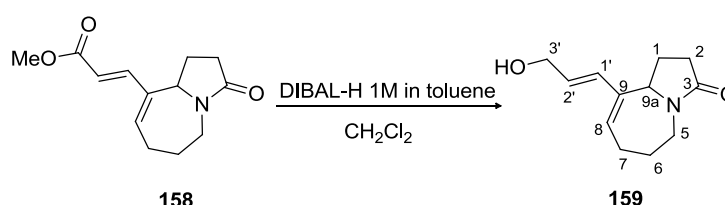
53. Synthesis of methyl (*E*)-3-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-9-yl)acrylate, **158**



In a schlenk vessel, aldehyde **92** (106 mg, 0.59 mmol) was dissolved in dry THF (5 mL) under nitrogen atmosphere and cooled down to 0 °C. Sodium hydride (60% in wt, 24 mg, 0.59 mmol) and a solution of phosphorane **126** (95 μ L, 0.59 mmol) in dry THF (4 mL) were added successively and the mixture was allowed to warm to room temperature and stirred overnight. When the reaction had finished, it was quenched with saturated aqueous NH_4Cl solution (15 mL) and diluted with Et_2O (10 mL). Then, the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3x10 mL). The organic fractions were combined, washed with 5% $NaOH$ solution (3x15 mL), dried with anhydrous $MgSO_4$ and concentrated under reduced pressure. Ester **158** was isolated (135 mg, 0.57 mmol, 98%) as a pale yellow syrup: **R_f**: 0.18 (EtOAc); 1H -NMR (250 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, $J_{1,2}$

= 16.2 Hz, 1H: H₁); 6.23 (dd, $J_{8',7'} = 9.1$ Hz, $J_{8',7} = 5.8$ Hz, 1H: H_{8'}); 5.73 (d, $J_{2,1} = 16.2$ Hz, 1H: H₂); 4.47 (m, 1H: H_{9a}); 4.11 (ddd, $J_{5',5'} = 14.0$ Hz, $J_{5',6'} = 8.9$ Hz, $J_{5',6} = 2.9$ Hz, 1H: H_{5'}); 3.75 (s, 3H: OCH₃); 2.89 (dt, $J_{5',5} = 14.0$ Hz, $J_{5',6} = 8.5$ Hz, 1H: H_{5'}); 2.43 (m, 4H: H_{1'}, H_{7'}, 2H_{2'}); 2.13 (m, 2H: H_{6'}, H_{7'}); 1.87 (m, 1H: H_{6'}); 1.71 (m, 1H: H_{1'}); **¹³C-NMR (62.5 MHz, CDCl₃)**: δ 174.7 (C_{3'}); 167.4 (C₃); 146.1 (C₁); 140.2 (C_{8'}); 139.2 (C_{9'}); 116.2 (C₂); 61.4 (C_{9a'}); 51.8 (CH₃); 38.9 (C_{5'}); 30.3 (C_{2'}); 26.4 (C_{1'}); 24.4 (C_{6'}); 23.2 (C_{7'}); **IR (ATR)**: 3368, 2929, 2856, 1662, 1623, 1435, 1420, 1266, 1195, 1163, 751; **HRMS (ESI+)**: Calcd for [C₁₃H₁₇NO₃+Na]⁺: 258.1101; Found: 258.1107. **COSY**, **¹H/¹³C** correlation and **DEPT 135** were recorded.

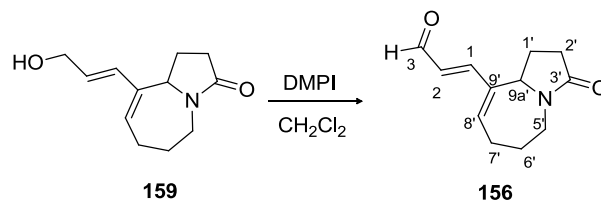
54. Synthesis of (*E*)-9-(3-hydroxyprop-1-en-1-yl)-5,6,7,9a-tetrahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one, **159**



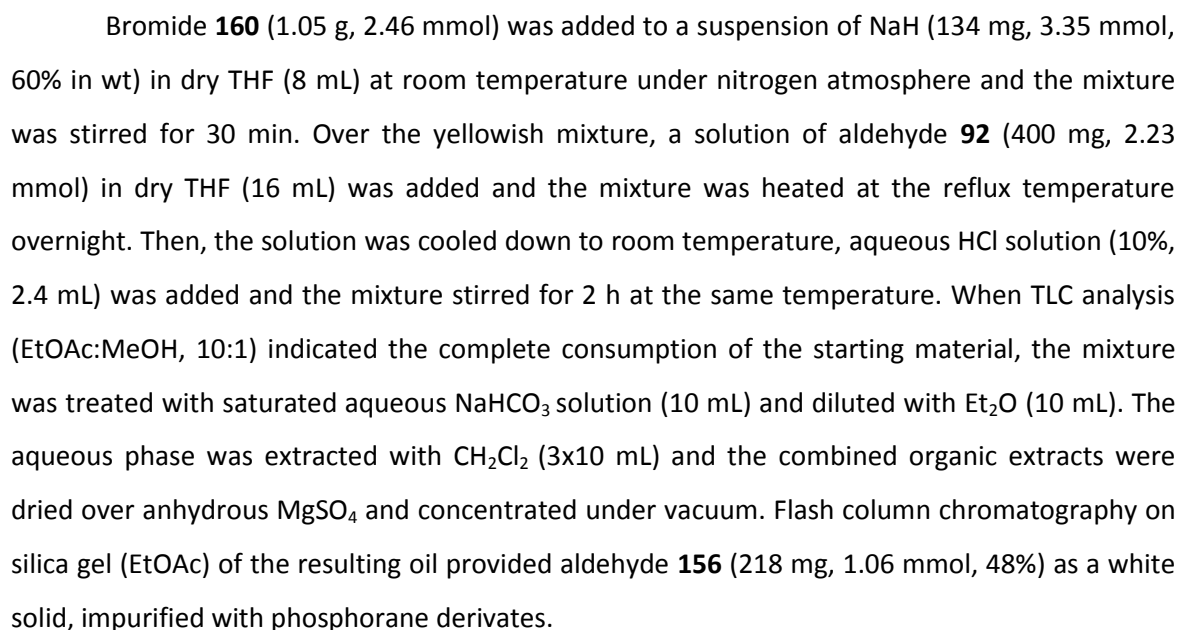
DIBAL-H (1M in toluene, 470 μ L, 0.47 mmol) was added to a solution of ester **158** (44 mg, 0.19 mmol) in dry CH₂Cl₂ (1.5 mL) at -78 °C under nitrogen atmosphere and the mixture was stirred overnight at this temperature. Then, reaction was quenched with MeOH (1 mL), followed by the addition of saturated aqueous solution of Rochelle's salt (4 mL). The resulting mixture was allowed to warm to room temperature and stirred until aluminum salts were dissolved. The layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (4x10 mL). The organic extracts were combined, dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to furnish **159** (14.5 mg, 0.70 mmol, 37 %) as a yellowish syrup: **R_f**: 0.14 (EtOAc:MeOH, 9:1); **¹H-NMR (360 MHz, CDCl₃)**: δ 6.12 (d, $J_{1',2'} = 16.1$ Hz, 1H: H_{1'}); 5.81 (dd, $J_{8,7} = 9.1$ Hz, $J_{8,7} = 5.7$ Hz, 1H: H₈); 5.65 (dt, $J_{2',1'} = 16.1$ Hz, $J_{2',3'} = 5.8$ Hz, 1H: H_{2'}); 4.47 (m, 1H: H_{9a}); 4.19 (bd, $J_{3',2'} = 5.5$ Hz, 2H: 2H_{3'}); 4.05 (ddd, $J_{5,5} = 13.8$ Hz, $J_{5,6} = 8.9$ Hz, $J_{5,6} = 2.3$ Hz, 1H: H₅); 2.88 (dt, $J_{5,5} = 13.8$ Hz, $J_{5,6} = 8.5$ Hz, 1H: H₅); 2.49-2.24 (m, 4H: H₁, H₇, 2H₂); 2.14-1.82 (m, 3H: H₁, H₆, H₇); 1.67 (m, 1H: H₆); **¹³C-NMR (90 MHz, CDCl₃)**: δ 174.9 (C₃); 139.4 (C₉); 132.7 (C_{1'}); 131.0 (C₈); 126.5 (C_{2'}); 63.7 (C_{3'}); 62.0 (C_{9a}); 38.9 (C₅); 30.5 (C₂); 26.6 (C₁); 24.7 (C₆); 22.4 (C₇); **IR (ATR)**: 3368, 2929, 2856, 1662, 1623, 1435, 1420, 1266, 1195, 1163, 751; **COSY**, **¹H/¹³C** correlation and **DEPT 135** were recorded.

55. Synthesis of (E)-3-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-9-yl)acrylaldehyde, **156**

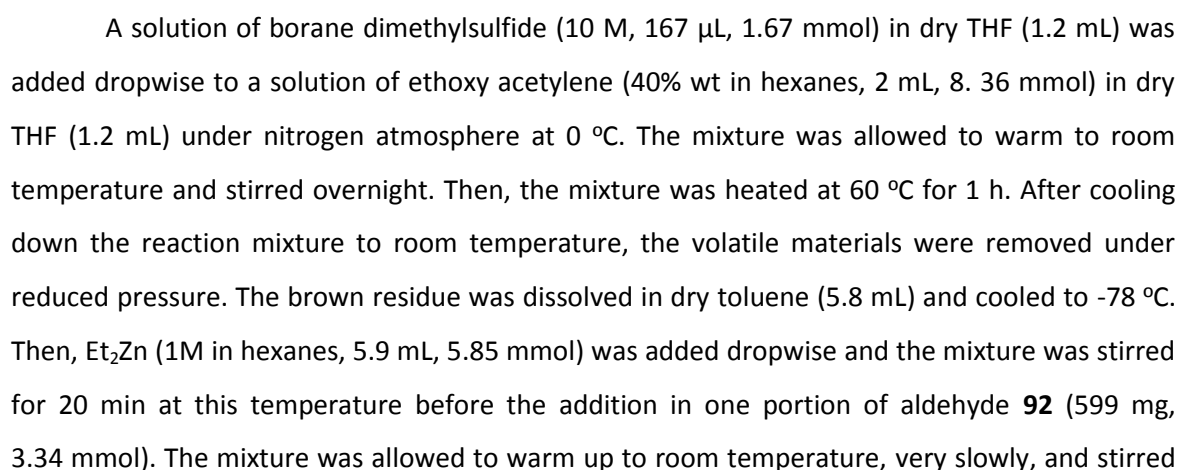
Method A)



A commercially available solution of the Dess-Martin periodinane in CH_2Cl_2 (15% wt, 250 μL , 0.12 mmol) was added via syringe to a solution of alcohol **159** (20 mg, 0.10 mmol) in dry CH_2Cl_2 (1 mL), at room temperature under nitrogen atmosphere. After stirring for 1h at room temperature, TLC analysis (EtOAc:MeOH, 10:1) indicated the complete consumption of the starting material. The reaction was quenched with 500 μL of a solution prepared by addition of $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (17 g) to a saturated aqueous solution of NaHCO_3 (90 mL) and the mixture was stirred for 15 min. The aqueous phase was extracted with dichloromethane (2x2 mL), and the combined organic extracts were dried over anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. Flash column chromatography on silica gel (EtOAc) of the resulting oil provided aldehyde **156** (15.4 mg, 0.08 mmol, 78%) as a white solid: R_f : 0.34 (EtOAc:MeOH, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.48 (d, $J_{3,2} = 7.6$ Hz, 1H: H_3); 6.96 (d, $J_{1,2} = 16.2$ Hz, 1H: H_1); 6.33 (dd, $J_{8',7'} = 9.2$ Hz, $J_{8',7} = 5.6$ Hz, 1H: $\text{H}_{8'}$); 5.98 (dd, $J_{2,1} = 16.2$ Hz, $J_{2,1} = 7.6$ Hz, 1H: H_2); 4.46 (t, $J_{9a,1} = 6.8$ Hz, 1H: H_{9a}); 4.08 (ddd, $J_{5',5'} = 14.0$ Hz, $J_{5',6'} = 8.9$ Hz, $J_{5',6'} = 3.0$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 2.88 (dt, $J_{5',5'} = 14.0$ Hz, $J_{5',6'} = 8.4$ Hz, 1H: $\text{H}_{5'}$); 2.41 (m, 4H: $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{7'}$, 2 $\text{H}_{2'}$); 2.13 (m, 2H: $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{7'}$); 1.84 (m, 1H: $\text{H}_{6'}$); 1.72 (m, 1H: $\text{H}_{1'}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 193.6 (C_3); 174.5 ($\text{C}_{3'}$); 153.6 (C_1); 142.3 ($\text{C}_{8'}$); 139.6 ($\text{C}_{9'}$); 127.1 (C_2); 61.1 ($\text{C}_{9a'}$); 38.6 ($\text{C}_{5'}$); 30.0 ($\text{C}_{2'}$); 26.1 ($\text{C}_{1'}$); 24.1 ($\text{C}_{6'}$); 23.2 ($\text{C}_{7'}$); IR (ATR): 2949, 2927, 2866, 1667, 1621, 1454, 1425, 1413, 1131, 982, 822; HRMS (ESI+): Calcd for $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_2 + \text{Na}]^+$: 228.0995; Found: 228.0989. COSY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and DEPT 135 were recorded.



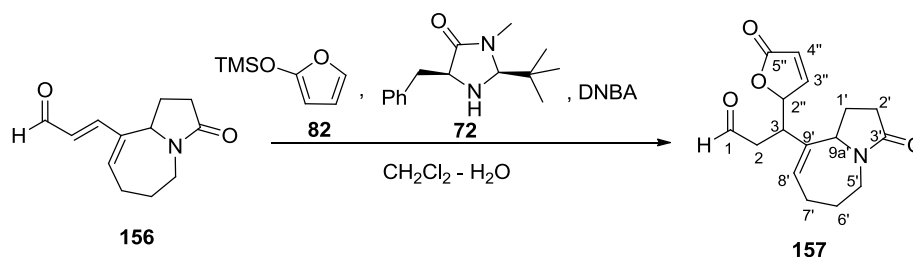
Method C)⁷⁸



overnight. After the aldehyde had been consumed, the reaction mixture was cooled to 0 °C, diluted with Et₂O (6 mL) and carefully treated with brine (6 mL). Then, the mixture was vigorously stirred for 5 min before the addition dropwise of 2M HCl until pH lower than 4. The mixture was stirred for another 10 min controlling their evolution by TLC (Alumina, EtOAc). Then, the aqueous layer was extracted with Et₂O (3x20 mL) and the combined organic extracts were washed with saturated aqueous NaHCO₃ solution (20 mL), dried with anhydrous MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on neutral alumina (EtOAc) to furnish **156** (483 mg, 2.35 mmol, 70%) as a white solid.

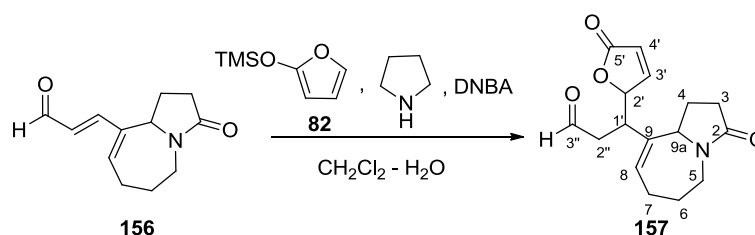
56. Synthesis of 3-(3-oxo-2,3,5,6,7,9a-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-9-yl)-3-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)propanal, 157

Method A)



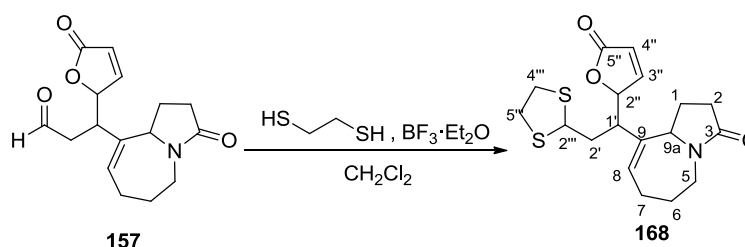
Aldehyde **156** (20 mg, 0.10 mmol) and H₂O (2 µL, 0.10 mmol) were added to a solution of MacMillan catalyst **72** (5 mg, 0.02 mmol) and DNBA (4 mg, 0.02 mmol) in CH₂Cl₂ (0.6 mL) at -70 °C. The mixture was stirred for 5 min before the addition of furane **82** (20 µL, 0.12 mmol) and then, overnight at -70 °C. After this time, an additional portion of furane **82** (16 µL, 0.10 mmol) was added and the mixture was warmed gradually, during 48 h, to room temperature. When TLC analysis (EtOAc:MeOH, 10:1) showed the total consumption of furane **82**, the mixture was quenched with silica, filtrated and the silica washed with CH₂Cl₂ (2 mL). The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc:MeOH, 10:1) to recover aldehyde **156** (2 mg, 0.01 mmol, 10%) and furnish a diastereoisomeric mixture (2.5:1:2) of aldehydes **157** (5 mg, 0.02 mmol, 18%) as a yellowish syrup

Method B)



A solution of aldehyde **156** (80 mg, 390 μmol) in CH_2Cl_2 (400 μL) was added to a solution of pyrrolidine (6.5 μL , 78 μmol), DNBA (16.5 mg, 78 μmol) and H_2O (14 μL , 780 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) at -20°C . The mixture was stirred for 5 min before the addition of furane **82** (100 μL , 585 μmol) and then, overnight at -20°C . After this time, the temperature was warmed gradually, during 24 h, to room temperature. When TLC analysis (EtOAc:MeOH, 10:1) showed the total consumption of furane **82**, the solution was directly submitted to flash column chromatography on silica gel (from EtOAc to EtOAc:MeOH, 10:1) to recover aldehyde **156** (18.7 mg, 91 μmol , 23%) and furnish a diastereoisomeric mixture of **157** (79 mg, 273 μmol , 70%) as a yellowish syrup: R_f : 0.34 (EtOAc:MeOH, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (360 MHz, CDCl_3) major isomer: δ 9.75 (m, 1H: H_{11}), 7.46 (m, 1H: $\text{H}_{3''}$), 6.23 (m, 1H: $\text{H}_{4''}$), 5.77 (m, 1H: $\text{H}_{8'}$), 5.10 (m, 1H: $\text{H}_{2''}$), 4.32 (m, 1H: $\text{H}_{9a'}$), 4.04 (m, 1H: $\text{H}_{5'}$), 2.89 (m, 4H: H_3 , $\text{H}_{5'}$, 2 H_2), 2.37 (m, 4H: $\text{H}_{1'}$, $\text{H}_{7'}$, 2 H_2), 1.97 (m, 2H: $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{7'}$), 1.66 (m, 2H: $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{1'}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): δ 199.1-198.7 (C_1), 174.4 ($\text{C}_{3'}$), 171.9 ($\text{C}_{5''}$), 154.1-153.6 ($\text{C}_{3''}$), 139.0 ($\text{C}_{9'}$), 128.3-127.8 ($\text{C}_{8'}$), 123.3-123.0 ($\text{C}_{4''}$), 84.4-83.5 ($\text{C}_{2''}$), 65.2-64.6 ($\text{C}_{9a'}$), 44.8-43.5 (C_2), 40.0-38.1 ($\text{C}_3/\text{C}_{5'}$), 30.6-21.7 ($\text{C}_{1'}/\text{C}_{2'}/\text{C}_{6'}/\text{C}_{7'}$); IR (ATR): ν 3349, 2920, 2851, 2362, 1742, 1656, 1459, 1263, 1162, 1097, 1034, 820; HRMS (ESI+): Calcd for $[\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_4+\text{Na}]^+$: 312.1206; Found: 312.1199. COSY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and DEPT 135 were recorded.

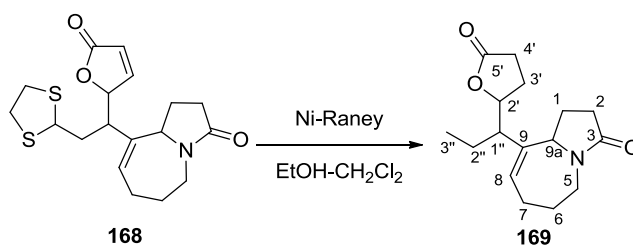
57. Synthesis of 9-[2-(1,3-dithiolan-2-yl)-1-(5-oxo-2,5-dihydrofuran-2-yl)ethyl]-5,6,7,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **168**^{17c}



1,2-Ethanedithiol (38 μL , 455 μmol) and $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ (58 μL , 455 μmol) were added to a solution of aldehyde **157** (110 mg, 380 μmol) in dry CH_2Cl_2 (5.5 mL) at -15°C and the mixture was stirred for 1 h. When TLC analysis (EtOAc:MeOH, 10:1) showed the total consumption of the aldehyde, the mixture was treated with H_2O (8 mL) and warmed to room temperature. The

aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3x12 mL). And the combined organic extracts were washed with brine (12 mL), dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to yield a diastereoisomeric mixture of **168** (78 mg, 213 μmol , 56%) as a yellowish syrup: R_f : 0.36 (EtOAc:MeOH, 10:1); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) major isomer: δ 7.48 (dd, $J_{3'',4''} = 5.7$ Hz, $J_{3'',2''} = 1.3$ Hz 1H: $\text{H}_{3''}$), 6.20 (dd, $J_{4'',3''} = 5.6$ Hz, $J_{4'',2''} = 2.2$ Hz 1H: $\text{H}_{4''}$), 5.74 (dt, $J_{8,7} = 12.1$ Hz, $J_{8,7} = 4.5$ Hz, 1H: H_8), 5.01 (dd, $J_{2'',2'} = 6.2$ Hz, $J_{2'',3''} = 1.6$ Hz 1H: $\text{H}_{2''}$), 4.47 (m, 1H: H_{9a}), 4.10 (m, 2H: H_5 , $\text{H}_{2''}$), 3.24 (s, 4H: $2\text{H}_{4''}$, $2\text{H}_{5''}$), 2.92 (m, 1H: H_5), 2.36 (m, 6H: 2H_2 , H_7 , 2H_2 , H_1), 1.98 (m, 4H: H_6 , 2H_1 , H_7), 1.65 (m, 1H: H_6); $^{13}\text{C-NMR}$ (62.5 MHz, CDCl_3) major isomer: δ 174.3, 172.2 ($\text{C}_3/\text{C}_{5''}$), 154.4 ($\text{C}_{3'}$), 138.3 (C_9), 128.6 (C_8), 123.2 ($\text{C}_{4''}$), 85.0 ($\text{C}_{2''}$), 65.3 ($\text{C}_{2''}$), 50.7 (C_{9a}), 47.2 ($\text{C}_{1'}$), 41.5 (C_1), 38.9, 38.8, 38.7 ($\text{C}_5/\text{C}_{4''}/\text{C}_{5''}$), 30.9 (C_2), 27.5 ($\text{C}_{2'}$), 24.1 ($\text{C}_{1'}$), 22.1 ($\text{C}_{1'}$); IR (ATR): ν 3426, 2926, 2360, 1748, 1668, 1418, 1366, 1323, 1264, 1162, 1098, 1035, 895, 820; HRMS (ESI+): Calcd for $[\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{NO}_3\text{S}_2+\text{Na}]^+$: 388.1012; Found: 388.1006. COSY, $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ correlation and DEPT 135 were recorded.

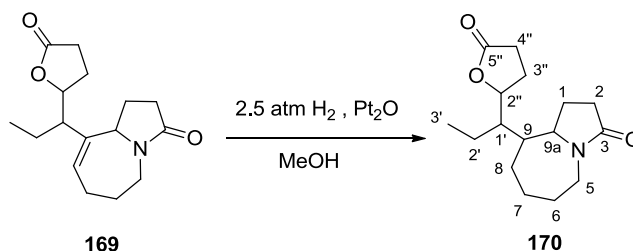
58. Synthesis of 9-[1-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)propyl]-5,6,7,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **169**^{81f}



A commercial suspension of Raney nickel in anhydrous EtOH (activated catalyst 50% slurry in water, 3.9 mL), was thoroughly washed with anhydrous EtOH and then a solution of dithiane **168** (14 mg, 38 μmol) in dry CH_2Cl_2 (700 μL) was added. The mixture was heated to 40° C while stirring for 90 min. When the TLC analysis (EtOAc:MeOH, 10:1) showed the total consumption of the starting dithiane, the mixture was warmed to room temperature and then filtered through a short pad of Celite and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to yield a diastereoisomeric mixture (5:2) of **169** (7 mg, 25 μmol , 66%) as a yellowish syrup: R_f : 0.34 (EtOAc:MeOH, 9:1); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5.66 (dd, $J_{8,7} = 8.9$ Hz, $J_{8,7} = 5.9$ Hz) and 5.60 (dd, $J_{8,7} = 8.9$ Hz, $J_{8,7} = 6.0$ Hz) (total 1H: H_8), 4.47 (m, 1H: $\text{H}_{2'}$), 4.10 (m, 2H: H_5 , H_{9a}), 3.01 (dt, $J_{5,5} = 13.6$ Hz, $J_{5,6} = 8.8$ Hz, 1H: H_5), 2.89 (m, 1H: $\text{H}_{1''}$), 2.56 (td, $J_{2,2} = 10.2$ Hz, $J_{2,1} = 6.5$ Hz, 2H: 2H_2), 1.90 (m, 12H: 2H_1 , 2H_6 , 2H_7 , 2H_3 , 2H_4 , $2\text{H}_{2''}$), 0.94 (m, 3H: $3\text{H}_{3''}$); $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) major isomer:

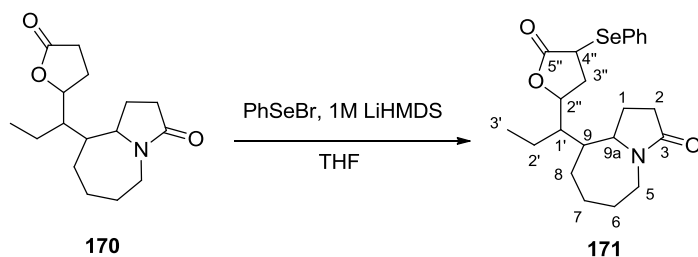
δ 176.6, 174.5 ($C_3/C_{5''}$), 140.4, 126.3 (C_8/C_9), 82.7 ($C_{2'}$), 65.0 (C_{9a}), 51.6 ($C_{1''}$), 38.9 (C_5), 30.9, 29.2, 27.5, 27.0, 24.3, 24.1, 21.9 ($C_1/C_2/C_6/C_7/C_3'/C_4'/C_{2''}$), 11.7 ($C_{3''}$); **IR (ATR)**: ν 3404, 2933, 2873, 2363, 1769, 1663, 1462, 1423, 1187, 634; **HRMS (ESI+)**: Calcd for $[C_{16}H_{23}NO_3+Na]^+$: 300.1570; Found : 300.1574.

59. Synthesis of 9-[1-(5-oxotetrahydrofuran-2-yl)propyl]hexahydro-1*H*-pyrrolo[1,2-*a*]azepin-3(2*H*)-one, **170**



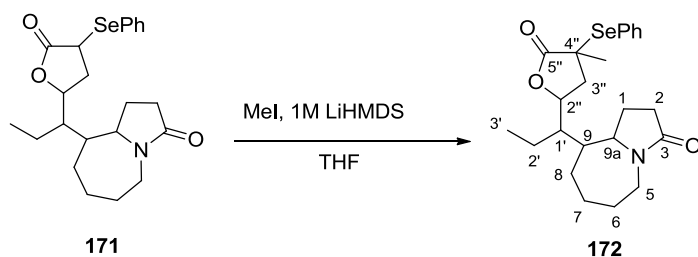
PtO₂ (10 mg, 44 μ mol) was added to a solution of **169** (10 mg, 36 μ mol) in MeOH (600 μ L) and the suspension was stirred under 2.5 atm H₂ in a “Parr vessel” for 36 h. Then the catalyst was filtered off with a Celite pad and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to yield a diastereoisomeric mixture of **170** (10 mg, 36 μ mol, quantitative yield) as a yellowish syrup; **R_f**: 0.30 (EtOAc:MeOH, 9:1); **¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)** major and minor isomers: δ 4.65 (m, 1H: $H_{2''}$), 4.48 (m, 1H: $H_{2''}$), 4.05 (b d, $J_{5,5} = 13.8$ Hz 1H: H_5), 3.91 (dt, $J_{9a,9} = 17.9$ Hz, $J_{9a,1} = 5.3$ Hz, 1H: H_{9a}), 3.85 (m, 1H: H_5), 3.52 (ddd, $J_{9a,1} = 13.1$ Hz, $J_{9a,9} = 11.1$ Hz, $J_{9a,1} = 6.5$ Hz, 1H: H_{9a}), 3.04 (m, 1H: H_5), 2.66 (td, $J_{5,5} = 12.6$ Hz, $J_{5,6} = 4.9$ Hz, 1H: H_5), 2.59 (m, 2H: $2H_{4''}$), 2.32 (m, 4H: $2H_2$, H_9 , $H_{3''}$), 2.13-1.15 (m, 12H: $2H_1$, $2H_6$, $2H_7$, $2H_8$, $2H_{2'}$, $H_{1'}$, $H_{3''}$), 1.03 (m, 3H: $3H_{3''}$); **¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃)** major isomer: δ 176.6 ($C_{5''}$), 174.3 (C_3), 82.1 ($C_{2''}$), 60.4 (C_{9a}), 47.2 ($C_{1'}$), 42.7 (C_9), 40.4 (C_5), 65.3 ($C_{2''}$), 50.7 (C_{9a}), 47.2 ($C_{1'}$), 42.7 (C_9), 40.4 (C_5), 31.0, 29.7, 29.2, 29.1, 27.4, 25.4, 23.1 ($C_1/C_2/C_6/C_7/C_8/C_{3''}/C_{4''}$), 21.0 ($C_{2'}$), 13.8 ($C_{3'}$); **IR (ATR)**: ν 3366, 2926, 2855, 1770, 1658, 1462, 758, 634; **HRMS (ESI+)**: Calcd for $[C_{16}H_{25}NO_3+Na]^+$: 302.1727; Found: 302.1734. **COSY**, **¹H/¹³C** correlation and **DEPT 135** were recorded.

60. Synthesis of 9-{1-[5-oxo-4-(phenylselenenyl)tetrahydrofuran-2-yl]propyl}-5,6,7,9a-tetrahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **171**



LiHMDS (1M in THF, 36 μ L, 36 μ mol) was added dropwise to a solution of **170** (10 mg, 36 μ mol) in anhydrous THF (200 μ L) at -78°C and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. After this time, a solution of PhSeBr (9.3 mg, 39 μ mol) in anhydrous THF (90 μ L) was added at -78°C and the mixture was stirred for 30 min at this temperature. When the TLC analysis (EtOAc) showed the total consumption of **170**, the reaction was quenched with a saturated aqueous NH_4Cl solution (0.5 mL) and the mixture was warmed to room temperature. The aqueous layer was extracted with Et_2O (3x1 mL). The combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to yield a diastereoisomeric mixture of **171** (11.3 mg, 26 μ mol, 72%) as a yellowish syrup: R_f : 0.24 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) significant signals: From 7.80 to 7.35 ppm, new phenyl; from 4.48 to 3.63 ppm, $\text{H}_{2''}$, H_5 and H_{9a} ; at 2.62, H_5 and from 1.03 to 0.88 ppm, $3\text{H}_{3'}$ (see page 322 of spectrum section).

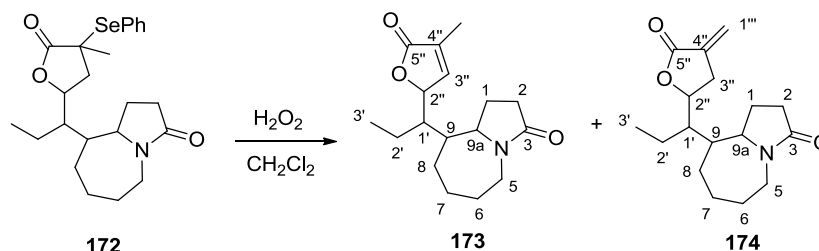
61. Synthesis of 9-{1-[4-methyl-5-oxo-4-(phenylselenenyl)tetrahydrofuran-2-yl]propyl}-hexahydro-1H-pyrrolo[1,2-a]azepin-3(2H)-one, **172**



LiHMDS (1M in THF 26 μ L, 26 μ mol) was added dropwise to a solution of **171** (11 mg, 26 μ mol) in anhydrous THF (400 μ L) at -78°C and the mixture was stirred at this temperature for 1 h. After this time, MeI (2 μ L, 30 μ mol) was added at -78°C , the mixture was warmed to 0°C and stirred overnight at this temperature. When the TLC analysis (EtOAc) showed the total consumption of **171**, the mixture was treated with a saturated aqueous NH_4Cl solution (100 μ L) and then extracted with Et_2O (3x200 μ L). The combined organic extracts were dried with

anhydrous MgSO_4 and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to yield a diastereoisomeric mixture of **172** (3 mg, 7 μmol , 26%) as a yellowish syrup: R_f : 0.34 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (250 MHz, CDCl_3) significant signals: From 7.80 to 7.30 ppm, phenyl; from 4.58 to 3.58 ppm, $\text{H}_{2''}$, H_5 and H_{9a} ; at 2.58, H_5 ; at 1.69, broad singlet of CH_3 and from 1.06 to 0.79 ppm, $3\text{H}_{3'}$ (see page 323 of spectrum section).

62. Oxidation of 172



H_2O_2 (30% in wt, 4 μL , 36 μmol) was added to a solution of **172** (3 mg, 7 μmol) in anhydrous CH_2Cl_2 (70 μL) at $-10\text{ }^\circ\text{C}$ and the mixture was stirred at this temperature for 40 min. After this time, H_2O (50 μL) was added and the mixture was warmed to room temperature. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (2x50 μL) and the combined organic extracts were dried and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by flash column chromatography on silica gel (EtOAc) to yield a mixture of **173** and **174** (1.1 mg, 3.8 μmol , 56%) as a yellowish syrup: R_f : 0.16 (EtOAc); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) of **173**, significant signals: From 7.15 to 7.13 ppm, $\text{H}_{3''}$, from 5.07 to 5.03 ppm, $\text{H}_{2''}$, from 4.10 to 4.01 ppm, H_{9a} ; from 3.89 to 3.82 ppm, H_5 ; from 2.68 to 2.60 ppm, H_5 ; at 2.07, singlet of CH_3 and from 1.03 to 0.96 ppm, $3\text{H}_{3'}$ (see page 319 of spectrum section); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) of **174**, significant signals: From 6.22 to 6.19 ppm, $\text{H}_{2''''}$ and from 5.22 to 5.18 ppm, $\text{H}_{2''''}$ (see page 323 of spectrum section); HRMS (ESI $^+$): Calcd for $[\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{NO}_3+\text{Na}]^+$: 314.1727; Found: 314.1731.

